

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

**Soutenu publiquement le 2 juin 2017  
Par Mme Delalande Adeline**

---

**La vaginose bactérienne : facteurs de risques endogènes/exogènes et  
infection au papilloma virus associée**

---

**Membres du jury :**

**Président, directeur de thèse :**

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

**Assesseur :**

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

**Membres extérieurs :**

Madame Carton Aurélie, Pharmacien d'officine - Harnes

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

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***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

---

Au terme de ce travail, c'est avec émotion que je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse et donc à l'aboutissement de nombreuses années d'études ou plutôt devrais-je dire au commencement de ma vie professionnelle.

En premier lieu, je remercie très chaleureusement ma directrice de thèse, Madame Christel Neut, qui m'a fait l'honneur d'accepter de prendre la direction de cette thèse, transformant ainsi les difficultés rencontrées à trouver et à élaborer un sujet digne d'intérêt en une expérience enrichissante. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié ses conseils, ainsi que ses connaissances et son savoir qu'elle m'a transmis au cours de mes études et durant ma thèse. Je lui suis reconnaissante pour toutes les heures qu'elle a consacré à lire mon travail. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à sa grande disponibilité, son tact et son intérêt. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

J'exprime également tous mes remerciements à Madame Annie Standaert, Madame Aurélie Carton et Monsieur Gilles Brami, pour avoir accepté sans hésitation et me faire l'immense honneur de participer à mon jury de soutenance.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

Je souhaite remercier tout particulièrement mes parents, pour m'avoir permis de mener à bien mes études, pour avoir toujours été à mes côtés en m'encourageant et m'aidant quels que soient mes choix tout au long de mon parcours universitaire, pour l'écoute et le soutien que j'ai toujours trouvés et que je trouve encore auprès de vous. Je vous dédie cette thèse à 200%. Trouvez, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de vos efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude. Votre intelligence, votre confiance, votre tendresse, et votre amour me portent et me guident tous les jours. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je souhaite également exprimer ma sincère gratitude à ma sœur Deborah et mon frère Quentin qui ont eu le droit et le privilège (*? ou pas...*) de me supporter pendant plus de vingt ans. C'est dans le même cocon que nous avons grandi, notre enfance a passé bien vite. Parfois la vie nous éloigne mais jamais nos cœurs ne se perdent car l'instant des prochaines retrouvailles pour se ressourcer en famille n'est jamais très loin. Vous serez toujours dans mon cœur quoi qu'il advienne.

Merci à mon filleul, mon adorable JoJo, qui depuis presque un an, grâce à ses beaux yeux et sa petite frimousse adorable, m'aide à retrouver le sourire même dans les moments difficiles.

J'ai une pensée toute particulière pour ma petite mamie, Yolande, décédée il y a peu de temps, qui m'a soutenu avec amour depuis ma naissance jusqu'au bout de ses forces et qui m'a fait grandir tout au long de ces belles années à ses côtés. Je sais que tu aimerais lire ma thèse et être présente à ma soutenance, je sais que tu serais contente pour moi, et fière. J'aurais tellement aimé fêter cet accomplissement avec toi et vivre avec toi toute ces prochaines étapes que je ne devine pas encore...

Une pensée à mon papily, Serge, qui m'a aidé à faire un bon bout de chemin avec lui, qui m'a conseillé et m'a montré l'exemple. C'est un peu grâce à lui que j'ai fait le

choix d'être une pharmacienne d'officine, et pour cela je l'en remercie. J'aime à penser, qu'il aurait été fier de la pharmacienne que je suis devenue et du fait que je puisse, un jour peut être, reprendre l'entreprise de son fils. Merci papily de m'avoir dit que j'avais le caractère pour le faire.

Une pensée à mes grands-parents Solange et Paul pour tout ce qu'ils m'ont transmis, que ce soit de leur vivant pour Paul ou au travers de leur fille et également en moi pour Solange, car les gènes ne trompent personne...

J'espère sincèrement que mes 4 grands parents sont tous fiers de moi, là où ils sont...

Je ne saurai passer sous silence l'apport inestimable des autres membres de ma famille qui m'ont soutenu, de près ou de loin durant mes études. Merci à mes tantes (Babette, Cathy, Dominique, Frédérique, ma marraine Patricia), mes oncles (Frédéric, Frédérick, mon parrain Gui), mes cousines (Céline, Claire, Emily, Hélène, Isabelle), et mes cousins (Cédric, Guillaume, Loïc, Pierre). Merci pour votre loyauté, votre générosité et tout le bien que vous me reflétez souvent.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études de pharmacie. Merci entre autre à Anaïs, Aurélie, Caroline, Eloïse, Hélène, Julie, Julien, Justine, Meryl, et Oriane qui m'ont permis de m'échapper de temps en temps de la routine des cours grâce à de bonnes parties de rigolades pendant les pauses du midi et les interours, et également permis de partager des moments de doute et de stress durant les examens.

Je tiens également à souligner le soutien amical et chaleureux de mes copines et copains de tous les jours qui m'ont soutenue durant mon parcours. Je m'abstiens de les nommer car ils vont de la maternelle jusqu'aux études de pharmacie en passant par la licence de chimie, et même si pour la plupart nous avons perdu le contact, ils m'ont aidé, à leur manière, à forger mon caractère et finalement à arriver là où j'en suis. Je nommerai tout de même mon amie, Justine, que je remercie spécialement pour ses conseils et son appui. Même si on ne se voit pas souvent, lorsqu'on se retrouve, c'est comme si on ne s'était jamais vraiment quitté.

J'ai une pensée également pour mes petites bêtes à poils, Akya et Punky, fidèles jusqu'à la fin de leur vie. Ils ont toujours senti quand ça n'allait pas et toujours su quoi faire quand j'en avais besoin. Ils resteront à jamais d'agréables souvenirs qui réchauffent mon cœur.

Mes derniers remerciements et non les moindres, s'adressent à mon compagnon de vie, qui, pour mon plus grand bonheur partage ma vie, me supporte, m'écoute, me pousse, me soutient et m'encourage, à sa manière, depuis plus de 9 ans. Notre couple a grandi en même temps que mon projet professionnel, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second. Tu as su, tout au long de mes études et de cette thèse, réfréner mes "ras le bol" et m'encourager dans ma voie. Je te remercie pour ton enthousiasme contagieux à l'égard de ma thèse comme de la vie en général. Tu es la clef de ma réussite, sans toi à mes côtés, cette réalisation n'aurait pas la même saveur. Dans tout ce que j'ai pu souffrir et obtenir, tu as été l'autre moi. Tu as été au-delà de toutes mes attentes, un soutien (pendant mes périodes de doutes), un apaisement (pendant les moments difficiles), un défoulement (peut-être un peu trop souvent), une énergie positive (pour le présent et l'avenir), du rire et du réconfort. Très humblement, je te remercie infiniment pour ta patience en toutes circonstances. Merci mon amour, d'être là jour après jour.

Pour finir, je remercie tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront car j'en oublie certainement et je m'en excuse. Merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable et à tous ceux et celles qui me connaissent et qui me permettent de me sentir exister...

## TABLES DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	13
LISTE DES FIGURES .....	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION .....	17
I. RAPPELS / GENERALITES.....	18
A. La flore vaginale normale .....	18
1. Anatomie de l'appareil génital féminin.....	18
2. L'évolution de la flore vaginale au cours de la vie .....	22
3. Les défenses non immunes du tractus génital féminin.....	22
4. L'immunité innée et acquise du tractus génital féminin .....	29
B. La vaginose .....	33
1. Définition .....	33
2. Historique .....	33
3. Épidémiologie.....	34
4. Présentation de la flore anaérobie de la vaginose.....	34
5. Diagnostic.....	36
6. Complications.....	40
7. Traitements .....	42
II. FACTEURS DE RISQUE ENDOGENES DE LA VAGINOSE .....	54
A. Renouvellement mensuel de la flore vaginale .....	54
1. Le cycle menstruel.....	54
2. Changements des communautés bactériennes au cours du cycle menstruel et entre les cycles menstruels.....	56
3. Changement de la composition du mucus et du pH vaginal au cours du cycle menstruel .....	60
B. Sécrétions hormonales.....	60
1. Patiente sous oestro-progestatif (pilule, injectable, anneau, stérilet).....	60
2. Pendant la ménopause.....	65
3. Lors des menstruations .....	69
4. Pendant la grossesse .....	73
C. Muqueuses vaginales inachevées et incomplètes chez les adolescentes...	74
D. Origine ethnique .....	75
1. Risque relatif de la vaginose selon la race .....	75
2. Hypothèses établies pour le risque accru de vaginose chez les femmes d'origine afro-américaine.....	76
E. Autres .....	84
1. Le stress.....	84

2.	L'obésité .....	86
3.	Le diabète.....	87
4.	Polymorphisme génétique .....	88
III.	FACTEURS DE RISQUE EXOGENES DE LA VAGINOSE .....	90
A.	Hygiène .....	90
1.	Hygiène quotidienne normale .....	91
2.	La douche vaginale .....	96
B.	Les rapports sexuels .....	100
1.	La vaginose : maladie sexuellement transmissible ?.....	100
2.	Nombre de rapports.....	102
3.	Nombre de partenaires.....	107
4.	Nouveau partenaire sexuel.....	107
5.	L'âge des 1 <sup>er</sup> rapports.....	108
6.	Les actes sexuels non coïtaux .....	110
7.	Utilisation du préservatif .....	111
8.	Le portage de <i>G. vaginalis</i> chez l'homme.....	114
9.	Relation homosexuelle .....	119
C.	Médicaments et dispositifs médicaux .....	122
1.	Antibiotiques.....	122
2.	Médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, anticancéreux...) .....	122
3.	Spermicides.....	122
4.	Lubrifiants vaginaux.....	125
5.	DIU non hormonal .....	125
6.	Antiseptiques .....	126
7.	Ovule .....	127
8.	Radiothérapie .....	127
9.	Interventions chirurgicales.....	128
D.	Education .....	129
E.	Niveau socio-économique .....	129
F.	Alimentation et hygiène de vie .....	130
1.	Index glycémique, alimentation riche en graisse, en vitamines... ..	130
2.	Consommation d'alcool .....	131
3.	Consommation de tabac.....	132
IV.	COMBINAISONS DES DIFFERENTS FACTEURS ENDOGENES / EXOGENES .....	132
A.	Douche vaginale et début des menstruations.....	132
B.	Menstruations et rapports sexuels.....	133
C.	Préservatif et comportements à risque .....	133

V. INFECTIONS SEXUELLEMENTS TRANSMISSIBLES ASSOCIEES A LA VAGINOSE : EXEMPLE DU PAPILOMA VIRUS HUMAIN.....	133
A. Définition et généralités du papillomavirus humain .....	133
1. Caractéristique du virus.....	134
2. Cycle viral et histoire naturelle du HPV .....	135
3. Epidémiologie.....	136
4. Diagnostic des lésions dues aux HPV.....	137
5. Transmission de l'infection .....	138
6. Lésions précancéreuses et cancéreuses des muqueuses et de la peau...	138
7. Prévention et traitements des lésions à HPV .....	139
B. Arguments pour / contre l'association entre le HPV et la vaginose .....	141
1. Arguments pour l'association vaginose-HPV.....	142
2. Arguments contre l'association vaginose-HPV.....	147
C. Hypothèses de l'association entre le HPV et la vaginose bactérienne .....	148
1. Perte des <i>Lactobacillus</i> producteurs de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	148
2. Augmentation du pH.....	149
3. Microflore anormale.....	149
4. Réduction de l'inhibiteur de protéase de leucocytes sécrétoires (SLPI) ....	149
5. Augmentation des mucines .....	150
6. Affectation de l'équilibre immunologique .....	150
7. Inflammation.....	150
D. Liaison de cause à effet.....	150
FICHE CONSEIL .....	152
CONCLUSION.....	155
BIBLIOGRAPHIE.....	157
RESUME .....	172

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1: Composition de la flore normale et au cours d'une vaginose de la femme adulte [11].....	36
Tableau 2: Le score de Nugent [7] .....	38
Tableau 3: Transitions des différents types d'état communautaire bactérien [8] .....	57

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1: Organes génitaux externe [158] .....	18
Figure 2: Les organes de reproduction dans le pelvis [17] .....	20
Figure 3: Vue latérale des organes de reproduction dans le pelvis et les structures voisines [17].....	20
Figure 4: <i>Lactobacillus acidophilus</i> (Grossissement non précisé) [18] .....	21
Figure 5: Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène [1] .....	23
Figure 6: Effets des lactobacilles possédant l'enzyme arginine désaminase [1].....	25
Figure 7: Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhésion [1] .....	27
Figure 8: Les composants du système immunitaire inné [50] .....	31
Figure 9: Clue cells en solution saline (Grossissement x 400) [94] .....	37
Figure 10: Image après coloration de Gram du contenu vaginal normal (Grossissement x 400) [94].....	38
Figure 11: Flore de vaginose bactérienne (Grossissement x 100) [161] .....	38
Figure 12: Méthode d'utilisation de l'autotest HydralinTest® [20] .....	39
Figure 13: Phases du cycle menstruel selon les hormones sécrétées [159] .....	55
Figure 14: Modélisation de la dépendance à l'égard du log du taux de divergence de changement de Jensen-Shannon au cours du cycle menstruel [8] .....	58
Figure 15: Le pH vaginal en fonction de l'âge [139].....	66
Figure 16: Le microbiome vaginal change radicalement à travers la durée de vie des femmes [55].....	68
Figure 17: Variabilité des concentrations de <i>G. vaginalis</i> durant les menstruations [47] .....	71
Figure 18: Distribution de la vaginose, de la flore vaginale intermédiaire et de la flore normale selon la concentration en vitamine D et la race [59] .....	79
Figure 19: Proportions de lactobacilles, diversité et race [60].....	82
Figure 20: Profils du microbiome de femmes afro-américaines ou de femmes d'ascendance européenne [60] .....	82
Figure 21: Persistance de la vaginose au suivi du traitement par catégorie d'IMC [112] .....	87
Figure 22: Variation du pH vaginal au cours du temps en fonction de la fréquence des rapports sexuels [19].....	106
Figure 23: Quantité de bactéries mesurées par PCR aux visites initiales et de suivi chez les femmes qui sont demeurées vierges tout au long de l'étude et celles qui sont devenues sexuellement actives [76] .....	110
Figure 24: Classification des papilloma virus humains [151] .....	134
Figure 25: Structure du papilloma virus [151] .....	135
Figure 26: Histoire naturelle de l'infection à HPV [151] .....	136
Figure 27: Aspect histologique des koïlocytes (Grossissement non précisé) [153] .....	137
Figure 28: Frottis exocervical de babouin (Grossissement non précisé) [157] .....	138
Figure 29: Carte thermique de pourcentage relatif d'abondance de taxons bactériens trouvés dans les échantillons vaginaux de 32 femmes en âge de procréer qui ont contribué aux 930 échantillons dans une étude longitudinale [134].....	144

Figure 30: Nombres d'échantillons positifs pour HPV-HR par participant et stratifiés par CST [134] .....	145
Figure 31: Dynamique des CST vaginales et détection du HPV chez 32 femmes sur plus de 16 semaines [134].....	145
Figure 32: Comparaison du microbiote cervical des femmes au niveau de l'espèce à l'aide de l'analyse par carte de chaleur [150].....	147

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

25 (OH) D : 25-hydroxyvitamine D

AMP : Peptide antimicrobien

CIN : Cervical Intra-epithelial Neoplasia

CMV : Cytomégalo­virus

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

CRH : Corticotropin-releasing hormone

CRH-BP : Corticotropin Releasing Hormone Binding Protein

CRH-R1 : Corticotropin-releasing hormone receptor 1

CRH-R2 : Corticotropin releasing hormone receptor 2

CST : Community state type : type d'état communautaire

DIU : Dispositif intra utérin

E2 : Oestradiol ou estradiol

*E. coli* : *Escherichia coli*

EE : Ethinylestradiol

*G.* : *Gardnerella*

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Papilloma virus humain

HPV-HR : HPV à Haut risque

HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion : lésions intraépithéliales squameuses de haut grade

IFN : Interferon

IG : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IST : Infection sexuellement transmissible

*L.* : *Lactobacillus*

LPS : Lipopolysaccharide

LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion : lésion intraépithéliale squameuse de bas grade

MBL : Mannose binding lectin

MIP : Macrophage inflammatory protein : protéines inflammatoires des macrophages

MST : Maladie sexuellement transmissible

NES : Nestorone

NK : Cellules natural killer: cellules tueuses naturelles

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns : patrons moléculaires associés aux pathogènes

PSA : Antigène prostatique spécifique

RANTES : Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted

SA : Semaine d'aménorrhée

SIL : Squamous intraepithelial lesion : lésion intraépithéliale squameuse

SIU-LNG : Système Intra-Utérin hormonal délivrant du Levonorgestrel

SLPI : Secretory leukocyte protease inhibitor : inhibiteur de la protéase des leucocytes sécréteurs

SNP : Single-Nucleotide Polymorphisms

TGF : Transforming growth factor : facteur de croissance transformant

THS : Traitement hormonal de substitution

TLR : Toll Like Recepteur : les récepteurs de type Toll

TNF : Tumor necrosis factor: facteur de nécrose tumorale

UFC : Unités formants colonies

VHS : Virus herpès simplex

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine (SIDA)

## INTRODUCTION

---

De nombreuses bactéries coexistent dans l'organisme humain et constituent ce qu'il est convenu de désigner sous le terme de « microbiote normal ». Ces bactéries appartenant à diverses espèces sont inoffensives à l'état normal, et souvent douées d'un effet positif. Acquisées rapidement après la naissance, ces flores évoluent continuellement et varient selon les conditions environnementales, alimentaires, hygiéniques, et hormonales. Parmi ces flores, la flore vaginale est particulièrement importante par sa dimension, sa diversité, son évolution et son rôle. L'écologie vaginale d'une femme comporte un système bactérien dynamique et mouvant en fonction des différents stades de la vie mais également de différents facteurs endogènes et exogènes. Elle joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse vis-à-vis de l'infection et l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin. Les bactéries dominantes au sein de cette flore vaginale normale sont les lactobacilles qui assurent l'équilibre écologique du vagin, notamment grâce à leur pouvoir acidifiant qui maintient le pH vaginal entre 3,8 et 4,5 et qui inhibe ainsi la multiplication de la plupart des pathogènes.

Lorsque cet équilibre écologique vaginal est perturbé, plusieurs infections peuvent survenir dont la vaginose bactérienne qui est l'infection vaginale la plus courante chez les femmes en âge de procréer. Elle est caractérisée par le remplacement d'un microbiote vaginal *Lactobacillus*-dominant par un mélange variable de bactéries anaérobies strictes et facultatives. Cette maladie est connue pour causer des complications gynécologiques et obstétricales graves (infertilité, endométrite, prématurité, faible poids de naissance et lésions cérébrales du fœtus) ainsi que des troubles psychosociaux (malodeur phobique, sentiment de honte, rejet du partenaire sexuel). Cinq décennies de recherche intense établissent de nombreux facteurs de risque pour l'acquisition de la vaginose. Ces facteurs de risques sont très importants pour comprendre comment traiter efficacement les femmes atteintes et ainsi éviter les récurrences et leurs conséquences. Ils peuvent être endogènes comme les changements hormonaux, les menstruations, l'origine ethnique ou encore le stress et peuvent être aussi exogènes comme par exemple liés à l'hygiène intime, les rapports sexuels, ou encore l'administration de certains médicaments, l'éducation et le niveau socio-économique. Cependant, en raison de la complexité de cette maladie et en raison de l'absence d'un modèle animal fiable, l'étiologie exacte de la vaginose reste insaisissable. La vaginose a ainsi été désignée comme « l'une des énigmes les plus répandues dans le domaine de la médecine ».

De nombreuses études à l'heure actuelle, ont démontré que la vaginose est associée à un risque environ deux fois plus élevé de contracter des infections sexuellement transmissibles à l'issue parfois fatale, y compris *Chlamydia trachomatis*, la gonorrhée, l'herpès simplex de type 2, et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine. Depuis peu de temps, l'infection au papillomavirus humain du col utérin entraînant des lésions cervicales précancéreuses est soupçonnée d'être également associée à la vaginose.

Après un rappel sur la flore vaginale normale et la vaginose bactérienne, nous nous intéresserons aux facteurs de risques endogènes et exogènes de celle-ci ainsi que d'une infection sexuellement transmissible récemment soupçonnée d'être associée à la vaginose qu'est l'infection au papillomavirus humain du col utérin.

# I. RAPPELS / GENERALITES

## A. La flore vaginale normale

### 1. Anatomie de l'appareil génital féminin

#### a) Anatomie et physiologie

L'appareil génital féminin se compose de deux types d'organes : [6]

- les organes génitaux externes, à l'extérieur du vagin ;
- les organes génitaux internes, à l'intérieur de la cavité pelvienne.

#### (1) **Organes génitaux externes**

Egalement appelés vulve, les organes génitaux externes sont constitués de différentes parties :

- les grandes lèvres : deux grands replis cutanés allongés d'avant (mont de Vénus) en arrière (périnée). Leur face externe est recouverte de poils et leur face interne est lisse ;
- le mont de Vénus : saillie médiane située en avant de la vulve, dans la partie inférieure de l'abdomen ;
- les petites lèvres : deux replis cutanés d'apparence muqueuse situés en dedans des grandes lèvres ;
- le clitoris : organe fortement érectile ;
- les bulbes vestibulaires : deux organes érectiles situés de chaque côté de l'orifice inférieur du vagin ;
- les glandes de Bartholin : deux glandes situées de chaque côté de la partie postérieure de l'orifice vaginal inférieur. Elles s'abouchent par un petit canal dans l'orifice vulvaire ;
- le vestibule : région délimitée par les petites lèvres, le clitoris et la fourchette postérieure [17,158].

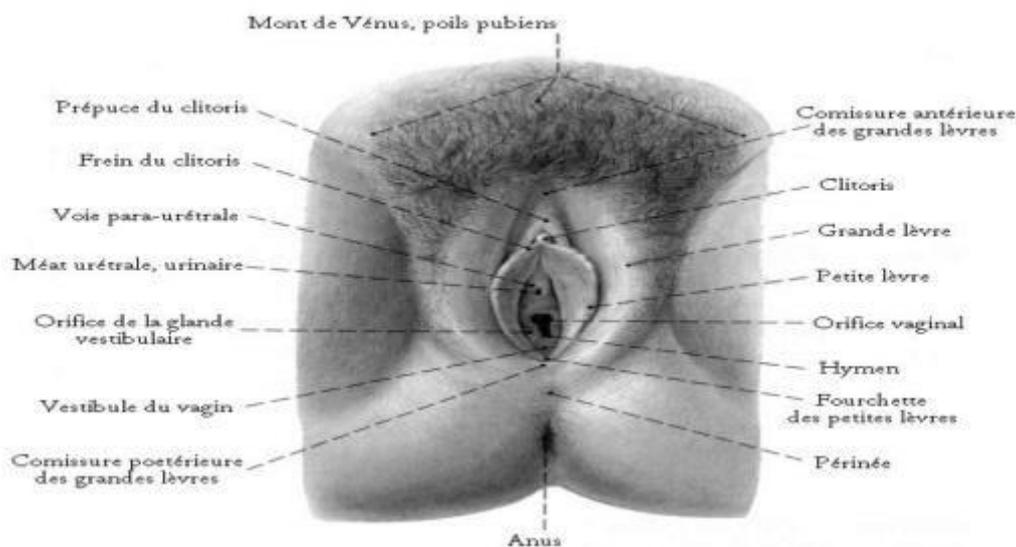


Figure 1: Organes génitaux externe [158]

## (2) *Organes génitaux internes*

Ils comprennent :

- deux glandes sexuelles qui sont les ovaires ;
- les voies génitales formées des trompes utérines, de l'utérus et du vagin.

### (a) *Les ovaires*

Les ovaires sont des glandes en forme d'amande, situés de part et d'autre de l'utérus. Ils produisent les ovules et ont pour fonction la sécrétion des hormones sexuelles féminines telles que les œstrogènes et la progestérone qui interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf ainsi que dans le développement du placenta [6,158].

### (b) *Les trompes utérines*

Les deux trompes utérines, ou trompes de Fallope sont situées de part et d'autre de l'utérus et le relient aux ovaires. Leur fonction est de recueillir l'ovocyte expulsé par l'ovaire et leur pavillon constitue le lieu de la fécondation. Les trompes de Fallope sont constituées intérieurement d'un épithélium cylindrique simple et cilié et à l'extérieur de deux couches musculaires lisses qui permettent le déplacement de la trompe [6,158].

### (c) *L'utérus*

L'utérus est un organe creux en forme de poire renversée, situé entre la vessie et le rectum, dont l'intérieur est hautement vascularisé. Il est composé de trois parties (de haut en bas) :

- le corps utérin dans lequel s'abouchent les trompes utérines et dans lequel s'implante l'œuf fécondé ;
- l'isthme utérin correspondant au rétrécissement de la partie inférieure du corps utérin ;
- le col utérin comprenant deux parties: l'endocol, dont la lumière étroite et cylindrique constitue le canal endocervical, et l'exocol, qui forme une protrusion au fond du vagin.

La paroi de l'utérus est constituée de trois couches tissulaires :

- le périmètre, également appelé péritoine ;
- le myomètre qui est une épaisse couche musculaire où se trouvent les vaisseaux sanguins et les nerfs ;
- l'endomètre contenant un grand nombre de glandes tubulaires sécrétant du mucus [17].

### (d) *Le vagin*

Le vagin est un conduit musculo-membraneux à la paroi mince, localisé entre la vessie en avant, le rectum en arrière et l'utérus en haut. Cet organe de copulation s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve. Le vagin est composé de trois parties distinctes :

- l'extrémité supérieure du vagin qui a la forme d'une cupule dont la partie postérieure est plus profonde ;

- l'extrémité inférieure appelée orifice inférieur du vagin qui s'ouvre dans le vestibule. Chez la femme vierge, cet orifice est rétréci par un repli de la muqueuse vaginale appelé « hymen », déchiré au cours du premier rapport sexuel.
- le méat urétral qui est un orifice par lequel s'ouvre l'urètre dans la paroi vaginale antérieure du vestibule.

La paroi du vagin se compose de trois couches:

- l'adventice
- la couche fibroélastique externe (la musculeuse, formée de muscle lisse)
- et la muqueuse, dotée de plis transversaux appelés rides du vagin.

La paroi du vagin est tapissée par une muqueuse épithéliale, humidifiée et lubrifiée par le mucus issu du col de l'utérus, les sécrétions des glandes vulvo-vaginales et un transsudat aqueux qui suinte à travers la couche d'épithélium. Enrichi de cellules provenant de la desquamation naturelle de la paroi, ce mucus forme les pertes vaginales naturelles [17].

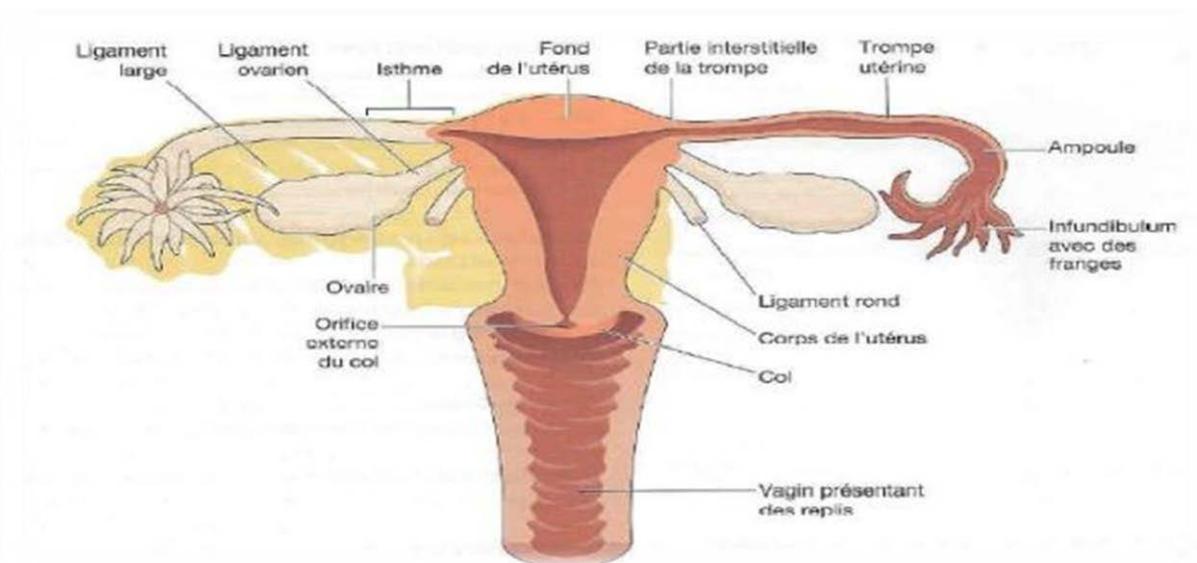


Figure 2: Les organes de reproduction dans le pelvis [17]

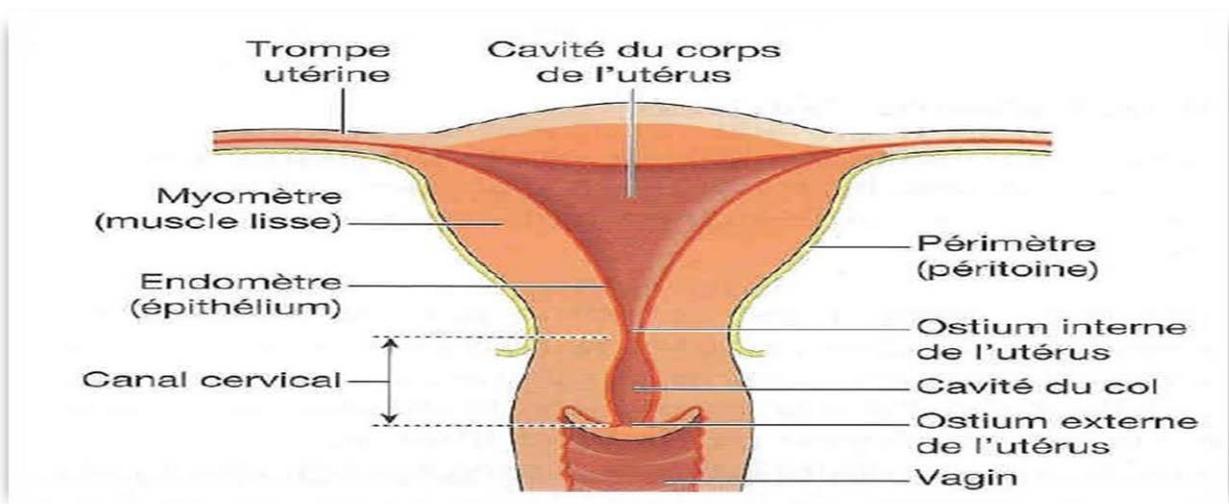


Figure 3: Vue latérale des organes de reproduction dans le pelvis et les structures voisines [17]

Le vagin fait partie de la section non stérile du tractus génital féminin et on y observe la présence d'une flore commensale.

### **b) Composition de la flore microbienne normale**

La flore vaginale saine peut être classée en deux groupes principaux : [10]

- Groupe 1 : composé de lactobacilles, qui dominent la flore vaginale ;
- Groupe 2 : composé de bactéries diverses.

#### **(1) Groupe 1 : La flore de Döderlein**

La flore vaginale dominante constituée de bacilles Gram positif a été décrite pour la première fois en 1892 par Döderlein. Depuis, ces bacilles sont classiquement appelés bacilles de Döderlein ou lactobacilles qui appartiennent essentiellement aux espèces *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, et *Lactobacillus iners*. Chez une femme, il y a généralement une à quatre espèces de lactobacilles. Cependant dans la majorité des cas, une seule espèce de lactobacilles est prédominante. En effet, *Lactobacillus crispatus*, que l'on retrouve en routine dans les prélèvements urogénitaux, est une espèce essentielle du microbiote vaginal sain qui peut représenter jusqu'à 80 % de l'ensemble des bactéries présentes [4]. La concentration usuelle des lactobacilles en l'absence de pathologie est située entre  $10^5$  et  $10^8$  bactéries par gramme de sécrétion vaginale [1]. Cette prédominance d'espèces de lactobacilles garantit un milieu vaginal sain, grâce à la production d'acide lactique qui permet de maintenir un environnement acide (pH entre 3,8 et 4,5) inhibant la croissance de la plupart des pathogènes dont les bactéries incriminées dans les vaginoses telles que *Gardnerella vaginalis* et *Prevotella bivia* [2].



Figure 4: *Lactobacillus acidophilus* (Grossissement non précisé) [18]

Parallèlement à cette flore dominante, grâce à l'amélioration des techniques de culture, on a pu observer dans la flore vaginale de très nombreuses autres espèces.

#### **(2) Groupe 2 : la flore minoritaire composée de bactéries hétérogènes**

Ce groupe est représenté par diverses bactéries telles que *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus*, entérobactéries (dont *Escherichia coli* K1), *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma*, ou encore *Candida albicans* qui se retrouvent chez 2 à 80% des femmes selon les bactéries impliquées. Ce groupe est aussi composé de bactéries qui colonisent plus rarement la cavité vaginale car on les retrouve chez seulement 0,1 à 2% des femmes selon les bactéries impliquées. Ces bactéries sont *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes* (Groupe A), *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Branhamella catharralis* [10].

## **2. L'évolution de la flore vaginale au cours de la vie**

La flore vaginale normale est en constante évolution et subit d'importantes modifications en fonction de l'âge.

### **a) Des 1<sup>ères</sup> semaines de vie à la petite enfance**

Au cours des quatre à six premières semaines de la vie, la muqueuse vaginale est imprégnée d'œstrogènes maternels. Ainsi, la flore vaginale du nouveau-né est semblable à celle d'un adulte c'est-à-dire avec un pH acide, riche en glycogène et en lactobacilles. Puis rapidement, le vagin sera colonisé par une flore quantitativement pauvre, principalement composée de bactéries fécales ou cutanées (*Escherichia coli*, staphylocoques, divers entérocoques) et le pH vaginal sera neutre (entre 6 et 7) [3,11].

### **b) Au moment de la puberté**

La puberté est marquée par une augmentation progressive des niveaux d'œstrogènes, conduisant à un épaississement de la muqueuse vaginale et une augmentation de la production de glycogène [3]. Ainsi les *Lactobacillus* en dégradant ce glycogène, produisent de l'acide lactique qui permet l'acidification du milieu (pH voisin de 4) qui est un facteur de protection car cela engendre une augmentation des bactéries acidophiles (*Lactobacillus*) et une diminution des bactéries basophiles (pathogènes opportunistes) [7].

### **c) Au cours du cycle menstruel**

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 et une augmentation du pH dû à la présence de sang et de son effet tampon [3]. Après les règles, la muqueuse vaginale perd sa couche intermédiaire : le pH revient à 4,5. La muqueuse se reconstitue, se remet à sécréter du glycogène et la population de lactobacilles augmente, ce qui a pour effet d'abaisser le pH. La flore vaginale retrouve donc une composition très voisine à celle du cycle précédant [7].

### **d) Chez la femme enceinte**

Pendant la grossesse le pH devient très acide et la flore est simplifiée en étant encore plus riche en *Lactobacillus*, ce qui assure la protection du fœtus. Au cours du post-partum, le pH devient neutre, le potentiel redox est positif ainsi le portage de pathogènes est élevé avec un risque infectieux très haut [7].

### **e) Chez la femme ménopausée**

La ménopause est accompagnée d'une diminution de la sécrétion d'œstrogènes et d'une atrophie du vagin. Il apparaît donc un appauvrissement de la sécrétion de glycogène ce qui engendre une augmentation du pH vaginal et une diminution des *Lactobacillus* [3].

## **3. Les défenses non immunes du tractus génital féminin**

La microflore vaginale présente dans le tractus génital féminin est sans aucun doute l'un des mécanismes de défense les plus importants pour la fonction de reproduction, le maintien de l'environnement sain et la prévention de la prolifération des micro-organismes étrangers dans le vagin [24].

## a) Rôle de la flore lactobacillaire

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 [1] :

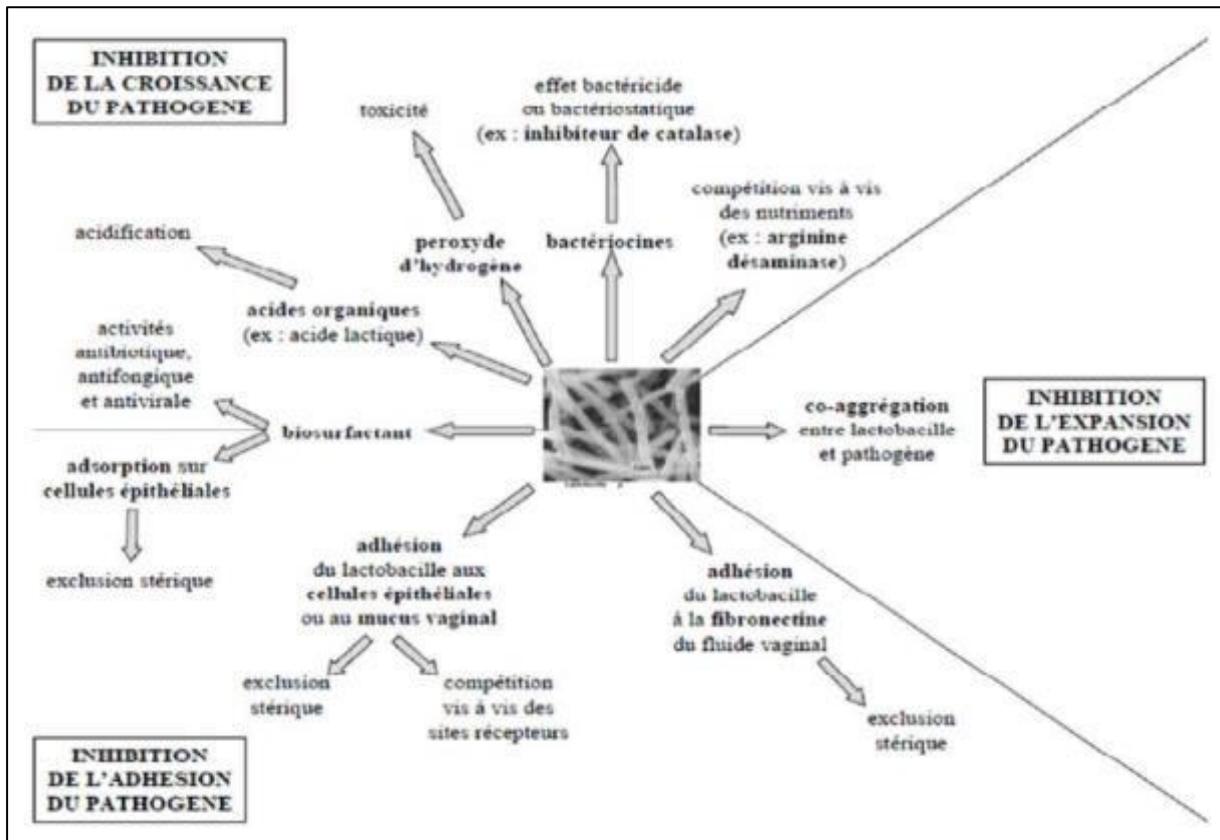


Figure 5: Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène [1]

### (1) Inhibition de la croissance du pathogène

#### (a) Par production d'acide lactique

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 grâce aux lactobacilles ou 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. Les lactobacilles sont acido-tolérants alors que la plupart des pathogènes vaginaux sont sensibles au pH acide, excepté *Candida albicans* [1].

Les lactobacilles sont incapables de métaboliser le glucose directement, mais quand le polymère de glucose est dégradé par l'alpha-amylase, le produit final (le glycogène) est alors une excellente source nutritive pour les lactobacilles. Sachant que les femmes atteintes de vaginose (voir chapitre I-B) ont un taux réduit d'alpha-amylase, cela peut renforcer la prolifération des bactéries préférentielles de la vaginose en limitant le développement des lactobacilles [13].

Des études récentes ont suggéré que l'acide lactique, contrairement à d'autres composés acides apparentés, est également un composant actif des mécanismes de

défense antimicrobiens innés. En effet, à des concentrations typiquement présentes dans le vagin de la femme possédant un microbiote dominé par les *Lactobacillus*, l'acide lactique a montré qu'il favorisait l'activation du T helper de type 17 qui est un sous-groupe de lymphocytes T. Ce sous-ensemble de cellules T auxiliaires est actif dans la défense contre les micro-organismes extracellulaires. L'acide lactique potentialise aussi la capacité des cellules épithéliales vaginales à libérer certaines interleukines telles que l'IL-1B et IL-8, en réponse à la présence d'une imitation synthétique d'un ARN viral [13].

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). En effet, le pH vaginal est clairement lié à la présence ou l'absence de niveaux élevés de certains micro-organismes dans l'environnement vaginal. A des valeurs de pH de 4,5 ou moins, les lactobacilles sont les espèces dominantes, en grande partie grâce à leur capacité à croître et survivre à un pH faible [50], probablement grâce à la lyse des cellules épithéliales exfoliées, ce qui améliore la libération de glycogène dans le vagin pour une utilisation par les lactobacilles. En revanche, à ce pH de 4,5 ou moins, d'autres organismes tels que *G. vaginalis*, *Prevotella* et les streptocoques anaérobies, ont tendance à être présents à des concentrations inférieures mais sont présents en grand nombre lorsque le pH est > 5. Ainsi, l'association entre la vaginose et le pH est bien établie [13].

#### (b) Par production de peroxyde d'hydrogène

Les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) jouent un rôle essentiel dans l'équilibre de la flore vaginale. 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. Des études in vitro ont montré l'effet inhibiteur du  $H_2O_2$  seul sur *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* et le staphylocoque doré ainsi que sur le VIH en présence de peroxydase et d'halogénure. Les lactobacilles utilisent des flavoprotéines ou des formes de complexes enzymatiques incluant du manganèse, et convertissent  $O_2$  en  $H_2O_2$ .

La toxicité de  $H_2O_2$  est à la fois due à son pouvoir oxydatif et due aussi indirectement à la production de composés  $OH^-$  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 [1].

#### (c) Par production de 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 en se fixant sur un récepteur spécifique de la cellule cible et en déstabilisant la membrane cytoplasmique par la formation de pores. Elles agissent sur une large variété de bactéries rencontrées dans les infections vaginales telles que *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Prevotella intermedia*, *Neisseria gonorrhoeae* [1].

(d) Par production de l'enzyme arginine désaminase

Les lactobacilles produisent l'enzyme arginine désaminase, qui en métabolisant l'arginine en citrulline et en ammoniacque( $\text{NH}_3$ ), privent les germes pathogènes anaérobies de cet acide aminé nécessaire à leur croissance et leur prolifération [1].

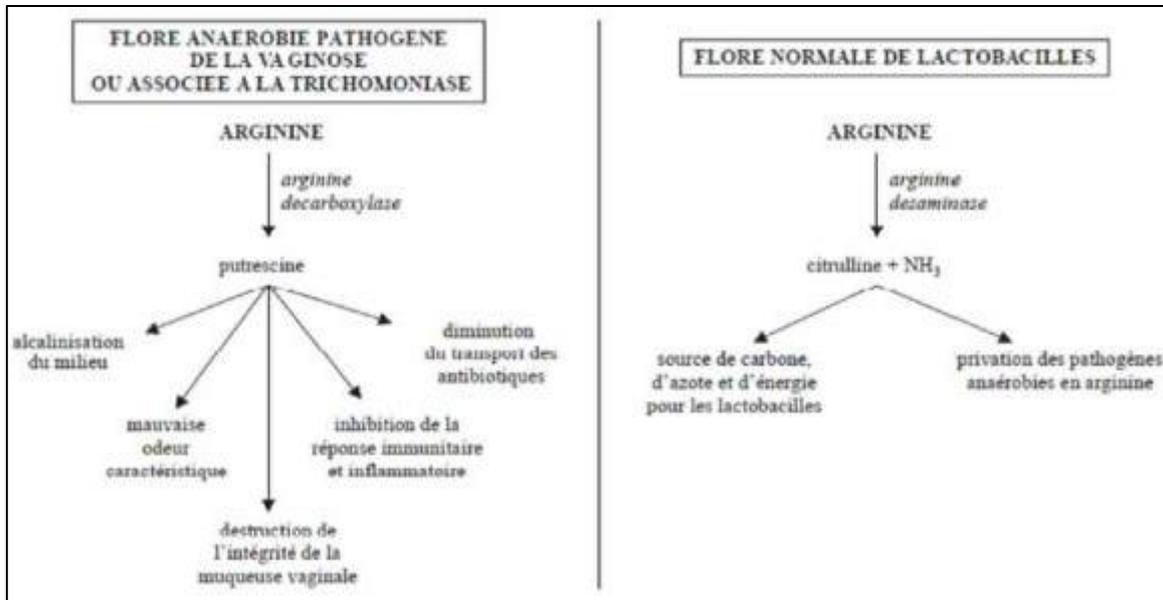


Figure 6: Effets des lactobacilles possédant l'enzyme arginine désaminase [1]

(2) **Inhibition de l'adhérence du pathogène**

(a) Par compétition directe avec les récepteurs membranaires des cellules épithéliales vaginales

La colonisation et l'équilibre de la flore de l'hôte sont contrôlés par un facteur essentiel qui est l'adhésion à la muqueuse des micro-organismes. Deux types de mécanismes peuvent être impliqués :

- l'adhésion spécifique impliquant des structures externes des bactéries (les adhésines) et de l'épithélium (les sites récepteurs) ;
- l'adhésion non spécifique basée sur différentes interactions physico-chimiques (forces de Van Der Waals, forces électrostatiques, liaisons hydrogène...).

Une fois établie, les lactobacilles, exercent un effet barrière en formant un biofilm limitant l'adhésion des pathogènes. Les mécanismes d'adhérence des lactobacilles vaginaux aux cellules épithéliales vaginales, sont peu connus. Cependant, la variété des structures de surface de ces bactéries implique une grande diversité des mécanismes d'adhérence. Différentes études ont montré que les adhésines peuvent être :

- des protéines formant des filaments sur la surface des lactobacilles ;
- des acides lipoteichoïques rattachés à la membrane cytoplasmique et dont les chaînes saccharidiques se retrouvent à la surface des lactobacilles ;
- des polysaccharides correspondant à une structure plus ou moins organisée.

Les sites récepteurs cellulaires des adhésines peuvent se situer au niveau des cellules ou au niveau du mucus recouvrant la surface cellulaire. Ils appartiennent à

deux groupes chimiques : les glycoprotéines (du mucus et de la membrane cellulaire) ou les glycolipides (de la membrane cellulaire) [1].

Récemment, il a été démontré que la vaginolysine, qui est une toxine libérée par *G. vaginalis*, augmente l'adhésion de cette bactérie à l'épithélium vaginal. En effet, elle facilite le développement d'un biofilm qui contribue à la persistance des bactéries par l'amélioration de la résistance aux mécanismes de défense et aux antibiotiques [13].

#### (b) *Par adhérence à la fibronectine humaine*

La fibronectine est présente sous deux formes : soit sous forme fibrillaire dans la matrice extracellulaire qui recouvre les surfaces des cellules et des muqueuses, soit sous forme soluble dans les fluides physiologiques comme le fluide vaginal. La propriété principale de la fibronectine est de moduler les interactions entre la matrice extracellulaire et les cellules, en formant un complexe d'adhésion avec les intégrines cellulaires. La fibronectine a aussi un rôle dans l'adhésion de la flore aux surfaces des muqueuses en formant une structure de base pour l'attachement des micro-organismes. Elle favorise ainsi l'installation de la flore endogène normale mais également l'infection possible par une flore plus pathogène quand la flore endogène disparaît.

Des souches de lactobacilles isolées du vagin de femmes saines ont montré des capacités à adhérer de façon spécifique à la fibronectine. Cette adhésion, est d'autant plus forte que le pH du milieu diminue jusqu'à un pH de 4 correspondant aux conditions vaginales normales [1].

#### (c) *Par les bio-surfactants*

Les bio-surfactants (principalement des glycolipides ou des lipopeptides) ont été définis initialement comme des molécules amphiphiles « détergentes » produites par des micro-organismes. Différents rôles physiologiques sont attribués aux bio-surfactants grâce à leurs propriétés amphiphiles agissant sur les tensions de surface aux interfaces :

- la stimulation de la croissance sur substrats organiques (adhésion aux composés organiques ou émulsification des sources carbonées hydrophobes)
- la participation à l'adhésion des bactéries productrices de bio-surfactants
- et la création d'une barrière compétitive vis-à-vis de l'adhésion des pathogènes.

La production de bio-surfactants par les lactobacilles, en particulier la surlactine, aurait un effet inhibiteur sur l'adhésion initiale de *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* et la plupart des micro-organismes responsables d'infections urogénitales. D'autres études ont montré l'effet antibiotique, antifongique et antiviral de certains bio-surfactants comme la surfactine de *Bacillus subtilis*. Il semble légitime de penser que certains lactobacilles vaginaux peuvent posséder, eux-aussi, des bio-surfactants à propriétés comparables [1].

### **(3) *Inhibition de l'expansion du pathogène : co-agrégation***

La co-agrégation étant une interaction entre deux micro-organismes de souches ou d'espèces différentes, elle peut avoir lieu dans le milieu vaginal entre les lactobacilles et les souches potentiellement pathogènes. En effet, les lactobacilles en se co-agrégeant, empêchent l'accès des pathogènes aux tissus récepteurs et leur adhésion à l'épithélium ce qui inhibent l'expansion des souches pathogènes.

Le procédé de co-agrégation est spécifique à certaines souches. Une étude a montré que *Lactobacillus acidophilus*, *L. gasseri* et *L. jensenii*, isolés du milieu vaginal, co-agrègent avec *Candida albicans*, *Escherichia coli* et *Gardnerella vaginalis*.

Un facteur promoteur de l'agrégation (APF) a été détecté chez certaines souches de lactobacilles vaginaux. Une étude a permis d'isoler un peptide chez *Lactobacillus gasseri* qui serait à l'origine du phénomène de co-agrégation : cet APF est hydrophile et actif à pH 3-4 [1].

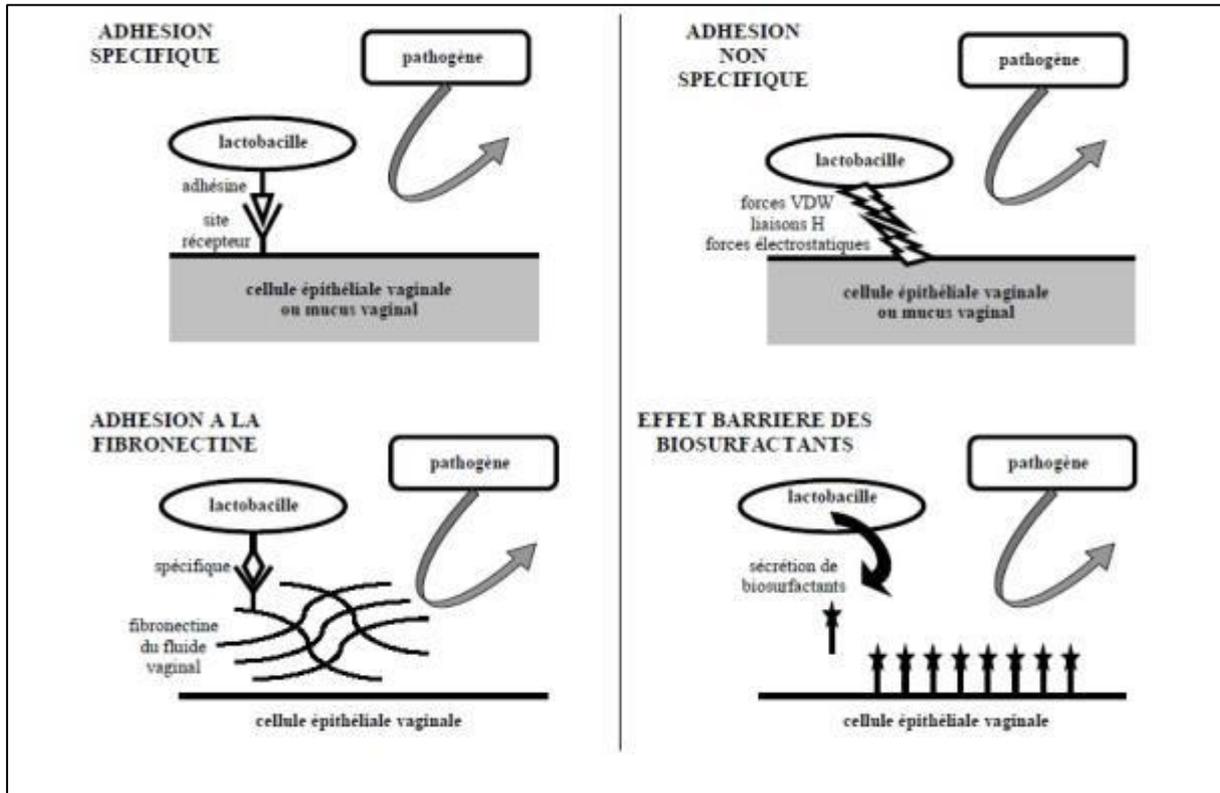


Figure 7: Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhésion [1]

### b) Rôle des facteurs de défense de l'hôte dans le mucus cervicale et les sécrétions vaginales : interaction hôte-bactérie

Le mucus est composé principalement de mucine qui protège la muqueuse vaginale et permet d'optimiser son rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation microbienne. La mucine est une glycoprotéine formant un réseau très adhésif et élastique recouvrant les cellules épithéliales, ce qui rend les micro-organismes difficilement pénétrables. Sa viscosité dépend du cycle hormonal.

Les analyses de la composition du mucus du col de l'utérus et des sécrétions vaginales ont démontré la présence de plusieurs protéines aux activités antimicrobiennes qui agissent indépendamment de la présence d'anticorps. Ces protéines ou peptides sont, par exemple :

- SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor)

Elle est sécrétée par les leucocytes et est régulée par le système endocrinien. Elle est active contre les bactéries Gram positif et négatif et est susceptible de tuer *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli*. SLPI peut être produit par les cellules épithéliales et par les macrophages. Cette protéine a la capacité d'inhiber plusieurs

protéases telle que l'élastase des neutrophiles, la trypsine et le facteur NF-kB nécessaire à la production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoire. SLPI a aussi une activité antivirale car in vitro, elle inhibe le virus VIH1 [9]. Cette protéine est diminuée chez les femmes ayant une vaginose bactérienne (voir chapitre I-B), suggérant que SLPI, en tant que composant du système immunitaire inné, joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie vaginale [24].

- Calprotectine : aussi appelée MRP8/MRP14 (« myeloid related protein »),

C'est un hétérodimère composé de 2 protéines (S100A8 et S100A9) qui chélate le calcium, le zinc et le manganèse. La calprotectine est produite par les neutrophiles et les monocytes. Elle est fongistatique aux concentrations retrouvées dans le mucus cervical et aurait le pouvoir d'inhiber l'adhérence des bactéries exogènes [9]. Le fer, le zinc et le manganèse sont des micronutriments essentiels pour les microbes ainsi que leur hôte et les variations de leurs concentrations individuelles influencent les taux de la reproduction des bactéries spécifiques. Par exemple, la prolifération de *G. vaginalis* est dépendante du fer exogène alors que la séquestration continue du manganèse est requis pour la prolifération de *Lactobacillus*. Ainsi la séquestration du manganèse par la calprotectine peut inhiber la croissance des lactobacilles, ce qui diminue de façon concomitante le taux d'acide lactique, ce qui va créer les conditions favorables pour la croissance des bactéries associées à la vaginose (voir chapitre I-B) [13].

- Lysozyme

C'est une protéine contenue dans toutes les sécrétions humaines, et elle est reconnue pour ses propriétés bactériolytiques. Sa concentration au niveau vaginal est relativement faible mais augmente au niveau du bouchon cervical [9].

- Lactoferrine

Cette protéine est contenue dans les granules des neutrophiles. Elle a une activité antibactérienne qu'elle exerce de façon « fer-dépendante ». Elle séquestre le fer qui est essentiel pour la survie des bactéries. Ainsi on observe une augmentation de la production de lactoferrine chez les femmes ayant une vaginose (voir chapitre I-B), ce qui peut être une réponse de l'hôte afin de limiter la prolifération des bactéries nécessitant du fer telle que *G. vaginalis* [13]. Elle peut également inhiber directement ou indirectement plusieurs virus tels que le VIH-1, le virus herpès simplex (VHS) et le cytomégalovirus (CMV) [9].

- Cathélicidine LL-37

C'est un peptide antimicrobien qui agit comme une toxine formatrice de pores qui va rompre la membrane des bactéries Gram positif et Gram négatif, des virus enveloppés et des champignons. En outre, la cathélicidine induit la migration des neutrophiles et des macrophages et active les cellules inflammatoires pour libérer les cytokines pro-inflammatoires. Sa concentration dans le vagin est augmentée chez les femmes avec une vaginose (voir chapitre I-B), indiquant une réponse de l'hôte potentiel pour empêcher la prolifération des bactéries de la vaginose [13].

- Collectines

L'acronyme collectine désigne des molécules qui activent le complément et possèdent des propriétés de lectines [9]. La lectine liant le mannose (mannose binding lectin : MBL) est une protéine antimicrobienne sécrétée par les cellules

épithéliales. Elle se lie à des glucides caractéristiques de la surface de nombreuses bactéries et active le système du complément, ce qui entraîne la lyse ou l'opsonisation des micro-organismes. Ainsi la MBL et d'autres molécules activatrices du complément, participent aux réponses aussi bien antivirales, qu'antibactériennes, antifongiques ou antiprotozoaires.

Certaines variantes génétiques de MBL pourraient avoir une incidence sur la survenue de la vaginose (voir chapitre I-B). En effet, un lien entre un polymorphisme du gène MBL2 et la récurrence de la vaginose chez les femmes brésiliennes a été noté [13].

#### ➤ Les défensines

Elles ont une activité microbicide et jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée à une infection. Elles représentent les protéines les plus retrouvées dans le tractus génital féminin. Elles comprennent des peptides chargés positivement, qui se lient rapidement aux surfaces bactériennes chargées négativement. Cette liaison entraîne la rupture de la membrane des micro-organismes [24]. Les défensines peuvent être divisées en 2 catégories : les  $\beta$ -défensine humaines (HBD1 à 4) principalement libérées par les cellules épithéliales et les  $\alpha$ -défensine (HBD 5) principalement libérées à partir de granules des neutrophiles. Des concentrations plus élevées de HBD2 ainsi que des concentrations plus faibles de HBD5 et HBD3 ont été observées chez les femmes enceintes ayant une vaginose (voir chapitre I-B). Dans une autre étude, une concentration élevée de cellules neutrophiles contenant des défensines HBD 1, 2 et 3, a été associée à la vaginose chez des femmes enceintes afro-américaines [9,13].

### **4. L'immunité innée et acquise du tractus génital féminin**

Le système immunitaire des muqueuses au niveau du tractus génital féminin est principalement sous le contrôle du système hormonal. Malgré plusieurs années d'investigation, les mécanismes qui régulent ce système immunitaire ne sont pas complètement connus. Cela est en partie dû à la complexité du système immunitaire et du système endocrinien, mais aussi à la grande difficulté de mener des expériences dans les tissus touchant à ces deux systèmes.

#### **a) L'immunité innée**

Outre son rôle protecteur de barrière physique, l'épithélium doit aussi faciliter le transport du sperme, des ovules et l'implantation de l'œuf au niveau de l'utérus. L'épithélium du tractus génital féminin remplit également une fonction de défense active, en sécrétant des substances microbicides, en étant le site de transfert et de positionnement en sentinelle des anticorps, mais aussi le lieu d'induction de la réponse immune spécifique au niveau du vagin et de l'ectocervix grâce aux cellules présentatrices d'antigène et aux lymphocytes qu'il héberge. Enfin, sa sensibilité aux hormones sexuelles lui confère des propriétés uniques de régulation des réponses [9]. Les cellules épithéliales du vagin constituent le point de contact initial entre les micro-organismes et les voies génitales de l'hôte, et par conséquent, sont des éléments importants de l'immunité vaginale innée [24].

Le système immunitaire inné est la branche la plus primitive du système immunitaire, ayant été conservé tout au long de l'évolution. L'une de ses caractéristiques consiste à reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) dans les microbes envahisseurs, au lieu de reconnaître des antigènes spécifiques [24]. Les facteurs de l'immunité innée agissant dans le vagin sont représentés par :

➤ des facteurs solubles

Les facteurs solubles peuvent être la MBL, des composants du complément, des défensines, des SLPI, et l'oxyde nitrique qui ont été développés précédemment (voir chapitre I-A-3-b).

➤ des composants associés à la membrane telle qu'une grande famille de récepteur PAMP (« Toll-like récepteurs : TLR»)

La reconnaissance du pathogène se fait via les TLRs. L'expression des TLRs par les cellules épithéliales permet l'initiation et la communication entre la réponse innée et la réponse adaptative. Il existe plusieurs TLRs affectés d'un numéro de 1 à 13. Les premiers situés sur la face externe de la membrane cellulaire TLRs 1, 2, 4, 5, 6, sont spécifiques des germes extracellulaires essentiellement bactériens. Les seconds TLRs 3, 7, 8, 9 présents à la surface des endosomes détectent la présence de virus intracellulaires. Tous les TLRs sont exprimés au niveau du tractus génital féminin. Les TLRs sont aussi présents à la surface des cellules natural killer (NK) de l'utérus et de l'endomètre. Les cellules épithéliales sont les premières cellules de la muqueuse vaginale dotées de TLRs impliquées par l'intrusion d'agents pathogènes dans l'organisme. L'engagement de leur TLRs va entraîner entre autres la sécrétion de substances bactéricides, de molécules inflammatoires et d'interférons suivant la nature de l'agent infectieux et du TLR impliqué. Le débordement de la barrière épithéliale par le pathogène ou par certains de ses composants va solliciter à son tour d'autres cellules pourvues de TLRs telles que les cellules phagocytaires et les cellules dendritiques présentatrices d'antigène (CPA) des tissus sous-jacents [9].

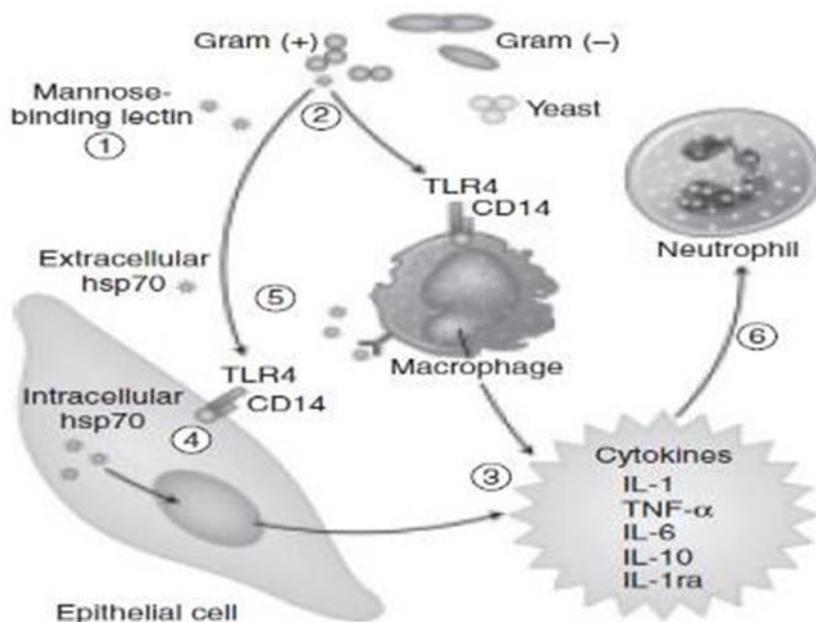
➤ des cellules phagocytaires ainsi que des CPA et des cellules tueuses naturelles (NK)

Ces cellules sont les premières à avoir un contact avec les micro-organismes envahissants [24]. Il y a :

- Les cellules phagocytaires de l'immunité innée, qui peuvent être des polynucléaires (PN) et des macrophages, détectent et ciblent de nombreuses molécules en particulier à la surface des bactéries grâce à des récepteurs comme les TLR. Ces molécules cibles sont soit partie intégrante des agents infectieux soit des molécules fixées secondairement par des mécanismes de défense comme certaines fractions du complément ou des anticorps produits lors de contacts antérieurs avec l'agent pathogène [9].
- Les CPAs de la muqueuse vaginale sont de type Langerhans. Elles sont localisées dans l'épithélium vaginal en position favorable pour la détection et la captation des antigènes potentiels et dans la sous muqueuse. Elles expriment le récepteur CCR5 des chimiokines qui est un corécepteur pour le VIH [9].
- Les NK agissent comme des cellules sentinelles qui préparent les attaques contre les pathogènes et induisent les défenses immunitaires de l'hôte. La présence et l'activité des NK au niveau du tractus génital féminin ont principalement été étudiées en relation avec la procréation et le rejet foetal. Une forte activité des NK a été associée à des avortements à répétition, alors qu'une trop faible activité des NK au niveau du tractus génital augmente les risques d'endométriose, de cancer utérin et ovarien. Au niveau de l'endomètre utérin, 70% des leucocytes présents sont des cellules NK. À ce niveau, les NK portent

le nom de NK utérine (uNK). Ce sont les cellules NK les plus étudiées du tractus génital féminin. Elles sont principalement immunorégulatrices (productrices de cytokines) et sont CD56bright. Les cellules CD56bright représentent 10% des cellules NK du sang, mais représentent 90% des cellules NK des ganglions et amygdales. Leur prolifération est élevée, leur cytotoxicité est moindre et elles peuvent produire de grande quantité d'interleukines 8 (IL-8), d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et de GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Comme chez les NK périphériques, la présence de TGF- $\beta$  a un effet inhibiteur sur la sécrétion de cytokines par les uNK. Les cellules NK présentes au niveau de l'endomètre utérin proviennent du sang et de la prolifération locale. Elles sont recrutées vers l'endomètre utérin par les ligands de CXCR4. Les uNK expriment également certains TLR soient les TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7 et TLR10, le plus présent étant le TLR2 [51].

La reconnaissance d'un PAMP par un composant de l'immunité innée permet aux cellules du système immunitaire de répondre à un large éventail de micro-organismes en utilisant un nombre limité de récepteurs [50].



**Figure 8: Les composants du système immunitaire inné [50]**

- (1) une lectine liant le mannose se lie à des fragments d'hydrate de carbone sur des surfaces microbiennes, ce qui entraîne l'activation du complément et l'opsonisation des micro-organismes par des cellules phagocytaires
- (2) les récepteurs Toll-like (TLR) reconnaissent un motif moléculaire (PAMP) d'un micro-organisme pathogène présent uniquement sur les surfaces des cellules microbiennes.
- (3) l'activation du TLR déclenche une cascade d'événements intracellulaires, ce qui entraîne la transcription des gènes de cytokines pro-inflammatoires.
- (4) l'expression intracellulaire du gène 70 kDa de la protéine de choc thermique (hsp70), en tant que conséquence d'une infection ou d'autres facteurs de stress, inhibe l'apoptose et la dénaturation des protéines.
- (5) Hsp70 extracellulaires se lie à des récepteurs spécifiques sur les cellules phagocytaires et stimule la production de cytokines.
- (6) l'activation des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, conduit à la phagocytose et la mort des microorganismes.

## **b) L'immunité acquise**

La reconnaissance d'un PAMP par le système immunitaire inné, déclenche une séquence d'événements conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires

et, par conséquent, l'activation du système immunitaire acquis, qui est, l'activation des lymphocytes T et B. Une fois ces lymphocytes activés, ils initient l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale. Il est important de souligner que, l'activation du système immunitaire inné se produit immédiatement après la reconnaissance de l'agent pathogène, alors que plusieurs jours sont nécessaires pour que l'immunité acquise devienne fonctionnelle [24].

### **(1) L'immunité cellulaire**

Au niveau du tractus génital féminin, les cellules immunitaires sont présentes sous forme d'agrégats dont le nombre et les proportions de lymphocytes T, B, NK varient en fonction de l'imprégnation œstrogénique et progestative. La distribution des populations cellulaires retrouvées dans ces agrégats varie également selon la région du tractus génital féminin. Dans l'utérus, seules quelques rares formations lymphoïdes organisées existent avec du centre vers la périphérie de rares lymphocytes B, quelques lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (appelés également lymphocytes auxiliaires agissant seulement comme des intermédiaires de la réponse immunitaire et proliférant pour activer en quantité d'autres types de cellules qui agiront directement sur le pathogène) et une majorité de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (appelés également lymphocytes cytotoxiques détruisant directement les cellules infectées). Au niveau du vagin en revanche, on n'observe que très rarement de telles formations lymphoïdes bien organisées. Les lymphocytes T sont majoritairement CD8. Ils sont de type mémoire dans la partie superficielle et naïfs dans la lamina propria. Les CD4 moins nombreux sont cantonnés à la lamina propia, en compagnie de cellules présentatrices d'antigènes à proximité de l'épithélium et de macrophages dans la partie sous-jacente. Au niveau de l'ectocervix, la proportion de CD4 et de cellules dendritiques augmente. La zone de transition est la plus riche en cellules de l'immunité. Plus en amont dans l'endocervix, la cellularité est plus faible avec une majorité de lymphocytes T CD8 exprimant des marqueurs de cytotoxicité. La sous-population Th1 CD4 impliquée dans les réponses cellulaires et pro-inflammatoires est majoritaire par rapport à l'autre composante Th2 en faveur d'une réponse humorale et tolérante. Les données concernant les Th17 sont quasi inexistantes au niveau de la muqueuse vaginale pourtant leur rôle démontré dans la balance inflammatoire/anti inflammatoire et la régulation des réponses font qu'elles devraient y jouer un rôle important [9].

Ainsi, l'activation des lymphocytes T conduit à la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs et en lymphocytes T régulateurs. Ensuite les lymphocytes T réagissent en sécrétant des médiateurs solubles, y compris des médiateurs pro-inflammatoires (par exemple les interleukines (IL-1 et 6), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) et des médiateurs anti-inflammatoires (IL-1 antagoniste du récepteur (IL-1ra), l'IL-10), des cytokines et d'autres immuno-modulateurs [50].

### **(2) L'immunité humorale**

Des anticorps ayant la capacité de reconnaître et de se lier à des antigènes microbiens spécifiques se trouvent dans le vagin par transsudation de la circulation systémique. La liaison se fait après la mort microbienne, par un mécanisme dépendant du complément, ou par opsonisation. En outre, une composante du système immunitaire des muqueuses se trouve dans l'appareil reproducteur. Ainsi, les lymphocytes B produisent localement deux classes d'anticorps : les immunoglobulines G (IgG) et les immunoglobulines A (IgA), qui sont présents dans l'endocol et aussi dans le vagin. L'élaboration locale d'anticorps représente un mécanisme rapide pour lutter contre les micro-organismes pathogènes, sans qu'il

soit nécessaire d'attendre le début de la réponse immunitaire systémique. Les anticorps formés localement et présents dans le vagin, diffèrent probablement de ceux systémiques. Par ailleurs, il est possible d'identifier des anticorps dans les sécrétions cervico-vaginales qui ne sont pas détectables dans le sang périphérique [24].

## **B. La vaginose**

### **1. Définition**

La vaginose bactérienne est connue comme étant la cause la plus fréquente d'écoulement vaginal malodorant et le trouble le plus commun de l'appareil génital inférieur chez les femmes en âge de procréer. Cela se traduit par des millions d'euros en soins de santé [8]. Elle est caractérisée par un déséquilibre de l'écosystème vaginal, c'est-à-dire le remplacement d'un microbiote vaginal « *Lactobacillus* dominant » par un mélange variable de bactéries anaérobies strictes et facultatives [13]. En dehors de la grossesse, c'est une pathologie bénigne, mais qui peut avoir un retentissement psychologique important chez les femmes pour qui la vaginose bactérienne devient une pathologie chronique et récidivante.

La vaginose a également émergé comme un problème de santé publique en raison de son association avec d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), y compris: le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'herpès virus simplex de type 2 (VHS), de *Chlamydia trachomatis* et de *Neisseria gonorrhoeae* [12]. Tant son étiologie et la raison pour laquelle les prévalences les plus variables dans le monde entier restent floues, la vaginose a ainsi été désigné comme « l'une des énigmes les plus répandues dans le domaine de la médecine » [52].

### **2. Historique**

Jusqu'au milieu des années 1950, les médecins ont utilisé le terme « vaginite non spécifique » pour les femmes ayant des pertes vaginales sans présence de levure ou sans *Trichomonas vaginalis*. En 1953, Leopold, un capitaine de l'armée américaine, était le premier à isoler et décrire un petit bacille Gram négatif, immobile, non encapsulé, en forme de tige dans les frottis cervicaux de femmes ayant une cervicite. Bien qu'il n'ait pas nommé son espèce, il a suggéré que l'organisme était un membre du genre *Haemophilus*. Deux ans plus tard, Gardner et Dukes ont isolé l'organisme rapporté par Leopold chez les femmes avec une vaginite bactérienne non spécifique, et l'organisme a été nommé *Haemophilus vaginalis*. Ils ont également été les premiers à décrire *H. vaginalis* comme l'agent causal d'infections vaginales non spécifiques. Dans les années 1960, il y avait beaucoup de critiques sur le fait que cette petite bactérie anaérobie soit du genre *Haemophilus*. Ainsi en 1980, en utilisant plusieurs méthodes biochimiques, Greenwood et Pickett ont montré que *H. vaginalis* ne faisait pas partie du genre *Haemophilus* et l'ont rebaptisé *Gardnerella vaginalis* en honneur à Gardner qui avait d'abord rapporté l'association entre la vaginite non spécifique et cette bactérie. Depuis 1983, les médecins ont utilisé le terme « vaginose bactérienne » afin de différencier le syndrome d'écoulement vaginal décrit par Gardner et Dukes de ceux causés par d'autres micro-organismes tel que des parasites ou des champignons [12]. De plus, la vaginose bactérienne n'est pas appelée vaginite bactérienne, car les signes inflammatoires locaux de cette maladie sont faibles. Cependant, de multiples études ont démontré que la concentration de l'interleukine-1b (IL-1b) qui est une cytokine pro-inflammatoire est élevée dans les sécrétions vaginales de femmes ayant reçu un diagnostic de vaginose. Une explication partielle de cette apparente contradiction est que les bactéries liées à la vaginose peuvent inhiber ou dégrader l'IL-1b induisant la production ou la libération

d'IL-8. Comme l'IL-8 favorise la migration des neutrophiles, en son absence, ces cellules ne pénètrent pas le vagin et l'inflammation ne se produit pas [13].

### **3. Épidémiologie**

La vaginose bactérienne est une infection très fréquente. Cette pathologie affecterait environ 1 femme en âge de procréer sur 3, chaque année dans le monde [59]. L'Enquête nationale sur la santé et la nutrition, menée par le biais des centres américains de contrôle des maladies (Center of Disease Control (CDC)), a révélé que 29,2% de femmes avaient la vaginose (définie selon le score de Nugent (voir chapitre I-B-5-b)), ce qui caractérise la vaginose comme le trouble vaginal le plus fréquent [60]. Cependant, il est très difficile de discerner son exacte prévalence car les chiffres diffèrent beaucoup en fonction des localisations géographiques, de l'âge des patientes, de leur origine socio-économique, des types de consultations et de l'état de gravidité. Les estimations de prévalence dans le monde varient de 12% chez les femmes australiennes à 29% en Amérique du Nord, et plus de 50% chez les femmes en Orient ou en Afrique du Sud [46].

Dans le monde entier, il a été estimé que 20 à 30% des femmes en âge de procréer ayant une infection sexuellement transmissible (IST) souffrent de vaginose, et que sa prévalence peut être encore plus élevée (de 50 à 60%) dans les populations à haut risque (par exemple, celles qui pratiquent le commerce du sexe) [12].

Des études épidémiologiques indiquent que le risque de vaginose est augmenté chez les femmes d'origine africaine. Une étude a rapporté que les femmes Afro-Américaines non hispaniques étaient plus de deux fois plus susceptibles d'avoir la vaginose que les femmes caucasiennes non hispaniques [60]. Dans l'évaluation des femmes âgées de 14 à 49 ans de l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition de 2001 à 2004, la prévalence était 3,13 fois plus élevée chez les Afro-Américaines que chez les Blanches [94].

### **4. Présentation de la flore anaérobie de la vaginose**

Depuis les premiers travaux de Leopold en 1953 et Gardner et Dukes en 1955, les chercheurs n'ont pas été en mesure d'identifier l'agent étiologique responsable de la vaginose. Gardner et Dukes ont proposé que *G. vaginalis* soit le seul agent étiologique de la vaginose. Toutefois, la recherche d'un organisme unique pour expliquer la pathogénèse de la vaginose n'a pas été récompensée, car leurs résultats ont été contestés lorsque quelques années plus tard *G. vaginalis* a été trouvé dans environ 40% des femmes en bonne santé. De plus, il a été constaté que *Mobiluncus*, un bacille incurvé très mobile, n'est trouvé que lorsque la vaginose est présente, mais dans seulement 50% des cas de vaginose. *Atopobium vaginae* est un anaérobie Gram positif qui, comme *G. vaginalis*, se retrouve dans la flore de plus de 95% des cas de vaginose, mais prolifère également dans le vagin des femmes en bonne santé. De nombreux autres anaérobies, en particulier *Prevotella* et divers streptocoques anaérobies, sont des participants courants de la flore associée à la vaginose [94]. En outre, d'autres bactéries anaérobies ont été positivement associées à la vaginose et certains chercheurs veulent conclure que la vaginose est une infection polymicrobienne. Cependant, un problème conceptuel majeur de cette hypothèse est son incompatibilité avec les données épidémiologiques, fortement contestées à l'heure actuelle, qui suggèrent que la vaginose est une maladie transmise sexuellement et donc plus susceptible d'être causée par un seul agent [41].

Il existe de plus en plus de preuves que la vaginose se produit lorsque le *Lactobacillus* qui est le genre prédominant de la flore vaginale saine, est remplacé par des bactéries anaérobies, telles que principalement *Gardnerella vaginalis* mais également par *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp*, *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Fusobacterium spp*, et *Porphyromonas spp* [12]. Les chercheurs se demandent donc s'il y a un facteur introduit qui provoque la mort des lactobacilles laissant les bactéries anaérobies occuper passivement la niche vacante, ou si un afflux écrasant de bactéries anaérobies élimine les lactobacilles. Cette question fondamentale sur la pathogenèse de la vaginose reste pour l'instant sans réponse [94]. L'hypothèse émise est qu'une diminution de la quantité de lactobacilles supprime la source de peroxyde d'hydrogène, ce qui conduit à une prolifération par *Prevotella*, *Mobiluncus* et d'autres bactéries anaérobies qui produisent de l'acide succinique et qui peuvent inhiber la chimiotaxie des globules blancs. Il y a aussi une augmentation de la production de sialidase qui clive la mucine, conduisant à la décharge bactérienne homogène et permettant une adhérence améliorée des bactéries, tout en lysant les globules blancs [49].

Des travaux récents ont identifié un biofilm vaginal chez les femmes ayant la vaginose, dominé par *G. vaginalis* et *Atopobium vaginae*, qui est absente chez les témoins sains [46]. En effet, l'épithélium vaginal normal est recouvert d'une couche mince de mucine. Dans la vaginose, cette couche de protection présumée est remplacée par un biofilm de *G. vaginalis* spécifique [94]. Ainsi, on pense actuellement que la vaginose implique la présence de ce biofilm polymicrobien dense, principalement constitué par *G. vaginalis*, qui adhère fortement à l'épithélium vaginal. Des études in vitro ont démontré que le biofilm formé par *G. vaginalis* présente une résistance élevée aux mécanismes de protection de la microflore vaginale normale, y compris le peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique produits par les lactobacilles, ainsi qu'une tolérance accrue aux antibiotiques. Par conséquent, les biofilms vaginaux jouent un rôle clé non seulement dans la pathogenèse de la vaginose, mais aussi dans son échec du traitement et sa récurrence [41].

Un certain nombre de changements biochimiques et micro-environnementaux ont également été décrits dans la vaginose. Les concentrations en  $\beta$ -défensine-1 et -2 d'ARNm et les concentrations sécrétoires d'inhibiteurs de protéases leucocytaires sont réduites dans la vaginose. Les agonistes des interleukines (IL) 1 $\alpha$ , 1 $\beta$  et 1-récepteur sont augmentés et les niveaux d'IL-8 sont déprimés. Des augmentations de la protéine de choc thermique de 70 kD, des enzymes lytiques (sialidase, matricé-métalloprotéinase 8, phospholipase A<sub>2</sub>), de l'oxyde nitrique et d'endotoxines se retrouvent dans le vagin des femmes vaginose positive. Au total, ces événements privent le vagin de mécanismes protecteurs normaux et augmentent les influences destructrices et inflammatoires [94].

Il semble que diverses espèces de *Lactobacillus* peuvent différenciellement prédisposer à la dysbiose. Par exemple, il a été suggéré qu'une flore dominée par *L. crispatus* est plus stable et 5 fois moins susceptible d'amener la vaginose bactérienne par rapport à une flore dominée par *L. iners* qui semble être le moins stable et le moins protecteur ou par rapport à une flore contenant plusieurs espèces de *Lactobacillus* [60]. Cependant, une étude récente a suggéré que la proportion accrue de *L. iners* chez les femmes avec une vaginose peut être liée à une inhérente capacité de *L. iners* à tolérer les conditions de la vaginose (pH élevé) plus que d'autres espèces de lactobacilles [5]. Un rapport récent suggère que la défaillance de *L. iners* pour inhiber efficacement la croissance d'autres espèces est une

conséquence de sa faible production d'acide lactique par rapport à d'autres lactobacilles vaginaux [60].

Espèces bactériennes	Flore normale	Vaginose Bactérienne***
<i>Lactobacillus spp</i>	++++ = $\geq 10^7$ /ml*	0 à $\leq 10$
<i>Veillonella</i>	+++	++
Cocci Gram + ANA	+++	++
<i>Prevotella</i>	++	++
<i>Porphyromonas</i>	++	++
<i>Fusobacterium</i>	+	++
<i>Atopobium vaginae</i>	+	++
<i>Gardnerella</i>	±	++++
<i>Mobiluncus</i>	±	+++
<i>E. coli</i>	(±)	(±)
<i>S. aureus</i>	(±)	(±)
<i>Chlamydia sp</i>	+ (NE)	+ (NE)
<i>Mycoplasma spp</i>	(±)	++
<i>Streptococcus agalactiae</i> Groupe B		

\*++++ =  $\geq 10^7$  ufc/ml/sécrétions vaginales = référence numérique ;  
NE : non évaluable ; ANA : anaérobies.

\*\* % des causes infectieuses des vaginites

\*\*\* : taux bactériens :  $\geq 10^{10-11}$  cfu/ml de sécrétions vaginales

**Tableau 1: Composition de la flore normale et au cours d'une vaginose de la femme adulte [11]**

La séquence des événements qui a abouti à l'installation de la vaginose bactérienne, caractérisée par une altération profonde de la flore vaginale physiologiques, doit encore être déterminée. Face à de nouvelles études génétiques sur les bactéries, les chercheurs se demandent si toutes les femmes ayant un diagnostic de « vaginose bactérienne asymptomatique », basé uniquement sur les caractéristiques morphologiques des micro-organismes, sont vraiment porteuses d'un trouble de la flore ou si elles ont tout simplement un écosystème vaginal normal qui n'est pas dominé par des *Lactobacillus*. Ce fait doit être déterminé avec soin en fonction des caractéristiques individuelles, au lieu de se contenter de soumettre ces femmes à des traitements inutiles, sans doute préjudiciables à l'équilibre particulier de leur flore vaginale [24].

## 5. Diagnostic

### a) Critères d'Amsel

Le diagnostic de la vaginose bactérienne est établi sur la base d'un ensemble de critères plutôt que sur la détection d'un organisme causatif spécifique. Le tableau clinique de la vaginose bactérienne est souvent très évocateur et suffit à poser le diagnostic. Le plus souvent, on utilise les critères d'Amsel décrits ci-dessous. Un diagnostic positif est établi lorsque 3 des 4 critères suivants sont présents [13] :

- un examen au spéculum révélant des leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes et adhérent à la muqueuse vaginale ;
- le pH vaginal est supérieur à 4,5 ;
- une odeur de « poisson », soit spontanée soit après association d'une goutte d'hydroxyde de potassium à 10 % (appelé plus communément SNIFF test) ;

- un examen direct au microscope révèle la présence de « clue-cell » vaginales (cellules exocervicales tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouté aux cellules).

En pratique, l'examen direct n'est presque jamais réalisé au cabinet du praticien et le diagnostic sera établi sur les trois premiers critères.



**Figure 9: Clue cells en solution saline (Grossissement x 400) [94]**

*Notons les bordures rugueuses, nuageuses et irrégulières qui définissent la clue cell dans les troisième et quatrième cellules de gauche. La deuxième cellule de gauche a des pointillés sur le cytoplasme, mais les bords sont pointus et linéaires, ce n'est donc pas une clue cell.*

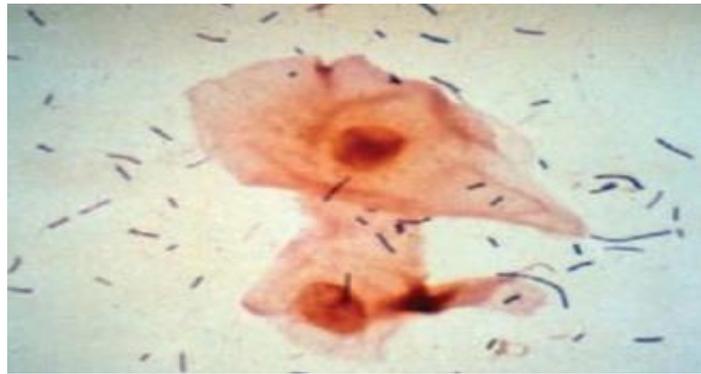
Le tableau clinique est dominé par la malodeur vaginale qui se caractérise par une odeur de « poisson pourri » au cours de la vaginose bactérienne [1]. Ce symptôme classique est dû à la production par certaines bactéries anaérobies d'amines aromatiques à partir de l'arginine. Ces amines aromatiques (cadavérine, putrescine, triméthylamine) se volatilisent de plus en plus avec la hausse du pH, de sorte que les patients notent souvent une aggravation de ce symptôme lorsque l'alcalinité vaginale est augmentée, comme après un rapport sexuel (due à la présence de sperme) et pendant les règles (en raison de la présence de sang) [94].

Le diagnostic de vaginose ne diffère pas toujours cliniquement d'une authentique vaginite infectieuse. En effet, on admet qu'environ 50 % des cas de vaginose bactérienne sont asymptomatiques [11], et c'est pour cela que sont préférées les méthodes de diagnostic microbiologique dans la communauté scientifique, tel que le système de notation de Nugent [3].

### **b) Score de Nugent**

En explorant par examen direct, après coloration de Gram, les sécrétions vaginales prélevées au niveau du cul-de-sac postérieur ou latéral du vagin, on peut établir le score de Nugent qui divise la flore vaginale en trois groupes [12] :

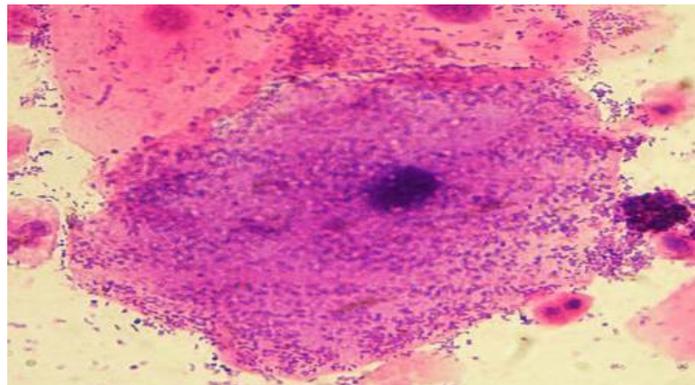
- Groupe 1: Score compris entre 0 et 3 : flore normale, à prédominance de lactobacilles ;



**Figure 10: Image après coloration de Gram du contenu vaginal normal (Grossissement x 400) [94]**

Notons la prédominance des espèces de *Lactobacillus* qui produisent du peroxyde d'hydrogène, des acides organiques et des bactériocines qui suppriment la croissance d'autres espèces.

- Groupe 2: Score compris entre 4 et 6 : flore intermédiaire, avec des lactobacilles peu abondants et associés à d'autres morphotypes bactériens peu différenciés en petite quantité ;
- Groupe 3 : Score compris entre 7 et 10 : flore évocatrice d'une vaginose bactérienne. Les lactobacilles ont disparu, au profit d'une flore anaérobie abondante et polymorphe.



**Figure 11: Flore de vaginose bactérienne (Grossissement x 100) [161]**

Les cellules épithéliales pavimenteuses (ou clue cells) sont recouvertes de nombreuses bactéries type *Gardnerella vaginalis*.

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

**Tableau 2: Le score de Nugent [7]**

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

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

Cet examen est actuellement l'examen de référence du diagnostic de la vaginose bactérienne car il est plus spécifique et plus sensible que le diagnostic clinique mais il nécessite un délai de 1 à 2 jours [94]. Du fait de son faible coût, cet examen présente l'avantage d'être réalisable dans pratiquement tous les laboratoires avec une très bonne reproductibilité inter-laboratoires. Il faut rester cependant vigilant quant à l'interprétation de cet examen, car la composition de la flore est variable qualitativement et quantitativement au cours du cycle menstruel. L'interprétation d'un seul échantillon de sécrétion vaginale pourrait conduire à une erreur dans le diagnostic de la vaginose bactérienne. En effet, le score de Nugent peut être inférieur à 7 (nombre important de lactobacilles) avec une vaginose bactérienne réelle (les lactobacilles sont inefficaces). Dans ce cas, les signes cliniques priment alors [12].

### c) Autotest disponible à l'officine

Le pharmacien d'officine voit ses compétences et ses rôles de santé peu à peu s'élargir. Dans cette optique, les tests rapides d'orientation diagnostique pour certaines pathologies comme la vaginose, ont vu le jour. Ces tests sont des outils permettant de définir si les symptômes du patient nécessitent une consultation ou non. Le but étant de désengorger les cabinets médicaux avec des pathologies bénignes tout en ne diminuant pas les chances de traitement pour le patient. Ainsi HydralinTest® a vu le jour. C'est un auto-test vaginal disponible en pharmacie sans ordonnance. Il permet de savoir s'il s'agit d'une infection vaginale due à une bactérie (vaginose bactérienne), un champignon (mycose vaginale) ou un parasite (Trichomonase). En effet, cet autotest indique par un changement de couleur sur l'extrémité du test si le pH des sécrétions vaginales est normal ou élevé [20].

La méthode d'utilisation est simple et peut se résumer comme ci-dessous :

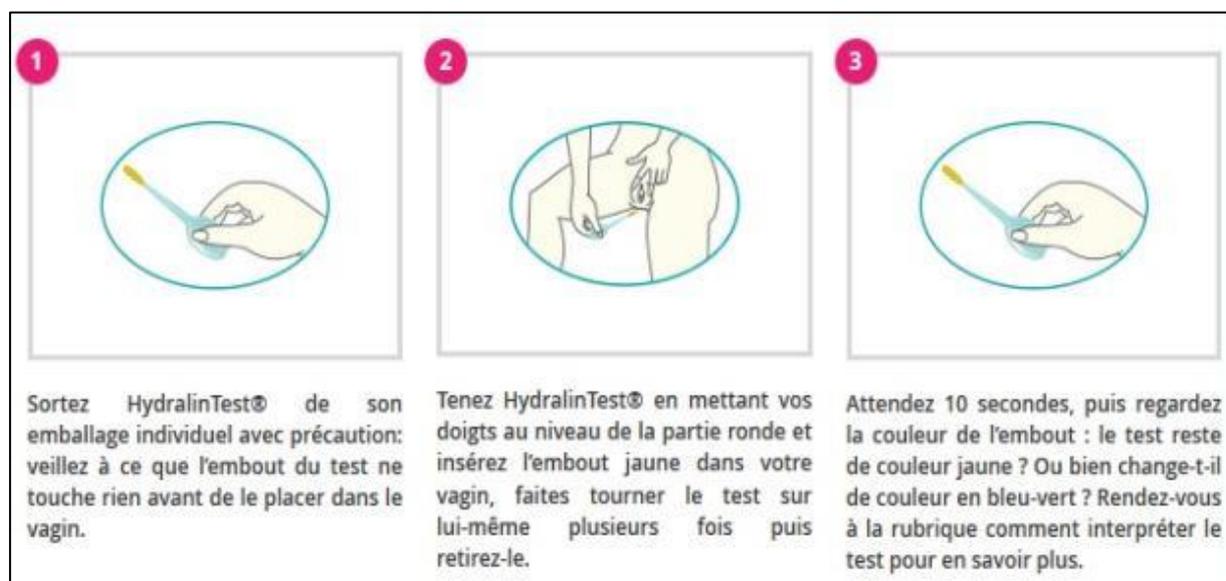


Figure 12: Méthode d'utilisation de l'autotest HydralinTest® [20]

Cependant, certaines précautions sont à prendre pour assurer la validité des résultats. En effet, le test ne doit pas être utilisé :

- moins d'un jour ou le lendemain des menstruations
- s'il y a présence de signes de menstruations ou de tout autre saignement
- si moins de 12 heures se sont écoulées après une relation sexuelle ou une douche vaginale

Il faut faire également attention à ne pas insérer le test plus profondément que la zone de prise en main (partie ronde).

Ensuite pour l'interprétation des résultats, 3 cas se présentent :

- soit c'est une mycose vaginale : la couleur de l'embout du test reste jaune et il y a des démangeaisons ou brûlures intenses et des pertes vaginales épaisses et blanchâtres. Dans ce cas, il faut demander conseil au pharmacien car des traitements anti mycosique sont disponibles sans ordonnance.
- soit c'est une vaginose bactérienne : la couleur de l'embout du test change en bleu-vert et il y a une odeur vaginale malodorante de poisson et des pertes vaginales liquides grisâtres. Dans ce cas, il faut demander conseil au pharmacien ou au médecin.
- soit c'est une trichomonase : la couleur de l'embout du test change en bleu-vert et il y a une gêne urinaire, des pertes vaginales mousseuses jaunes-vertes malodorantes et des démangeaisons vulvaires. Dans ce cas il faut consulter un médecin pour une prise en charge adaptée [20].

Étant donné les effets négatifs potentiels des médicaments utilisés pour traiter ces infections vaginales, les pharmaciens sont dans une position unique pour recommander des thérapies appropriées et de renvoyer les patients à d'autres acteurs de soins de santé au besoin. La réduction des risques par le diagnostic précoce et les options de traitements appropriés dans les établissements de soins primaires sont vitales pour des résultats positifs ainsi que pour la sécurité et l'amélioration du bien-être de toutes les femmes. En plus de fournir aux femmes des informations sur la prévention et le traitement de la vaginose, il est important d'informer les femmes sur les conséquences potentiellement graves associées à la vaginose. Les acteurs de santé doivent avoir des discussions franches sur l'association de la vaginose et le risque accru d'acquérir d'autres infections sexuellement transmissibles ainsi que des résultats obstétricaux défavorables [61].

## **6. Complications**

### **a) Psychosociales**

Bien qu'étant une pathologie bénigne, la vaginose chronique et récidivante peut avoir un retentissement psychologique important chez les femmes atteintes qui ont l'impression de sentir mauvais en permanence (malodeur phobique) et d'indisposer leur entourage. Il a même été constaté une cessation complète de l'activité sexuelle chez certaines femmes en raison de la gêne, voire de la honte ressentie. Des études qualitatives montrent que la vaginose est associée à un impact modérée à sévère sur l'estime de soi, les relations sexuelles et la qualité de vie chez les femmes qui ont des rapports sexuels avec des hommes et également chez les femmes qui ont des rapports sexuels avec des femmes [46]. En effet, une étude a associé la vaginose récurrente à des problèmes psychosociaux qui ne sont actuellement pas abordés lors d'une visite médicale type. Des sentiments de honte et d'embarras signalés font souvent que les femmes s'engagent dans des routines hypervigilantes d'hygiène qui ont un impact négatif sur leurs relations professionnelles, personnelles et intimes, ce qui affecte considérablement leur qualité de vie. Ces femmes peuvent avoir des comportements allant de l'activité sexuelle planifiée à des pratiques d'hygiène avant le rapport sexuel pour dissiper l'odeur vaginale, le rejet des avances sexuelles spontanées de leurs partenaires et l'évitement de partenaires intimes. La vaginose a un impact également négatif sur le travail chez ces femmes (plus de la moitié selon cette étude) que ce soit sur leur présence au travail, leur rendement ou leur

productivité, ainsi que sur leurs relations avec leurs collègues. Plus précisément, elles ont tendance à éviter les contacts côte à côte avec leurs collègues, ont montré de la réticence à utiliser les toilettes publiques de peur de l'odeur, et sont engagés dans le changement fréquent des serviettes hygiéniques et des soins périnés pendant la journée. Quelques femmes ont même admis avoir manqué des journées de travail à cause d'une décharge malodorante embarrassante [61].

### **b) Gynécologiques et obstétricales**

En plus de provoquer des symptômes désagréables, la vaginose est connue pour déclencher une gamme complète de graves complications gynécologiques et obstétricales associées à une forte contamination du tractus génital féminin. En effet, la vaginose est liée à un risque d'infertilité en raison de l'occlusion du tube de Fallope, et augmente le risque d'infection pelvienne après une chirurgie gynécologique telle que l'hystérectomie [13].

Plusieurs études à l'heure actuelle ont également établi que la vaginose précoce en cours de grossesse serait prédictive de prématurité et pourrait être associée à un petit poids de naissance (avec chorio-amnionite maternelle) qui mène finalement à une mortalité prénatale élevée [11]. Environ 10% des femmes atteintes de vaginose, ont une issue défavorable lors de leur grossesse tel qu'un accouchement prématuré spontané, ou la rupture prématurée des membranes [5,37]. En effet, les bactéries associées à la vaginose ont le potentiel de libérer des médiateurs inflammatoires, telles que les phospholipases, qui induisent la production de prostaglandines et les symptômes cliniques des contractions [50].

La vaginose est également associée positivement à un risque de développer une endométrite après un accouchement ou un avortement [5,13]. En effet, la vaginose avant l'accouchement par césarienne a été associée à une augmentation de risque 6 fois supérieure d'endométrite, et une étude a constaté que le placement d'une seule dose intravaginale de metronidazole avant l'accouchement par césarienne réduit significativement ce risque d'endométrite postcésarienne [94].

Les bactéries *Gardnerella vaginalis* et *Prevotella* sont également des facteurs à haut risque pour les infections intra-amniotiques. En effet, les micro-organismes associés à la vaginose ainsi que leurs toxines, sont capables de traverser le placenta et causer des lésions cérébrales au fœtus. La vaginose est traditionnellement considérée comme un facteur de risque de conséquences neurologiques à long terme chez les enfants, tels que l'hyperactivité, les difficultés scolaires à l'école, et de graves handicaps comme la paralysie cérébrale et la leucomalacie périventriculaire [3].

Toutes ces séquelles ont des implications considérables pour les dépenses de santé. Par exemple, aux États-Unis, cette dépense a été estimée à 1 milliard de dollars par an, à cause des accouchements prématurés liés à la vaginose [46].

### **c) Infections sexuellement transmissibles : IST**

Des études ont démontré que la vaginose est associée à un risque environ deux fois plus élevé de contracter des infections sexuellement transmissibles, y compris *Chlamydia trachomatis*, la gonorrhée (*Neisseria gonorrhoeae*), l'herpès simplex de type 2 et l'infection au VIH, et augmente le risque des femmes co-infectées de transmettre le VIH à leurs partenaires masculins [13,46]. En effet, l'inflammation associée à la vaginose endommage l'épithélium vaginal qui devient plus perméable aux agents des IST.

Avec plus de 36 millions de morts à ce jour, le VIH ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) continue d'être un problème majeur de santé publique. En 2015, 1,1 million de personnes sont décédées d'une cause liée au VIH dans le monde. Fin 2015, on comptait environ 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 2,1 millions de nouvelles infections dans le monde [162]. Plus de 90% des infections à VIH chez les adolescentes et les femmes adultes résultent de rapports hétérosexuels, où le risque de contracter le VIH est 2 à 4 fois plus élevé si la femme a la vaginose. Myer et al en 2005 [39], ont fait valoir que les interventions visant à réduire l'occurrence de la vaginose peuvent avoir un impact sur la propagation du VIH, et que près d'un tiers de toutes les nouvelles infections à VIH pourrait être évité si tous les cas de vaginose pouvaient être guéris. Le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles est connu pour avoir des propriétés virucides et la relative diminution de lactobacilles dans les cas de vaginose peut augmenter la susceptibilité à l'infection par le VIH. Il est possible que les lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diminuent le risque d'acquisition du VIH en tuant directement le virus libre présent dans le vagin lors des rapports sexuels. De plus, les lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> empêchent également l'acquisition de la vaginose bactérienne qui est associée à un risque accru d'acquisition du VIH, et aident à maintenir un pH bas dans le vagin qui peut inhiber le VIH [96]. Dans une étude prospective menée auprès de travailleuses du sexe kényanes, l'absence de lactobacilles dans les cultures vaginales était associée à un risque 2 fois plus élevé pour l'acquisition du VIH et à 1,7 fois plus de risque de développer une gonorrhée. Une autre étude similaire a révélé que la vaginose était associée à un risque 3,7 fois plus élevé d'acquérir le VIH sur une période de 2,5 ans.

Les femmes atteintes de vaginose sont également plus susceptibles d'acquérir une trichomonase et une cervicite chlamydiale. Une autre étude prospective a révélé que la vaginose conférait une sensibilité 2,1 fois plus élevée à l'infection par le virus herpès simplex II sur une période d'un an [94].

D'autres études ont démontré également une association positive entre la vaginose et l'infection au papillomavirus humain du col utérin entraînant des lésions cervicales précancéreuses (voir chapitre V) [13].

A l'heure actuelle, on ne sait pas si ce sont les niveaux modifiés de bactéries (donc les bactéries elles-mêmes) qui prédisposent aux IST, ou si le microbiote vaginal modifié conduit à la vaginose qui prédispose à ces IST en raison du pH modifié (conduisant à la neutralisation moins efficace des agents pathogènes et une diminution de la réponse immunitaire) [5].

## **7. Traitements**

### **a) Antibiotiques**

Malgré les découvertes les plus récentes relatives à l'étiologie de la vaginose, le traitement actuel est toujours dirigé vers l'atténuation des symptômes grâce à la réduction de la prolifération des bactéries associées à la vaginose et la restauration de la flore vaginale normale. Les centres de contrôle et de prévention des maladies recommandent que toutes les femmes symptomatiques doivent être traitées, car ils reconnaissent plusieurs avantages de la thérapie, y compris le soulagement des symptômes vaginaux et des signes d'infection mais aussi la diminution du risque de contracter des maladies sexuellement transmissibles ou certaines complications infectieuses. Le traitement est également recommandé pour les femmes asymptomatiques, enceintes ou devant subir une chirurgie gynécologique, un

avortement thérapeutique, la pose d'un stérilet ou toute manœuvre instrumentale des voies génitales supérieures [41].

**(1) Par voie orale**

**(a) Métronidazole FLAGYL®**

L'antibiothérapie par voie systémique est basée le plus souvent en 1ère intention, sur l'utilisation du métronidazole FLAGYL® car il est considéré comme le médicament de choix pour le traitement de la vaginose. Ce médicament étant sur liste I, il doit être nécessairement prescrit par un médecin afin d'être délivré par un pharmacien. C'est un nitro-imidazolé de première génération, qui a été initialement indiqué pour le traitement de la trichomonase, mais qui a ensuite démontré une efficacité contre les micro-organismes anaérobies [41]. Ce médicament existe en comprimé de 250 ou 500 milligrammes (mg) et également en solution buvable à 4% (soit l'équivalent de 125mg par cuillère mesure). La posologie recommandée dans la vaginose est soit un « traitement minute » de 2 grammes (g) à l'un des repas, de préférence le soir, à répéter après 15 jours, soit un traitement plus long de 500 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours, sachant que « le traitement minute » est aussi efficace qu'un traitement plus prolongé à moindre dose [22]. A l'heure actuelle, aucun traitement n'est recommandé pour le partenaire sexuel masculin, car aucune étude n'a pu prouver le bénéfice sur l'incidence et la récurrence de la vaginose [23].

Sachant qu'un effet antabuse peut apparaître (nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, céphalées, hypotension orthostatique), il faut 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, un trouble du goût, et des éruptions cutanées avec prurit. Il convient d'avertir les patientes du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels, et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin, en évitant le 1<sup>er</sup> trimestre [22]. Selon le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), le métronidazole, mieux évalué parmi les antibiotiques disponibles pour traiter la vaginose, est à préférer quel que soit le terme de la grossesse.

D'après le Vidal, sachant que le métronidazole passe dans le lait maternel et peut en affecter le goût, l'administration de ce médicament pendant l'allaitement est contre indiqué. La voie vaginale est, dans ce cas, la voie préférentielle [15]. Selon le CRAT, il est possible, chez une femme qui allaite, d'utiliser le métronidazole, compatible avec l'allaitement en traitement monodose ou ne dépassant pas 7 à 10 jours.

Il a été prouvé que le métronidazole donnait un taux de guérison immédiat de 99% et 84% de guérison persistante à 6 semaines. L'efficacité comparée a été démontrée avec la clindamycine orale. Les préparations de métronidazole intravaginal et de clindamycine ont été étudiées dans les années 1990 par plusieurs auteurs, et des taux de guérison de 80% à 90% ont été signalés immédiatement et un mois après la thérapie [94].

(b) *Clindamycine DALACINE*®

Un traitement par la Clindamycine (DALACINE®) peut également être envisagé en traitement alternatif [23], avec une efficacité similaire à celle du métronidazole [41]. C'est un lincosamide qui existe en comprimé de 75, 150 ou 300 mg. La posologie recommandée pour traiter la vaginose est de 300 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours. Les effets indésirables tels que nausées, vomissements, diarrhées, rash cutané, colites pseudomembraneuses peuvent survenir. Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser la clindamycine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Cependant, elle peut être utilisée si nécessaire, lors du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Sachant que de faibles quantités de clindamycine peuvent passer dans le lait maternel provoquant des troubles digestifs chez l'enfant allaité, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement [16].

(c) *Tinidazole FASIGYNE*®

Le tinidazole est l'agent antimicrobien plus récemment approuvé pour le traitement de la vaginose, par la Food and Drug Administration et il est considéré comme un agent antimicrobien alternatif pour le traitement de la vaginose, en particulier lorsque le métronidazole et la clindamycine sont indisponibles ou non tolérés. C'est un nitroimidazole de seconde génération avec une demi-vie plus longue que le métronidazole, ce qui nécessite des doses plus faibles et moins fréquentes que le métronidazole [41]. Ce médicament se présente en comprimé enrobé de 500 mg. La posologie recommandée est de 2 g en une seule prise, de préférence en dehors des repas. Les effets indésirables sont rares, modérés et limités. Il peut y avoir des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, modification du goût, langue pâteuse), des réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée, prurit, urticaire et œdème de Quincke. Étant donné que les dérivés du groupe des imidazoles ont pu, à forte dose, provoquer quelques troubles d'ordre neurologique, la constatation de phénomènes tels que obnubilation, vertiges, incoordination des mouvements, ataxie, neuropathie périphérique et, convulsions, devra faire renoncer à la médication.

Comme pour le métronidazole, il faut éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement en raison de l'effet antabuse. En l'absence d'étude épidémiologique et du faible nombre de grossesses exposées, cela ne permet pas de conclure à son innocuité sur le plan malformatif. En conséquence, l'utilisation du tinidazole ne sera envisagée qu'après une évaluation soigneuse du bénéfice thérapeutique attendu. Il faut éviter l'administration du tinidazole pendant la lactation, en raison du passage dans le lait [42].

Le tinidazole offre ainsi une nouvelle option bien tolérée et hautement compétitive pour le traitement de la vaginose, tout en exigeant moins de la moitié des doses que le traitement actuellement recommandé par le métronidazole oral [94].

(d) *Secnidazole SECNOL*®

Le secnidazole est un dérivé synthétique de la famille des nitro-5-imidazolés de 2<sup>ème</sup> génération. Il possède des propriétés amœbicides et antiprotozoaire. Sur le plan bactériologique, bien que les espèces habituellement incriminées dans la survenue de la vaginose soient résistantes aux nitro-5-imidazolés dont le secnidazole, les données disponibles ont montré une activité du secnidazole dans cette affection sans que le mécanisme d'action ne soit élucidé. Le niveau de démonstration est basé sur une seule étude de 2010 [184] comparant l'efficacité du

traitement par le secnidazole (en une prise unique chez 290 femmes) avec le métronidazole oral (administré pendant sept jours chez 287 femmes). Le traitement thérapeutique au jour 28 a été défini comme la résolution des écoulements vaginaux, un test à la potasse négatif, un pH vaginal < 5 et un score de Nugent < 3. Selon ce critère d'évaluation, l'étude a montré que le schéma à dose unique de secnidazole était au moins aussi efficace que le schéma à doses multiples de métronidazole et que les profils de sécurité étaient comparables dans les deux groupes. Le temps de disparition des symptômes était également similaire (moyenne de 7,12 jours dans le groupe métronidazole et 6,83 jours dans le groupe secnidazole). Avec sa posologie plus pratique, c'est-à-dire une prise unique contre une administration deux fois par jour pendant sept jours avec le médicament de référence, le secnidazole représente une option thérapeutique attractive.

La Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) [185] a donc considéré le 11 janvier 2017 que le service médical rendu (SMR) par le SECNOL<sup>®</sup> était important dans l'indication « vaginoses bactériennes ». Par contre, en ce qui concerne l'amélioration du service médical rendu (ASMR), prenant en compte la démonstration de la non infériorité du SECNOL<sup>®</sup> par rapport au métronidazole pour le pourcentage de guérison clinique et bactériologique à 28 jours, la Commission considère que le SECNOL<sup>®</sup> n'apporte pas d'ASMR par rapport au métronidazole dans le traitement de la vaginose bactérienne. Le secnidazole est dorénavant sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « vaginoses bactériennes » et à la posologie de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ainsi, depuis janvier 2017 et selon l'HAS, la place du SECNOL<sup>®</sup>, dans la stratégie thérapeutique de la vaginose bactérienne, est en première intention (en dehors de la grossesse et de l'allaitement), à la posologie de 2 g soit un sachet unique, au début d'un repas. En lien avec les paramètres pharmacocinétiques, le schéma en dose unique de secnidazole pourrait être insuffisant chez certaines patientes avec la nécessité d'un recours éventuel au traitement vaginal local.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des troubles gastro-intestinaux type nausées, vomissements, dysgueusie, glossites, et stomatites. Il faut éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool, à cause de son effet antabuse, et il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

En ce qui concerne le premier trimestre de grossesse, les données cliniques sont limitées. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant le premier trimestre de la grossesse. Par contre, au-delà du premier trimestre, son utilisation est envisageable compte tenu du recul clinique.

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec le secnidazole. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales et de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mères traitées par ces autres imidazolés. En conséquence, il est préférable d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou bien de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique [183].

## (2) *Traitement par voie locale*

On peut remplacer si nécessaire le traitement oral par un traitement local ou utiliser les deux voies d'administration en association. Le traitement par voie locale est inefficace en cas de contamination du l'appareil génital supérieur. Les traitements locaux peuvent être :

- le métronidazole en ovule vaginale de 500mg, une fois par jour, pendant 7 jours (maximum 10 jours de traitement),
- un gel ou crème ou émulsion de métronidazole à 0,75 %, en applicateur de 5 g, 1 fois par jour, par voie intra-vaginale, pendant 5 jours,
- une crème de clindamycine à 2 %, en applicateur de 5 g, par voie intra-vaginale, 1 fois par jour, pendant 7 jours. La crème est à base d'huile, ce qui peut nuire à l'efficacité des préservatifs en latex ou des diaphragmes [22].

## (3) *Récidives*

Malheureusement, le traitement conventionnel recommandé de la vaginose avec le métronidazole ou la clindamycine, ne permet pas de restaurer la flore normale. En effet, après un traitement de la vaginose, beaucoup de femmes restent colonisées par *G. vaginalis* ou d'autres bactéries anaérobies. Ces traitements sont efficaces que dans 60% des cas, contribuant au taux de récurrence de la vaginose et l'expansion de la résistance aux antibiotiques de *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Bacteroides* et *Peptostreptococcus* [3]. Bien qu'il semble n'y avoir à l'heure actuelle aucune définition universelle de la récurrence de la vaginose, une étude de Sobel et ses collègues la définit comme au moins deux épisodes de vaginose au cours d'une période de 12 mois [61].

Dans une étude, les traitements antibiotiques ont réduit temporairement les niveaux de bactéries associées à la vaginose chez les femmes atteintes. Cependant, il y avait une ré-émergence de ces bactéries, 2 à 4 semaines après la cessation du traitement [13]. En général, l'échec du taux de traitement de la vaginose est supérieur à 50% dans un délai de 6 à 12 mois [46]. L'un des obstacles majeurs à la découverte d'un traitement efficace contre la maladie mais également en prophylaxie, est notre compréhension limitée de son étiologie, qui reste énigmatique malgré des décennies de recherche [3]. Il reste difficile de savoir si la récurrence est principalement due à l'échec des traitements antibiotiques actuels pour éradiquer les bactéries associées à la vaginose et son biofilm, ou à un échec de certaines femmes pour rétablir un microbiote vaginal dominé par des *Lactobacillus*, ou à une réinfection par les partenaires sexuels, ou au mode de vie de la femme ou à une combinaison de ces facteurs comportementaux [46]. Ainsi, une meilleure compréhension des événements et des conditions qui provoquent des changements dans la composition du microbiome vaginal est nécessaire pour mettre au point des thérapies qui réduisent l'incidence de la vaginose et sa récurrence après un traitement antibiotique [48].

Une hypothèse a été émise, sur le fait que les antibiotiques standards, comme le métronidazole, sont incapables d'éradiquer complètement le biofilm vaginal produit par certaines bactéries, ce qui entraînerait les taux élevés de récurrence de la vaginose. En effet, les biofilms sont des communautés de micro-organismes attachés à une surface et enchâssés dans une matrice polymérique de polysaccharides, de protéines et d'acides nucléiques. En raison du fait que les bactéries au sein des biofilms ne sont pas efficacement éliminées par le système immunitaire ou ne sont pas totalement détruits par les antibiotiques, les infections liées à un biofilm ont tendance à persister et ainsi, sans surprise, la vaginose a tendance à avoir un taux

élevé de rechute et de récurrence. L'hypothèse actuelle est donc que la mise en place d'un biofilm par *G. vaginalis* est un événement requis pour l'initiation et la progression de la vaginose. Ainsi, la preuve croissante que la vaginose est une infection médiée par un biofilm a suscité l'intérêt de la communauté scientifique qui explore de nouveaux agents visant à perturber les biofilms. Au cours des dernières années, des études d'agents anti-vaginose ont commencé à inclure des candidats perturbateurs du biofilm, comme des probiotiques, des antiseptiques, des antibiotiques naturels et des composés dérivés de plantes [41].

## **b) Probiotiques /prébiotiques/symbiotiques**

### **(1) Les probiotiques**

La vaginose bactérienne étant caractérisée par une dysbiose du microbiote vaginale avec en particulier une disparition des lactobacilles, la restauration d'un microbiote normal à l'aide de souches probiotiques est séduisante, mais actuellement peu d'études ont été réalisées. En outre, ces études ont souvent inclus un petit nombre de sujets et sont sans sélection du probiotique le plus approprié, l'idéal étant un probiotique qui comme les lactobacilles du microbiote vaginal exerce un effet barrière en produisant des bactériocines et/ou du peroxyde d'hydrogène [14]. De plus, la plupart des études publiées précédemment l'étaient le plus souvent avec des lactobacilles d'origine agroalimentaire (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*), mais depuis peu, des lactobacilles d'origine humaine ont été testés (en particulier *L. crispatus*) dont les résultats sont encourageants [4].

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui confèrent un avantage pour la santé de l'hôte, lorsqu'ils sont administrés en quantités appropriées. Les probiotiques fonctionnent potentiellement par divers mécanismes pour rétablir l'homéostasie en renforçant la fonction de barrière épithéliale, la colonisation commensale, l'inhibition de l'adhérence des bactéries pathogènes, la réduction du pH, l'influence de la sécrétion de peptides antimicrobiens et l'immunité vaginale globale [55]. Dans le vagin, certaines souches de *Lactobacillus* peuvent agir en tant que probiotiques, ce qui empêche la croissance des bactéries associées à la vaginose par le biais de deux mécanismes principaux: l'inhibition de l'adhérence d'agents pathogènes à l'épithélium vaginal et la production de composés antimicrobiens tels que le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique et les bactériocines [41]. Les diverses formulations pharmaceutiques contenant des probiotiques de souches de lactobacilles ont réduit les symptômes de la vaginose, amélioré le profil de la microflore vaginale, tout en étant généralement bien toléré. En revanche, en dépit de leur potentiel thérapeutique, certains essais cliniques n'ont pas détecté une amélioration significative dans la gestion de la vaginose. En variante, les probiotiques ont été proposés comme traitement de prévention des récurrences ou comme adjuvants à une antibiothérapie. Plusieurs combinaisons de métronidazole, clindamycine ou tinidazole avec des préparations probiotiques de lactobacilles ont affiché des résultats prometteurs dans le traitement de la vaginose, car ils ont été associés à des taux élevés de guérison, une faible récurrence et un rétablissement rapide d'une microflore vaginale saine [41].

Les probiotiques ont également été utilisés pour tenter de traiter spécifiquement les biofilms de la vaginose. Remarquablement, en 2007, Saunders et ses collègues ont montré que *L. reuteri* a été en mesure de perturber in vitro le biofilm de *G. vaginalis*. Plus tard, McMillan et ses collègues ont démontré que le probiotique contenant *L. reuteri* et *L. rhamnosus* ont été en mesure de s'incorporer dans le biofilm créé par *G. vaginalis* et *A. vaginae*, causant à la fois la rupture de la structure du biofilm et la

mort cellulaire bactérienne. Ces résultats fournissent des preuves de la façon dont les probiotiques composés de lactobacilles pourraient interférer avec une microflore vaginale anormale, ce qui renforce l'hypothèse que les probiotiques pourraient éradiquer les biofilms pathogènes du vagin et rétablir la microflore normale dans des situations in vivo [41].

Les probiotiques peuvent représenter aussi un grand intérêt pour les patientes souhaitant une fécondation in vitro, en effet lorsque la microflore vaginale est déséquilibrée, les chances de réussite sont 4 fois moindres qu'avec une flore saine. Enfin, il semble que l'emploi de *L. crispatus* dans le but d'augmenter la clairance du papillomavirus humain peut représenter une possibilité de traitement à faible coût [4].

Deux voies d'administration des probiotiques sont possibles pour les infections gynécologiques. La voie vaginale semble être la voie la plus évidente et de premier choix, mais depuis les années 90, l'idée de coloniser le vagin par des lactobacilles administrés par voie orale émerge. L'important selon les chercheurs, est d'avoir une sélection de souches capables de résister à l'environnement intestinal puis capable de migrer vers le tractus génital depuis le rectum [177]. En effet, le colon constitue un réservoir important de lactobacilles mais également de germes pathogènes qui pénètrent et infectent le vagin via le rectum. A l'heure actuelle, on pense que les probiotiques consommés par voie orale remontent dans le tractus vaginal après qu'ils ont été excrétés du rectum [178]. Ainsi, un probiotique administré par voie orale doit faire un détour considérable dans l'organisme, ce qui augmente son risque d'être modifié le long de son parcours jusqu'au tractus génital féminin. Cependant la voie orale est une voie d'administration plus pratique, moins contraignante et souvent préférée des femmes par rapport à la voie locale. De ce fait, elle permettrait tout de même une meilleure observance.

Il existe des études qui indiquent que certaines espèces, par exemple *L. acidophilus*, sont plus en mesure de survivre au pH de l'estomac et à l'exposition au sel biliaire afin qu'elles puissent mieux passer dans l'intestin [176]. Dans d'autres études sur la muqueuse intestinale biopsiée, des souches de *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* et *L. agilis* ont été récupérées post-implantation. Cependant, sans l'utilisation de typage moléculaire et de sondes spécifiques, les chercheurs ne peuvent pas avoir la certitude que ces souches sont transmises ou colonisent ultérieurement le tractus génital féminin. Les souches de *L. fermentum* et *L. rhamnosus* ont été également utilisées comme probiotiques avec des résultats plus ou moins bons sur l'infection génitale selon les études et cela peut-être parce qu'ils ne sont pas normalement répandus dans le vagin. En revanche, *L. crispatus* pourrait être un meilleur choix parce qu'il est généralement jugé numériquement dominant dans le vagin en bonne santé, ce serait l'espèce la plus fragilisée en cas de déséquilibre et 95% des souches produisent de l' $H_2O_2$ . En ce qui concerne *L. jensenii*, *L. gasseri* et *L. iners*, 94%, 71% et 9% de leurs souches respectivement produisent de l' $H_2O_2$  [2]. De plus, *L. crispatus* peut avoir une grande capacité à persister dans le vagin. En effet, les résultats d'une étude [177] ont montré une moyenne élevée d'adhérence aux cellules épithéliales vaginales in vitro et *L. crispatus* a colonisé le vagin de 7 femmes sur 9 lorsqu'elles administraient le probiotique par voie vaginale. Une autre étude sur la colonisation vaginale d'un probiotique à base de *L. crispatus* [179] a démontré aussi que *L. crispatus* colonisait le vagin chez 69% des femmes en général et 90% de celles qui n'étaient pas déjà colonisées par *L. crispatus*. De plus, la posologie n'entraînait pas une prolifération de lactobacilles car il semblait y avoir un ajustement physiologique à environ  $10^6$  ou  $10^8$  ufc/ mL de fluide vaginal.

Ainsi, les chercheurs ont recommandé que la recherche future se concentre sur les lactobacilles qui sont présents dans le vagin tels que *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, ou *L. gasseri*, plutôt que sur des espèces d'origine agroalimentaire comme *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, ou *L. acidophilus* qui sont encore à l'heure actuelle les probiotiques les plus commercialisés.

Les produits disponibles à base de différentes souches de *Lactobacillus* sont, par exemple :

➤ Pour la voie orale :

- FEMIBION<sup>®</sup> comprimés : contenant *L. rhamnosus* et *L. reuteri* (1 milliard par gélule). Après une période d'inconfort, la posologie recommandée est de 2 gélules par jour en une prise pendant 14 à 28 jours. Au quotidien, la posologie est d'une gélule par jour, pendant 28 jours, 2 à 3 fois dans l'année. Il est réservé à l'adulte à partir de 18 ans [164].
- OROGYNE<sup>®</sup> gélule : composé de *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, et *L. crispatus*. La posologie est de 1 à 2 gélules par jour, en cure de 15 jours à un mois [165].
- LACTIBIANE TOLERANCE<sup>®</sup> : composé de 5 souches microbiennes (*Bifidobacterium lactis* LA 303, *L. acidophilus* LA 201, *L. plantarum* LA 301, *L. salivarius* LA 302, *Bifidobacterium lactis* LA 304) concentrées à 10 milliards par sachet de 2,5 g ou par gélule. La posologie est d'1 gélule ou 1 sachet par jour à prendre avec un verre d'eau, avant un repas [166].

➤ Pour la voie locale :

- PHYSIOFLOR<sup>®</sup> gélule vaginale : contenant  $10^8$  *L. crispatus* (souche IP174178 brevetée) par gélule et permet une recolonisation optimale de la flore par cette souche unique. Il est recommandé d'insérer une gélule au fond du vagin chaque jour au coucher pendant 7 jours. La gélule peut être humidifiée avec un peu d'eau pour en faciliter l'introduction. Il est utile de l'utiliser en dehors des règles, seul en prévention ou en complément d'un traitement pour un déséquilibre de flore intime. L'effet des lactobacilles peut être réduit en cas d'utilisation simultanée avec un médicament antibiotique. En cas de grossesse ou si une grossesse est envisagée, un médecin doit être consulté avant de l'utiliser. Il peut être utilisé pendant l'allaitement. La forme à libération prolongée existe (contient  $10^9$  *L. crispatus* par gélule), la posologie est de 1 gélule, à renouveler 4 jours plus tard [167].
- GYNOPHILUS<sup>®</sup> en capsule ou en gel intravaginale : contenant *L. casei rhamnosus Döderleini* (culture lyophilisée 341 mg, titrant au minimum  $10^9$  germes par gramme). La posologie est d'une capsule intravaginale 2 fois par jour en phase d'attaque pendant 7 jours ou une capsule intravaginale 1 fois par jour en phase d'entretien pendant 14 jours, à renouveler si nécessaire. La forme à libération prolongée existe (876,9 mg de *Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein Regenerans*<sup>®</sup>), la posologie est de 1 comprimé tous les 4 jours [168,169].

- FLORGYNAL<sup>®</sup> tampon : composé de 3 souches de lactobacilles (*L. rhamnosus*, *L. gasseri* et *L. fermentum*). Il s'utilise comme un tampon périodique pendant la période des règles, sur une durée allant de 3 à 6 cycles suivant les cas. Il faut utiliser au minimum 3 tampons par jour pendant 3 jours durant les règles. Il est possible d'alterner avec d'autres protections périodiques [163].
- HYDRALINFLORA<sup>®</sup> capsule vaginale : contenant *L. plantarum* (10 milliards par gélule). Il est recommandé de prendre 1 capsule par jour, le soir avant de se coucher, pendant 6 jours, puis 1 capsule par semaine pendant 4 semaines afin de prévenir les récives [170].
- MYCORESS<sup>®</sup> gélule vaginale : une gélule contient 5mg d'hyaluronate de sodium, 50mg de bardane, 150mg de culture lyophilisée de *L. crispatus*, *L. reuteri* et *L. rhamnosus* (titrant au minimum  $2.10^9$  bacilles par gélule). Il est recommandé de prendre 1 gélule par jour pendant 5 jours [171].
- MEDIGYNE<sup>®</sup> gélule vaginale : une gélule contient au minimum  $10^8$  *L. rhamnosus* (PB01) et de *L. gasseri* (EB01). La posologie recommandée est d'une gélule vaginale au fond du vagin chaque jour au coucher pendant 8 à 10 jours. Si nécessaire, il est possible de prolonger son utilisation et il ne doit pas être utilisé pendant les règles. En cas de grossesse ou de projet de grossesse, il faut demander conseil à un médecin avant de l'utiliser. Il peut être utilisé pendant l'allaitement [172].

## (2) Les prébiotiques

Les prébiotiques représentent également une voie d'avenir dans ce domaine. Ils peuvent constituer un complément intéressant aux probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne. Au niveau vaginal, les prébiotiques (principalement le glycoène) sont des substances nutritives qui favorisent la croissance des lactobacilles, et qui pourraient être utilisés comme alternative pour traiter la vaginose. Les prébiotiques utilisés possèdent une structure chimiquement proche du glycoène et sont principalement le fructo-oligosaccharide (FOS : composé de deux sucres, le glucose et le fructose) mais aussi parfois des fibres, de l'inuline, des polyols, du lactose, ou des acidifiants tels que l'acide lactique ou l'acide ascorbique. Fait intéressant, les préparations prébiotiques contenant des oligosaccharides sont en mesure de promouvoir la croissance des souches de lactobacilles bénéfiques mais pas des micro-organismes pathogènes souvent trouvés dans les infections urogénitales, y compris *G. vaginalis*. Les acidifiants, en corrigeant le pH vaginal, créent un environnement favorable à l'implantation des lactobacilles et empêchent la prolifération des bactéries anaérobies.

L'efficacité entre un gel prébiotique contenant du saccharose et un gel vaginal à 0,75% de métronidazole a été comparée pour traiter la vaginose. Le gel prébiotique a affiché un taux similaire par rapport au traitement thérapeutique avec le métronidazole, ayant pour avantage majeur la restauration rapide de la microflore vaginale normale. Récemment, l'efficacité et l'innocuité d'un autre gel prébiotique appliqué en tant que traitement adjuvant de la vaginose ont été évaluées et une

récupération améliorée de la flore vaginale normale a été constatée, réduisant le risque de récurrence [41].

Les prébiotiques commercialisés sont actuellement tous administrés par voie vaginale. Cela peut s'expliquer par leur mécanisme d'action. En effet, contrairement aux probiotiques qui modifient la composition de la flore directement en apportant de nouvelles bactéries exogènes, les prébiotiques agissent en stimulant la croissance des bactéries déjà présentes dans la cavité vaginale. Les prébiotiques les plus efficaces seraient ceux en relation avec les polysaccharides retrouvés naturellement au niveau vaginal, c'est-à-dire surtout l'acide lactique et le glycogène.

Les produits disponibles sont, à titre d'exemple :

- GELIOFIL<sup>®</sup> : 7 tubes-applicateur monodose de 5 ml de gel à base de glycogène et d'acide lactique. La posologie recommandée est d'une application par jour le soir en position allongée pendant 7 jours lors de la phase aiguë ou pendant 3 jours après les règles pendant 3 à 6 mois en entretien. L'utilisation de préservatif, de spermicide ou de diaphragme en latex est déconseillée pendant son application (risque de rupture ou d'inactivation) [180];
- SAUGELLA Intilac rééquilibrant pH<sup>®</sup> : 7 tubes-applicateur monodose de 5 ml à base d'acide lactique et des maltodextrines qui sont des polysaccharides facilement assimilables par les lactobacilles de la flore vaginale. Pendant la crise, il est recommandé de prendre 1 dose par jour pendant 7 jours, de préférence le soir au coucher. En prévention, la posologie est d'une dose par jour pendant 3 jours de suite après les règles [173].
- HYDRALIN BALANCE<sup>®</sup> gel en tube à usage unique, composé d'acide lactique et glycogène, à la posologie d'un tube intravaginal par jour pendant 1 semaine, le soir au moment du coucher. Il faut éviter son utilisation en période de conception car il présente un pH faible, ce qui peut rendre l'environnement moins favorable pour les spermatozoïdes. Il peut être utilisé au cours de la grossesse et pendant les règles. Cependant, il est important de consulter un médecin en cas de suspicion d'une infection vaginale pendant la grossesse [181].

Comme certaines données suggèrent que le microbiote endogène d'une femme peut avoir un impact sur les taux de réussite des probiotiques, il est probable que les approches thérapeutiques futures devront inclure des recommandations probiotiques ou prébiotiques personnalisées basées sur un modèle temporelle individualisée de la colonisation bactérienne d'une femme [46].

### **(3) Les symbiotiques**

L'utilisation d'un symbiotique est envisageable dans la vaginose. En effet, on peut associer un probiotique (*Lactobacillus*) à un prébiotique qui va favoriser spécifiquement le développement du lactobacille au détriment des organismes pathogènes et permettre à ce dernier d'exercer pleinement son activité, en particulier antimicrobienne [4].

Les produits disponibles sont par exemple :

- BIOPROTUS® stick à diluer par voie orale : contenant différentes souches de *Lactobacillus* ainsi que des fibres prébiotiques (inuline de chicorée). La dose recommandée est d' 1 stick par jour pendant 28 jours ;
- BACTIGYN® gélule vaginale : composée de différentes souches de *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *reuteri* et *rhamnosus* 150 mg (titrant au minimum  $2.10^9$  bacilles par gélule)) avec de l'acide citrique 30 mg, du citrate de potassium 15 mg, et du hyaluronate de sodium 5 mg, à la posologie de 1 gélule par jour pendant 5 jours [174].
- PHYSIOSTIM Équilibre Vaginal® : 1 gélule vaginale contient 2 souches de ferments lactiques (*L. reuteri* : 100 millions d'UFC et *L. gasseri* : 100 millions d'UFC), 13,5 mg de polycarbophile et 184,213 mg de fructo oligosaccharides. Il est recommandé à partir de 12 ans, à la posologie d'une gélule vaginale par jour le soir au coucher pendant 10 jours [175].

### c) Nouvelles thérapies émergentes

#### (1) Composés dérivés de plantes

L'utilisation de composés d'origine végétale dans le traitement des infections génitales est une autre thérapie à la hausse. Un des premiers rapports sur ce sujet remonte à 1991, lorsque Blackwell a décrit le premier succès thérapeutique de l'utilisation d'extraits de plantes pour traiter la vaginose. Par la suite, plusieurs essais cliniques ont démontré que l'utilisation de composés dérivés de plantes a favorisé la réduction des symptômes et est associée à des taux élevés de guérison et de tolérance, comme pour une crème vaginale contenant *Zataria multiflora*, une douche vaginale de thymol et eugénol (principaux constituants de l'huile de thym et de l'huile de clou de girofle), un extrait aqueux de *Triticum vulgare* et des comprimés d'ail. Fait intéressant, une étude a montré que le thymol, une molécule présente dans l'huile essentielle de thym, a eu un effet inhibiteur sur les biofilms matures formés par *G. vaginalis*, ce qui soutient l'importance d'explorer les huiles essentielles et leurs principaux constituants comme alternative thérapeutique pour traiter la vaginose [41].

#### (2) Antimicrobiens naturels

Les antimicrobiens naturels, principalement les bactériocines, ont également été étudiés comme des alternatives thérapeutiques potentielles contre la vaginose. Plusieurs antimicrobiens naturels, y compris la bactériocine de *L. acidophilus* 160, lactocine 160 subtilosine, lactosporine, l'ester éthylique du lauramide de monochlorhydrate d'arginine (LAE) et le monolaurate de glycérol, affichent un effet inhibiteur contre les bactéries associées à la vaginose, et n'affectent généralement pas la flore lactobacillaire. En raison de cet avantage important, les antimicrobiens naturels ont également été proposés comme une alternative thérapeutique valable pour éradiquer les biofilms. Remarquablement, la sensibilité du biofilm de *G. vaginalis* par plusieurs antimicrobiens naturels a été testée. Grâce à une série d'essais in vitro, des chercheurs ont démontré que le LAE avait un effet bactéricide plus fort contre le biofilm de *G. vaginalis*, proposant ainsi le LAE comme un agent naturel potentiel de perturbation du biofilm de la vaginose. Plus tard, Algburi et ses collègues ont montré que la subtilosine et la LAE ont un effet synergique avec la clindamycine et le métronidazole sur l'inhibition du biofilm de *G. vaginalis*, alors qu'il n'y a aucun effet sur les lactobacilles vaginaux. Cela a démontré que la combinaison d'antibiotiques conventionnels avec des antimicrobiens naturels peut améliorer les

taux de guérison des traitements antibiotiques, en particulier dans les cas où il existe une résistance aux antimicrobiens [41].

### (3) **Agents acidifiants/ tampons**

Une autre approche intéressante pour traiter la vaginose est l'acidification. Cependant, les résultats concernant cette stratégie sont controversés car les stratégies seules d'acidification, à l'aide de l'acide acétique ou d'une formulation d'un agent tampon acide se sont montrées quelque peu inefficaces contre la vaginose. Récemment, une étude [160] a vérifié qu'un savon contenant de l'acide lactique et du lactosérum pourrait être utilisé pour l'hygiène intime externe, réduisant les récurrences après un traitement par le métronidazole par voie orale (voir chapitre III-A-1-b). Fait intéressant, la vitamine C a permis la libération constante de l'agent actif, ce qui entraîne un faible pH pendant une longue durée et la prévention de l'irritation vaginale. D'autres études ont rapporté une utilisation efficace et sûre des comprimés vaginaux de vitamines C dans le traitement de la vaginose, ce qui contribue à améliorer le pH vaginal et la microflore anormale, en particulier chez les femmes enceintes. En outre, l'utilisation régulière de vitamine C pendant 6 jours par mois, pendant 6 mois après un traitement réussi de la vaginose, a montré une diminution du risque de récurrence [41].

Une autre alternative se présente sous la forme d'agents tampons. Le polycarbophile POLYBACTUM® est un poly-acide faible qui est en mesure d'adhérer aux cellules épithéliales vaginales, agissant en tant que tampon dans les sécrétions vaginales de telle manière qu'il contribue à réduire les infections vaginales et à protéger le vagin contre leur survenue en créant un « effet-barrière ». Il est recommandé de prendre 3 ovules (1 tous les 3 jours) pendant une semaine durant 3 cycles [182].

Récemment, un nouveau hydrogel de peroxyde de benzoyle formulé polycarbophile / carbopol 934P a été mis au point pour inhiber la croissance de *G. vaginalis*, avec peu ou pas d'effet sur les *Lactobacillus*. Un autre agent qui a été utilisé depuis longtemps dans le traitement des infections vaginales est l'acide borique. Récemment, une étude a indiqué que l'utilisation de l'acide borique en combinaison avec un nitro-imidazole pouvait réduire la récurrence de la vaginose [41]. En effet, l'acide borique vaginal a une action bactériostatique et fongistatique, mais son mécanisme d'action est inconnu. Il peut agir sur la vaginose par décimation du biofilm vaginal ou par modification de l'acidité du vagin. L'acide borique intravaginal a une longue histoire d'utilisation clinique dans le traitement de la vaginite et est considéré comme un traitement secondaire sûr. Les analyses de sang indiquent une faible absorption par le vagin, et il ne semble pas provoquer des changements défavorables sur la cytologie cervicale. Reichman a rapporté une étude de 7 jours de nitro-imidazole administré par voie orale à 58 femmes ayant une récurrence de la vaginose. La thérapie par le nitro-imidazole a été suivie par 21 jours d'acide borique intravaginal (600 mg / jour) et 16 semaines de traitement d'entretien par du gel au métronidazole. Les patients ont signalé une amélioration des symptômes et un taux de guérison élevé (87%) à 2-3 mois de traitement, cependant, après 38 semaines d'arrêt de traitement, le taux de récurrence de la vaginose était de 50%. La recherche en cours examine comment les traitements à base d'acide borique, renforcés avec un excipient (EDTA) pour stimuler l'activité antimicrobienne, peuvent être actifs contre le biofilm vaginal et être un candidat potentiel pour le traitement de la vaginose [46].

Les cliniciens et les chercheurs dans le domaine considèrent comme une priorité urgente de développer des approches nouvelles et novatrices pour la gestion de la

vaginose afin d'atteindre un niveau élevé et soutenu de taux de guérison à long terme, d'élaborer des stratégies de prévention efficaces et de réduire les séquelles associées à cette maladie. Afin d'obtenir une guérison durable, il est possible, voire probable, d'avoir besoin d'une approche qui combine un certain nombre de ces stratégies telles que l'utilisation d'antibiotiques avec des agents perturbateurs du biofilm.

#### **d) Conseils hygiéno-diététiques**

Les mesures d'hygiène sont essentielles car les rechutes sont fréquentes. L'hygiène a pour objectif le respect de la flore vaginale et vestibulaire, en évitant l'emploi de douches vaginales et de savons irritants [11]. Chez la femme ayant une flore vaginale fragilisée ou étant sous traitement d'une vaginose bactérienne, des gestes simples permettent de diminuer les risques de récurrence. Le pharmacien officinal se doit de les rappeler aux patientes concernées. Ainsi, afin de réduire les risques d'infections génitales basses et donc de vaginose, il faut dans la mesure du possible [21] :

- Eviter de porter des vêtements serrés et/ou en matière synthétique. Choisir de préférence, des sous-vêtements en coton qui limitent la transpiration et peuvent être lavés à 60°C ;
- Privilégier des produits à pH neutre ou légèrement acide lors de la toilette intime (type SAFORELLE® ou LACTACYD®). Ne pas laver l'intérieur du vagin et se limiter à la vulve. Rincer et sécher soigneusement avec une serviette propre et douce. Eviter l'utilisation d'éponges ou de gants de toilettes qui sont des réservoirs de germes.
- S'essuyer aux toilettes de l'avant vers l'arrière afin d'éviter la contamination de la vulve et du vagin par les germes présents au niveau de l'anus ;
- Pendant les règles, préférer les serviettes hygiéniques aux tampons périodiques ou à défaut changer très régulièrement les tampons périodiques ;
- Porter un préservatif pour limiter les contaminations bactériennes ainsi que l'irritation et la hausse du pH causées par le sperme ;
- Ne pas se retenir d'uriner et uriner systématiquement après chaque rapport sexuel ;
- Pratiquer régulièrement une activité physique ;
- Boire régulièrement et à sa soif ;
- Consommer des aliments riches en fibres et en vitamines (fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes) et privilégier les yaourts, source de ferments lactiques. Diminuer les repas riches en graisses et en énergie.

Sans une éducation, des conseils et un soutien adéquats, la vaginose est perpétuée par des pratiques de style de vie entraînant une infection récurrente et des symptômes associés. Avec des conseils appropriés, on s'attend à ce que les femmes souffrant de vaginose récurrente voient une amélioration de leur qualité de vie, avec moins de complications de la vaginose, et des relations saines avec leurs partenaires intimes [61].

## **II. FACTEURS DE RISQUE ENDOGENES DE LA VAGINOSE**

### **A. Renouvellement mensuel de la flore vaginale**

#### **1. Le cycle menstruel**

Par commodité, le cycle menstruel est la période qui s'écoule du premier jour des règles (ou menstruations) au premier jour des règles suivantes c'est-à-dire environ

vingt-huit jours en moyenne. Sous une appellation banale se cache en réalité l'un des mécanismes biologiques des plus complexes, des plus précis et des plus élaborés du vivant.

Le cycle menstruel se décompose en deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéale.

- La phase folliculaire concerne la période s'étalant du début des règles jusqu'à l'ovulation, qui se produit vers le milieu du cycle, soit entre le 12ème et le 14ème jour du cycle pour la plupart de femmes. L'œstradiol est l'hormone dirigeante de cette phase et représente le reflet de la croissance du follicule. En revanche, pendant la phase folliculaire, il existe une sécrétion faible de progestérone. Lorsque le follicule est mûre et sécrète des concentrations suffisamment élevées d'œstradiol (> 300pg/ml), on assiste à une décharge importante de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui déclenche le pic ovulatoire et donc la ponte ovulaire.
- La phase lutéale ou phase du corps jaune ou phase progestative, concerne la période post-ovulatoire jusqu'à l'apparition des règles suivantes. Après l'ovulation, les cellules folliculaires vont subir une lutéinisation pour sécréter la progestérone qui va préparer l'endomètre pour une éventuelle grossesse. En l'absence de fécondation, le corps jaune cesse son activité au bout de 14 à 16 jours. Son involution est suivie de l'apparition des menstruations et un nouveau cycle recommence [26].

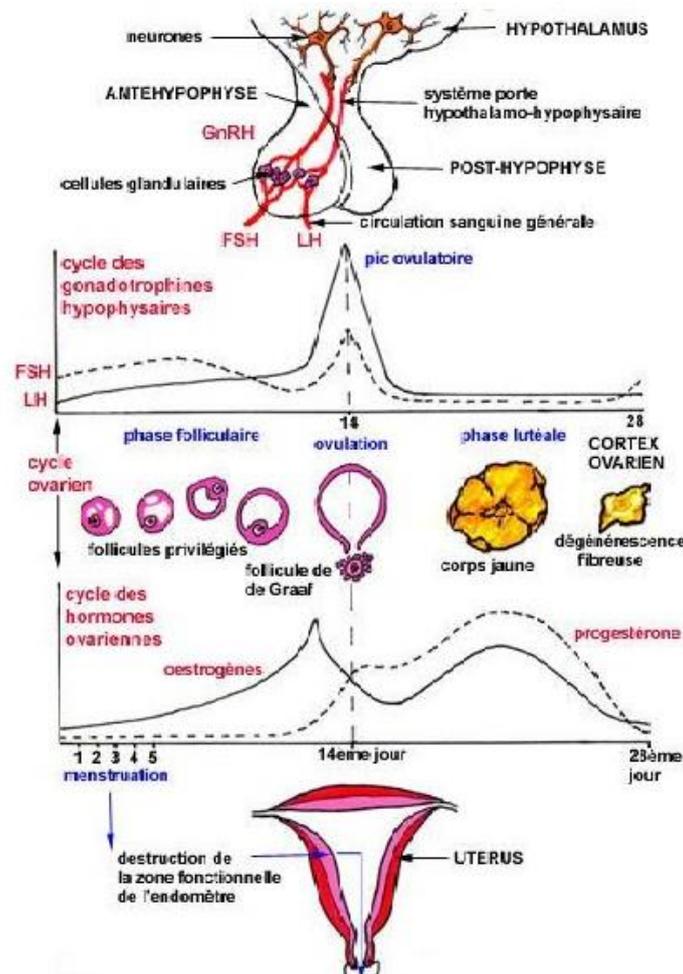


Figure 13: Phases du cycle menstruel selon les hormones sécrétées [159]

## 2. Changements des communautés bactériennes au cours du cycle menstruel et entre les cycles menstruels

Le microbiote du vagin humain peut être très dynamique. Les femmes en bonne santé sont colonisées par des espèces de *Lactobacillus*, avec des niveaux qui peuvent changer considérablement d'un mois à l'autre [47]. En effet, le cycle menstruel crée un environnement vaginal en constante évolution, avec l'ovulation, la menstruation, et les variations correspondantes d'œstrogène et de progestérone qui affectent la fixation des bactéries sur l'épithélium vaginal, la production de glaire cervicale, le pH, le potentiel redox, et le taux de glycogène. Il existe une variabilité interindividuelle se reflétant dans les études de culture indépendante, avec quelques femmes qui maintiennent une communauté microbienne cohérente tout au long du cycle, d'autres ayant des fluctuations synchronisées avec les menstruations, et certaines ayant des fluctuations aléatoires sans aucune cause apparente. Dans certains cas, les caractéristiques fonctionnelles globales de la communauté sont maintenues, malgré les fluctuations de la composition bactérienne, parce que les changements de dominance relative peuvent être limités aux différentes espèces de bactéries productrices d'acide lactique [28].

A ce jour, la plupart des études de microbiologie vaginale ont utilisé des conceptions transversales dans lesquelles des échantillons sont obtenus à partir de personnes à un seul point du temps et où l'intervalle entre les échantillons s'étendait de plusieurs semaines à plusieurs mois. Bien que ces études ont fourni des informations importantes sur la composition des espèces vaginales, elles donnent peu d'indications sur la dynamique temporelle normale de ces communautés bactériennes au sein des individus et ne permettent pas l'estimation de la stabilité des espèces. Par conséquent, on ne sait pas si les communautés vaginales bactériennes sont relativement stables au fil du temps, ou s'il peut exister des états d'équilibre alternatifs oscillant avec le cycle hormonal, ou si ces communautés bactériennes présentent des dynamiques plus complexes qui pourraient avoir une incidence sur le risque de maladie. En outre, les influences des comportements personnels, les pratiques d'hygiène, et les caractéristiques de l'hôte (à savoir, les facteurs immunitaires et génétiques) sur la dynamique de la communauté demeurent largement inconnus [8].

Dans une étude de 2012 [8], les changements dans l'identité et l'abondance des bactéries dans le vagin de 32 femmes ont été décrits, en analysant des échantillons vaginaux deux fois par semaine sur une période de 16 semaines. Les types de bactéries présentes dans les échantillons ont été identifiés par la classification des séquences des gènes de l'ARN ribosomique 16S (ARNr 16S) dans chaque échantillon en utilisant la technologie de pyroséquençage à haut débit et par la caractérisation de la fonction de la communauté vaginale en déterminant les métabolites produits tout au long de la période de 16 semaines. Les échantillons bactériens ont été classés dans l'une des cinq types de communautés bactériennes en fonction des différences dans la composition des espèces et leurs abondances relatives. Ainsi, dans cette étude, les différents types d'état communautaire sont désignés par :

- Groupe I : dominé par *L. crispatus*
- Groupe II : dominé par *L. gasseri*
- Groupe III : dominé par *L. iners*
- Groupe IV : composé de bactéries hétérogènes, avec un manque important de *Lactobacillus*. Ce groupe est divisé en 2 sous-groupes :

- Groupe IV-A : généralement caractérisé par des proportions modestes de *L. crispatus*, *L. iners*, ou d'autres espèces de *Lactobacillus*, ainsi que de faibles proportions de diverses espèces strictement anaérobies telles qu'*Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Fingoldia* ou *Streptococcus*.
- Groupe IV-B : composé de proportions plus élevées du genre *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* ou *Peptoniphilus* et plusieurs autres taxons que d'autres études précédentes ont associés à la vaginose bactérienne.

Dans l'ensemble, les scores élevés de Nugent étaient le plus souvent associés au groupe IV-B, alors que des scores faibles de Nugent ont été associés à la communauté du groupe IV-A.

Ils ont constaté que toutes les transitions entre les différents types d'états de la communauté n'étaient pas aussi susceptibles de se produire au fil du temps, et certains n'ont pas été observés. Par exemple, les communautés bactériennes vaginales du type d'état IV-B transitaient souvent vers le type d'état III, mais rarement vers le type d'état I. De même, les résultats montrent que les communautés vaginales de type d'état I, qui sont dominées par *L. crispatus*, le plus souvent transitaient pour passer à l'état III, qui est dominé par *L. iners*, ou l'état IV-A. À noter, les communautés de type d'état III étaient deux fois plus susceptibles de passer à l'état communautaire de type IV-B que l'état IV-A. Les communautés de type II sont dominées par *L. gasseri* et subissent rarement une transition vers d'autres types d'état de la communauté. À l'inverse, les chercheurs n'ont trouvé aucune transition de type d'état communautaire I au type II, et il n'y avait que deux transitions de communauté type d'état III à la communauté de type II. Par définition, les communautés qui persistent dans le même type d'état au fil du temps affichent un niveau élevé de stabilité, alors que ceux qui transitent souvent à des types d'états différents ont de faibles niveaux de stabilité.

from to	I	II	III	IV,A	IV,B
I	133 (84.2)	0	12 (7.6)	11 (7.0)	2 (1.3)
II	0	50 (89.3)	2 (3.6)	4 (7.1)	0
III	10 (2.7)	2 (0.5)	314 (85.8)	16 (4.4)	24 (6.6)
IV,A	12 (13.6)	3 (3.4)	17 (19.3)	49 (55.7)	7 (8.0)
IV,B	3 (1.3)	0	22 (9.3)	4 (1.7)	208 (87.8)

**Tableau 3: Transitions des différents types d'état communautaire bactérien [8]**

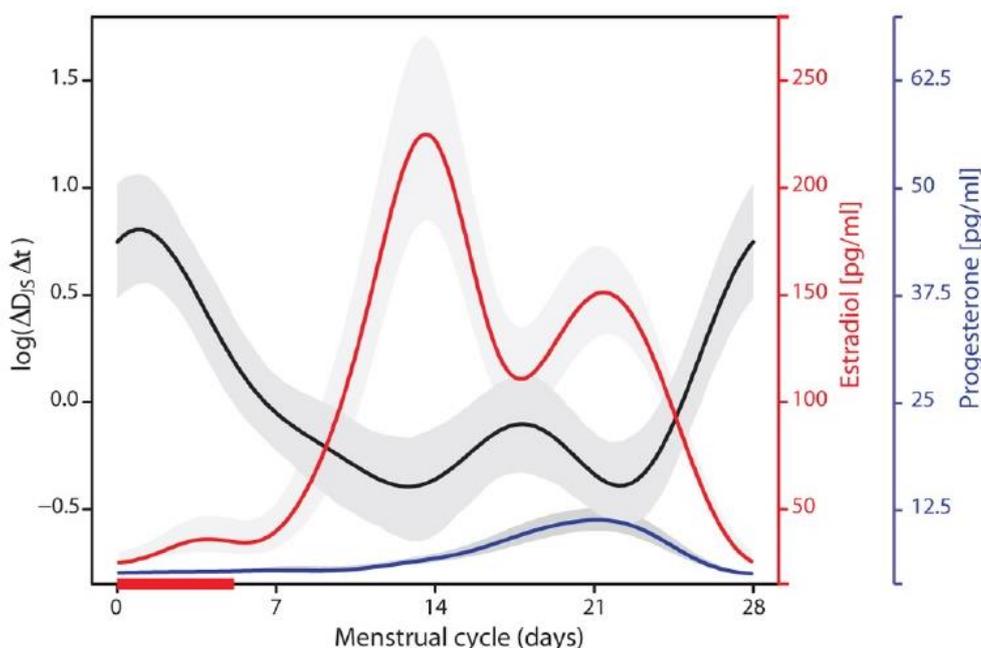
(A) Nombre total de transitions et (B) fréquences des transitions de chaque type d'état de la communauté.

Les résultats de l'étude suggèrent que ni la variation de la composition des communautés au cours du temps, ni les niveaux constamment élevés de diversité apparente (co-dominance d'espèces de bactéries) ne sont nécessairement une indication de dysbiose.

Bien que les communautés bactériennes aient tendance à manquer de stabilité pendant les règles, il n'est pas nécessairement accompagné d'une augmentation de la diversité de la communauté. L'étude a montré que des changements simples et prévisibles entre les états communautaires ont lieu seulement pendant les menstruations. Par exemple, une communauté dominée par *L. crispatus*, était

remplacée par une communauté dominée par *L. iners* pendant les règles, qui est ensuite revenue à une communauté dominée par *L. crispatus* à la fin des menstruations. De même, une communauté dominée par *L. crispatus* est remplacée par une communauté dominée par *Streptococcus* pendant les menstruations. En revanche, les communautés bactériennes d'autres femmes étaient presque invariantes au cours des menstruations, tandis que d'autres encore ont changé d'états continuellement au fil du temps indépendamment du fait qu'elles étaient réglées ou non. Ce dernier cas pourrait être des exemples de communautés en transition vers les états d'équilibre alternatifs. La plupart des transitions vers d'autres types d'état étaient de nature transitoire avec 35% de tous les types d'état qui ne persistaient pas plus d'une semaine. Ceci est cohérent avec des études antérieures qui ont démontré des changements significatifs mais de courte durée dans les scores de Nugent.

La constance la plus faible durant l'étude a été associée aux règles. Ils ont ainsi constaté que les deux niveaux minimum du taux de variation de la divergence de Jensen-Shannon (c'est à dire les niveaux les plus élevés de la constance de la communauté bactérienne) ont coïncidé avec les deux niveaux maximum de la concentration d'estradiol, tandis que le maximum de la concentration de la progestérone a coïncidé avec le deuxième minimum du niveau de constance de la population.



**Figure 14: Modélisation de la dépendance à l'égard du log du taux de divergence de changement de Jensen-Shannon au cours du cycle menstruel [8]**

*La longueur des cycles menstruels entre les femmes était normalisée à 28 jours, avec le jour 1 à 5 correspondant aux menstruations (barre rouge). La ligne rouge montre les concentrations d'estradiol en fonction des règles et la ligne bleue montre les concentrations de progestérone. Les zones d'ombre autour de chaque courbe montrent 95% des bandes de confiance.*

Dans cette même étude, ils ont également analysé les spectres RMN 1H normalisés des frottis vaginaux afin d'obtenir un aperçu des variations entre les échantillons à l'intérieur et entre les sujets. Cette analyse a confirmé que la sortie métabolique de chaque classe de communauté était généralement unique et quelque peu cohérente au fil du temps, sauf pour un sujet qui varie plus que les autres. Des changements importants dans la composition des communautés qui ont duré plusieurs semaines ont été temporellement associés à des changements dans le métabolome. Par

exemple, la communauté vaginale d'un sujet a subi un profond changement à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de l'étude dans laquelle la proportion d'*Atopobium*, de *Prevotella*, et d'autres bactéries anaérobies ont nettement augmenté tandis que celle de *L. iners* a diminué. Ce changement a été caractérisé par une augmentation du succinate et de l'acétate ainsi qu'une diminution de lactate.

Ainsi, cette étude a montré que les communautés vaginales de certaines femmes présentent une faible constance et des niveaux élevés de renouvellement des espèces, et que la dynamique des communautés bactériennes du vagin varient considérablement chez les femmes même parmi celles qui se regroupent dans la même classe de communauté. Ces résultats suggèrent que les estimations de la composition des communautés à un seul point de temps t, qui découlent des études transversales antérieures pourraient être trompeuses pour la plupart des femmes parce qu'il y a une distribution de la communauté au fil du temps. Cela remet en question de savoir si les données provenant d'études transversales peuvent être utilisées de manière fiable pour lier la composition de la communauté bactérienne vaginale à des résultats de santé [8]. Pour les études futures du microbiote vaginal, il est très important de comprendre si le moment de l'échantillonnage au cours du cycle menstruel se traduirait par une variabilité importante qui doit être prise en compte dans les futures études transversales [28].

Dans une étude canadienne de 2014 [28], une relation statistiquement significative entre la phase menstruelle et le nombre estimé des espèces a été observée suggérant que la phase folliculaire avait en moyenne 1,3 fois plus d'espèces que la phase lutéale. Cette remarque coïncide avec une autre étude de 2005 [44] qui a démontré qu'il y avait une tendance à la présence de la vaginose lors de la phase folliculaire du cycle menstruel, c'est-à-dire dans les 17 premiers jours du cycle menstruel. Cependant, ils ne croient pas que cette observation soit biologiquement significative, étant donné que la présence ou l'absence d'une seule espèce peut être affectée par des nuances techniques et les effets d'échantillonnage aléatoire. De plus, lorsqu'ils ont comparé les échantillons entre les phases du cycle menstruel par rapport à l'intérieur des phases du cycle menstruel, ils n'ont constaté aucune différence discernable dans l'indice de distance écologique (quand l'indice est faible, les bactéries sont les plus semblables). Dans la richesse globale, la diversité, et l'indice de distance écologique, ils ont observé un modèle de composition personnalisé pour la plupart des femmes au fil du temps. En effet, les profils générés à partir d'échantillons prélevés à différentes phases du cycle menstruel de la même femme ont montré un degré plus élevé de similitude partagée dans la structure des communautés, par rapport aux profils produits à partir de différentes femmes mais recueillis dans la même phase menstruelle. Toutefois, compte tenu de la taille limitée de l'échantillon de l'étude, la mesure d'un microbiote « personnalisé » resterait à confirmer. Ainsi, la composition du microbiote vaginal ne semble pas être directement liée aux phases du cycle menstruel des femmes dans cette étude. Une femme peut avoir des communautés microbiennes vaginales qui sont apparemment stables dans la composition et abondantes tout au long du cycle menstruel, tandis que d'autres peuvent subir des changements modérés ou dramatiques au fil du temps. En dépit de ces changements, la composition globale de la communauté tend vers l'un des seuls types dominés par des espèces de *Lactobacillus* à tout moment unique [28]. De nombreuses autres études longitudinales ont également démontré que certaines femmes connaissent des fluctuations fréquentes et rapides dans la composition du microbiote vaginal, tandis que dans d'autres, les microbiotes sont remarquablement stables [46].

### **3. Changement de la composition du mucus et du pH vaginal au cours du cycle menstruel**

Les glycoprotéines, les leucocytes, les immunoglobulines et le chlorure de sodium (NaCl) sont les composés fréquents de la glaire cervicale qui présentent une grande variation au cours du cycle menstruel. En effet, les propriétés du mucus présent dans le canal endocervical varient au cours du cycle ovulatoire. Une hydratation accrue du gel est produite au milieu du cycle en raison d'un effet œstrogénique et le mucus devient moins visco-élastique. En revanche, sous l'influence de la progestérone, au cours de la phase sécrétoire du cycle menstruel, le mucus se transforme en une structure moins hydratée et hautement visco-élastique. Dans une étude, ils ont montré que le pH vaginal lors de la phase proliférative du cycle menstruel a tendance à être plus élevé que les valeurs mesurées pendant la phase sécrétoire. Une étude précédente a montré des résultats similaires avec des valeurs de pH plus élevées pendant la menstruation. De faibles niveaux d'estradiol et des taux élevés d'hormone folliculo-stimulante sont associés à des valeurs élevées de pH vaginal. Sauf pour la phase sécrétoire du cycle menstruel, ils ont observé que le pH vaginal est lié au pH endocervical. Ceci suggère que l'augmentation du taux de progestatif dans la phase sécrétoire du cycle menstruel peut avoir un effet sur le pH vaginal [57].

#### **B. Sécrétions hormonales**

##### **1. Patiente sous oestro-progestatif (pilule, injectable, anneau, stérilet)**

Dans l'ensemble, les données de l'effet de la contraception hormonale sur la vaginose sont contradictoires. Ceci est très probablement dû à un certain nombre de facteurs, y compris l'hétérogénéité des approches utilisées pour diagnostiquer la vaginose, la formulation du contraceptif, la durée d'utilisation de la contraception hormonale, et la nature observationnelle des études. Les comportements sexuels et l'usage du préservatif peuvent aussi confondre la relation entre la méthode contraceptive et la vaginose [46].

Les données de certaines études, suggèrent que l'impact à la fois hormonal de la composition et du mode d'administration du contraceptif modifie le glycome vaginal qui peut influencer sur l'immunité du tractus génital féminin [31]. Plusieurs études ont révélé que les contraceptifs hormonaux (pilule contraceptive orale, anneau vaginal ou patch) étaient efficaces contre la vaginose et de nouvelles données suggèrent que la contraception à base de progestérone peut être plus efficace que la contraception hormonale combinée pour prévenir la vaginose [61]. À l'inverse, dans une autre étude, l'incidence de la vaginose était similaire chez les utilisatrices du contraceptif oral, de l'anneau ou du patch, ce qui ne suggère aucune différence d'effet sur la flore vaginale entre ces méthodes contraceptives hormonales combinées [34]. Il en est de même pour une étude de 2012 [40], où la prévalence de la vaginose était similaire chez les anciennes utilisatrices de la pilule œstro-progestative, de la pilule progestative, du stérilet hormonal, ainsi que chez les femmes qui n'ont pas eu recours à la contraception.

##### **a) Pilule**

La pilule contraceptive est un médicament hormonal qui bloque l'ovulation et prévient ainsi la grossesse. Elle existe sous 3 formes :

- Pilule œstroprogestative : la plus courante qui consiste en l'administration quotidienne d'œstrogène et de progestatif, simultanément et à doses fixes

(pilule combinée, normodosée ou minidosée) ou bien à des dosages variables selon la phase du cycle (pilule séquentielle) ;

- Pilule contenant un œstrogène seul : beaucoup moins fréquente
- Pilule contenant un progestatif seul : en cas de contre-indication à l'un de ces types de pilules œstroprogestatives

L'œstrogène favorise un environnement vaginal riche en glycogène où *Candida albicans* ou d'autres espèces de levure peuvent prospérer et donner lieu à des infections symptomatiques telles que la mycose. Cependant, il a été prouvé que l'utilisation de contraceptifs hormonaux (par voie orale, en injections, ou en implants) a un effet protecteur significatif contre l'apparition de la vaginose bactérienne [32]. En effet, les données épidémiologiques, y compris une méta-analyse, suggèrent que les contraceptifs oraux sont associés à une diminution du risque de prévalence et de l'incidence de la vaginose. Cette méta-analyse a également suggéré que les contraceptifs oraux progestatifs réduisent la vaginose à une ampleur similaire par rapport aux contraceptifs hormonaux combinés. L'effet de la contraception hormonale sur la vaginose et le microbiote vaginal est probablement médié par les hormones sexuelles qui ont des effets sur le microenvironnement des organes génitaux et la réponse immunitaire [46]. Plusieurs études suggèrent que des niveaux d'œstrogènes adéquats augmentent la réceptivité des cellules épithéliales et la teneur en glycogène de ces mêmes cellules [43,73]. En effet, le glycogène est décomposé par l'alpha-amylase humaine et devient un substrat pour promouvoir des lactobacilles. Ensuite ces lactobacilles augmentent les quantités d'acide lactique qui inhibe la croissance de certaines bactéries, y compris les organismes associés à la vaginose [33]. De plus, les contraceptions hormonales, en particulier celles contenant des progestatifs, inhibent également les saignements utérins et réduisent les pertes menstruelles donc diminuent le risque de vaginose. En effet, la menstruation a été fortement corrélée avec le microbiote vaginal anormal, sans doute à cause du sang qui est un environnement plus favorable à la croissance des bactéries nécessitant du fer associées à la vaginose (voir chapitre II-B-3). La contraception hormonale peut également favoriser un milieu contenant des cytokines anti-inflammatoires facilitant la clairance de la vaginose, qui est médié par le microbiote ou qui se fait indépendamment du microbiote [46].

Au contraire dans d'autres études, il a été démontré que chez les femmes souffrant d'infections, la production de défensines HBD-2, mais pas celle de HBD-1, est stimulée par les œstrogènes et inhibée par la progestérone. Ceci suggère que l'utilisation de contraceptifs oraux peut réduire la libération de HBD-2, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections [24], car comme dit précédemment (chapitre I-A-3) les défensines ont une activité microbicide et jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée.

### **b) Contraceptifs injectables**

DEPO-PROVERA<sup>®</sup> est une contraception injectée par voie intramusculaire qui contient du depo-acétate de médroxyprogestérone (un dérivé de la progestérone). On injecte 150 mg de DEPO-PROVERA<sup>®</sup> toutes les 12 semaines, pendant les cinq premiers jours d'un cycle menstruel normal (pour ne pas l'injecter par inadvertance pendant une grossesse).

Les utilisatrices de DEPO-PROVERA<sup>®</sup> ont montré des niveaux significativement plus faibles de N-acétylglucosamine (GlcNAc) en position bissectrice et de galactose terminal par rapport aux utilisatrices d'une autre contraception. Dans des études récentes, ils ont prouvé que l'attachement d'un résidu GlcNAc en position bissectrice

sert à améliorer la liaison de Fc d'IgG au récepteur FcγIIIa conduisant à la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Ainsi la diminution de cet épitope serait liée à l'abaissement des niveaux de réponse immunitaire dépendante des anticorps [31], et donc à l'augmentation du risque d'infection. Une étude antérieure a montré que la depo-acétate de médroxyprogestérone a conduit à un état d'hypo-œstrogénie systémique associé à une perte de glycogène épithélial ainsi qu'à une diminution de la colonisation vaginale par les lactobacilles produisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, qui agissent comme moyens de défense contre les infections locales [53, 54].

Au contraire, la conclusion que la depo-acétate de médroxyprogestérone peut réduire le risque de vaginose a été faite dans plusieurs études antérieures démontrant des associations similaires. Des changements dans les populations de cellules immunitaires de la muqueuse vaginale ont été démontrés chez les femmes utilisant ce contraceptif, ce qui reflète vraisemblablement une altération de la fonction immunitaire locale qui pourrait à son tour influencer le risque de vaginose. La contraception injectable de progestérone peut également modifier le risque de vaginose en réduisant la fréquence et le volume menstruels [45].

### c) Anneau contraceptif

Il s'agit d'un anneau de 5,4 cm de diamètre, que la femme place elle-même au fond du vagin, autour du col. Une fois placé, il y a une diffusion constante d'œstrogène et d'un progestatif à partir du réservoir de l'anneau dans la circulation sanguine. Les hormones sont absorbées via la muqueuse vaginale, passent par la circulation générale et comme les pilules contraceptives, inhibent l'ovulation. Au bout de trois semaines, l'anneau est retiré le même jour de la semaine où il a été inséré, ce qui permet de déclencher les règles, et il est remplacé par un nouvel anneau une semaine plus tard.

Les données sur l'influence des anneaux vaginaux contraceptifs sur le micro-environnement local sont encore rares [46]. Les rapports des différentes études sur les anneaux vaginaux contraceptifs qui ont examiné les symptômes associés à l'utilisation de l'anneau, y compris les sécrétions vaginales et les leucorrhées, n'ont pas démontré une prolifération d'organismes pathogènes ou une incidence accrue d'infections vaginales symptomatiques. Les essais de l'anneau vaginal contraceptif contenant du lévonorgestrel et de l'estradiol (un anneau utilisé cycliquement pendant six mois) ou de l'étonogestrel et l'éthinylestradiol (EE) (un anneau utilisé soit pour 21, 28, 42, ou 56 jours) ont démontré un bon profil de sécurité par rapport à la microflore vaginale. L'utilisation durable de l'anneau vaginal contraceptif NES / EE contenant de la Nestorone (NES) et de l'éthinyl estradiol (EE) n'a pas augmenté le risque d'infection vaginale et n'a pas perturbé l'écosystème vaginal. En outre, aucun changement significatif n'a été observé en ce qui concerne le nombre de neutrophiles vaginaux sur le frottis vaginal par coloration de Gram, ou le pourcentage de femmes ayant un pH vaginal supérieur à 4,5. De même, dans cette étude, ils n'ont trouvé aucun changement significatif dans la survenue de la vaginose jusqu'à un an d'utilisation de l'anneau, ce qui est cohérent avec la forte concentration de *Lactobacillus* produisant de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> parmi les participantes à cette étude [32]. Dans une autre étude [53], il a été constaté que certaines femmes pouvaient avoir une augmentation de l'humidité pendant l'utilisation des anneaux contraceptifs, cependant l'anneau restait bien toléré et semblait dans l'ensemble améliorer la flore vaginale. En effet, avec NuvaRing®, 5,6% des femmes de l'étude avaient des vaginites et 4,8% des leucorrhées, mais il n'y a pas eu de confirmation du laboratoire ou de diagnostics plus spécifique à ces événements. Il est en effet difficile de savoir si c'est le contraceptif vaginal lui-même qui est responsables de ces symptômes ou

si c'est l'utilisation d'hormones contraceptives dans le cadre d'une population active n'utilisant habituellement pas de méthode de contraception.

Les résultats de cette même étude sur les utilisatrices mensuelles de NuvaRing® contenant de l'étonogestrel et de l'EE [53] ont montré que la concentration de *Lactobacillus* produisant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a augmenté par rapport aux valeurs de base. En effet, les femmes qui utilisaient l'anneau avaient une augmentation significative de 2,7 fois la concentration de *Lactobacillus* producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux. Il a été émise l'hypothèse que l'augmentation de l'œstrogène peut faciliter la production d'acide lactique en augmentant les taux de glycogène disponible dans les cellules épithéliales, inhibant ainsi les organismes associés à la vaginose. L'utilisation d'un anneau vaginal contraceptif se traduit par l'exposition systémique à l'estradiol (E2), avec une sorte de livraison préférentielle des hormones administrées par voie vaginale aux tissus génitaux [32]. Une autre étude, utilisant un anneau d'étonogestrel semblable à celui utilisé ci-dessus, constate que même avec une utilisation prolongée il n'y avait pas d'augmentation de globules blancs vaginaux ou de changement dans la flore vaginale. L'hypothèse selon laquelle le contraceptif oral ayant une circulation entérohépatique stimulerait beaucoup plus la production vaginale de glycogène que l'absorption vaginale d'un œstrogène a été émise. Le mécanisme d'augmentation des lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec un anneau contraceptif reste encore inconnu, et certaines questions restent sans réponse pour le moment. Ce mécanisme est-il modéré par un récepteur d'œstrogène répondant à une augmentation des concentrations d'œstrogènes et non d'une augmentation de substrat? Mais alors quelle est la raison de l'augmentation de l'humidité si ce n'est pas une augmentation du glycogène et d'eau associée? Seules des études plus poussées pourront élucider ce paradoxe.

Pendant l'utilisation de l'anneau, les chercheurs ont aussi constaté qu'il y avait moins de jours de saignement total, et le nombre de jours de saignement inter-menstruel était en moyenne de 0,2 jours par rapport à 1,4 jour avec la pilule. Il a été également prouvé que les anneaux vaginaux avec une combinaison de contraceptifs pouvaient réduire le saignement irrégulier et l'amincissement vaginal comme les anneaux vaginaux à progestatifs seulement. Tous les autres examens et résultats de laboratoire ne différaient pas significativement, y compris les valeurs de pH vaginal. La vaginose bactérienne selon les critères d'Amsel et le score de Nugent n'étaient pas significativement différents entre les méthodes contraceptives [53].

#### **d) DIU/STERILET HORMONAL : Mirena®**

Le dispositif intra utérin (DIU) ou stérilet hormonal est un dispositif contraceptif, en forme de « T » qui mesure 3,5 cm de long. La pose se fait par un médecin ou une sage-femme qui l'insère dans l'utérus. Le DIU se termine par un fil qui est coupé très court au moment de la pose. Il contient une hormone progestative (le lévonorgestrel) qui va être délivré en petite quantité. Cette hormone a plusieurs effets :

- un effet contraceptif : elle épaissit les sécrétions du col de l'utérus. Les spermatozoïdes ne peuvent donc plus passer.
- un effet sur les règles : le DIU hormonal peut diminuer la durée et le volume des règles ainsi que les contractions douloureuses qui les accompagnent. Certaines utilisatrices n'ont d'ailleurs pas de règles pendant qu'elles ont un DIU, ce qui est sans danger pour la santé ou la fertilité.

Le stérilet hormonal offre une efficacité contraceptive élevée comparable à celle de la stérilisation chirurgicale et est réversible. Il peut être utilisé, sans nécessiter le renouvellement, pour un maximum de 5 ans. Il offre également des avantages non contraceptifs et a été utilisé pour le traitement de la ménorragie, de la dysménorrhée et également pour le contrôle de la douleur associée à l'endométriose. L'association d'anomalies cervicales microbiologiques avec l'utilisation prolongée du stérilet hormonal est controversée [54]. En effet, il y a des preuves contradictoires sur la façon dont le stérilet hormonal affecte le microbiome vaginal [46]. Le stérilet au lévonorgestrel combine un corps étranger de l'utérus et la libération continue de lévonorgestrel à faible dose pour la contraception. Son influence sur le taux d'infections vulvo-vaginale et la perturbation de la flore est insuffisamment connue, mais assez importante pour obtenir des conseils sur la contraception chez les femmes, en particulier celles qui développent une vaginose récurrente [40].

Dans une étude de 2008 [54], aucune différence significative n'a été constatée à l'égard de tout changement microbiologique au cours des 7 années d'utilisation du stérilet au lévonorgestrel, même si une fréquence élevée de candidose s'est produite à partir de la quatrième jusqu'à la septième année d'utilisation par rapport à la première année d'utilisation. Les chercheurs pensent que cela a probablement eu lieu parce que, comme les années d'utilisation ont progressé, les femmes ont commencé à ovuler plus souvent et l'augmentation relative des œstrogènes circulants en présence d'un niveau constant de lévonorgestrel, ont conduit à une hyperœstrogénie systémique relative avec une légère augmentation de glycogène dans l'épithélium vaginal, favorisant probablement la croissance des champignons donc la candidose mais également la croissance des *Lactobacillus* qui aident à lutter contre la vaginose.

Une étude de 2011 a examiné à l'aveugle la présence d'une flore vaginale anormale ainsi que la vaginose bactérienne, sur des frottis de 286 femmes, pris avant et 1 à 2 ans après le placement d'un DIU hormonal. Ainsi, les utilisatrices du DIU hormonal ne disposaient pas de taux différents de bactéries associées à la vaginose, mais le risque général de développer une infection a été augmenté. En effet, ils ont constaté que les frottis vaginaux suggéraient plus d'infections vaginales après 1 an d'utilisation qu'avant l'insertion du dispositif. Mais bien qu'une légère augmentation ait été notée, aucune infection vaginale isolée n'est devenue beaucoup plus fréquente 1 à 2 ans après l'insertion du DIU hormonal, par rapport au temps avant l'insertion. Cependant, chez les patientes qui avaient le DIU inséré pour la première fois, la prévalence de toutes les infections combinées (vaginose bactérienne, vaginite aérobie et vaginite à *Candida*) était de 16,5% avant l'insertion contre 25,6% après une année d'utilisation [40].

Le sang (ayant un pH neutre) peut augmenter le pH du vagin qui est normalement acide. Une association entre les menstruations et la récurrence de la vaginose a été décrite avec une augmentation des bactéries anaérobies et une diminution des lactobacilles. En outre, les lactobacilles sont agglutinés aux globules rouges, ce qui peut expliquer la concentration de *Lactobacillus* vaginaux diminuée chez les femmes souffrant de saignements utérins fréquents ou persistants. Le saignement irrégulier peut être secondaire à une endométrite résultant du placement du DIU chez une femme ayant la vaginose. Comme les saignements irréguliers sont un effet secondaire fréquent de la contraception hormonale et sont particulièrement fréquents au cours des 6 premiers mois d'utilisation du stérilet hormonal, cette constatation peut être importante pour les conseils aux patients [34]. Comme 85% des utilisatrices du stérilet hormonal deviennent aménorrhéiques après 4 mois, ou ne saignent que

sporadiquement, l'hypothèse que cela aurait un effet bénéfique sur la flore bactérienne vaginale et donc diminuerait la probabilité de développer la vaginose ou sa récurrence a été émise dans une étude de 2011 [40]. À la fin de l'étude, les saignements utérins après l'insertion ne semblaient pas prévoir un type de flore différente. Dans chaque catégorie de bactéries, le même type de flore est resté fréquemment avant et après l'insertion du stérilet hormonal : 63% des femmes avec une flore normale avait encore une flore normale 1 an après l'insertion, et 51% de celles qui avaient eu une flore anormale avant le placement l'avait encore 1 an après l'insertion. La microflore avant le placement du dispositif est fortement corrélée à la flore après le traitement. 40% à 63% des femmes ont conservé la même flore après l'insertion du stérilet. Ainsi, la quantité et le type de saignement n'ont pas influencé cette microflore bactérienne. En effet, dans les différents groupes de femmes (flore anormale, flore normale et flore absente) le taux d'aménorrhée était le même et était d'environ 60%. D'autre part, la flore vaginale anormale n'a pas été plus fréquente chez les femmes avec des saignements modéré ou excessifs (32,4%) que chez les femmes avec une aménorrhée (33,3%).

## **2. Pendant la ménopause**

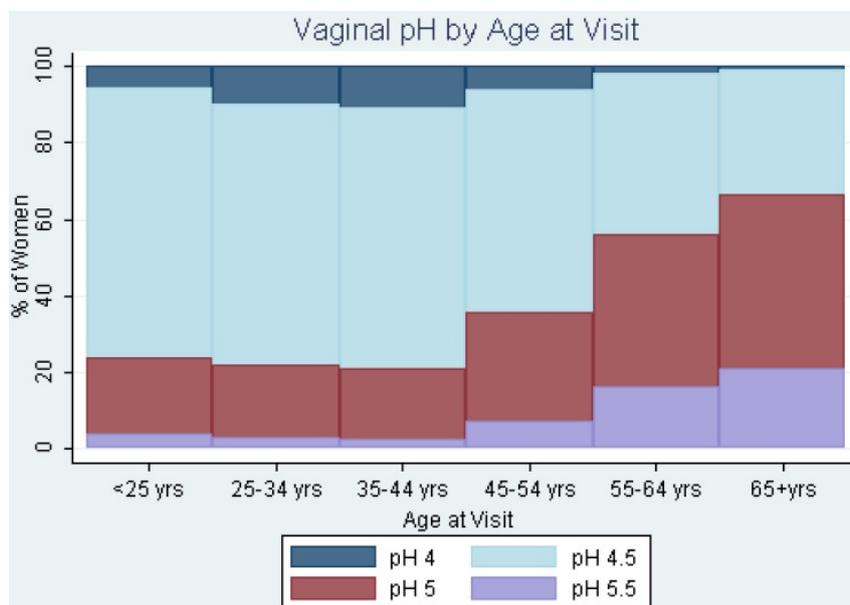
La ménopause correspond à la fin de la période reproductive de la femme, et commence habituellement vers l'âge de 50 ans. Elle est marquée par l'arrêt des menstruations ainsi que par la cessation de l'ovulation et de la sécrétion par les ovaires des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). Les symptômes qui l'accompagnent sont les bouffées de chaleurs, les sueurs nocturnes, les troubles psychologiques mineurs comme l'irritabilité, l'anxiété, ou l'insomnie, ainsi qu'une diminution de la libido, une sécheresse vaginale, et une tendance à la prise du poids. Médicalement parlant, on sait qu'une femme est ménopausée lorsqu'elle n'a pas eu de menstruations pendant 12 mois consécutifs.

La vaginose est le trouble vaginal le plus fréquent chez les femmes pré-ménopausées et les femmes ménopausées n'en sont pas préservées. Le microbiote vaginal a une importance particulière pour les femmes ménopausées et peut avoir un effet profond sur l'atrophie vulvovaginale, la sécheresse vaginale, la santé sexuelle et la qualité de vie globale. Particulièrement intéressant pour les femmes post-ménopausées, les perturbations du microbiote vaginal affectent la vulnérabilité aux infections gynécologiques et aux infections sexuellement transmissibles. De nombreuses études se sont concentrées sur le microbiote vaginal chez les femmes en âge de procréer et les récentes études séquentielles ont commencé à élucider les états de la communauté vaginale dominante chez les femmes ménopausées. Des changements significatifs ont lieu pendant la transition vers la ménopause qui affecte à la fois l'anatomie et le microbiome de la partie inférieure du tractus reproducteur féminin. Les symptômes vaginaux locaux incluant la sécheresse vaginale, l'atrophie vaginale et la dyspareunie peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie de la femme [55].

### **a) Changements vis-à-vis du pH**

Les modifications du microbiote vaginal qui affectent indirectement la fonction ovarienne, la vaginose bactérienne et d'autres infections vaginales, sont généralement associées à des changements de pH. Les fluctuations du pH vaginal ont été observées chez les femmes pré-ménopausées pendant le cycle menstruel et chez les femmes ménopausées après l'administration des œstrogènes, ce qui suggère que le pH vaginal est lié aux hormones ovariennes. Chez les femmes pré-ménopausées, les hormones ovariennes facilitent la colonisation vaginale avec les

lactobacilles de Döderlein, qui convertissent le glycogène vaginal en acide lactique, ce qui maintient l'acidité vaginale. Après la ménopause, qui s'accompagne d'une diminution des œstrogènes circulants, il y a une augmentation du pH, ce qui provoque la diminution progressive du glycogène et des lactobacilles [38]. Ainsi, le pH vaginal est plus faible (donc plus acide) chez les femmes pré-ménopausées (ayant encore un cycle menstruel normal) que chez les femmes post-ménopausées. De plus, le vieillissement est fortement associé à une augmentation du pH vaginal.



**Figure 15: Le pH vaginal en fonction de l'âge [139]**

La figure montre le pourcentage de femmes ayant une mesure de pH donnée (4,0, 4,5, 5,0 ou 5,5) pour chaque groupe d'âge au moment de la visite. La majorité des femmes de moins de 45 ans (groupe d'âge <25 ans, 25-34 ans et 35-44 ans) avait un pH de 4,5 (~ 68% pour chaque groupe d'âge) alors qu'un pourcentage relativement faible avait un pH de 5,5 (~ 3,0%). En revanche, près de la moitié des femmes âgées de 55 ans et plus (55-64 ans et plus de 65 ans) avait un pH d'au moins 5,0 et un pourcentage relativement plus élevé de ces groupes d'âge par rapport aux femmes plus jeunes avait un pH de 5,5 (16% et 21% respectivement pour les femmes âgées de 55 à 64 ans et de 65 ans et plus).

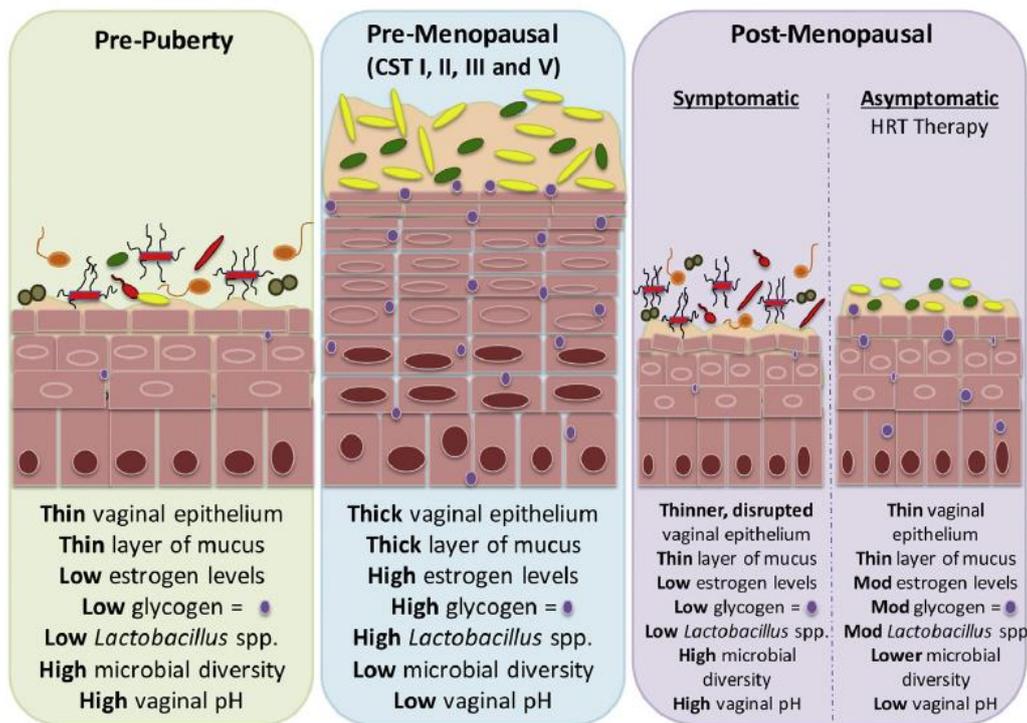
Néanmoins, après la ménopause, les niveaux de progestatifs ne semblent pas changer et les œstrogènes diminuent et sont assez stables durant quelques années. La question qui se pose est si les changements hormonaux peuvent expliquer seuls l'augmentation du pH vaginal chez les femmes pré et post-ménopausées. Dans une étude [57], ils pensent que d'autres facteurs sont impliqués comme l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées ou des changements dans la flore vaginale.

### **b) Changements vis-à-vis des lactobacilles et des bactéries associées à la vaginose**

Une diminution de lactobacilles, en particulier *L. crispatus*, ainsi qu'une diminution de la diversité bactérienne, ont également été observées chez les femmes ménopausées, en particulier celles ayant une sécheresse ou une atrophie vaginale [5]. Les études récentes sur la composition bactérienne utilisant la cytologie et les techniques de coloration de Gram, ont constaté que les lactobacilles vaginaux ainsi que les levures étaient moins fréquents chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes pré-ménopausées. Des études supplémentaires ont été réalisées en utilisant des techniques moléculaires pour valider davantage ces résultats. Ces premières études ont établi que la ménopause était suivie d'une diminution des lactobacilles vaginaux et de modifications globales des niveaux ainsi que de la

diversité des bactéries. Les niveaux plus élevés de glycogène sont généralement maintenus à travers les années fertiles de la femme, puis diminuent dans la ménopause. Une étude [55] a conclu que les femmes fertiles étaient plus fréquemment colonisées par *L. crispatus*, par rapport aux femmes ménopausées. Similairement, il a été observé une plus faible diversité de *Lactobacillus* par rapport aux femmes pré-ménopausées. Une autre étude a montré des résultats similaires, montrant que les femmes pré-ménopausées avaient des taux de glycogène libre significativement plus élevés, corrélant ainsi positivement avec des niveaux de *Lactobacillus* plus élevés. La femme après la ménopause a significativement un glycogène libre inférieur et des niveaux inférieurs correspondants de *Lactobacillus*. Collectivement, ces études appuient le concept selon lequel la diversité et l'abondance des lactobacilles diminuent après la ménopause.

Dans une petite étude sur les femmes ménopausées ayant la vaginose, *Atopobium vaginae* a été retrouvée chez 50% des femmes. Dans une autre étude, les femmes qui étaient les moins symptomatiques (c'est-à-dire aucune sécheresse vaginale) présentaient une prédominance d'espèces de *Lactobacillus* et une faible diversité bactérienne. À l'inverse, les femmes qui se plaignaient de sécheresse vaginale, avaient une colonisation diminuée d'espèces de *Lactobacillus* et avait plus de diversité bactérienne. Dans le groupe qui avait une augmentation de la diversité bactérienne, les espèces détectées comprenaient *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* et *Bacillus*. Ces cinq groupes sont désignés comme étant des types d'états communautaires (CST) et le CST prédominant varie selon la race ou l'origine ethnique. CST I est majoritairement composé de *Lactobacillus crispatus*, CST II de *Lactobacillus gasseri*, CST III de *Lactobacillus iners* et CST V de *Lactobacillus jenseii*. CST IV est l'état de diversité avec des niveaux inférieurs de *Lactobacillus*, et a été divisé en deux sous-états. CST IV-A contient un certain nombre d'espèces anaérobies dont les genres *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* et *Streptococcus*. CST IV-B est prédominé par *Atopobium* et *Megasphaera*. Une étude de Brotman et al, a utilisé les types d'états communautaires pour décrire le microbiote vaginal des femmes ménopausées en relation avec les symptômes de l'atrophie vulvovaginale. Ils ont constaté que 29% ont été classées en CST IV-A, 25% en CST I et 18% en CST III. De façon significative, les femmes ayant les symptômes d'atrophie vulvovaginale les plus sévères ont été classées plus communément dans le CST IV-A. Ils ont ensuite analysé les données et ont trouvé des associations statistiquement significatives entre les résultats cliniques et les bactéries individuelles de ces CST IV-A et IV-B. Ces données et les résultats ci-dessus indiquent que les femmes présentant des signes plus sévères et des symptômes de sécheresse vaginale, de dyspareunie et de douleur vaginale ont tendance à avoir une plus grande diversité de bactéries dans leur microbiote vaginal qui n'est pas principalement constitué de lactobacilles et qui seraient donc plus à risque de développer la vaginose [55].



**Figure 16: Le microbiome vaginal change radicalement à travers la durée de vie des femmes [55]**

Le microbiome vaginal change radicalement à travers la durée de vie de la femme en même temps que les caractéristiques hormonales et microanatomiques de l'épithélium vaginal. A la puberté (panneau gauche), elles produisent peu d'œstrogènes, ce qui se traduit par de faibles taux de glycogène, une diversité microbienne élevée et un pH vaginal élevé. L'épithélium vaginal avant la puberté est un épithélium squameux stratifié mince (anué sur les couches supérieures) et recouvert d'une mince couche de mucus. Après la puberté dans l'état pré-ménopausique (panneau du milieu), les femmes produisent des niveaux élevés d'œstrogènes, ce qui se traduit par plus de dépôts de glycogène dans les cellules épithéliales et de glycogène libre disponible pour les *Lactobacillus* qui prédominent alors le microbiome vaginal sain (CST I, II, III et V). Les états de diversité microbienne (CST IV-A et IV-B) trouvés dans certains états sains et dysbiotiques ne sont pas représentés pour la simplicité de la figure. Pendant la phase pré-ménopausique, l'épithélium vaginal est plus épais et recouvert d'une épaisse couche de mucus. Après la ménopause (panneau droit), les niveaux d'œstrogènes, et de glycogène sont décroissants et l'épithélium vaginal ressemble au stade pré-pubertaire, avec moins de couches et une couche de mucus plus mince. Dans certains cas, cela conduit à l'épuisement de *Lactobacillus* et une augmentation des diverses espèces microbiennes et des états communautaires (CST IV-A et CST IV-B) qui sont hautement associés aux symptômes vaginaux (côté gauche du panneau de droite) qui se manifestent par une atrophie vaginale, une sécheresse et une dyspareunie (douleur pendant l'acte sexuelle au moment de la pénétration). Ceci contraste avec les femmes asymptomatiques qui sont plus susceptibles d'avoir des *Lactobacillus* et d'être sur la thérapie systémique ou topique de remplacement d'hormone (THR, côté droit du panneau de droite).

### c) Comparaison des femmes ménopausées avec et sans traitement hormonal de substitution (THS)

Dans une méta-analyse, il a été démontré que toutes les voies d'administration d'œstrogènes (orale, transdermique et vaginale) sont efficaces pour soulager les symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur [55]. En effet, l'utilisation d'un anneau ou tout autre dispositif pour administrer un œstrogène local de remplacement chez les femmes ménopausées est connue pour être à l'origine d'une amélioration de la maturation et de l'épaisseur de l'épithélium vaginal, ainsi que de sa lubrification et a l'acceptabilité élevée du dispositif par le patient [53]. Les chercheurs étudient maintenant comment le traitement hormonal de substitution (THS) modifie la structure du microbiote vaginal chez les femmes qui prennent ces médicaments. Pour l'instant, il n'existe pas de rapport comparant la voie d'administration des œstrogènes et le degré de changement dans la communauté microbienne vaginale. Une étude a examiné la composition microbienne de femmes post-ménopausées qui prenaient déjà un THS. Chez ces femmes, des prélèvements

vaginaux ont été analysés pendant une période de trois mois. Les chercheurs ont constaté que toutes les femmes dans l'étude ont été colonisées par les espèces de *Lactobacillus* et le plus souvent avec *L. iners* et *L. crispatus*, semblable à des femmes pré-ménopausées. De même, un autre groupe a constaté que tous les échantillons vaginaux prélevés avaient une ou plusieurs espèces de *Lactobacillus* (sous-espèce prédominante *L. iners*). Deux études supplémentaires ont comparé les femmes recevant une thérapie de remplacement par de l'œstrogène à celles qui ne prenaient pas de substituts hormonaux. Les deux groupes ont constaté que les femmes ayant un THS étaient moins susceptibles d'être colonisées par des bactéries anaérobies comparativement aux femmes n'utilisant pas de thérapie de remplacement et toutes les femmes sous THS avaient des *Lactobacillus* présents dans leur vagin. Une autre étude menée auprès de femmes sous THS a révélé qu'après trois mois de traitement, 20% des femmes sous placebo et 80% des femmes traitées ont signalé une amélioration de la sécheresse et de l'irritation vaginale, avec une augmentation des lactobacilles vaginaux et un pH vaginal inférieur. Il existe donc une forte association entre le niveau de *Lactobacillus* et les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif. Selon une étude de Cauci et al, 44,1% des femmes sans THS avaient une absence de lactobacilles comparativement à 6,9% des femmes ayant un THS. Toutes les femmes ayant subi un THS dans les études décrites avaient un microbiote vaginal dominé par des espèces de *Lactobacillus*, ce qui est une indication supplémentaire que les taux d'œstrogènes ont un effet profond sur les communautés bactériennes et la structure vaginale [55].

### **3. Lors des menstruations**

Les menstruations sont l'élimination de la muqueuse utérine chez la femme en l'absence de fécondation. Elles durent normalement de 3 à 6 jours et se produisent environ tous les 28 jours, avec un écoulement menstruel de 20 à 100 millilitres, selon les personnes. Il s'agit d'un liquide hématique, incoagulable, qui contient différents constituants du sang et des débris endométriaux. Les menstruations font suite à une série de mécanismes comme la chute du taux de progestérone et d'œstrogènes qui ont lieu en l'absence de fécondation [27]. Dans une étude de Schwebke et ses collègues [99], l'apparition des menstruations était une des deux variables journalières associées à des changements de flore entre les échantillons vaginaux. Les femmes qui ont déclaré avoir des menstruations la veille étaient 2,15 fois plus susceptibles de montrer un changement dans leur score de Nugent le lendemain par rapport aux femmes qui n'ont pas déclaré de menstruations.

#### **a) Changements de la flore au cours des menstruations**

Au cours du cycle menstruel, les variations hormonales interfèrent dans le substrat de différents micro-organismes. Ces variations, comme le sang menstruel, conduisent à des changements dans le pH vaginal. Cependant, les niveaux de *Lactobacillus* demeurent constants tout au long du cycle, les bactéries autres que les *Lactobacillus* augmentent durant la phase proliférative et les concentrations de *Candida albicans* deviennent plus élevées dans les périodes prémenstruelles [24]. Au cours des menstruations, il y a une diminution des lactobacilles et une augmentation relative de la proportion de bactéries associées à des scores de Nugent plus élevés [5]. En effet, les femmes sans vaginose ont un microbiote vaginal dominé par des lactobacilles, dont les niveaux fluctuent avec les menstruations. Avec le début des menstruations, les quantités de *L. jensenii* et *L. crispatus* ont tendance à diminuer simultanément et se révèlent être inversement liées à la concentration de *Gardnerella vaginalis*. En moyenne, la quantité de *L. crispatus* s'est révélée être plus

faible pendant les menstruations de 0,6 logs, tandis que les quantités de *G. vaginalis* se sont révélées être augmentées de 1,38 logs après ajustement pour l'échantillonnage pendant le traitement. Les quantités de *L. jensenii* et *L. crispatus* sont tous deux inversement proportionnelles à *G. vaginalis*. *L. jensenii* était inférieur de 0,19 logs par augmentation de  $\log_{10}$  de *G. vaginalis* et *L. crispatus* de 0,17 logs. Ainsi les augmentations les plus marquées de *G. vaginalis* sont observées pendant les menstruations. A la fin de la menstruation, les quantités de *G. vaginalis* diminuent au-dessous des limites de détection et les concentrations de *L. iners* diminuent aussi bien. Ainsi, dans cette étude de l'échantillonnage du microbiote vaginal, ils ont constaté que la communauté bactérienne était dynamique et évoluait rapidement. Ils ont cherché à étudier les changements de niveaux de bactéries dans le vagin humain, et à évaluer leur relation avec la condition commune de la vaginose bactérienne. Leur premier objectif était de déterminer la stabilité de la communauté microbienne chez les femmes en bonne santé. Comme il est indiqué dans les études sur la base de cultures précédentes, les femmes en bonne santé ont tendance à être colonisées par plusieurs espèces de *Lactobacillus*, bien que *G. vaginalis* ait aussi été fréquemment détecté, y compris dans 70% des femmes sans vaginose en utilisant des méthodes de PCR. Les concentrations de *G. vaginalis* ont augmenté sensiblement avec les menstruations dans 81% des cycles menstruels surveillés, et les niveaux ont diminué avec la fin de la menstruation. Au cours de ces poussées de *G. vaginalis*, les niveaux de *L. iners* ont également suivi une tendance à la hausse tandis que les niveaux des deux autres lactobacilles (*L. jensenii* et *L. crispatus*) ont diminué. Une étude de Schwebke et al. a aussi signalé une augmentation des morphotypes de *Gardnerella / Bacteroides* par coloration de Gram et des quantités réduites de lactobacilles pendant les menstruations.

Ces résultats soulèvent la question du rôle des fluctuations normales de *G. vaginalis* dans le développement de la flore anormale associée à la vaginose. Une hypothèse soutenue est que la croissance de *G. vaginalis* peut être liée à la disponibilité du fer. En effet, le fer est un facteur de croissance essentiel pour la plupart des bactéries et l'acquisition du fer améliore la réplication de nombreux agents pathogènes. Il y a une concentration limitée de fer libre dans le corps humain car une grande partie est séquestrée dans des composés tels que l'hémoglobine, la métalloprotéine dans les globules rouges, et la lactoferrine présente dans les tissus des muqueuses. Un mécanisme d'acquisition du fer est de lyser des cellules hôtes telles que des érythrocytes avec une cytolysine libérant ainsi les réserves en fer intracellulaire. *G. vaginalis* produit une toxine, la vaginolysine, qui est un membre de la famille des cytolysines dépendantes du cholestérol. Les expériences examinant la croissance de *G. vaginalis* ont montré que cette bactérie ne peut pas se développer dans des conditions de limitation du fer, mais peut utiliser des sources de fer telles que l'hémoglobine pour sa croissance et peut produire des sidérophores suggérant une capacité bien adaptée à la récolte de fer dans son environnement. L'observation de l'augmentation de *G. vaginalis* coïncidant avec le sang des menstruations est compatible avec cette hypothèse. En ce qui concerne le rôle de *G. vaginalis* dans la vaginose, l'hypothèse émise est que *G. vaginalis* peut fonctionner comme un facilitateur pour améliorer l'acquisition d'autres bactéries associées à la vaginose qui sont également caractéristiques de cette condition [47].

La relation entre la microbiologie vaginale, les menstruations, et les niveaux d'œstrogènes est complexe. Dans une étude, le taux le plus élevé de la reprise de la croissance des espèces autres que *Lactobacillus* a eu lieu aux jours 1 à 5 du cycle menstruel, c'est-à-dire durant les menstruations. Cette forte croissance pourrait se produire en raison d'un substrat supplémentaire à partir du sang menstruel ou peut

représenter l'instabilité temporaire de la flore vaginale pendant les menstruations plus ou moins dépendante du taux d'œstrogène. Chez la plupart des femmes, la flore semble se stabiliser avec une flore lactobacillaire dominante et des niveaux faibles de bactéries autres que *Lactobacillus* pour le reste du cycle menstruel. Une conception d'étude différente serait nécessaire pour différencier les effets du sang menstruel de ceux des niveaux d'œstrogènes sur la flore vaginale [25].

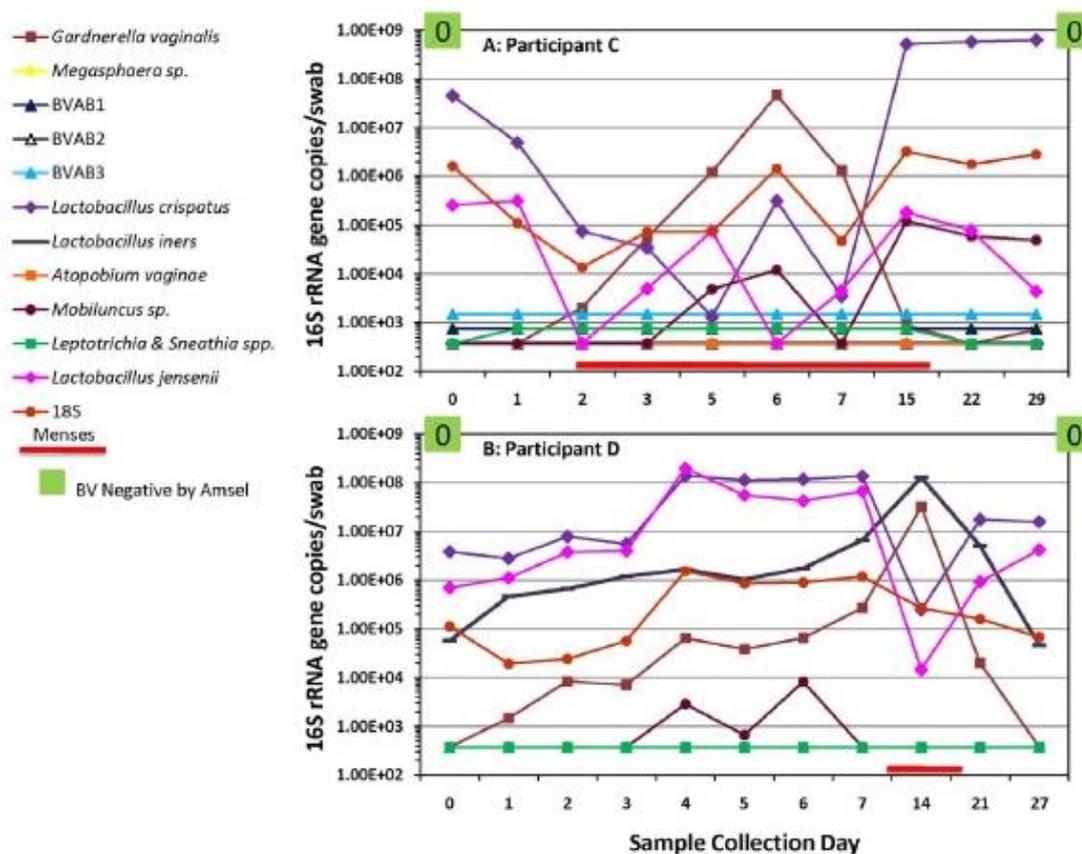


Figure 17: Variabilité des concentrations de *G. vaginalis* durant les menstruations [47]

Participant C présentant un microbiote bactérien stable et participante D avec un microbiote bactérien dynamique. La ligne rouge indique les règles. Les graphiques linéaires montrent des augmentations des niveaux de *G. vaginalis* au cours des menstruations et des concentrations diminués de *L. crispatus* et *L. jensenii*. Les quantités de *G. vaginalis* ont diminué en dessous des seuils de détection post-menstruations avec une augmentation simultanée des niveaux de *L. jensenii* et *L. crispatus*. La participante C n'a pas été colonisée par *L. iners* tandis que la participante D l'était. Les niveaux de *L. iners* ont augmenté avec les concentrations de *G. vaginalis* et ensuite diminué post-menstruations. Les deux participantes ont été négatives pour la vaginose par les critères d'Amsel (carré vert) et avaient des scores de Nugent de 0 à l'entrée et les visites de suivi.

Dans une autre étude [88], la composition des communautés bactériennes vaginales chez sept femmes asymptomatiques en âge de procréer au cours des règles et au milieu du cycle a été caractérisée sur trois cycles menstruels. Chaque femme a fourni 13 à 19 écouvillonnages vaginaux auto-recueillis (moyenne 16), totalisant 111 échantillons et 84 qui ont été recueillis pendant les menstruations. La durée moyenne de l'échantillonnage pendant une période menstruelle était de 4 jours, avec un minimum de 3 jours et un maximum de 5 jours. La diversité bactérienne de ces communautés a été déterminée par pyroséquençage des régions variables V1-V2 des gènes 16S d'ARNr amplifiés à partir de l'ADN génomique total qui avait été isolé de chaque échantillon. Conformément à la recherche antérieure, ils ont constaté que les modèles dynamiques dans les communautés bactériennes vaginales variaient largement parmi les femmes et étaient plus ou moins « personnalisés » à chaque femme. La plupart des participantes ont subi un certain changement dans la

composition de la communauté pendant les règles, mais aucune tendance générale n'a été observée. Les microbiotes vaginaux des sept femmes étaient généralement dominés par des *Lactobacillus*. Même chez les femmes ayant une composition communautaire similaire au milieu du cycle, les tendances dynamiques au cours des règles pouvaient être très différentes. Deux modèles dynamiques particulièrement intéressants ont été observés pour deux des participantes. Le microbiote vaginal de la 1<sup>ère</sup> participante pendant le milieu du cycle a été peuplé par *L. iners*, *L. crispatus* et, dans une moindre mesure, par *L. jensenii*. Au cours des règles, *L. crispatus* a initialement augmenté en abondance relative, mais *Streptococcus* a commencé à augmenter très nettement peu de temps après. Le microbiote vaginal de la 2<sup>ème</sup> participante, d'autre part, a été dominé presque entièrement par *L. crispatus* pendant le milieu du cycle, mais à chaque période menstruelle, l'abondance relative de *L. iners* augmentait. Dans l'ensemble, en dépit des divers types de changements que les microbiotes vaginaux des femmes ont subis au cours des menstruations, une vue grossière des échantillons à mi-cycle de chaque femme révèle que les communautés bactériennes étaient capables de reprendre une composition semblable à des échantillons précédents. Cela suggère qu'il y a un certain degré de résilience dans les communautés vaginales après les menstruations, mais ce résultat devrait être interprété avec prudence parce que les femmes ont été échantillonnées à un seul point de temps au cours de chaque cycle menstruel et il est donc impossible de savoir les fluctuations des communautés tout au long du cycle. Les changements dans la composition du microbiote vaginal pendant les menstruations étaient fréquents, mais l'ampleur du changement variait entre les femmes. Malgré ces changements, la plupart des communautés étaient capables de reprendre une composition semblable à des périodes d'échantillonnage antérieures à mi-cycle après les menstruations. Les résultats ont montré que les changements étaient fréquents et que les fluctuations peuvent survenir à court terme. La nature des changements dans la composition de la communauté différait entre les individus et parfois entre les périodes menstruelles d'un seul individu. Chez plusieurs femmes, les changements dans la structure de la communauté étaient relativement insignifiants, alors que dans certains, les changements étaient plus prononcés. Il y a également eu des cas où l'abondance relative des membres mineurs de la communauté a rapidement augmenté pour constituer une proportion élevée de la communauté pendant les règles. L'échantillonnage mensuel à mi-cycle a également permis d'évaluer si les communautés étaient susceptibles de « rebondir » après que les communautés aient été modifiées pendant les règles. Les communautés dans cette étude semblaient être très capables de le faire, mais ils ne savent pas si ce modèle est soutenu sur de plus longues périodes de temps.

Bien qu'il se développe une compréhension plus complète de la diversité bactérienne dans le microbiote vaginal, la dynamique temporelle de ces communautés et leurs réponses aux perturbations ne sont pas bien comprises. Dans d'autres environnements écologiques, les changements dans la composition des espèces et la fonction des communautés bactériennes peuvent se produire souvent, en raison des changements dans les propriétés physiques ou chimiques de l'environnement. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que les différences dans la composition et la structure de la communauté vaginale pourraient être importantes si les communautés réagissent différemment aux changements de l'environnement vaginal liés aux menstruations ou aux cycles hormonaux. En outre, si le microbiote vaginal au sein d'une femme change avec le temps, il pourrait varier dans sa fonction globale et, potentiellement, sa capacité à maintenir la santé de l'hôte. Peu d'études ont été menées pour explorer systématiquement cette question, et celles qui l'ont fait se sont surtout appuyées sur des méthodes basées sur la culture. La plupart des

chercheurs ont signalé que bien que le microbiote vaginal reste relativement constant pendant la plus grande partie du cycle menstruel, les changements dans la composition de la communauté se produisent souvent pendant la menstruation. Cependant, les résultats rapportés diffèrent quelque peu dans leurs détails, probablement en raison de légères différences dans les méthodologies utilisées. Plusieurs études ont noté des fluctuations dans les niveaux relatifs des bactéries aérobies facultatives par rapport aux bactéries strictement anaérobies, mais les données étaient souvent opposées quant à quel groupe est devenu plus ou moins abondant pendant les menstruations. Il était également commun d'observer une augmentation de la variabilité ou de la diversité du microbiote vaginal durant les menstruations, même si la croissance microbienne globale était réduite. En ce qui concerne les *Lactobacillus*, certaines études [25,47] ont observé une diminution de l'abondance relative pendant les menstruations et une reconstitution ultérieure par la suite. D'autres études ont déterminé que les changements survenus au cours des menstruations n'étaient pas cliniquement significatifs par rapport aux populations de bactéries numériquement dominantes, qui sont habituellement présentes tout au long du cycle menstruel, mais une équipe a noté que les techniques employées dans leur étude ont peut-être sous-estimé la vraie dynamique du microbiote vaginal. En tout cas, il y avait presque toujours des exceptions à la règle, suggérant qu'il n'y a pas d'explication simple pour le comportement du microbiote vaginal pendant la menstruation [88].

#### **b) Disménorrhée**

En comparaison avec le cycle menstruel normal et la menstruation normale que la plupart des femmes ont, une étude a démontré que plus de 35 jours de cycle menstruel et moins de 3 jours de menstruation sont des facteurs de risque de vaginose. Cette étude a également constaté que les femmes atteintes de dysménorrhée étaient plus susceptibles de souffrir de la vaginose [36].

#### **4. Pendant la grossesse**

La vaginose bactérienne est présente chez environ 7% des femmes enceintes françaises en début de grossesse. Une méta-analyse de Leitich et al a montré que la vaginose est associée à un risque de prématurité multiplié par 2. Ce risque est d'autant plus élevé que la vaginose bactérienne est présente en début de grossesse [123].

La grossesse représente un environnement unique dans lequel les normales microbiologiques qui se produisent pendant la période menstruelle sont suspendues. Bien qu'une microflore vaginale saine puisse rester intacte pendant la grossesse, il est également possible que des changements de la microflore se produisent de manière imprévisible, ce qui peut interférer avec les événements gestationnels normaux.

Le dernier trimestre de la grossesse est une période de fort taux de portage génital de micro-organismes à risque infectieux maternel et néonatal et d'états génitaux pathologiques à risque obstétrical telles que la vaginose et l'endocervicite. La distribution des bactéries identifiées selon les groupes écologiques vaginaux a montré dans une étude [10], une prédominance des bactéries du groupe II et une absence des bactéries du groupe III, correspondant en cela aux données de la littérature. Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la fréquence de tous les micro-organismes, excepté *C. albicans*, de fréquence constamment élevée, a varié. La fréquence du portage génital polymicrobien semble réduite entre la 37<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> SA (semaine d'aménorrhée), mais la menace d'accouchement prématuré, la

rupture prématurée des membranes et l'accouchement prématuré seraient à l'origine de cette réduction et de celle de l'effectif des gestantes entre la 33<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> SA. Cette variabilité du portage des germes en fin de grossesse et pendant l'accouchement a été signalée dans les études du portage de *S. agalactiae*, sans qu'une explication y soit apportée.

Dans une étude, ils ont constaté que les femmes non enceintes présenteraient 10,3% plus de bactéries associées à la vaginose que les femmes enceintes. Ainsi, les femmes non enceintes sont 3,1 fois plus susceptibles d'être diagnostiquées vaginose positive par rapport aux femmes enceintes. Dans cette étude, ils ont constaté qu'il y avait un plus fort risque de ne pas diagnostiquer la vaginose pendant la grossesse, et que les bactéries associées à la vaginose étaient moins répandues pendant la grossesse. Cette observation est en accord avec une étude de Romero et al de 2014 qui a révélé une abondance accrue de lactobacilles et une plus faible diversité bactérienne chez les femmes enceintes [60]. De plus, une étude a associé l'accouchement avec une diminution de la présence de *L. vaginalis* et *L. iners*. Ceci suggère que la grossesse, qui est une période hyperœstrogénique donc avec une présence élevée de lactobacilles, est suivie d'une réduction de certaines espèces de lactobacilles. Il est possible que l'accouchement puisse perturber la population stable de lactobacilles vaginaux observée pendant la grossesse. Cette hypothèse nécessiterait une autre étude plus approfondie [69].

Il a été constaté dans une étude que la gravidité était associée indépendamment à la vaginose. De plus, il a été constaté que la fin de la grossesse, la fausse couche et la naissance étaient associées à un risque accru de vaginose. Les raisons de cette constatation ne sont pas claires, mais elles sont peut être liées à des changements dans la flore vaginale en raison de facteurs hormonaux ou peut-être des changements dans le comportement sexuel pendant la grossesse. En effet, on sait peu de choses sur le comportement sexuel pendant la grossesse, même si une étude récente a montré que le cunnilingus était plus fréquent. De plus, certains signes suggèrent que les partenaires masculins ont couramment des relations vaginales non protégées avec d'autres femmes pendant la grossesse de leur partenaire [74].

### **C. Muqueuses vaginales inachevées et incomplètes chez les adolescentes**

Les adolescentes se développent différemment, et celles exposées à des infections génitales avant la maturité sexuelle pourraient être plus sensibles à certaines infections. La ménarche (période de premières menstruations), est le marqueur de maturité le plus courant qui suit la poussée de croissance pré-pubertaire. Elle peut se produire au début ou à la fin de l'adolescence et n'est pas le point culminant de la maturation. Après la ménarche, les troubles du cycle menstruel, une ectopie persistante, un mucus cervical pénétrable, des niveaux faibles d'IgA et la contraception hormonale pourraient augmenter la susceptibilité ou l'aptitude à éliminer les infections génitales. Une étude transversale [71], a été élaborée dans trois cliniques de médecine génito-urinaire. Les femmes examinées pour les infections des voies génitales et les caractéristiques du cycle menstruel, étaient âgées de 17 ans ou moins, dans les 5 ans de la ménarche, ou atteintes d'oligoménorrhée (faible écoulement de sang durant les menstruations et diminution de la fréquence). Les mesures des résultats étaient des facteurs de risque associés à la chlamydie, au HPV et à la vaginose bactérienne, regroupés ou séparés. Parmi les 127 adolescentes, le HPV était présent dans 64,4%, la vaginose dans 33,9% et la chlamydie dans 26,8%. La maturité de la poitrine, l'oligoménorrhée et l'âge

gynécologique plus avancé ont été associés à un risque plus faible de toutes ces infections. Après ajustement pour l'âge, la race et les facteurs de comportement, l'âge gynécologique est demeuré significatif. Dans cette étude portant sur les adolescentes fréquentant des cliniques de médecine génito-urinaire, un âge gynécologique plus jeune était associé à un risque élevé d'infections génitales. Les adolescentes présentant une oligoménorrhée, un trouble menstruel associé à une dysfonction ovulatoire, présentaient un risque global plus faible. Ainsi l'âge gynécologique des jeunes augmente la susceptibilité des adolescentes à la chlamydie, au papillomavirus humain et à la vaginose bactérienne. L'âge gynécologique est un marqueur utile du risque chez l'adolescente. Une exception a été une étude menée chez des adolescentes racialement diverses qui ont signalé une baisse significative du pH vaginal à mesure que l'âge gynécologique augmentait. Le pH pourrait expliquer un risque accru de vaginose chez les adolescentes moins matures. La susceptibilité biologique a été déduite par des études antérieures qui ne pouvaient pas expliquer un risque disproportionné d'infections sexuellement transmissibles chez les adolescentes et dans les études qui ont constaté un taux d'infection élevé chez les adolescentes ayant peu de partenaires sexuels. Ainsi, l'âge gynécologique est un marqueur utile du risque d'infection gynécologique chez l'adolescente et il est dorénavant recommandé de l'inclure dans l'évaluation clinique [71].

## **D. Origine ethnique**

### **1. Risque relatif de la vaginose selon la race**

La race noire est l'un des facteurs de risque de vaginose les plus connus [59]. Une des caractéristiques les plus frappantes d'une étude est la mesure dans laquelle les prévalences de la vaginose varient selon les groupes ethniques et raciaux au sein des pays. Ceci a été largement documenté et étudié aux États-Unis grâce à une série d'enquêtes couvrant 20 ans qui ont toutes révélé des résultats similaires [52]. En effet, la prévalence de la vaginose est la plus élevée chez les Afro-Américaines (23%), et la plus faible chez les Blanches (9%) ainsi que chez les Asiatiques (6%). Les Hispaniques (16%) ont une prévalence intermédiaire [39]. Ces différences sont restées remarquablement stables pendant toute la période étudiée. Ce phénomène de différence raciale existe aussi dans d'autres études, qui ont montré par exemple que l'appartenance ethnique Tibétaine était plus à risque de développer une vaginose que l'ethnicité Han et que la vaginose était plus fréquente chez les Noires et les femmes Américaines d'origine Mexicaine [36]. En effet, la vaginose est deux fois plus fréquente chez les femmes noires que chez les femmes blanches [58]. Une autre étude, a estimé que les Afro-Américaines sont 2,9 fois plus susceptibles d'avoir la vaginose par rapport aux femmes d'ascendance européenne [60]. Cette disparité reste soutenue après le contrôle des facteurs de risque connus tels que le revenu, l'éducation, l'histoire des maladies sexuellement transmissibles et les pratiques d'hygiène féminine [37].

Ainsi, aux États-Unis, ils ont prouvé qu'être noir était un risque de vaginose. La force et la persistance de cette association dans les études aux États-Unis a conduit un certain nombre de chercheurs à conclure que « les différences dans la structure et la composition des communautés microbiennes peuvent expliquer les différences bien connues de sensibilité à la vaginose chez les femmes noires ». La race africaine en soi est cependant peu probable d'être un agent étiologique nécessaire ou suffisant pour la vaginose comme il y a un certain nombre de populations en Afrique subsaharienne, comme le Burkina Faso, où des enquêtes bien menées ont établi que la prévalence de la vaginose est faible [52]. Les raisons des différences de l'incidence

de la vaginose entre les groupes raciaux ne sont pas connues, mais elles ne peuvent pas être expliquées entièrement par les différences dans les données socio-démographiques plus faibles, l'activité sexuelle (coït), les comportements de santé ou d'hygiène (douches vaginales plus fréquentes ou utilisation de produits vaginaux) seuls [39,59].

## **2. Hypothèses établies pour le risque accru de vaginose chez les femmes d'origine afro-américaine**

### **a) Différence de polymorphisme génétique**

Les polymorphismes génétiques sont des petits changements dans la séquence d'ADN d'un gène, survenant chez des individus en bonne santé. En général, elles impliquent à la fois une modification d'une seule paire de bases ou une variation de la longueur d'une séquence d'ADN répétitive. Le polymorphisme peut se produire dans la région promotrice du gène, qui est dans la partie du gène qui n'est pas transcrit en protéine, mais influe sur le taux de transcription. L'autre possibilité est la substitution d'un acide aminé par un autre, dans la région du gène codant c'est-à-dire la région influençant la composition finale de la protéine. De telles modifications peuvent conduire à des modifications de la conformation, de la composition et de l'activité de la protéine. Des études ont démontré que la capacité génétique individuelle de produire des niveaux faibles ou élevés de facteurs anti ou pro-microbiens représente une variable importante qui influe sur la composition de la flore microbienne du vagin et sur la réponse aux agents pathogènes. Les polymorphismes dans les gènes tels que l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 ou le récepteur de type Toll 4 (récepteur de surface cellulaire qui agit dans la reconnaissance innée des bactéries Gram-négatives), peuvent influencer sur la composition quantitative des bactéries dans le vagin. Les fréquences des différents polymorphismes génétiques varient entre les différents groupes ethniques. Ce fait peut être associé à des différences dans la composition de l'écosystème entre les différentes populations [24].

Il existe des preuves croissantes que les différences de microbiote vaginal dans les groupes ethniques puissent être liées à un haplotype de l'ADN mitochondrial (ADNmt), qui sont maternellement déterminés par des marqueurs génomiques. Ces études ont évalué les variantes des haplotypes d'ADNmt et le polymorphisme nucléotidique de l'ADNmt via le projet microbiote humain (Human Microbiome Project (HMP)) et des associations significatives ont démontré des profils de microbiote vaginal spécifique à plusieurs haplotypes, confirmant les résultats antérieurs sur les différences de race et d'ethnicité. Ces études soulignent l'importance des variations génétiques influençant le microbiome humain et l'état de santé globale de l'hôte [5].

Une autre explication de cette disparité ethnique implique des différences dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il a été démontré que, pendant la grossesse, les concentrations de la CRH (corticotropin-releasing hormone) sont plus faibles chez les femmes noires par rapport aux femmes blanches. Des études examinant seulement les polymorphismes du promoteur du gène CRH ont trouvé des différences marquées entre les sujets blancs du Royaume-Uni et les sujets africains. Une autre étude de 2007 comparant les Blancs et les Noirs a trouvé que les variations mineures du génome au sein d'une population c'est-à-dire les Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) de la CRH étaient de fréquence significativement différente entre ces deux populations. Sur les 25 polymorphismes étudiés de la CRH (dont la Corticotropin Releasing Hormone Binding Protein (CRH-BP), Corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRH-R1), et la Corticotropin

releasing hormone receptor 2 (CRH-R2)), 18 d'entre eux sont significatifs et sont soit alléliques soit avec une différence génotypique entre les groupes ethniques. Dans l'étude, il y avait des associations plus importantes entre le score de Nugent et les fréquences plus élevées des allèles associés chez les Noirs par rapport aux Blancs. Cela indique que ces SNP peuvent être impliqués dans la disparité raciale observée dans la prévalence de la vaginose. Par exemple, tous les polymorphismes de la CRH ont significativement des distributions alléliques et génotypiques différentes entre les femmes blanches et les femmes noires. Dans deux des quatre SNP associés à la vaginose chez les Blancs, l'allèle de protection est plus fréquente chez les Blancs que les Noirs, tandis que les fréquences des allèles pour les deux autres ne diffèrent pas significativement entre les Blancs et les Noirs. Ces résultats sont cohérents avec le fait que les génotypes/allèles de risque soient plus fréquents chez les Noirs que chez les Blancs, et soutiennent l'argument en faveur d'une contribution génétique à la disparité. En outre, sans être testés directement, cela peut indiquer que ces SNP pourraient contribuer aux différences de concentration de la CRH observées entre les femmes blanches et les femmes noires. Ainsi, il a été démontré que la variation des gènes liés au stress est associée à la vaginose et que ces variantes et ces modèles d'association diffèrent selon la race. Cela soutient l'idée que le stress physiologique peut expliquer une partie de la disparité raciale observée chez les femmes enceintes ayant la vaginose. Le polymorphisme de la CRH-BP est associé à la vaginose chez les femmes blanches et les polymorphismes de la CRH et CRH-R2 sont associés à la vaginose chez les femmes noires [37].

#### **b) Différence dans le pH**

Une étude de 2004 par Fiscella et Klebanoff [58] a évalué les différences raciales dans le pH vaginal parmi les femmes sans vaginose bactérienne. Elle a conclu qu'il n'y avait pas de différence significative dans le niveau de pH vaginal entre les femmes noires et les femmes blanches après avoir contrôlé les différences dans les facteurs de confusion, en particulier la flore vaginale. Au contraire, des études antérieures ont montré que les femmes noires ont un pH vaginal plus élevé que les femmes blanches [121], ce qui suggère que les femmes noires ont des niveaux de pH plus élevés, même en l'absence de vaginose [120]. Cela a conduit à la spéculation que les femmes noires sont prédisposées à la vaginose en raison de niveaux de pH intrinsèquement plus élevés. Le pH, mesuré dans les études cliniques comme l'un des critères d'Amsel, n'est pas souvent décrit séparément dans la littérature et les données manquent pour les femmes en Afrique et en général. Un pH médian de 3,6 a été décrit dans une population saine de 141 femmes. En outre, le pH vaginal dans différents groupes ethniques en Amérique du Nord était comme suit: Hispanique 5,0; Noire 4,7; Asiatique 4,4; Blanche 4,2 et Estonienne 4,7 [69].

Les différences raciales dans le pH vaginal peuvent simplement refléter des différences dans la flore vaginale. Les comparaisons des niveaux de pH par race qui ne tiennent pas compte des différences de flore peuvent donner des résultats parasites. Pour faire face à ce problème, une étude a comparé le pH vaginal parmi un échantillon racialement diversifié de femmes enceintes sans vaginose ni trichomoniose, et en prenant en compte les différents motifs floraux vaginaux. Ainsi, le pH vaginal variait de 3 à 7 avec une moyenne de 4,52 pour les femmes noires et de 4,50 pour les femmes blanches. Cependant, même chez les femmes n'ayant pas de vaginose, le score moyen de Nugent était significativement plus élevé chez les femmes noires. De plus, le pH était fortement associé au score de coloration de Gram. Lorsque le niveau de pH était stratifié par le score de coloration de Gram, il y avait une différence minimale par race. Cette constatation a été confirmée dans une

analyse multivariée qui comprenait la race, la valeur du score réel, l'âge et le site clinique. La différence ajustée dans le pH vaginal n'était plus statistiquement significative. Chez les femmes ayant un score de Nugent inférieur à 7, les femmes noires avaient un pH vaginal légèrement plus élevé que les femmes blanches, ce qui peut s'expliquer par les différences dans la flore vaginale. Ces résultats suggèrent que chez les femmes ayant une flore vaginale normale, il n'y a pas de différence appréciable dans le pH. La différence légère, mais statistiquement significative, entre les groupes a été essentiellement expliquée par des scores de Nugent plus élevés chez les femmes noires. Compte tenu de ces résultats, il est probable que la variation raciale du pH vaginal est attribuable à des différences dans la flore vaginale et non à une variation biologique du pH vaginal. Les résultats de cette étude, diffèrent de ceux rapportés par Steven-Simon et al [120] sur la base d'un échantillon de 273 adolescentes sexuellement actives et dépourvues d'infection de l'appareil génital inférieur. Ils ont signalé des différences marquées du pH vaginal entre les femmes noires et les femmes blanches (5,3 contre 4,7). Bien que les adolescentes atteintes de vaginose aient été exclues des analyses, la vaginose a été diagnostiquée sur la base de 3 des 4 critères d'Amsel. Ces critères ont une faible sensibilité par rapport à la coloration de Gram. Par conséquent, des différences non détectées dans la flore vaginale peuvent avoir confondu des comparaisons du pH vaginal. Par contre, les résultats de l'étude sont cohérents avec ceux de Royce et al [121] provenant d'un échantillon racialement diversifié de 819 patientes prénatales. Ils ont signalé des niveaux de pH vaginaux globaux plus élevés parmi les femmes noires comparativement aux femmes blanches âgées de 24 à 29 semaines, mais aucune différence raciale dans le pH chez les femmes sans vaginose. Cependant, leur conclusion a été limitée par la définition de la vaginose (pH > 4,5 et score de tache de Gram > 6) qui a été utilisée. L'absence de variation du pH chez les femmes sans vaginose peut avoir masqué les différences raciales de pH chez les femmes dans l'ensemble de l'échantillon.

### **c) Différence dans les concentrations de vitamine D**

La vitamine D peut contribuer à la disparité raciale de la vaginose. À tous les stades de la vie d'une femme, la carence en vitamine D est beaucoup plus fréquente chez les femmes noires que chez les femmes blanches. Dans une étude de cohorte prospective sur les femmes enceintes qui demandent des soins à l'hôpital de Pittsburgh, de juin 2003 à juin 2007 [59], 552 femmes ont accepté de participer. Les inscriptions ont eu lieu à 16 semaines de gestation maximum. La plupart des femmes étaient âgées de 20 à 29 ans, multipares, instruites, célibataires, sans emploi, en surpoids ou obèses, et avaient un revenu annuel inférieur à 10 000 dollars. Les femmes ont le plus souvent rapporté avoir eu 1 partenaire sexuel et des relations sexuelles vaginales une ou 2 fois par semaine. Dans cette étude, il a été constaté que 83% des femmes enceintes noires qui résidaient à Pittsburgh, en Pennsylvanie avaient des taux de 25-hydroxyvitamine D [25 (OH) D] en milieu de gestation qui révélaient une insuffisance en vitamine D comparativement à 50% de leurs homologues blanches. Ils ont donc classé les femmes dans 1 des 5 groupes [25 (OH) D < 20, de 20 à < 37,5, de 37,5 à < 50, de 50 à 80, ou > 80 nmol/L]. Les niveaux supérieurs à 80 sont généralement considérés comme optimaux et les points de coupe restants sont des gradations de l'insuffisance en vitamine D. Les femmes atteintes de vaginose avaient des concentrations de vitamine D moyennes de 29,5 contre 40,1 nmol/L pour les femmes ayant une flore vaginale normale. Ces associations sont demeurées après ajustement pour la race. La prévalence de la vaginose a diminué à mesure que l'état de la vitamine D s'est amélioré. Environ 57% des femmes ayant une concentration sérique de 25 (OH) D < 20 nmol/L avaient une

vaginose comparativement à 23% des femmes ayant une concentration sérique de 25 (OH) D > 80 nmol/L. Dans cette cohorte de femmes enceintes à faible revenu, ils ont trouvé une association dose-réponse entre 25 (OH) D et la prévalence de la vaginose. La probabilité d'avoir la vaginose a diminué à mesure que le niveau de vitamine D s'améliorait jusqu'à des niveaux indiquant une suffisance en vitamine D (25 (OH) D = 80 nmol/L), au-delà desquels la prévalence a atteint un plateau. Néanmoins, le petit nombre de femmes ayant un statut optimal en vitamine D a limité la capacité à étudier la courbe de risque de la vaginose à plus de 80 nmol/L avec une bonne précision. Ainsi ils ont constaté que la carence en vitamine D était fortement associée à la vaginose chez les femmes noires, mais pas chez les femmes blanches. Cette différence de race était probablement attribuable au fait que les femmes noires étaient surreprésentées dans la gamme des 25 (OH) D inférieure, où ils ont constaté une forte association log-linéaire entre le statut de vitamine D et le risque de vaginose, et les femmes blanches surreprésentées dans la fourchette supérieure des 25 (OH) D, où le risque peut se stabiliser. De plus grandes études sur les femmes noires et blanches avec un large éventail dans le statut de la vitamine D sera nécessaire à l'avenir pour déterminer si la race modifie cet effet. Si les résultats de cette étude sont reproduits dans d'autres études, la carence en vitamine D peut contribuer à la disparité raciale dans la prévalence de la vaginose ainsi qu'à d'autres résultats défavorables de la grossesse [59].

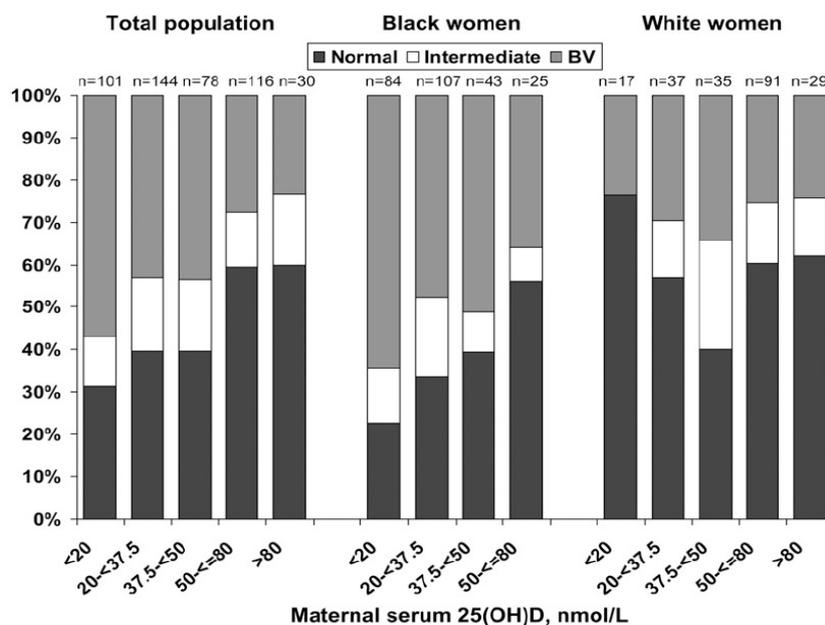


Figure 18: Distribution de la vaginose, de la flore vaginale intermediaire et de la flore normale selon la concentration en vitamine D et la race [59]

Les explications possibles de ces résultats sont que les femmes noires portent le fardeau de la carence en vitamine D, car leur pigmentation sombre de la peau empêche la synthèse cutanée adéquate du cholécalciférol durant une exposition occasionnelle à la lumière du soleil. De plus, les apports diététiques et supplémentaires en vitamine D des femmes noires ne répondent pas aux recommandations nationales. La vitamine D peut être importante pour la vaginose, car elle influence certains mécanismes du système immunitaire. En effet, la carence en vitamine D a été associée à un large éventail de troubles immunitaires et d'infections chroniques comme celles causées par les mycobactéries. La vitamine D peut influencer la façon dont l'hôte reconnaît les pathogènes et la réponse du système immunitaire à la prévention et au contrôle de l'invasion microbienne. La 1,25-dihydroxyvitamine D, qui est la forme hormonale active de la vitamine D,

joue un rôle important dans la régulation de la production et de la fonction des molécules innées de défense antimicrobienne, comme la cathelicidine, un produit de dégranulation des neutrophiles qui protège contre l'infection bactérienne invasive. Sa relation avec la production de la défensine et d'autres aspects de la fonction des neutrophiles peut également être pertinente. La production de cytokines peut être un autre facteur liant la vitamine D à la vaginose et l'immunité des voies génitales inférieures. Chez les femmes enceintes atteintes de vaginose, les concentrations cervicales de cytokines pro-inflammatoires sont toutes plus importantes que chez les femmes sans vaginose. La vitamine D a été liée à l'expression de la cytokine dans un certain nombre d'états pathologiques et de systèmes modèles in vitro, et la prépondérance des preuves suggèrent qu'elle est immunomodulatrice et anti-inflammatoire tout en favorisant la destruction des agents pathogènes [59].

#### d) Différence dans la flore lactobacillaire

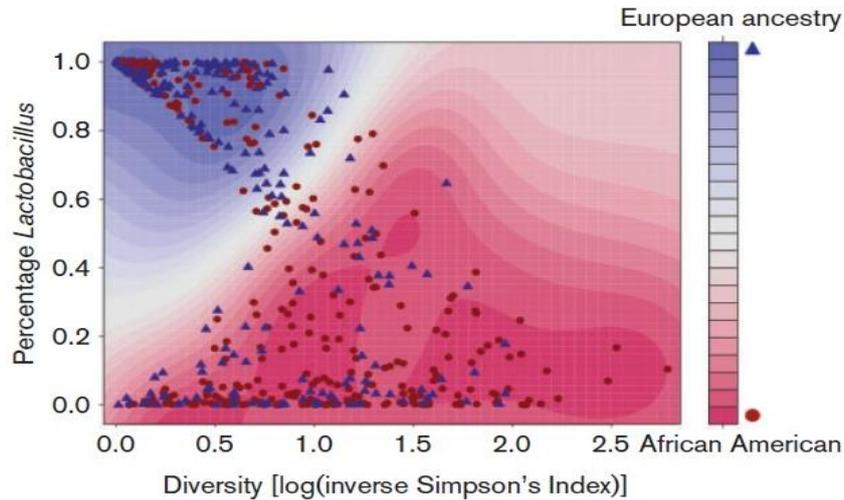
La présence de lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène possédant une activité de défense contre les agents pathogènes, semble être moins fréquente dans les études de femmes afro-américaines. Les études suggèrent que, pour les femmes sans vaginose bactérienne, le pH vaginal est plus élevé chez les femmes afro-américaines, et suggèrent également que ces différences ne sont valables que pour les femmes dont la microflore vaginale n'est pas dominée par *Lactobacillus*. Mais la prévalence plus élevée de la vaginose bactérienne détectée par le score de Nugent chez les femmes afro-américaines peut simplement refléter la prédominance de bactéries autres que les *Lactobacillus* dans la population afro-américaine, ce qui ne veut pas dire que ces femmes sont porteuses de la vaginose bactérienne [24]. Ainsi les différences raciales dans l'écologie de la flore vaginale ont été établies, et de nombreuses études ont rapporté des différences dans les occurrences de la vaginose bactérienne chez les groupes raciaux, et plus particulièrement, une prévalence plus élevée chez les femmes noires. Cependant, la majorité de ces études évaluait la vaginose bactérienne (et d'autres types de vulvo-vaginite) uniquement chez les femmes enceintes, qui à son tour est en corrélation avec un plus grand nombre d'accouchements prématurés chez les femmes noires. Plusieurs études ont démontré que les femmes noires ont moins de lactobacilles qui maintiennent le pH vaginal acide. Cependant, la cause exacte de cette différence raciale reste inconnue. Dans une étude [38], ils ont observé que la flore de Döderlein et la flore cytolytique étaient plus fréquentes chez les femmes blanches que chez les femmes non blanches. En outre, les femmes non blanches étaient de 23% et 34% moins susceptibles d'être testées positive pour la flore de Döderlein pendant les phases prolifératives et sécrétoires du cycle menstruel que ne l'étaient les femmes blanches. Ainsi, au cours des deux phases du cycle menstruel, les femmes non blanches étaient plus susceptibles d'avoir des clues cells, *Trichomonas vaginalis* et des coccobacilles. Ces données renforcent l'hypothèse que les femmes non blanches ont moins de lactobacilles, ce qui entraîne la croissance des bactéries anaérobies, qui les rendent plus susceptibles d'avoir une vaginose bactérienne.

Des données d'une étude [39], ont montré que dans chaque groupe racial, il y avait des différences distinctes dans la composition de la communauté, ce qui leurs a permis de regrouper les femmes dans des catégories qu'ils ont prénommées «supergroupes». Il y avait des différences significatives dans l'abondance de rang de ces communautés chez les femmes de race blanche et noire, et ils ont postulé que ces différences dans la composition et la structure communautaire peuvent expliquer le risque différentiel de la vaginose et des diverses infections vaginales des femmes dans ces groupes raciaux. En effet, les types de communautés microbiennes trouvés

dans les vagins des femmes noires diffèrent sensiblement de celles des femmes de race blanche. Ils ont conclu qu'il y avait un effet très significatif de l'ethnicité sur la fréquence des types de communauté chez les femmes des deux groupes ethniques. L'incidence des communautés vaginales dominées par diverses espèces de *Lactobacillus* était moindre chez les femmes noires (68%) que chez les femmes blanches (91%). A l'inverse, l'incidence des communautés avec une forte proportion de phylotypes liées à des bactéries anaérobies strictes était considérablement plus élevée chez les femmes noires (32%) que chez les femmes de race blanche (8%). Particulièrement frappant est le fait que le groupe qui comprend les communautés dominées par *Atopobium* et d'autres anaérobies strictes, était quatre fois plus fréquent chez les femmes noires que chez les femmes de race blanche. Deuxièmement, les communautés dominées par un nombre à peu près égale de plus d'une espèce de *Lactobacillus* ont été trouvées dans 25% des femmes blanches, mais seulement 6% des femmes noires.

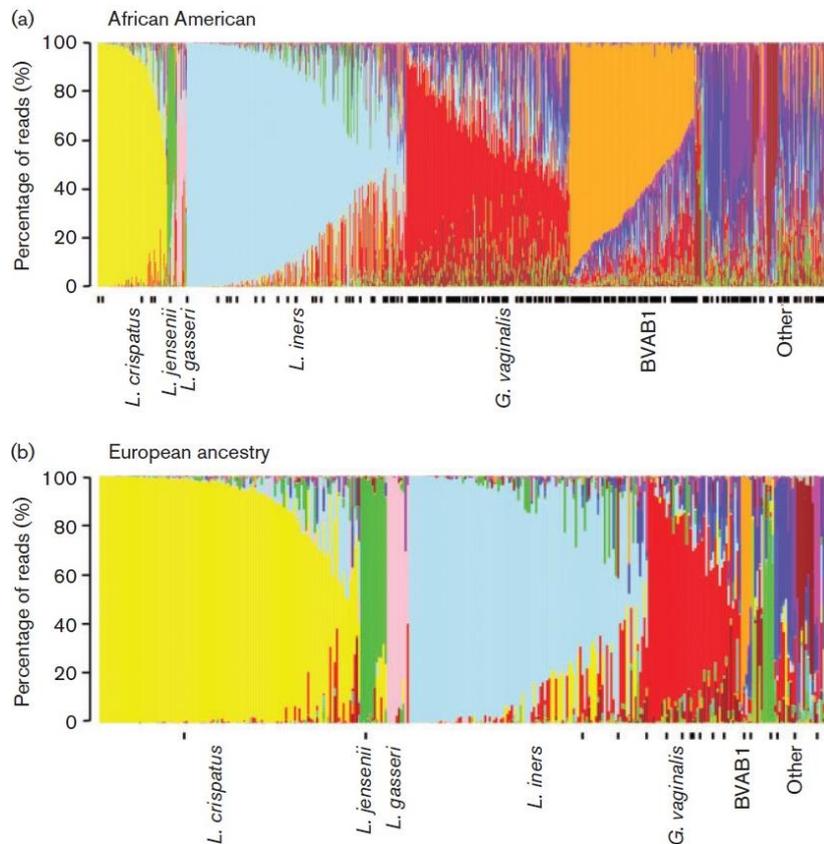
Les résultats de l'étude de Fettweis en 2014 [60], appuient et étendent les constatations antérieures selon lesquelles il existe des différences importantes dans le microbiome vaginal lié à l'origine ethnique et démontrent que ces différences sont prononcées même chez les femmes en bonne santé. Un pyroséquençage effectué en 2011, sur des échantillons vaginaux de 98 femmes d'ascendance européenne et de 104 femmes afro-américaines, a constaté que les profils de microbiomes vaginaux s'inscrivent généralement dans l'un des cinq grands groupes. Quatre de ces groupes étaient dominés par les lactobacilles: le groupe I par *Lactobacillus crispatus*; le Groupe II par *Lactobacillus gasseri*; le Groupe III par *Lactobacillus iners*; le Groupe V par *Lactobacillus jensenii*. Le groupe IV était un groupe hétérogène avec présence d'anaérobies stricts. Ainsi, le groupe I était le groupe le plus courant parmi les femmes d'ascendance européenne alors que le groupe IV était le plus commun chez les femmes afro-américaines. La diversité microbienne vaginale est significativement plus grande chez les Afro-Américaines. Lorsque les lactobacilles étaient présents dans les microbiomes vaginaux des femmes d'ascendance européenne, ils ont tendance à dominer la population microbienne et ces microbiomes présentent une faible diversité. En revanche, les profils de microbiomes des échantillons afro-américains présentaient une plus grande diversité même lorsqu'ils contenaient des lactobacilles. Lorsque les lactobacilles étaient absents ou présents en très faible nombre, la diversité microbienne variait largement dans les deux groupes. Parmi les sujets sains, les femmes d'ascendance européenne étaient plus susceptibles d'être colonisées par *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* et *Staphylococcus*. Les femmes afro-américaines en bonne santé (c'est-à-dire sans vaginose) étaient plus susceptibles d'être colonisées par *Mycoplasma hominis*, *L. iners* et *Aerococcus* et une variété d'anaérobies strictes, notamment *Anaerococcus*, BVAB1 et BVAB2, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Coriobacteriaceae*, *Parvimonas*, *Megasphaera*, *Sneathia*, *Prevotella amnii*, *Atopobium* et *G. vaginalis*. *Lactobacillus iners* semble être moins exclusif par rapport à d'autres lactobacilles tels que *L. crispatus* et *L. jensenii*. Ainsi, la colonisation par *L. iners* est probablement responsable, au moins en partie, de la plus grande diversité microbienne chez les femmes afro-américaines. On ne sait pas encore pourquoi les femmes afro-américaines seraient plus susceptibles d'être colonisées par *L. iners* que par les autres espèces de *Lactobacillus*. En revanche, les femmes en bonne santé d'origine européenne étaient plus susceptibles d'être colonisées par trois espèces de *Lactobacillus* associées à la bonne santé de la flore, à savoir *L. crispatus*, *L. jensenii* et *L. gasseri*, et présentaient une diversité bactérienne significativement plus faible. Cependant, elles étaient aussi plus susceptibles d'être colonisées par *Prevotella bivia*, qui est fréquent dans la vaginose et *Ureaplasma*, qui a été associé à des

naissances prématurées et à des infections néonatales. La comparaison des sujets avec vaginose a révélé que les femmes afro-américaines sont plus susceptibles d'être colonisées par BVAB1 et *Sneathia* (qui ont été associés à la naissance prématurée) et plusieurs autres espèces telles que BVAB3, *Gemella*, *Bulleidia*, et *Dialister*. En revanche, les femmes d'ascendance européenne étaient plus susceptibles d'être colonisées par *M. hominis* qui est également associé à la naissance prématurée et *Corynebacterium* qui sont des habitants normaux de la peau et des muqueuses.



**Figure 19: Proportions de lactobacilles, diversité et race [60]**

Les cercles désignent les sujets afro-américains (AA) et les triangles désignent les sujets d'ascendance européenne (EA). La diversité est l'axe des abscisses et le pourcentage du microbiome vaginal appartenant au genre *Lactobacillus* est sur l'axe y.



**Figure 20: Profils du microbiome de femmes afro-américaines ou de femmes d'ascendance européenne [60]**

De la même façon, une étude de 2012 évaluant l'association de la composition de la communauté bactérienne vaginale avec l'ethnicité [8], a montré que les femmes noires sont plus susceptibles d'abriter des communautés de type état IV (c'est-à-dire composées de bactéries hétérogènes strictement anaérobies avec un manque important de *Lactobacillus*), alors que les femmes blanches ont une prévalence plus élevée de la communauté type d'état I (dominé par *L. crispatus*). D'autres études ont démontré que les femmes afro-américaines peuvent avoir une concentration de *L. iners* plus élevée et des niveaux moindre de *L. crispatus*, comparativement aux femmes caucasiennes ou les femmes asiatiques. Cette distinction est importante parce qu'un environnement dominé par *L. iners* peut prédisposer à la vaginose. Dans une étude africaine de 2015 [69], bien que la composition des espèces dans les pays africains étudiés soit similaire, la présence d'espèces protectrices, par exemple *L. crispatus* et *L. vaginalis* chez les femmes ayant un score de Nugent normal est inférieure comparée aux études non africaines. *L. iners* était présent dans 82% des femmes n'ayant pas la vaginose, et dans 67% des femmes vaginose positive par le score de Nugent. C'est la seule espèce de *Lactobacillus* qui était présente en concentrations élevées dans des échantillons qui sont également caractérisés par des concentrations élevées d'*A. vaginae* et *G. vaginalis*. Contrairement aux autres lactobacilles, *L. iners* n'a pas montré d'association avec le pH vaginal et semble donc résilient à un environnement moins acide. En outre, des données récentes exploratoires in vitro ont montré que *G. vaginalis* a remplacé *L. crispatus* mais pas *L. iners*. *L. iners* a été détecté comme l'espèce dominante dans certaines études (par exemple chez les femmes américaines blanches et noires en bonne santé) ou en combinaison avec *L. crispatus* (chez les femmes japonaises, les femmes chinoises, les femmes estoniennes et les femmes belges), ou avec plusieurs espèces de *Lactobacillus* (chez des femmes non-Américaines noires). On a également montré que *L. iners* était présent, bien que dans une moindre mesure, dans des échantillons positifs pour la vaginose dans d'autres populations (par exemple, 6,6% des séquences chez les femmes suédoises). Ils ont également détecté une présence plus élevée d'espèces de *Lactobacillus*, à l'exception de *L. iners*, chez les femmes à faible pH. Ils ont détecté une présence globalement plus faible d'espèces de *Lactobacillus* comparativement aux populations asiatiques, américaines et européennes. Ces données peuvent expliquer une partie de la vulnérabilité accrue de ces populations aux IST, y compris le VIH.

Des études moléculaires antérieures ont aussi démontré que les femmes afro-américaines et hispaniques sont également plus susceptibles d'abriter un microbiome vaginal dominé par des bactéries autres que les espèces de lactobacilles par rapport aux femmes de race blanche. Ces études suggèrent que les femmes afro-américaines peuvent avoir des niveaux plus élevés de *Gardnerella*, *Atopobium*, *Clostridiales* et de bactéries associées à la vaginose ou être plus susceptibles d'abriter un environnement polymicrobien par rapport aux femmes de race blanche. Ainsi, la quantité et la proportion de micro-organismes spécifiques dans le vagin peut varier entre les femmes d'origines ethniques différentes. Prises ensemble, ces données suggèrent que les différences dans le microbiome entre les femmes de différentes races peuvent modifier la prédisposition d'une femme à l'infection et peuvent au moins en partie expliquer les disparités raciales dans l'incidence de la vaginose et les infections sexuellement transmissibles [5]. Ainsi, la compréhension des variables associées à l'origine ethnique africaine qui contribuent à la flore vaginale, a des implications importantes sur la santé gynécologique, reproductive et globale.

### **e) Différence de comportements à risques et d'expositions aux facteurs de stress par rapport aux femmes blanches**

Une autre explication possible de la disparité ethnique est que les femmes noires sont beaucoup plus exposées aux facteurs de stress physiologiques et psychologiques que les femmes blanches et ce niveau élevé de stress chronique conduit à un risque accru de vaginose [37]. De plus, les femmes afro-américaines se sont révélées avoir une incidence plus élevée de vaginose par rapport aux femmes blanches car elles sont plus susceptibles de s'engager dans des comportements de santé associés à la vaginose, ce qui les expose à un risque plus élevé d'effets indésirables sur la santé [61]. Parmi les femmes afro-américaines, le fait d'avoir un faible revenu est fortement associé à une prévalence élevée de vaginose, mais cet effet n'a pas été observé chez les femmes de race blanche. D'autres prédicteurs significatifs de vaginose parmi les femmes afro-américaines étaient d'être mariés ou en couple, de fumer des cigarettes, et de signaler un plus grand nombre d'événements stressants de la vie. En revanche, parmi les femmes de race blanche, seuls les antécédents d'IST et les événements stressants de la vie étaient des prédicteurs significatifs de la prévalence de la vaginose. Ces résultats peuvent refléter l'idée que la vaginose est « causée » par l'interaction complexe de multiples facteurs, dont certains peuvent varier considérablement selon la race. En outre, des caractéristiques comme être marié ou avoir un partenaire sexuel ou avoir un faible revenu peuvent en fait avoir des significations différentes et refléter un ensemble différent d'expériences basées sur l'identité raciale d'une femme. Ainsi, il peut être important d'évaluer les facteurs de risque de vaginose séparément chez les femmes afro-américaines et les femmes blanches d'Amérique dans les enquêtes futures [63].

## **E. Autres**

### **1. Le stress**

Une étude de 2009 sur des femmes enceintes afro-américaines et caucasiennes [37] a révélé qu'après ajustement de l'âge maternel, la race, l'éducation, la parité, la douche vaginale, le nombre de partenaires sexuels, les pratiques sexuelles et l'utilisation de drogues illicites, les femmes ayant un stress psychologique modéré à élevé étaient 2,2 fois plus susceptibles de développer la vaginose. Dans une étude antérieure datant de 2006 [49] ainsi que d'autres études animales et humaines [62,63], le stress psychosocial a été également associé à une augmentation globale de la prévalence et de l'incidence de la vaginose bactérienne. Ainsi, il a été démontré que le facteur potentiel qui influence la susceptibilité à l'infection est le degré de stress qui est vécu par un individu. En effet, l'exposition à un stress chronique peut altérer le fonctionnement immunitaire par le biais de multiples voies, notamment à travers l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'axe sympathique-surrénalien-médullaire, qui se traduit par la production chronique d'hormones glucocorticoïdes et de catécholamines. Le stress a été associé à plusieurs indicateurs de diminution de la fonction immunitaire (immunosuppression), y compris la diminution de la réponse à la vaccination, l'augmentation de la susceptibilité à l'infection, et la progression du virus de l'immunodéficience humaine. Le stress peut affecter la susceptibilité à la vaginose par une voie immunitaire, mais également par des facteurs comportementaux intermédiaires tels que le tabagisme et le comportement sexuel. Dans ce contexte, le modèle de la « charge allostatique » (concept qui se réfère aux conséquences négatives du stress sur l'organisme qui s'accumulent avec le temps) peut être particulièrement applicable, dans la mesure où l'exposition aux facteurs de stress chronique sur la durée de vie (usure) peut entraîner de nouveaux points de

consigne et une dysrégulation cardiovasculaire, métabolique et immunitaire de la réponse au stress. Le stress peut également être un médiateur important de l'association entre le statut socio-économique et la vaginose [63].

Chez la femme, les niveaux élevés de stress maternel étaient associés de façon significative à la dépression de l'activité lymphocytaire. Récemment, le stress psychosocial maternel a été impliqué dans la fausse couche. Il s'agissait d'une étude transversale et clinique sur la prévalence du stress chronique et de la vaginose chez les femmes enceintes, sur la base de la population des femmes qui reçoivent des soins prénataux dans les centres de santé publique de Philadelphie, entre le 9 septembre 1999 et le 30 mai 2001 (soit 3589 femmes) [62]. Le stress perçu a été évalué à l'aide de l'échelle de mesure du stress perçu (Perceived Stress Scale (PSS) ou score de Cohen). Cette échelle d'auto-évaluation de 14 items mesure l'évaluation du stress, selon les dimensions de l'imprévisibilité, de l'incontrôlabilité et de la surcharge. Le stress objectif a été évalué dans les domaines du logement, des conflits interpersonnels, des difficultés matérielles et du danger de voisinage. La vaginose a été diagnostiquée par le score de Nugent. Sur la base d'une approche contextuelle qui inclut l'évaluation des facteurs de stress sociaux chroniques au niveau individuel et communautaire, l'étude a démontré que les expositions stressantes sont associées positivement à la vaginose pendant la grossesse chez un échantillon de femmes à faible revenu en milieu urbain. En outre, l'inclusion de ces facteurs de stress dans un modèle de prédiction a expliqué une proportion significative de la disparité raciale dans les taux de vaginose. Pour expliquer ces résultats, les chercheurs disent que le risque disproportionné de vaginose dans certaines populations est l'expression d'une susceptibilité généralisée de l'hôte résultant d'une dysrégulation immunologique et que cette susceptibilité est exacerbée par des expériences stressantes, à travers la réponse physiologique liée au stress du système neuroendocrinien. Ils ont observé des différences raciales/ethniques dans l'exposition au stress en plus de la variabilité individuelle de l'exposition au stress, ce qui suggère que les femmes peuvent éprouver des facteurs de stress chronique de différentes façons, au niveau individuel et communautaire, indépendamment de la perception individuelle. Plus important encore, les résultats sont cohérents avec un modèle qui suggère que les expositions stressantes ont des conséquences physiologiques au-delà des conséquences qui sont médiées par la perception individuelle [62].

Nous ne sommes pas égaux vis-à-vis du stress, car comme dit précédemment, le stress psychosocial peut aussi expliquer partiellement la disparité raciale observée dans la prévalence de la vaginose, car les femmes afro-américaines rapportent systématiquement des niveaux plus élevés de stress chronique. Dans ce contexte, la race n'est pas considérée comme une caractéristique biologique intrinsèque, mais plutôt comme une construction sociale qui encadre les expériences de la vie quotidienne et peut ainsi influencer sur l'exposition aux facteurs de stress et la perception du stress. Étant donné les interrelations complexes, il est difficile, mais très important de démêler les effets indépendants de la race, du statut socio-économique, et le stress psychosocial. Les événements stressants de la vie sont associés à la prévalence élevée de vaginose chez les femmes afro-américaines et les femmes blanches, mais ni le stress perçu ni le soutien social n'étaient liés à la vaginose dans l'un ou l'autre groupe. Ces résultats appuient le rôle du stress psychosocial dans le développement de la vaginose, ce qui suggère spécifiquement que les événements de vie stressants peuvent avoir des conséquences physiologiques importantes indépendamment de la perception d'une femme au stress. Bien que la plupart des recherches antérieures sur la relation entre le stress

psychosocial et la vaginose aient porté sur le stress perçu [49], un effet des facteurs de stress objectifs indépendants du stress perçu a été suggéré par au moins un autre auteur [62]. Il se peut que les événements stressants de la vie activent les voies neuro-endocriniennes, entraînant une régulation systémique vers le bas du système immunitaire et une sensibilité accrue à la vaginose. Ces facteurs de stress peuvent être internalisés même s'ils ne sont pas explicitement perçus comme stressants. En outre, les résultats suggèrent que, même si l'effet physiologique des événements stressants de la vie (c'est-à-dire la taille de l'effet) est similaire chez les femmes afro-américaines et américaines, les femmes afro-américaines éprouvent constamment des événements de vie plus stressants. Dans la vaginose, ce constat a des implications importantes pour les recherches futures, dans la mesure où il peut être important de mesurer à la fois des facteurs de stress objectivement définis ainsi que des mesures plus traditionnelles de stress perçu afin de saisir pleinement les effets physiologiques du stress [63].

## 2. L'obésité

Le poids excessif est devenu l'un des principaux problèmes de santé publique. La méthode la plus couramment utilisée pour définir l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le poids en kilogrammes divisé par la hauteur en mètres, au carré ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ).

Interprétation de l'IMC :

- Un IMC inférieur à 16,5 correspond à la catégorie de dénutrition
- Un IMC compris entre 16,5 et 18,5 correspond à la catégorie de maigreur
- Un IMC compris entre 18,5 et 25 correspond à la catégorie normale
- Un IMC compris entre 25 et 30 correspond à la catégorie de surpoids
- Un IMC supérieur à 30 correspond à la catégorie obésité. Celle-ci se distingue en trois sous catégories :
  - Obésité modérée pour un IMC compris entre 30 et 35
  - Obésité sévère pour un IMC compris entre 35 et 40
  - Obésité morbide pour un IMC supérieur à 40

Les sujets obèses ont un pourcentage plus élevé de graisse et un pourcentage plus faible de tissus maigres et d'eau qui peuvent affecter la distribution des médicaments dans les tissus. Les femmes obèses peuvent avoir un volume accru de distribution par rapport à leurs homologues maigres, et ces changements peuvent être particulièrement importants en ce qui concerne la pharmacothérapie. Ainsi, une étude a été menée afin de déterminer l'effet de l'indice de masse corporelle (IMC) en réponse au traitement chez les femmes enceintes ayant un diagnostic confirmé de vaginose bactérienne. L'hypothèse émise est que les femmes ayant un IMC augmenté auraient plus d'échecs de traitement en raison d'un plus grand volume de distribution, de la diminution des concentrations plasmatiques de métronidazole et d'une clairance rénale accrue. Il semble y avoir une diminution des niveaux sériques de la plupart des antibiotiques pendant la grossesse car les femmes enceintes ont un volume sanguin accru et une augmentation de la graisse corporelle. Les taux d'albumine sérique sont diminués, ce qui affecte la distribution des médicaments dans les tissus maternels. Néanmoins, ils n'ont constaté aucune association entre l'IMC et le taux de vaginose au suivi des 738 femmes recevant un traitement. Ainsi, ils ont conclu que la persistance de la vaginose après le traitement n'était pas liée à l'IMC [112].

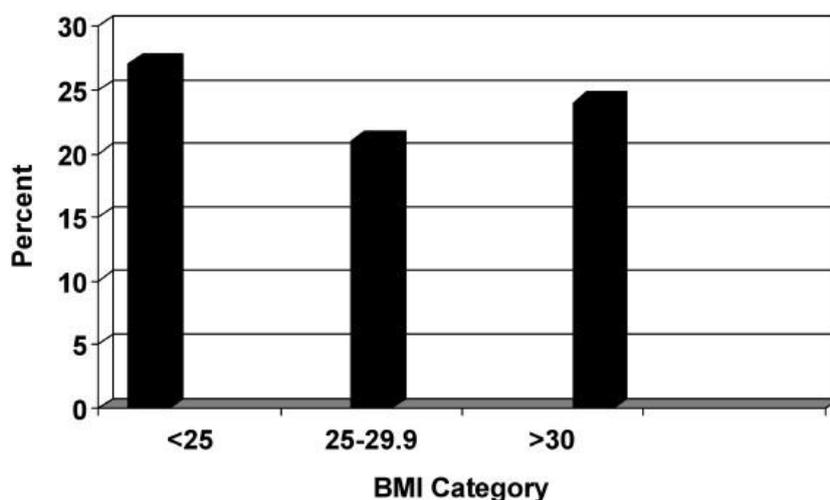


Figure 21: Persistance de la vaginose au suivi du traitement par catégorie d'IMC [112]

Une étude faite par Khoumans et al, entre 2001 et 2004 [122] a suggéré une tendance entre la vaginose et l'IMC, mais cette tendance n'a pas atteint une signification statistique dans l'analyse multivariée.

### 3. Le diabète

Il est connu que les femmes atteintes de diabète, en particulier celles qui ont un mauvais contrôle glycémique, sont plus susceptibles d'être touchées par les infections des voies génitales [102,114]. Ainsi, un bon contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques est un objectif souhaitable dans la prévention de certaines infections et pour assurer le maintien normal de la défense de l'hôte par des mécanismes qui déterminent la résistance et la réponse à l'infection. En effet, chez les diabétiques, un mauvais contrôle glycémique entraîne une mobilisation et une action détériorée des cellules phagocytaires, en particulier des leucocytes (polynucléaires), résultant en une aptitude indécise à résister à l'infection d'organismes opportunistes [110]. Dans une ancienne étude [114], il y avait une diminution significative de l'activité bactéricide intracellulaire des leucocytes pour *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* chez les sujets ayant un diabète mal contrôlé en comparaison avec le groupe témoin. Les activités opsoniques sériques pour *S. aureus* et *E. coli* étaient donc significativement plus faibles que chez les sujets témoins.

Ainsi, les femmes diabétiques sont nettement plus à risque de développer une vaginite (à la fois bactérienne et fongique) que les non diabétiques. Les symptômes vaginaux sont fréquents chez les femmes souffrant de diabète insulino-dépendant et ne se limitent pas qu'aux sujets souffrant d'un mauvais contrôle du diabète. En effet, beaucoup de patientes sont diagnostiquées pour avoir le diabète quand elles présentent des symptômes suggestifs de vulvovaginite. D'autres souffrent d'épisodes d'hyperglycémie incontrôlée ou réfractaire qui peut être attribuée à une vulvovaginite non traitée. Cependant, d'autres peuvent développer la vulvovaginite comme un effet indésirable des médicaments antidiabétiques ou comme une maladie sexuellement transmissible. Le traitement de la vulvovaginite ne peut être efficace que si le diabète est bien contrôlé. La vulvovaginite récurrente est un drapeau rouge pour le diabète mal contrôlé et devrait inciter à reconsidérer soigneusement la prescription d'antidiabétiques. L'insuline peut être indiquée chez les femmes ayant une vulvovaginite récurrente qui sont déjà sur des doses « adéquates » de médicaments antidiabétiques oraux. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2

(SGLT2) tels que la canagliflozine, la dapagliflozine, et l'empagliflozine sont autorisés en Europe depuis 2012 mais ne sont pas commercialisés en France à l'heure actuelle. Ils diminuent la réabsorption rénale du glucose et entraînent une élimination du glucose dans les urines. Ils ne doivent pas être prescrits à une personne atteinte de vulvovaginite active. Une fois que l'infection a été guérie, ils peuvent être utilisés pour la gestion du diabète s'ils sont jugés appropriés. Un seul épisode de vulvovaginite ne doit pas être considéré comme une raison pour interrompre le traitement par les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2. Cependant, si un épisode récurrent de vulvovaginite survient, leur interruption peut être envisagée. Un diagnostic et une gestion appropriée et opportune sont nécessaires pour assurer une santé génitale et métabolique optimale [124].

L'influence du métabolisme du glucose est observée dans de nombreuses maladies infectieuses, ce qui rend les patients diabétiques plus vulnérables à la septicémie et d'autres séquelles graves de l'invasion bactérienne. Il est donc recommandé aux professionnels de santé qui s'occupent de ces femmes de se renseigner sur les symptômes de la vaginite afin que le diagnostic et le traitement appropriés puissent être initiés. Pour la prévention des infections vaginales bactériennes (vaginose bactérienne, atrophie vaginale avec colonisation bactérienne, vaginite aérobie), la thérapie aux œstrogènes peut être aussi importante que la thérapie antibiotique, et un contrôle étroit de la glycémie est crucial [102].

#### **4. Polymorphisme génétique**

Les études d'association génétique suggèrent que les différences interindividuelles dans la composition de la microflore vaginale semblent être le résultat, au moins en partie, de polymorphismes dans les gènes codant pour des modulateurs de l'immunité innée mucosale [50].

##### **a) Polymorphisme dans le gène TNF**

Le gène du TNF est situé dans le complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6. Les polymorphismes les plus largement étudiés en ce qui concerne les maladies infectieuses sont dans la région du promoteur de TNF dans les positions -308 et -238 par rapport au site d'initiation de la transcription. Ces deux substitutions sont la guanosine par l'adénosine (G > A). Les allèles A des deux polymorphismes ont une activité transcriptionnelle plus élevée en comparaison avec les allèles G. Ces allèles ne sont pas plus fréquents chez les femmes enceintes ayant la vaginose. Cependant, ils semblent influencer la réponse locale de TNF sur la microflore vaginale. Des chercheurs ont étudié les niveaux de TNF dans les sécrétions vaginales des femmes enceintes au milieu de trimestre par rapport à la vaginose et le polymorphisme TNF -308 G > A. Parmi les femmes ayant la vaginose, les taux de TNF vaginaux étaient significativement plus élevés chez les porteurs de l'allèle A que chez les porteurs de l'allèle G. Une telle différence n'a pas été observée chez les femmes sans vaginose, soulignant le fait que la capacité génétique altérée se manifeste au niveau phénotypique seulement en présence d'une flore exposée à la vaginose [50].

##### **b) Polymorphisme dans le gène TLR-4**

Le gène codant pour le TLR-4 est polymorphique chez l'homme. Deux polymorphismes d'un seul nucléotide peuvent résulter du remplacement de l'acide aspartique avec de la glycine à l'acide aminé 299 (TLR4 Asp 299 Gly) et de la threonine par l'isoleucine à l'acide aminé 399 (TLR4 Thr 399 Ile) dans la protéine finale. Ces altérations de la séquence d'acides aminés de TLR-4 se traduisent par

une réduction marquée de la sensibilité aux endotoxines. Dans l'étude, ils ont observé que le polymorphisme de TLR4 Asp299Gly influence la réponse immunitaire vaginale contre *G. vaginalis* et les bactéries à Gram négatif anaérobies. La réponse IL-1 $\beta$  à des bactéries était plus grande chez les TLR4 299 homozygotes Asp que chez les porteurs de l'allèle TLR4 299 Gly. La réponse des cytokines pro-inflammatoires émoussée vue chez les porteurs TLR4 299 Gly, peut permettre une plus grande prolifération de ces micro-organismes. Cette observation est encore plus frappante lorsque l'on considère que la concentration de *G. vaginalis* et des bactéries Gram négatif anaérobies était 10 fois plus élevée chez les porteurs de TLR4 299 Gly en comparaison avec TLR4 299 homozygotes Asp. Ainsi, le portage maternel des polymorphismes étudiés sur TLR4 a un effet majeur sur la microflore vaginale [50].

#### **c) Polymorphisme dans le gène de l'IL-8**

IL-8 est un petit peptide (6-8 kDa) qui est produit en réponse au LPS, le TNF et l'IL-1. Il induit la chimiotaxie, l'explosion des neutrophiles, et favorise la fuite vasculaire. La région promotrice du gène de l'IL-8 contient des résidus polymorphiques qui influencent le niveau d'expression de l'IL-8. Dans cette étude, ni les fréquences des allèles polymorphes de l'IL-8, ni les niveaux d'IL-8 dans le liquide vaginal ont été associés à la vaginose [50].

#### **d) Polymorphisme dans le gène de l'IL-6**

IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui régule la présence de macrophages et d'autres cellules auxiliaires. Sa production est stimulée par l'IL-1, TNF- $\alpha$  et le LPS. La substitution de la cytosine par la guanine (C > G) dans le gène IL-6 à la position -174 a pour résultat une activité transcriptionnelle plus élevée en réponse à l'IL-1 et LPS. L'allèle C -174 a été trouvé pour être significativement plus fréquent chez les femmes noires ayant la vaginose. Cela n'a pas été observé chez les femmes blanches [50].

#### **e) Polymorphismes dans le complexe du gène IL-1**

La famille des molécules d'IL-1 se compose de deux agonistes IL-1a et IL-1b, un antagoniste spécifique des récepteurs appelé IL-1ra, et deux récepteurs différents IL-1R de type I et IL-1R de type II. Il existe de nombreux SNP et microsatellites (c'est-à-dire une séquence d'ADN formée par une répétition continue de motifs composés de 2 à 10 nucléotides) du complexe du gène de l'IL-1, mais seuls quelques-uns ont été étudiés en rapport avec la microflore du tractus génital inférieur. Un microsatellite dans l'intron 2 du gène IL-1ra (IL1RN) a été étudié. Ce polymorphisme se traduit par cinq allèles. Les allèles 3, 4 et 5 sont présents dans moins de 5% de la population. La fréquence de l'allèle 2 (IL1RN\*2) est de 4 à 26%. Cet allèle a été associé à divers conditions chroniques inflammatoires. Le polymorphisme IL1RN semble influencer à la fois l'expression du gène IL-1 et IL-1ra. Les monocytes IL1RN\*2-positifs montrent une augmentation de la production d'IL-1ra et la diminution de la production d'IL-1b. L'allèle T d'un SNP en position -31 (IL1B-31T) dans un site transcriptionnel est également associé à une diminution de la production d'IL-1b en réponse à la stimulation d'endotoxine induite par la sécrétion de protéine. Cela peut être une conséquence d'un équilibre de liaison entre IL1RN\*2 et IL1B-31T. Dans l'étude, les taux d'IL-1b ont augmenté proportionnellement aux taux vaginaux des concentrations de germes anaérobies Gram négatif et de *G. vaginalis* chez des porteurs homozygotes d'IL1RN\*1. L'élévation du taux vaginal de l'IL-1b au milieu du trimestre a été systématiquement associée à une augmentation de la susceptibilité à un accouchement prématuré spontané. Sans surprise, ils ont également observé un taux plus élevé de naissances prématurées parmi les homozygotes d'IL1RN\*1, un génotype associé à des taux élevés d'IL-1b dans notre population. Bien que

l'homozygotie d'IL1RN\*1 soit associée à une élévation de l'IL-1b, une augmentation du pH dans le vagin était liée au transport de l'IL1RN\*2. Cette association a été la plus frappante parmi les femmes afro-américaines positives à IL1RN\*2. D'autres caractéristiques de la colonisation vaginale, la diminution des lactobacilles, un score de Nugent supérieur ou égal à 7, des niveaux élevés de bactéries Gram négatif anaérobies et de *Mycoplasma*, ont également été de plus en plus fréquentes chez les Afro-Américaines qui possédaient l'allèle IL1RN\*2. Dans une autre étude de femmes enceintes, les transporteurs homozygote d'IL1RN\*2 ont également été associés à un taux accru d'isolement d'*U. urealyticum*. Les porteurs homozygotes IL1RN\*2 ont également le plus haut taux vaginal d'IL-1ra.

La substitution de la thymine par la cytosine (T > C) dans l'IL-1b aux positions -511 et +3954 par rapport au site de départ transcriptionnel de l'IL-1b, ont également été étudiés en relation avec la susceptibilité pour la vaginose chez la femme enceinte. Les allèles IL1B-511\*T et IL1B+3954\*T ont été associés à une augmentation de la production d'IL-1b dans des études de stimulation de LPS de cellules in vitro. Dans une étude sur les femmes enceintes examinées avant 30 semaines de gestation, les femmes atteintes de vaginose étaient moins susceptibles d'être homozygotes pour IL1B+3954\*C. D'autres études sont arrivées à des conclusions similaires chez les femmes non enceintes. En outre, ils ont montré une association significative entre la vaginose et le transport homozygote de l'allèle IL1-511\*C. Bien que ce polymorphisme maternel puisse influencer la microflore vaginale, il ne semble pas augmenter le risque d'accouchement prématuré spontané. En revanche, les transporteurs homozygotes de l'allèle IL1B-511\*T, qui semble protéger contre la vaginose, ont augmenté 6 fois le risque d'accouchement prématuré spontané [50].

#### **f) Polymorphisme dans le gène MBL**

La MBL joue un rôle dans l'immunité innée. Cette protéine circulante se lie au mannose-N-acétylglucosamine et autres résidus d'hydrates de carbone sur les surfaces microbiennes, entraînant l'activation du complément et l'opsonisation des micro-organismes par phagocytose des cellules. L'allèle variant (G > A), dans le codon 54 de l'exon 1 du gène MBL2, produit une protéine MBL instable qui a été associée à une susceptibilité accrue aux infections. Dans un groupe de femmes échantillonnées au milieu du trimestre, le portage de l'allèle A a été associé à une lourde colonisation par des espèces de *Peptostreptococcus*, mais pas par des micro-organismes associés à la vaginose ou par *Candida*. Cet allèle était plus fréquent, chez des femmes à prédominance non blanche ayant des antécédents de vaginose mais pas chez les femmes blanches ayant la même affection. Le portage maternel de cet allèle n'a pas été associé à des fausses couches récurrentes chez les femmes blanches [50].

### **III. FACTEURS DE RISQUE EXOGENES DE LA VAGINOSE**

---

#### **A. Hygiène**

Les résultats d'une étude de 2014 [36], ont montré que certains comportements d'hygiène étaient des facteurs de risque de vaginose, tels que la fréquence plus élevée de lavage des organes génitaux avant d'avoir des rapports sexuels et la fréquence de changement des sous-vêtements. Il ne fait aucun doute qu'une bonne routine d'hygiène est propice à la santé du tractus génital féminin, mais le positif va se transformer en négatif si une femme a une méthode incorrecte de lavage de ses parties génitales. De nombreuses femmes peuvent avoir l'idée fautive que les douches vaginales fréquentes peuvent les rendre plus propres. Cependant, de

nombreuses études ont démontré que la douche vaginale était un facteur de risque de vaginose, parce qu'elle augmente le risque de perturbation de la flore vaginale, rendant les femmes plus susceptibles de souffrir de la vaginose.

Plusieurs études ont montré que les pratiques d'hygiène, telles que les douches vaginales et l'utilisation d'autres agents nettoyants vaginaux, sont significativement associées à la vaginose, probablement à cause de la perturbation de la flore vaginale normale. Malgré cela, de multiples douches quotidiennes, bains, irrigations vaginales manuelles et le changement multiple de vêtements ou l'utilisation de produits d'hygiène féminine, semblent dominer la vie quotidienne des femmes ayant des vaginoses récurrentes. Dans une étude psychosociale faite en 2010 par Payne et al [61], la pratique courante des lavages manuels vaginaux qui consistent à utiliser ses doigts pour se laver avec du savon et de l'eau à l'intérieur du vagin pour aider à contrôler l'odeur vaginale, a été signalé par la moitié des femmes qui ont répondu. De plus, 25% d'entre elles ont pensé que l'utilisation de plusieurs produits d'hygiène féminine externes (par exemple des déodorants féminins, des lotions, des poudres, des savons parfumés) seraient utile pour elles. Quelques-unes (5%) ont signalé l'utilisation régulière de poudre parfumée et de sprays pour camoufler l'odeur vaginale.

Une variété de pratiques vaginales, telles que le type de protection menstruelle, l'insertion d'herbes et d'astringents dans le vagin, le nettoyage vaginal à l'aide des doigts, l'essuyage génital externe, ainsi que le bain, ont été étudiés de manière approfondie chez les femmes africaines aux États-Unis.

## **1. Hygiène quotidienne normale**

### **a) Comparaison des différentes méthodes de lavages externes du vagin**

#### **(1) *Bain vs douche***

Holzman et ses collègues ont signalé une augmentation de la prévalence de la vaginose chez les femmes qui utilisent des bains plutôt que la douche, mais la différence n'était pas statistiquement significative après ajustement [87]. Dans une autre étude de Baisley et al de 2009 [72], il n'y avait pas d'association entre la vaginose et la fréquence ou la méthode de nettoyage vaginal. Cependant, la vaginose était moins fréquente chez les femmes qui déclaraient insérer des substances de séchage vaginal pour les rapports sexuels, bien que cette pratique soit relativement rare.

#### **(2) *Différentes niches écologiques***

Dans une étude de 2012 [103], ils ont constaté que le sillon inter-labial (entre les petites et grandes lèvres) était une niche écologique très riche en pathogènes potentiels. Cette zone nécessite donc une hygiène plus attentionnée pour être la plus propre possible afin d'éviter l'introduction de ces micro-organismes au niveau du vestibule et du vagin.

#### **(3) *Savons vs produits de toilettes intimes***

Quelle que soit leur forme (liquide ou en brique), les savons ont généralement un pH élevé bien différent de celui de l'environnement naturel du vagin. De tels produits pouvant endommager la muqueuse vaginale qui protège contre les pathogènes, ils ne sont pas recommandés pour l'hygiène intime mais sont possible pour la toilette du reste du corps. Les produits d'hygiène intime sont des syndets et ont un pH adapté

au pH naturel du vagin. En outre, ils sont très doux, et ne contiennent pas de savon ce qui leur permet une utilisation quotidienne. Les savons liquides intimes doivent être appliqués uniquement sur l'extérieur de la vulve, pendant la douche ou le bain. Il faut les faire mousser, puis les rincer abondamment à l'eau claire et ensuite sécher soigneusement avec une serviette propre.

### **b) Comparaison des produits de toilettes intimes (SAFORELLE<sup>®</sup>, LACTACYD<sup>®</sup>)**

Excepté le traitement médicamenteux dans la plupart des cas d'infection, il est nécessaire d'utiliser quotidiennement des agents supplémentaires, par exemple SAFORELLE<sup>®</sup> ou LACTACYD<sup>®</sup> pour l'hygiène génitale. Le SAFORELLE<sup>®</sup> est une solution lavante douce à pH 8 aux extraits de bardane. Il respecte l'équilibre physiologique des muqueuses, adoucit et calme les irritations. Il est sans savon, sans paraben, et hypoallergénique. Il est indiqué pour l'hygiène intime quotidienne des peaux sensibles ou irritées, ainsi que pour les muqueuses sensibles ou irritées. Le LACTACYD<sup>®</sup> est une émulsion de toilette pour usage intime quotidienne à pH physiologique de 5,2. Il est sans savon, hypoallergénique et enrichi en acide lactique et en lactosérum, pour nettoyer et préserver l'équilibre physiologique des muqueuses génitales.

L'étude de 2012 intitulée SAFORELLE<sup>®</sup> 2 [103], a permis d'étudier l'effet du SAFORELLE<sup>®</sup> en comparaison avec le LACTACYD<sup>®</sup> 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. Ainsi, 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 pour le LACTACYD<sup>®</sup> contre basique pour le SAFORELLE<sup>®</sup>), les deux savons n'ont pas influé significativement sur le pH des muqueuses, que ce soit au niveau du cul-de-sac, du vestibule et du sillon inter-labial. Les chercheurs expliquent cette absence d'effet sur le pH des muqueuses par le fait qu'après leur application, ces savons sont rincés donc fortement dilués. De plus, les patientes incluses dans l'étude ne présentaient pas non plus de modification des scores de Nugent et de Schmidt dans les 2 groupes. L'utilisation du SAFORELLE<sup>®</sup> à pH alcalin n'a donc pas entraîné de déséquilibre de la flore vulvo-vaginale à type de vaginose bactérienne par comparaison au LACTACYD<sup>®</sup> à pH acide. L'utilisation du SAFORELLE<sup>®</sup> ou du LACTACYD<sup>®</sup> n'a pas non plus modifié la flore des micro-organismes totaux cultivés en milieu anaérobie ou aérobie, de même pour les *Lactobacillus* en milieu anaérobie en regard de tous les sites étudiés. Ainsi, l'utilisation biquotidienne de différents produits d'hygiène intime chez des femmes indemnes d'infections, que ce soit des produits basique ou acide, n'a entraîné ni de modifications pathologiques de la flore commensale vulvo-vaginale, ni l'émergence d'une flore pathogène aux différents sites étudiés.

Au Brésil, un savon liquide (DERMACYD FEMINA<sup>®</sup>) est disponible sur le marché en tant que savon liquide avec acide lactique et lactosérum avec un pH proche de 4 et est indiqué pour aider à la prévention des infections gynécologiques lorsqu'il est utilisé pour l'hygiène des organes génitaux externes. La formulation contient un complexe d'acide lactique plus lactosérum et pourrait contribuer à maintenir un pH physiologique vulvovaginal. En France, le DERMACYD FEMINA<sup>®</sup> n'est pas commercialisé mais des produits équivalents existent comme le LACTACYD<sup>®</sup> ou LACTACYD DERMA<sup>®</sup> en émulsion nettoyante. Une étude brésilienne sur 133

femmes [160] a été conçue pour déterminer le taux de récurrence de la vaginose jusqu'à trois mois après un traitement avec ce type de savon liquide. Après le diagnostic de vaginose, on a administré du métronidazole oral 500 mg pendant sept jours. En outre, toutes les patientes en rémission de la vaginose ont été chargées de procéder à l'hygiène génitale consistant en un frottement topique une fois par jour d'une petite quantité (entre 7,5 et 10 ml) d'un savon liquide contenant de l'acide lactique et du lactosérum jusqu'à ce que de la mousse soit produite. Après l'administration du produit, il a été nécessaire de rincer abondamment à l'eau du robinet. Tous les sujets ont reçu l'ordre d'éviter l'utilisation de déodorants génitaux, de spermicides, de préservatifs féminins ou masculins, de diaphragme et de tampons pendant l'étude. Chaque participante a effectué cinq visites: Visite 0 (admission) pour confirmer le diagnostic de la vaginose et pour fournir le traitement par le métronidazole oral; Visite 1 pour confirmer la rémission de la vaginose et pour initier l'utilisation du savon liquide (entre le jour 8 et le 12 après la fin du traitement par le métronidazole), puis trois visites de contrôle supplémentaires (visites 2, 3 et 4 à 30, 60 et 90 jours  $\pm$  5, respectivement) ont été programmées après le début du traitement par le savon. La non-observance du protocole, l'abandon de suivi ou l'apparition d'une candidose étaient des raisons pour exclure les patientes de l'étude. Il y a eu 11 événements indésirables associés à l'utilisation du produit chez 9 femmes (9,8%). La candidose vaginale qui s'est produite chez 5 femmes (5,4%) pendant le traitement de l'étude était la plus courante. Les autres étaient des érythèmes vulvaires, de l'hyperémie, de l'irritation et des démangeaisons. Le traitement par le savon a été considéré comme réussi dans le cas où aucune récurrence de la vaginose n'a été évaluée par les critères cliniques et le score de Nugent au cours de la période de suivi de trois mois. Les tests de diagnostic positif comprenaient la mesure du pH vaginal  $\geq$  4,5, la présence d'un écoulement vaginal homogène sans inflammation du vagin ou de la vulve, un Sniff-test positif et la collecte de trois écouvillons vaginaux: l'un pour effectuer un nouvel examen avec solution saline (clue cells dans plus de 20% des cellules épithéliales dans un examen vaginal frais), un pour un nouveau Sniff-test (examen avec KOH positif) et le troisième pour effectuer une bactérioscopie (score de Nugent  $\geq$  4). Les résultats ont montré que l'utilisation d'un savon liquide à base d'acide lactique et de lactosérum était une bonne option pour éviter la récurrence de la vaginose après traitement et guérison avec le métronidazole. Si l'on tient compte du fait que près de 70% des cas de récurrences sont signalés jusqu'à 90 jours après le traitement par le métronidazole, les données cumulatives de 50% de récurrences avec l'utilisation d'un savon liquide contenant de l'acide lactique et du lactosérum (à la visite 2 (84 patientes disponibles), visite 3 (62 patientes) et visite 4 (42 patientes) le taux de récurrences était respectivement de 19,0%, 24,2% et 7,1%) confirment qu'il s'agit d'une bonne option surtout si l'on prend en compte le manque d'autres traitements positifs pour la récurrence de la vaginose et considérant que l'hygiène intime a été décrite comme un outil pour le traitement et la prévention de la vaginose.

### **c) Effets et comparaisons des différentes protections menstruelles sur la flore vaginale**

Les tampons menstruels intravaginaux commerciaux sont utilisés couramment par environ la moitié à deux tiers des femmes dans le monde industrialisé. Depuis leur introduction dans les années 1930, l'acceptation des tampons a été soutenue par des démonstrations de leur innocuité dans des études cliniques impliquant des analyses microbiologiques, des examens gynécologiques et des évaluations des sujets. Des études sur la microflore vaginale menées à différents moments du cycle menstruel ont montré que les tampons n'avaient pas d'effet significatif sur les

changements qualitatifs ou quantitatifs des organismes aérobies ou anaérobies qui surviennent normalement pendant les règles [105], mis à part un groupe qui a observé le nombre de staphylocoques coagulase-négative devenant plus répandu par rapport à d'autres bactéries pendant les règles avec l'utilisation de tampons [88]. Prenant ensemble les interprétations visuelles, les similitudes et les différences entre les échantillons d'une étude basée sur la composition de la communauté, les données suggèrent que l'utilisation de tampon ne modifie pas de façon significative la dynamique normale des communautés vaginales si le changement des tampons se fait fréquemment. Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon de l'étude et de la diversité des modèles dynamiques communautaires observés dans les données, il est justifié d'entreprendre de plus grandes études pour recruter davantage de participantes pendant de plus longues périodes. Dans l'ensemble, cette conclusion est cohérente avec les résultats des études précédentes qui ont évalué les effets de différents tampons sur le microbiote vaginal.

### **(1) Comparaison de différents tampons**

Onderdonk et al. ont publié quelques-unes des premières études les plus approfondies au milieu et à la fin des années 1980 [88]. Dans ces études, les femmes ont utilisé des tampons de diverses combinaisons de fibres de coton, et elles ont été échantillonnées sur une moyenne de sept ou neuf cycles menstruels, au cours desquels des prélèvements vaginaux ont été faits aux jours 2, 4 et 21 de chaque cycle. Les deux études ont conclu que les tampons évalués n'avaient pas modifié de façon significative le microbiote vaginal en termes de croissance microbienne ou d'abondance des populations microbiennes dominantes numériquement, quel que soit le type de fibre. Des études plus récentes menées par Shehin et al. et Chase et al. en 2010 [105] ont évalué des tampons qui différaient de forme ou de matière au cours de deux cycles menstruels (nouveau tampon avec un film à ouverture à quatre ailes sur sa couverture non tissée pour améliorer les performances de fuite contre un tampon commercial avec une couverture non tissée seulement). Ils ont conclu qu'aucun des tampons testés n'était associé à des changements significatifs dans la microflore vaginale à la fois qualitativement et quantitativement au cours du cycle menstruel. Cependant, toutes ces études utilisent des méthodes basées sur la culture qui empêchent la détection d'organismes rares ou fastidieux. En effet, alors que certains des thèmes communs ressortent de ces résultats, la capacité de tirer des conclusions fiables est limitée, parce que toutes ces études utilisaient des méthodes de culture qui ne tiennent pas compte de nombreuses populations bactériennes maintenant connues dans le microbiote vaginal. Un exemple important de ceci est le fait que *Lactobacillus iners*, maintenant connu pour être l'un des membres bactériens les plus répandus du microbiote vaginal, ne croît pas sur les milieux de culture normalement utilisés pour la culture et l'énumération de *Lactobacillus*. De même, de nombreux anaérobies stricts très exigeants, maintenant connus pour être membres communs des communautés vaginales, n'ont peut-être pas été récupérés en utilisant des techniques de cultures traditionnelles. Étant donné que les connaissances sont limitées par les méthodes utilisées dans le passé, il est important de réexaminer les questions fondamentales sur la microbiologie vaginale en utilisant des méthodes indépendantes de culture pour mieux comprendre ces communautés.

### **(2) Tampons modernes vs méthodes traditionnelles**

Dans une étude faite en Tanzanie en 2009 par Baisley et al [72], comparant les méthodes traditionnelles avec les méthodes modernes, la prévalence de la vaginose était plus élevée chez les femmes qui utilisaient des tissus ou du coton que chez

celles qui utilisaient des tampons hygiéniques modernes. Cependant, une étude en Ouganda n'a trouvé aucune association entre la vaginose et l'utilisation de linges pour l'hygiène menstruelle. Il en est de même pour un essai croisé en Gambie fait en 2005 [106]. En effet, dans cette étude, la moitié des femmes utilisaient des tampons hygiéniques modernes pour les deux premiers cycles et l'autre moitié les utilisaient dans les deux seconds cycles. En utilisant cette conception, la fréquence de la vaginose chez ces femmes utilisant les deux méthodes de protection sanitaire pouvait être comparée, en utilisant chaque femme comme son propre contrôle. Les méthodes modernes de protection hygiénique menstruelle (tampons) utilisées pour deux cycles menstruels n'étaient pas associées à une fréquence plus faible de vaginose par rapport aux méthodes traditionnelles (vieux tissus attachés à la taille, lavés et réutilisés selon les besoins). Ainsi cette étude ne fournit aucune preuve de l'hypothèse selon laquelle les méthodes traditionnelles d'hygiène menstruelle pourraient expliquer les fortes prévalences de vaginose observées en Afrique subsaharienne.

### **(3) Tampons vs serviettes hygiéniques**

Dans une étude de 1982, les cultures d'échantillon du col de l'utérus ont été obtenues au milieu du cycle et pendant les menstruations auprès de 12 femmes qui ont utilisé des serviettes et 40 femmes qui ont utilisé des tampons. *Staphylococcus aureus* a été détecté au cours du milieu du cycle et pendant les menstruations chez trois femmes, pendant les menstruations seules chez six femmes, et pendant le cycle intermédiaire seul chez aucune, indiquant une association significative de *S. aureus* avec les menstruations. Aucune différence n'a été observée dans le taux de colonisation de *S. aureus* pendant les menstruations chez les utilisatrices de tampons (18%) et les utilisatrices de serviettes (17%).

### **(4) Tampons vs éponges de mer**

Dans une étude similaire, les cultures ont été prises pour *S. aureus* et d'autres bactéries aérobies de 58 utilisatrices de tampon et 25 utilisatrices d'éponges de mer. L'utilisation de l'éponge de mer est une méthode ancestrale qui était tombée aux oubliettes mais qui revient progressivement dans le panel des protections hygiéniques. On place l'éponge de mer naturelle dans le vagin pour qu'elle absorbe le sang et on la retire à intervalles réguliers selon l'importance du flux. Elle se lave à l'eau chaude avec un savon au pH neutre. Une éponge peut être utilisée plusieurs mois à la suite. La colonisation staphylococcique s'est révélée être augmentée pendant la menstruation dans les deux groupes. Parmi les cultures effectuées pendant la menstruation, on a constaté que les utilisatrices d'éponges de mer avaient des taux de colonisations significativement plus élevés de *S. aureus*, *Escherichia coli* et d'autres enterobactéries [104].

### **d) Comparaison de l'hygiène pendant les menstruations**

En ce qui concerne la gestion de l'hygiène menstruelle, les pratiques varient dans le monde entier et dépendent du statut socio-économique, des préférences personnelles, des traditions et des croyances locales, et l'accès aux ressources en eau, ainsi que de son assainissement. Ces pratiques peuvent être particulièrement insalubres et incommodes pour les filles et les femmes dans les milieux les plus pauvres. On sait peu de chose sur le fait que ces pratiques non hygiéniques peuvent ou non augmenter l'exposition d'une femme aux infections urogénitales, telles que la vaginose bactérienne. Un ensemble limité de preuve appuie le fait que la vaginose bactérienne peut être plus fréquente chez les femmes avec des pratiques d'hygiène menstruelles non hygiéniques. Des études à travers l'Afrique, l'Asie du Sud-Est,

l'Amérique du Sud et au Moyen-Orient ont montré que l'utilisation de tampons absorbants réutilisables pour la gestion des règles et les pratiques non hygiéniques pour les nettoyer sont très fréquentes. Le mécanisme biologique exact par lequel, les pratiques menstruelles non hygiéniques affectent la vaginose n'est pas clair, mais il est possible qu'elles créent des conditions anormalement humides dans la zone urogénitale qui favorise les infections opportunistes et le déséquilibre de la flore vaginale. Lorsqu'on essaye d'explorer les pratiques d'hygiène menstruelle, toute la littérature utilise des méthodes autodéclarées [86]. La plupart des études ont comparé principalement les types d'absorbants utilisés, par exemple chiffons contre tampons jetables, mais une minorité par rapport aux méthodes de lavage des chiffons utilisés pour l'absorption ou d'autres pratiques d'hygiène menstruelle.

En 2015, une étude cas-témoins en milieu hospitalier a été menée sur 486 femmes à Odisha (Inde). Les écouvillons vaginaux ont été recueillis auprès de toutes les participantes et testés pour le statut de la vaginose. Le statut socio-économique, les symptômes cliniques, les antécédents en matière de reproduction, les pratiques d'hygiène menstruelle, et les ressources en eau ainsi que de son assainissement ont été obtenus par questionnaire standardisé. 486 femmes ont été recrutées pour l'étude, 228 cas symptomatiques et 258 témoins asymptomatiques. Ainsi les femmes qui ont utilisé des tampons absorbants réutilisables étaient 2 fois plus susceptibles d'avoir des symptômes d'infection urogénitale ou d'être diagnostiquées avec au moins une infection urogénitale telle que la vaginose, par rapport aux femmes utilisant des tampons jetables. De plus, se laver (baignoire ou lavage vaginal) avec de l'eau seulement par rapport à la combinaison eau-savon pendant la menstruation a été associé à des cas symptomatiques. L'augmentation de la richesse et de l'espace pour l'hygiène personnelle dans le ménage étaient protecteurs contre la vaginose. En effet, ils ont constaté que les femmes dont la source d'eau était à l'extérieur de leur maison étaient 1,5 fois plus susceptibles d'avoir la vaginose par rapport aux femmes qui ont la source d'eau à l'intérieur de leur maison. Une femme changeant de tampon absorbant à l'extérieur est plus enclin à avoir une vaginose que les femmes qui peuvent le changer dans un lieu privé (une chambre ou des toilettes privées). Cette étude ne peut pas identifier la source de cette association causale, mais elle ouvre de nouvelles questions sur la pertinence des femmes à disposer d'un endroit sûr et confortable où elles peuvent se changer sans stress. Les interventions qui assurent aux femmes un accès à des installations privées avec de l'eau pour leurs pratiques d'hygiène menstruelle et l'éducation de ces femmes sur les matériaux plus sûrs et à faible coût utilisés pour leurs menstruations, pourraient réduire les maladies génito-urinaires chez les femmes [86].

## **2. La douche vaginale**

La douche vaginale est couramment pratiquée. L'enquête nationale sur la santé et la nutrition a révélé que la prévalence globale des douches vaginales aux États-Unis était de 22,4%. Les taux les plus élevés étant signalés par les femmes noires hispaniques (50,2%). La douche vaginale pour l'hygiène a des caractéristiques culturelles et est une pratique répandue parmi les femmes dans le monde entier. La pratique de la douche vaginale en injectant du liquide dans le vagin, à l'aide d'un doigt ou d'un matériau (chiffon, poire avec une canule) à des fins d'hygiène ou à des fins thérapeutiques, est une pratique ancienne et traditionnelle. Les résultats défavorables sur la santé associés à la douche vaginale ont été rapportés dans de nombreuses études antérieures et la plupart des études conviennent que la douche vaginale est associée à un certain nombre de résultats défavorables sur la santé et la reproduction, y compris la maladie inflammatoire pelvienne, l'endométriose, la

fertilité réduite, l'accouchement prématuré, la grossesse ectopique, et le cancer du col de l'utérus. Le risque potentiel pour la santé de la douche vaginale a été documenté dans la littérature. Elle a été liée aux maladies sexuellement transmissibles telles que la vaginose bactérienne, l'infection des voies génitales supérieures, la *Chlamydia trachomatis* et l'acquisition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Malgré les effets néfastes et nocifs, de nombreuses femmes acceptent la douche vaginale comme une activité normale et saine pour le maintien de l'hygiène et continuent à la pratiquer. Des études antérieures ont montré que la douche vaginale était plus fréquente chez les femmes âgées, noires, ayant un statut socio-économique inférieur et moins d'éducation, vivant en milieu rural, seules, obèses, ou encore chez les femmes qui se sont mariées à l'âge de 15-19ans , qui ont un nombre d'enfants élevés, des relations sexuelles avec des partenaires beaucoup plus âgés, un grand nombre de partenaires, qui fument ou qui ont subi un avortement spontané. Les femmes utilisent la douche vaginale pour gérer leur hygiène personnelle après la menstruation, après les rapports sexuels, et à d'autres moments pour promouvoir la propreté et pour le contrôle des odeurs. La plupart d'entre elles considèrent cette pratique comme une pratique bénéfique [82].

Dans une étude de Brotman et al de 2008, 39 femmes en âge de procréer qui ont déclaré avoir eu recours à des produits de douche ont été inscrites dans une étude de 20 semaines consistant en une observation des douches vaginales de 4 semaines (phase I) suivies de 12 semaines de cessation des douches (phase II). Au cours de la phase III, les participantes ont alors choisi de reprendre les douches vaginales ou de continuer à arrêter pendant les 4 semaines restantes. Des échantillons vaginaux auto-recueillis ont été obtenus deux fois par semaine dans les 16 premières semaines et un échantillon a été prélevé au cours de la semaine 20. À l'entrée de l'étude, les participantes ont déclaré que leur principale raison de pratiquer les douches vaginales était d'éliminer le sang menstruel (33,3%), de se sentir propre ou fraîche (51,3%) ou d'éliminer l'odeur vaginale (5,1%). 74% ont déclaré des douches 1 à 2 fois par mois, et 12,8% ont déclaré des douches beaucoup plus souvent. Il y avait peu de différences entre les femmes selon la fréquence des douches vaginales observée. Cependant, les femmes ayant des douches moins fréquentes ont tendance à avoir un niveau de scolarité plus élevé. Dix-neuf femmes (48,7%) avaient la vaginose au cours des quatre premières semaines d'observation [79]. Sur les 343 femmes d'une étude turque [82], 91 (26,5%) ont déclaré des douches vaginales au cours de l'année précédente. Une relation statistiquement significative a été déterminée entre les douches vaginales et les couples ayant un faible niveau d'éducation et de faible revenu, ayant une grossesse non planifiée et ayant quelqu'un dans leur quartier qui pratiquait la douche vaginale. La méthode la plus courante pour utiliser les douches vaginales était la propreté pour 85 femmes (93,4%), la prévention des infections génitales pour 75 femmes (82,4%), le nettoyage après/avant les rapports sexuels pour 72 femmes (79%), pendant les menstruations pour 49 femmes (54%), la prévention des écoulements vaginaux pour 69 femmes (76%), la diminution des odeurs désagréables pour 65 femmes (71,4%) et les croyances religieuses pour 46 femmes (50,5%).

Il a été prouvé que les femmes dans les pays musulmans préfèrent surtout de l'eau seulement ou de l'eau et du savon ensemble pour la douche vaginale. Une étude a révélé que 58% des femmes utilisaient des douches commerciales et que 3,7% d'entre elles utilisaient une solution maison mélangée comme de la soude et de l'eau, du vinaigre et de l'eau, ou de l'eau avec une solution de Javel. Une étude a révélé que les femmes qui pratiquaient régulièrement les douches vaginales,

utilisaient de nombreux autres produits féminins d'hygiène (les sprays féminins, lingettes, poudres) contrairement aux femmes qui ne faisaient pas de douche vaginale [82], mais la relation entre ces comportements et la vaginose n'a pas encore été explorée [87].

Des différences entre les attitudes et les pratiques de « douching » ont été signalées dans les études de groupes de discussion de femmes afro-américaines et de femmes caucasiennes qui ont un faible revenu. Cette découverte est confirmée dans une revue systématique en 2004, où les douches étaient plus fréquentes chez les jeunes femmes et dans certaines cultures internationales. En plus de la commercialisation des produits de douche, les opinions des mères, des pairs et des professionnels de santé affectent les comportements des douches vaginales. À la lumière de ces résultats, une enquête plus approfondie pour tailler toute variable culturelle et explorer la relation temporelle des douches vaginales et de l'odeur est justifiée. Cette étude et plusieurs autres suggèrent que la pratique des douches vaginales pour dissiper l'odeur vaginale est souvent transmise à partir des membres plus âgés de la famille de la femme et encouragée par des amis proches et même des partenaires masculins. Il est impératif que les acteurs de soins de santé comprennent les raisons pour lesquelles les femmes pratiquent les douches vaginales afin qu'ils puissent fournir des informations précises pour contrer les mythes et croyances profondément ancrés et encouragés par leurs pairs [61].

Il a été constaté que les femmes pratiquant ces douches, avaient un risque deux fois plus élevé de développer la vaginose par rapport à toutes les autres femmes car la douche vaginale peut modifier l'environnement vaginal en un environnement moins protecteur contre les organismes pathogènes [33]. Malgré la pratique répandue de ces douches, et les résultats de l'augmentation de la vaginose dans les populations qui la pratiquent, il n'y a pas de données pour démontrer une relation causale directe. Les études épidémiologiques d'observation ont suggéré une forte association entre les douches vaginales et la vaginose. Cependant, l'association signalée peut être due à une causalité inverse, c'est-à-dire qu'on ne sait pas si les douches causent les symptômes de la vaginose ou si la vaginose conduit les femmes à pratiquer la douche vaginale. Les résultats d'une étude de 2008 [84] indiquent que les douches étaient pratiquées plus souvent par les femmes qui avaient une vaginose bactérienne, et ils ont constaté une augmentation significative de 21 % du risque de vaginose bactérienne chez les participantes qui utilisaient des douches vaginales. La nature transitoire complique l'interprétation des associations observées entre les pratiques intravaginales et les perturbations de la flore vaginale au départ. Bien qu'il semble probable que certaines pratiques intravaginales perturbent les conditions métaboliques et de croissance des espèces de lactobacilles dans le vagin, il est également possible que le remplacement de ces lactobacilles par des bactéries anaérobies ou d'autres agents pathogènes provoque une gêne pour la femme, l'incitant à utiliser des méthodes intravaginales de nettoyage ou d'essuyage [85]. Bien qu'il y ait un certain désaccord quant à la voie causale de la vaginose en ce qui concerne la douche vaginale, la quantité de preuves pour l'association entre celle-ci et la vaginose suggère que les femmes devraient s'abstenir d'en faire, ou du moins réduire leur fréquence [61].

Les données d'une étude de 2008 [45] sur les femmes africaines HIV1 séronégatives démontrent un risque accru de vaginose chez les femmes qui effectuent le lavage vaginal avec les doigts ou un chiffon, ce qui est compatible avec une étude récemment publiée parmi les femmes américaines, qui a démontré que les douches vaginales (en utilisant un courant de liquide) augmente le risque d'avoir la vaginose

selon le score de Nugent, chez les femmes ayant une flore vaginale intermédiaire. La relation dose-réponse observée dans cette étude fournit des preuves épidémiologiques supplémentaires en faveur d'une association causale. Ils ont aussi trouvé une association significative entre la vaginose et l'utilisation du chiffon pour nettoyer l'intérieur du vagin. Ces résultats, qui sont semblables à leurs résultats dans une étude transversale antérieure, ont des implications pour la planification des interventions visant à modifier les pratiques intravaginales. En particulier, des réductions substantielles de cas de vaginoses peuvent être obtenues en réduisant la fréquence du lavage vaginal ou en modifiant des pratiques spécifiques, même si la cessation complète du lavage vaginal s'avère difficile [45]. Dans une étude en Zambie de 2015 [83], 114 femmes pratiquaient les lavages intravaginaux quotidiennement et parmi ces femmes, 81 avaient une vaginose bactérienne. Ainsi, la vaginose était associée à une utilisation quotidienne de lavage intravaginal et à l'utilisation hebdomadaire des médicaments traditionnels pour ces lavages intravaginaux. Ils postulent que différents produits sont utilisés avec des fréquences différentes et causent des changements muqueux différents qui pourraient faciliter la vaginose.

Bien que la recherche ait montré que le nettoyage intravaginal est un facteur de risque de vaginose, dans une étude africaine, ils n'ont pas observé d'effet négatif sur la présence ou les concentrations d'espèces ou sur le score de Nugent avec l'utilisation de produits pour laver l'extérieur et/ou l'intérieur du vagin, ni même avec l'utilisation de produits pour sécher [69]. Au contraire, dans le groupe de référence, une association négative avec *A. vaginae* et une association positive avec le genre *Lactobacillus* étaient présentes chez celles qui ont signalé un nettoyage pendant le bain. Une revue systématique d'études longitudinales a conclu que le nettoyage intravaginal avec du savon était associé au développement de la flore vaginale intermédiaire et de la vaginose bactérienne chez les femmes ayant une flore vaginale normale au départ. Cependant, il existe également des preuves que les pratiques vaginales sont très hétérogènes et que, par conséquent, différentes populations d'étude utilisent des pratiques et des produits différents. En effet, les femmes dans cette étude ont surtout effectué le lavage avec de l'eau pendant le bain, par opposition à l'utilisation de savon ou de détergents, ce qui peut expliquer leurs résultats.

On sait peu de choses sur l'impact des douches vaginales sur l'écologie vaginale. Les études évaluant la microbiologie de la flore vaginale en réponse aux douches vaginales sont limitées par de courtes périodes d'observation [79]. Les utilisatrices des pratiques intravaginales sont plus susceptibles que les non-utilisatrices d'avoir des perturbations de la flore vaginale, telles que l'absence de lactobacilles et la présence de clues cells, en analyse univariée de base et en analyse multivariée [85]. Onderdonk et al. ont constaté que les douches avec de la solution saline ou de l'acide acétique entraînaient des changements dans la microflore vaginale en 10 minutes. En outre, la flore normale a pris jusqu'à 72 heures pour revenir à des niveaux égaux à ceux avant la douche. Lorsque les femmes se sont douchées avec l'agent bactéricide povidone-iodé, des changements plus spectaculaires à court terme et prolongés de la microflore ont abouti, ce qui a permis une prolifération d'organismes pathogènes qui ont un taux de croissance plus rapide que les espèces de *Lactobacillus*. En revanche, Monif et al. ont constaté que les niveaux normaux de la flore vaginale ont été restaurés 4 heures après une douche d'iode. Pavlova et Tao notent que dans les cultures de bouillon, trois produits de douche contenant du vinaigre inhibent sélectivement les pathogènes vaginaux associés à la vaginose bactérienne, à la vaginite streptococcique du groupe B et à la candidose tout en

laissant simultanément les lactobacilles inchangés. Juliano et al. ont démontré que les solutions de douche vaginale antiseptique présentaient une activité antibactérienne marquée in vitro contre les lactobacilles [84].

Dans une étude de 2010 [87], après ajustement des facteurs de comportement démographique et sexuel, ni le type de sous-vêtements (nylon contre coton), ni de protection contre les menstruations (tampons contre serviette hygiénique), ni l'utilisation de tampons ou de protège-slip lorsqu'il n'y a pas de menstruations, ni l'utilisation hebdomadaire ou plus fréquente de poudre, de déodorant, ou de lingettes sur les organes génitaux n'ont été significativement associés à la vaginose. La douche vaginale en revanche est restée associée à la vaginose et n'a pas été sensiblement affectée par l'ajustement d'autres comportements hygiéniques, bien que la plupart des mesures d'hygiène génitale ainsi que l'utilisation de tampon, de serviettes hygiéniques, de sous-vêtements en nylon étaient plus fréquentes chez les femmes qui se douchaient. Ces résultats suggèrent que la douche vaginale comme un comportement hygiénique n'est pas une réponse aux symptômes de la vaginose.

Comme l'a suggéré Lannacchione en 2004, la communication ouverte et améliorée entre le professionnel de santé et la patiente demeure la clé. Il est fortement recommandé aux professionnels de santé de chercher les détails des pratiques de douches d'un patient (fréquence, méthode et motivations) [61]. En effet, les professionnels de santé sont dans une position unique pour fournir des conseils sur les effets néfastes potentiels associés à la pratique de la douche vaginale. Ils devraient déterminer les croyances et la pratique des femmes en matière de douche vaginale et développer des interventions éducatives efficaces sur la physiologie vaginale, l'hygiène et la prévention de l'infection vaginale pour changer la pratique de ces femmes [82].

## **B. Les rapports sexuels**

### **1. La vaginose : maladie sexuellement transmissible ?**

Le concept que la vaginose peut être transmise sexuellement a été controversé depuis de nombreuses années en raison de difficultés rencontrées dans la détermination de son étiologie, l'absence de maladie correspondante chez les hommes, et l'échec après les essais de traitement des partenaires pour réduire la récurrence. Dans une étude, la culture positive de bactéries anaérobies a été associée à un plus jeune âge, aux actes fréquents de rapports sexuels (> 8 fois par cycle menstruel) et à la méthode d'hygiène vaginale faite dans les 3 jours après les rapports sexuels. Ces constatations sont cohérentes avec le fait que le liquide séminal a un pH neutre à alcalin (7,2-8,0) et contient des enzymes qui inactivent le peroxyde d'hydrogène, qui à son tour peut changer (augmenter) le pH vaginal et augmenter la probabilité de prolifération des bactéries anaérobies [32]. Cependant, la notion que la vaginose bactérienne est transmise sexuellement, est encore débattue. Communément citées, certaines preuves contre la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne comprennent, par exemple, l'incapacité à prévenir la récurrence de la vaginose bactérienne chez les femmes lorsque les partenaires sexuels masculins sont traités en même temps que celles-ci. En effet, aucun bénéfice significatif du traitement du partenaire n'a été rapporté dans des essais utilisant des traitements contenant le métronidazole, la clindamycine, ou le tinidazole. Cependant, il est difficile d'interpréter et d'utiliser ces résultats comme preuve pour réfuter la transmission sexuelle dans la pathogenèse de la vaginose bactérienne, étant donné les taux relativement élevés de récurrence de la vaginose bactérienne

observés chez les femmes après ces traitements antibiotiques et l'absence d'un micro-organisme pathogène responsable de la vaginose bactérienne.

Dans les preuves supplémentaires couramment déclarées contre la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne, une étude [44] a signalé l'apparition de bactéries associées à la vaginose chez des adolescentes qui ont prétendu être vierge. En effet, le transport de la vaginose par *G. vaginalis* se produit rarement avec les enfants, mais a été observé chez les adolescentes, même chez les filles sexuellement non expérimentées, ce qui contredit que la transmission sexuelle est une condition préalablement nécessaire à l'acquisition de la maladie. Le transport de *G. vaginalis* est renforcé par le contact sexuel pénétrant, mais aussi par le contact digito-génital non pénétrant et le sexe oral, ce qui indique encore que le sexe en soi est impliqué, mais pas nécessairement la transmission par le coït [70]. Il est certainement possible que les comportements sexuels à risque associés avec la vaginose bactérienne dans cette étude ainsi que d'autres études puissent ne pas être une preuve indirecte pour la transmission sexuelle d'un agent infectieux, mais que d'autres facteurs tels que la perturbation de la flore vaginale et l'immunité locale puissent se produire à la suite d'une exposition à un nouveau partenaire sexuel, ou des partenaires sexuels multiples, ou à partir d'une activité sexuelle accrue. Plusieurs observations portent également sur la transmission de la femme à l'homme plutôt que sur la transmission de l'homme à la femme de *G. vaginalis*, ce qui explique vraisemblablement les taux de concordance élevés du transport de *G. vaginalis* chez les couples. Bien que la transmission de l'homme à la femme ne puisse pas être écartée, globalement il y a peu de preuve que la vaginose agisse comme une maladie sexuellement transmissible (MST). Au contraire, une étude suggère que la vaginose peut être considéré comme une maladie sexuellement améliorée, sachant que la fréquence des rapports sexuels est un facteur critique [70].

Un soutien supplémentaire pour la transmission sexuelle incluant les données publiées, indique que la mauvaise performance à long terme des thérapies recommandées, peut en partie, être attribuée à des comportements sexuels post-traitement. En effet, les femmes exposées à un partenaire en pré-traitement, en cours et post-traitement étaient 2 à 3 fois plus à risque de récurrence après ajustement de la fréquence sexuelle, l'utilisation du préservatif et la contraception hormonale dans deux études, et plusieurs autres études, mais pas dans toutes les études, ont trouvé une association entre la récurrence et l'utilisation irrégulière ou la non-utilisation du préservatif pendant l'acte sexuel [46].

Au cours des 30 dernières années, il y a eu un débat considérable sur le fait que la vaginose soit une MST ou simplement un déséquilibre écologique de la microflore vaginale qui peut survenir en conséquence de certaines activités ou facteurs. Si nous voulons améliorer l'efficacité des thérapies actuelles et avoir un impact sur les séquelles négatives associées à la vaginose, nous devons établir si les taux élevés de récurrence après traitement avec les thérapies actuelles représentent un traitement inadéquat ou si la réinfection est due aux partenaires sexuels. En l'absence d'un agent étiologique clair, des études épidémiologiques peuvent aider à comprendre la contribution de l'activité sexuelle par rapport au développement de la vaginose et sa récurrence après la thérapie. Les facteurs de risque associés aux IST établies incluent un changement récent de partenaire sexuel, un nombre accru de partenaires sexuels, un jeune âge pour le 1<sup>er</sup> coït, une histoire antérieure d'IST, l'utilisation incohérente du préservatif, et les obstacles à l'accès aux services de santé ainsi que le jeune âge. Une revue systématique et une méta-analyse de l'association entre les facteurs de risque sexuels et la vaginose bactérienne ont été réalisées. Quarante-

trois études ont révélé une association entre avoir des nouveaux ou des multiples partenaires sexuels et/ou l'utilisation de préservatifs par rapport à la prévalence, l'incidence ou la récurrence de la vaginose. L'estimation sommaire du risque relatif pour l'association entre les nouveaux partenaires et/ou partenaires multiples et la vaginose était de 1,6, entre la vaginose et les partenaires féminins était de 2 et entre la vaginose et l'utilisation du préservatif était de 0,8. Cet examen est le premier à résumer les données d'observations disponibles pour la vaginose. Il montre que la vaginose est significativement associée au contact sexuel avec de nouveaux et de multiples partenaires masculins et féminins et que la diminution du nombre de rencontres sexuelles non protégées peut réduire l'infection incidente et récurrente. L'étude de la transmission sexuelle de la vaginose est limitée par l'absence d'une étiologie microbiologique claire. Cependant, cette étude a montré que le profil épidémiologique de la vaginose est semblable à celui des infections sexuellement transmissibles établies [67].

Les femmes qui déclarent dans leur inscription un plus grand nombre de rapports sexuels, ou de nombreux partenaires au cours des 12 derniers mois, des épisodes de rapports sexuels vaginaux plus fréquents, une utilisation moins fréquente de préservatifs et l'utilisation de spermicide étaient plus susceptibles d'afficher des changements quotidiens dans leur flore vaginale. Il y a également une association entre le sexe oral réceptif et une flore vaginale instable. Fait intéressant, de fortes similitudes existent entre les bactéries anaérobies associées à la gingivite et celles associées à la vaginose [99].

L'éducation sexuelle peut jouer sur la prévention de la vaginose, à condition que nous ayons suffisamment de connaissances sur la façon exacte dont le comportement sexuel augmente l'acquisition de la vaginose. La compréhension de la contribution de l'activité sexuelle dans la pathogenèse de la vaginose est donc essentielle pour améliorer sa prise en charge et sa prévention, ainsi que pour réduire les complications associées [70].

## **2. Nombre de rapports**

### **a) Femmes vierges vs femmes expérimentées**

L'épidémiologie de la vaginose suggère un agent sexuellement transmissible, mais cela n'explique pas la forte prévalence de la vaginose chez les femmes sexuellement inactives [94]. À l'aide d'échantillons provenant de deux études publiées qui ont recueilli des données comportementales détaillées et qui comprenaient des femmes ayant une vaste expérience sexuelle, y compris des femmes sexuellement naïves, les scientifiques ont cherché à examiner la force relative des associations entre les bactéries associées à la vaginose et le statut de la vaginose établi par le score de Nugent, et d'établir les caractéristiques comportementales associées à chaque bactérie de la vaginose. Ainsi, lors de l'analyse univariée, toutes les bactéries associées à la vaginose étaient plus fréquentes chez les femmes ayant la vaginose que chez les femmes ayant une flore normale. Cependant, seul *Megasphaera* de type I, *Clostridium* 2 (BVAB2), *A. vaginae* et *G. vaginalis* étaient significativement associés indépendamment à la vaginose par une analyse multivariable. Six des huit bactéries liées à la vaginose (*Megasphaera* de type I, BVAB2, BVAB3, *Sneathia*, *Leptotrichia* et *G. vaginalis*) étaient rares ou absentes chez les femmes sexuellement non exposées et ont montré des probabilités croissantes de détection avec des niveaux croissants d'activité sexuelle et/ou de partenaires sexuels à vie. Seuls *G. vaginalis* et *A. vaginae* ont été fréquemment détectés chez des femmes non exposées. *Megasphaera* de type I était associé de façon indépendante aux femmes

qui avaient des relations sexuelles avec des femmes et à des nombres de partenaires sexuels à vie, alors que le sexe vaginal-vaginal non protégé était associé à la détection du BVAB2. Les résultats démontrant également que *G. vaginalis* était omniprésent chez les femmes atteintes de vaginose, et une analyse plus approfondie indiquant une charge bactérienne plus importante de 6-7 log<sub>10</sub> dans la vaginose par rapport à la flore normale sont cohérents avec les résultats historiques. Les données montrent également que *G. vaginalis* était relativement fréquent chez les femmes vraiment virginales (prévalence de 28%). Cependant la prévalence de *G. vaginalis* a augmenté considérablement avec le nombre de partenaires sexuels, indiquant que l'activité sexuelle ou la transmission sexuelle contribue à augmenter la détection de *G. vaginalis*. Des études utilisant des tests enzymatiques pour identifier les biotypes de *G. vaginalis* et les comparaisons génomiques des isolats de *G. vaginalis* suggèrent que des souches particulières de *G. vaginalis* peuvent avoir des propriétés pathogènes différentes, comme la formation de biofilm. On ne sait pas si les différents biotypes de *G. vaginalis* sont présents avec la même fréquence chez les femmes sexuellement inexpérimentées comparativement aux femmes expérimentées, ce qui serait d'un intérêt considérable. Ainsi, les résultats suggèrent qu'il peut y avoir un gradient d'importance parmi les huit bactéries associées à la vaginose en fonction de leur force d'association avec la vaginose et leur association épidémiologique avec l'augmentation de l'exposition sexuelle. La découverte que la majorité de ces bactéries étaient absentes ou rares chez les femmes sexuellement non exposées et associées à une augmentation de l'exposition sexuelle suggèrent que la transmission sexuelle des bactéries de la vaginose se produit [75].

De toute évidence, il existe de nombreuses preuves que la vaginose ne se limite pas aux femmes qui sont ou ont été engagées dans une relation hétérosexuelle, contrairement aux MST traditionnelles, ce qui indique que le contact pénétrant hétérosexuel n'est certainement pas une condition préalable nécessaire à l'acquisition de la vaginose. Swidsinski et al ont étudié le transport de *G. vaginalis* chez 50 filles préménarchales (avant la période des premières menstruations) et ont constaté que *Gardnerella* était présente sous forme libre dans 10% des cas, alors qu'aucune des 50 filles ne semblait être colonisée par *Gardnerella* sous forme d'un biofilm. Il faut reconnaître ici que des taux de prévalence plus élevés de *G. vaginalis* ont été observés chez les filles sexuellement maltraitées par rapport aux filles non abusées dans la plupart des études, mais pas toutes. En dehors du transport de *G. vaginalis*, la vaginose bactérienne chez les enfants est cependant rare. Anecdotiquement, Papanicolaou et al ont rapporté un cas de vaginose récurrente chez une adolescente de 17 ans avec un hymen intact. En revanche, une fois au-delà de la ménarche, la vaginose se produit également chez les adolescentes sexuellement inexpérimentées et les femmes vierges selon plusieurs études, quoique à des taux inférieurs en moyenne par rapport aux femmes sexuellement actives en âge de procréer. Cette thèse a été récemment contestée par une étude australienne comprenant 528 jeunes femmes dont 25 femmes avaient une vaginose. Le plus grand échantillon à ce jour concernait des femmes américaines entrant dans l'armée, avec un âge moyen de 19,1 ans. Dans cette étude, la vaginose chez les femmes déclarant n'avoir jamais eu de rapports sexuels vaginaux s'est produite à un taux de 18%, alors que leurs homologues sexuellement expérimentées avaient la vaginose à un taux de 28%. Les résultats concernant la prévalence de la vaginose dans la grande cohorte de femmes américaines entrant dans l'armée sont en accord avec ceux sur l'épidémiologie de *G. vaginalis* avec un nombre limité d'études documentant également des taux plus élevés de transport de *G. vaginalis* parmi les adolescentes sexuellement actives. Shafer et coll. ont rapporté qu'un tiers des adolescentes non sexuellement actives hébergeait *G. vaginalis*, qui était

significativement inférieur à celui des adolescentes sexuellement actives (60%). Une autre étude basée sur la culture des prélèvements de 120 femmes asymptomatiques âgées de 14 à 17 ans a constaté une prévalence deux fois plus faible de *G. vaginalis* (17%) chez les femmes qui ont déclaré n'avoir aucune activité sexuelle par pénétration par rapport aux femmes sexuellement actives (34%). Ainsi, dans l'ensemble, plusieurs lignes de preuve corroborent que l'incidence de la vaginose est augmentée par l'activité sexuelle, mais sont aussi clairement en contradiction avec la transmission hétérosexuelle exclusive [70].

Dans une étude de 2011, la vaginose ne s'est produite que chez les femmes sexuellement actives vaginalement et aucun incident de vaginose n'a eu lieu chez les femmes qui n'ont pas eu de sexe vaginal au cours de la période de cohorte [68].

De toutes les métadonnées évaluées dans une étude de 2012 sur la dynamique du microbiote vaginal [8], l'activité sexuelle était la seule qui a eu un effet négatif significatif sur la constance des communautés bactériennes indépendamment du temps dans le cycle menstruel, mais son effet a été plutôt faible par rapport à celui de la classe de la communauté.

### **b) Explications possibles du mode d'action**

L'activité sexuelle peut affecter la composition microbienne du vagin en diminuant la proportion des espèces de lactobacilles présentes, ce qui peut prédisposer à une dysbiose avec la perte de l'effet protecteur des lactobacilles [5]. Dans une étude de Jesper et al en 2015 [69], l'exposition sexuelle récente a eu un effet négatif global sur le genre *Lactobacillus* et en particulier sur *L. crispatus* et *L. vaginalis*. En effet, les comportements sexuels étaient associés à leur concentration dans le microbiote vaginal. L'antigène prostatique spécifique (PSA), un marqueur validé de rapports sexuels non protégés récents au cours des dernières 72 heures, était fortement associé à une prévalence réduite de *L. crispatus* et *L. vaginalis* et de façon générale à des concentrations plus faibles du genre *Lactobacillus*. Ce résultat soutient l'hypothèse que l'exposition au sperme alcalin modifie le microbiote vaginal. Dans une autre étude de 2016 sur les récents biomarqueurs [100], la positivité antigénique spécifique de la prostate était associée à une augmentation de la récurrence de la vaginose. En revanche, ils n'ont pas observé d'augmentation significative de la fréquence de récurrence de la vaginose chez les femmes déclarant elles-mêmes des rapports sexuels non protégés depuis la dernière visite ou au cours des dernières 48 heures. Les biomarqueurs peuvent améliorer la mesure des rapports sexuels non protégés, une variable d'exposition critique dans la recherche en santé sexuelle.

Les rapports sexuels pourraient entraîner un traumatisme de l'épithélium vaginal qui, à son tour, augmenterait la capacité des pathogènes à se fixer, coloniser et provoquer une infection. Dans une étude [96], les auteurs n'ont pratiquement pas observé d'érythème vaginal ou lésions de l'épithélium vaginal après des rapports sexuels sans ou avec des préservatifs, bien que l'érythème vulvaire ait augmenté dans les deux groupes. Le nombre moyen de couches de cellules épithéliales et le nombre de leucocytes polymorphonucléaires sous-épithéliaux n'ont pas été altérés par les rapports sexuels dans l'un ou l'autre groupe. Il est rassurant que les rapports n'aient pas d'effet sur l'épithélium vaginal. Cependant, l'évaluation du traumatisme par des méthodes plus sensibles (par exemple la mesure de l'hémoglobine) est nécessaire.

Enfin, bien qu'il soit largement prouvé que le comportement sexuel pénétrant à la fois protégé et non protégé est tout au moins un marqueur de risque, sinon un facteur

causal, il reste à répondre à la question de savoir si le rapport sexuel est lié à la transmission de micro-organismes liés à la vaginose d'un hôte mâle à un hôte femelle. Deux autres explications émergent de la littérature [70] :

- Tout d'abord, une observation intéressante a été publiée en 1971 par Leppäluoto. Il a conclu à partir de l'étude d'une grande série de frottis de Papanicolaou prélevés avant et après le coït non protégé, que les frottis pré-coïtaux dominés par les lactobacilles étaient remplacés par la microflore dominante de *G. vaginalis* dans les frottis post-coïtaux. Par conséquent, le coït semble être associé à un déséquilibre temporaire de l'équilibre délicat de la microflore vaginale en faveur des micro-organismes liés à la vaginose. Leppäluoto a en outre lancé l'idée que le déséquilibre temporaire de la microflore vaginale vers un profil de type vaginose sert à la survie et au transport des spermatozoïdes, et a encore spéculé que ce déséquilibre est réellement de nature physiologique, si la microflore a suffisamment de temps pour récupérer après un acte coïtal. Cela pourrait correspondre à l'observation de Vallor et coll., selon laquelle la perte de lactobacilles produisant du peroxyde d'hydrogène s'explique principalement par la fréquence des rapports sexuels, et que l'absence ou la perte de lactobacilles produisant du peroxyde d'hydrogène est un facteur de risque important de vaginose. L'explication la plus directe de cet effet de coït sur la microflore vaginale est que les rapports sexuels non protégés modifient l'environnement physico-chimique vaginal, affectant ainsi également la microflore vaginale. En particulier, il a été démontré que la teneur en substances alcalines de l'éjaculat augmente le pH vaginal, qui reste élevé jusqu'à huit heures après le coït. L'éjaculat alcalin neutralise le pH vaginal et la vitesse de ré-acidification du vagin est estimée (sur la base d'expériences in vitro) pour avancer à environ 0,75 unité de pH par heure en présence de 8 logs de lactobacilles. Les anaérobies croissent de préférence à un pH plus élevé. Le pH optimal pour *G. vaginalis* est de 6 à 6,5. Ainsi, le coït non protégé induit vraisemblablement un déséquilibre au niveau des conditions de croissance vaginale et des sites de liaison épithéliale en faveur des micro-organismes associés à la vaginose, comme le montre de manière cohérente une série importante de frottis postcoïtaux par Leppäluoto. Par conséquent, l'augmentation de l'activité coïtale peut être l'une des raisons pour lesquelles les lactobacilles perdent la parcelle.
- Comme deuxième mécanisme alternatif, outre l'effet coïtal pH-médié sur la microflore vaginale, un autre mécanisme concevable que l'on peut envisager est que la pénétration vaginale favorise en quelque sorte le transfert de bactéries périanales, périnéales et périvulvaires vers le vagin, induisant ainsi éventuellement la vaginose chez certaines femmes. Un mécanisme similaire a été observé pour les infections des voies urinaires chez les femmes, et en particulier, un risque significativement élevé d'infections des voies urinaires avec *E. coli* associé à l'utilisation du préservatif a été observé, impliquant vraisemblablement une voie rectale-vestibulo-urétrale. Une preuve très importante de ce postulat à l'égard de la vaginose provient d'une étude menée par Eschenbach et al dans laquelle ils visaient à documenter les effets d'un seul rapport sexuel sur la microflore vaginale chez des sujets randomisés pour des groupes qui n'utilisaient pas de préservatif ou des préservatifs lubrifiés (non spermicide). Il a été constaté que les 22 sujets qui n'utilisaient pas de préservatif avaient significativement plus d'*E. coli* à une concentration élevée ( $> 10^5$  ufc/mL) dans le vagin à la suite de rapports sexuels non protégés. Cependant, parmi les 20 sujets qui ont utilisé des préservatifs, il y a eu

également une tendance marginalement significative vers plus d'*E. coli* vaginaux et une augmentation très significative d'autres bâtonnets entériques Gram négatif. Il est donc concevable que d'autres actes sexuels non coïtaux tels que le sexe oral mettent en danger la microflore vaginale par le transfert des bactéries associées à la vaginose des régions rectale et périnéale vers la région vulvaire et le vagin par analogie avec ce qui a été observé pour les infections des voies urinaires.

Pris ensemble, les données susmentionnées suggèrent que des rapports sexuels non protégés peuvent affecter le statut de la microflore vaginale par un effet suppressif sur la colonisation lactobacillaire, par une diminution de la colonisation des lactobacilles producteurs d' $H_2O_2$  et par l'introduction de bactéries entérique Gram négatif. Même les relations protégées sont associées à une augmentation significative des bactéries entériques dans le vagin. Ces mécanismes suggèrent donc que la vaginose peut se comporter comme une maladie sexuellement augmentée plutôt qu'une infection sexuellement transmissible exclusive. Un facteur critique est donc vraisemblablement la fréquence des relations sexuelles comme cela a été montré pour la vaginose et pour l'infection des voies urinaires, peut-être en n'accordant pas à l'écosystème vaginal la possibilité de se restaurer après un acte coïtal.

### c) Fréquence des rapports

Il existe un système tampon dans le vagin qui fait que le faible pH du vagin est maintenu par la production d'acide lactique produit par les lactobacilles. Ainsi on pourrait prédire que le sperme avec un pH de 7-8 serait tamponné dans le vagin, ce qui le ramènerait au pH de base. C'est probablement la raison pour laquelle les sujets qui n'ont pas utilisé de préservatifs dans une étude d'Eschenbach et al de 2001 [96] ont une petite augmentation insignifiante dans le pH vaginal entre 8 et 12 heures après le rapport sexuel. Mais, on remarque un an plus tard, dans une étude de Bélec [19] que des rapports sexuels fréquents entraînent une alcalinisation durable du pH cervicovaginal.

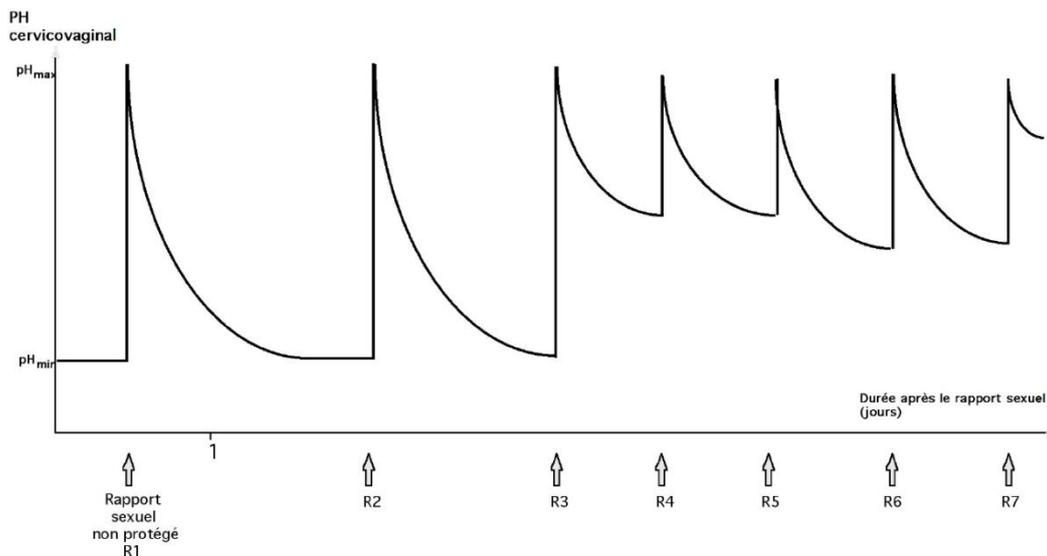


Figure 22: Variation du pH vaginal au cours du temps en fonction de la fréquence des rapports sexuels [19]

Contrairement à ces études, d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de relation entre la fréquence des rapports sexuels par mois et la vaginose. Les résultats d'une étude chinoise de 2014 [36] ont même démontré que les femmes qui avaient une

plus grande fréquence de rapports sexuels par mois étaient moins susceptibles d'avoir la vaginose. L'effet protecteur d'une plus grande activité sexuelle par mois dans cette étude peut être dû à l'effet antibactérien des protéines ou des prostasomes, qui sont des vésicules lipidiques sécrétées par la prostate humaine et retrouvées dans le sperme. Par conséquent, ils pensent que des rapports sexuels normaux et en bonne santé peuvent protéger les femmes de la vaginose.

Des études transversales ont montré une prévalence plus élevée de vaginose chez les travailleuses du sexe, et le travail sexuel était associé à la récurrence d'une flore vaginale anormale [73]. Les travailleuses du sexe constituent un groupe de risque établi pour les IST. La question est de savoir si l'association entre la récurrence de la flore vaginale anormale et le travail sexuel fournit des preuves supplémentaires de la transmission sexuelle ou est due à d'autres facteurs non mesurés comme la perturbation de la flore vaginale après une exposition accrue aux spermicides et aux lubrifiants. Il n'existe aucune différence entre les travailleuses du sexe et les autres femmes pour les pratiques telles que le tabagisme et les douches vaginales, mais les travailleuses du sexe étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents de vaginose et d'avoir un plus grand nombre de partenaires masculins.

### **3. Nombre de partenaires**

Selon un nombre important d'études, le nombre de partenaires sexuels est considéré comme un facteur de risque de vaginose. Dans leurs conclusions, beaucoup plus de femmes atteintes de vaginose avaient eu plus de deux partenaires sexuels au cours de leur vie par rapport à celles sans vaginose [33]. De plus, un taux réduit de bactéries associées à la vaginose a été observé chez les femmes ayant des rapports sexuels monogames et les femmes vierges [56]. Une étude de 2015 par Jaspers et al [69], a associé le fait d'avoir plus d'un partenaire sexuel au cours des trois derniers mois à une prévalence accrue de *G. vaginalis* et de *L. iners*. Les facteurs qui ont été indépendamment associés à la vaginose sur les facteurs de risques sexuels [74] étaient d'avoir 3 partenaires sexuels masculins ou plus, ou au moins un partenaire sexuel féminin au cours des 12 derniers mois.

En contradiction avec tous ces résultats, il a été constaté que les femmes noires, malgré une prévalence nettement plus élevée de vaginose, ont tendance à avoir un âge plus avancé lors des premiers rapports sexuels et un nombre inférieur de partenaires au cours de l'année précédente et au cours de leur vie par rapport aux femmes blanches [52].

### **4. Nouveau partenaire sexuel**

Dans une étude de 2000 [33], avoir un nouveau partenaire sexuel a été associé à un risque deux fois et demi plus élevé de développer la vaginose. Dans une autre étude de 2004 [56], la vaginose bactérienne était associée également à un nouveau partenaire sexuel et à un changement fréquent de partenaires sexuels. Cela suggère que l'exposition à un nouveau partenaire perturbe l'écosystème vaginal ou augmente le risque de contracter certains micro-organismes, ce qui augmente la probabilité d'un passage à une flore associée à la vaginose. Récemment, une hypothèse que certains sous-groupes de *G. vaginalis* peuvent entraîner un résultat clinique différent a été émise. Par conséquent, un nouveau partenaire pourrait introduire une nouvelle souche de *G. vaginalis* et conduire à une instabilité microbienne. En conclusion, il est probable que la combinaison d'une diminution immédiate des espèces de *Lactobacillus* initiée par le sperme alcalin et l'acquisition d'une nouvelle souche de bactéries associées à la vaginose peuvent conduire à des épisodes de vaginose [69].

Dans une étude de Bradshaw en 2006 [73], le fait d'avoir un partenaire sexuel régulier tout au long de l'étude a été associé à un taux de récurrence plus élevé à la fois de la vaginose et de la flore vaginale anormale, alors qu'un nouveau partenaire pendant la période d'étude était associé à un taux de récurrence plus faible. Cela pourrait suggérer que les femmes traitées pour une vaginose sont réinfectées par leur partenaire sexuel régulier, mais pas par de nouveaux partenaires qui seraient moins susceptibles de porter l'agent causal de la vaginose, ou cela peut être dû à des facteurs comportementaux non mesurés dans l'étude.

## 5. L'âge des 1<sup>er</sup> rapports

Il a été constaté que les femmes avec une vaginose ont un âge médian plus jeune en ce qui concerne leurs premiers rapports sexuels que les femmes sans vaginose [46]. En effet, dans une étude de 2008 [97], la vaginose était légèrement plus fréquente chez les femmes ayant un âge plus précoce au premier rapport sexuel. De même, dans une analyse univariée faite en Tanzanie en 2009 [72], la vaginose a été associée de façon significative à un certain nombre de facteurs de risque sexuels, notamment les débuts sexuels plus jeunes. Après ajustement en fonction de l'âge et des facteurs socio-économiques, seul un jeune âge au premier rapport sexuel, une augmentation de la consommation d'alcool et des rapports sexuels récents sont demeurés indépendamment associés à la vaginose. Ces données suggèrent que la vaginose est très rare chez les jeunes femmes avec une expérience sexuelle limitée, avec une incidence de 2% par an, et est absente chez les femmes avant le début de l'activité sexuelle. Des incidences beaucoup plus élevées ont été signalées précédemment allant de 20% à 100% par an, mais ces études ont généralement inclus des femmes beaucoup plus âgées [68].

Une étude récente [66] a été menée en milieu scolaire chez des adolescentes à Anvers, en Belgique, dans le but d'étudier l'association du premier rapport sexuel avec la composition du microbiote vaginal, ano-rectal, et buccal ainsi que sur les marqueurs inflammatoires vaginaux. Ils ont ainsi mené une étude sur plus de 8 mois. Pendant trois visites, les participantes ont répondu à des questionnaires et des écouvillons vaginaux, ano-rectaux et oraux ont été prélevés. Cinq espèces de *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae* ainsi que sept marqueurs inflammatoires ont été mesurés dans les prélèvements vaginaux. Sur les 93 adolescentes (âge moyen 16,2 ans) à la première visite, 41 (44,1%) avait déjà eu des rapports sexuels (avec pénétration vaginale) et cinq (5,4%) avaient une expérience sexuelle sans pénétration (jeux de doigts, cunnilingus, utilisation d'un stimulateur vaginal, sexe oral). La modélisation des données sur toutes les filles ont montré que les premiers rapports sexuels étaient associés à une concentration vaginale et ano-rectale accrue de *G. vaginalis* et *A. vaginae*, ainsi qu'à une augmentation des interleukines (IL-1b, IL-8) et de chimiokines alors qu'aucune différence n'a été observée pour les filles déjà initiées et celles restées sans rapport. L'association des rapports sexuels avec IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-8 lors de la première visite (supérieure à 70%) étaient médiée par les concentrations de *G. vaginalis* et *A. vaginae*. Ainsi, pour les filles qui ont initié des relations sexuelles sur la période de 8 mois, les probabilités d'avoir *G. vaginalis* était 6,3 fois plus élevées par rapport aux filles qui sont restées sans rapports sexuels. Les probabilités pour *A. vaginae* étaient 21 fois plus élevées pour les filles qui avaient passé les premiers rapports sexuels par rapport aux filles restant sans rapports sexuels. Ils ont donc conclu que le début sexuel chez les adolescentes est associé à une réaction inflammatoire vaginale ainsi qu'à la présence d'espèces liées à la vaginose bactérienne mais ils n'ont pas conclu qu'avec les premiers rapports sexuels une perte d'espèces ou de concentration de

*Lactobacillus* pourrait se produire. Cependant, plusieurs études [67, 68, 69,70] ont montré qu'au contraire l'activité sexuelle continue serait associée à des bactéries liées à la vaginose et affecterait négativement les espèces de *Lactobacillus* [66].

L'étude de Brabin et al en 2005 sur des adolescentes [71], n'a pas expliqué le lien entre la vaginose et l'apparition récente d'activité sexuelle, bien que le moment de l'apparition soit critique. Il a été suggéré qu'une femme sexuellement active de 18 ans avec une ménarche tardive peut être plus susceptible à des infections multiples qu'une femme de 15 ans sexuellement active avec une ménarche précoce.

La vaginose bactérienne est rare chez les femmes qui sont vierges. Mitchell et al en 2012 [76], ont donc estimé les effets des débuts sexuels sur la colonisation bactérienne vaginale. Les femmes vierges et âgées de 18 à 22 ans inscrites à une étude sur l'acquisition du papillomavirus humain ont été suivies tous les quatre mois pendant une période allant jusqu'à 2 ans. Les prélèvements vaginaux avant et après le début sexuel ou bien sur deux visites indépendantes ont été testés pour *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners*, *Gardnerella vaginalis* et les espèces associées à la vaginose bactérienne comme *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia spp*, *Sneathia*, BVAB1, BVAB2 et BVAB3 par PCR quantitative. Parmi ces vierges inscrites, 97 avaient des échantillons disponibles à partir d'au moins deux temps, dont 71 femmes devenues sexuellement actives au cours de l'étude et 26 qui sont restées vierges. Chez les femmes devenues sexuellement actives, la colonisation par *Lactobacillus* est restée stable: 65/71 (92%) contre 66/71 (93%) alors que la colonisation par *G. vaginalis* a augmenté 28/71 (39%) contre 40/71 (56%). Parmi les femmes qui n'ont pas initié d'activité sexuelle au cours de l'étude, 2/26 (8%) avaient des espèces associées à la vaginose bactérienne détectées à la première et à la deuxième visite. Chez les femmes qui sont devenues sexuellement actives au cours de l'étude, 15/71 (21%) ont été colonisées avec des espèces associées à la vaginose bactérienne au début, contre 13/71 (18%) après le début d'une activité sexuelle. Dans cette cohorte de femmes sexuellement inexpérimentées, ils ont constaté que la vaginose et la colonisation vaginale avec des espèces bactériennes associées à la vaginose étaient rares et que le microbiote vaginal des femmes qui étaient vierges semblait être stable au cours de l'intervalle de suivi. Les femmes qui sont devenues sexuellement actives au cours de l'étude étaient plus susceptibles d'être colonisées par *G. vaginalis* mais il n'y avait aucune perte de colonisation par des espèces de *Lactobacillus* après l'initiation des rapports sexuels, ni augmentation de la colonisation avec les espèces de bactéries associées à la vaginose. Bien qu'ils aient constaté une augmentation de la proportion de femmes colonisées par *G. vaginalis* parmi celles qui sont devenues sexuellement actives, ce microbe étant largement répandu chez les femmes avec et sans vaginose, et selon les résultats de cette analyse, *G. vaginalis* est considéré comme un organisme commensal. Ainsi ils ont conclu que parmi les femmes qui étaient vierges, la colonisation vaginale avec des bactéries associées à la vaginose bactérienne est rare et ne change pas après les débuts sexuels. Il est intéressant de noter que, dans leurs données, les femmes qui restaient vierges avaient un microbiote très stable, tandis que celles qui sont devenues sexuellement actives ont commencé à montrer une certaine variabilité dans la composition bactérienne mais pas autant que chez les femmes âgées. Cela suggère que l'activité sexuelle, ainsi que les menstruations, peuvent jouer un rôle dans la perturbation ou la modification de l'environnement microbien vaginal, mais ce mécanisme n'est pas encore clair [76].

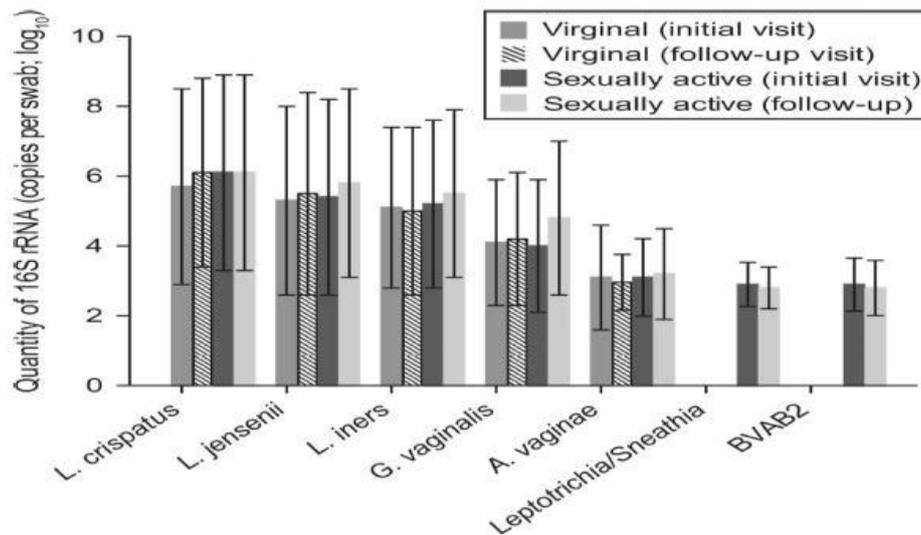


Figure 23: Quantité de bactéries mesurées par PCR aux visites initiales et de suivi chez les femmes qui sont demeurées vierges tout au long de l'étude et celles qui sont devenues sexuellement actives [76]

Ainsi les adolescentes exposées à des infections génitales à des âges gynécologiques plus jeunes sont très sensibles. L'exposition à de multiples infections est une conséquence du comportement sexuel à risque et est caractéristique des adolescentes. Les associations entre les infections multiples, l'âge gynécologique et les séquelles à long terme doivent faire l'objet d'études longitudinales. De nos jours, l'âge au premier rapport sexuel a diminué, ce qui augmente potentiellement la proportion d'adolescentes exposés avant la maturité [71]. Les stratégies pour prévenir la colonisation des organismes associés à la vaginose au cours du premier rapport sexuel précoce sont nécessaires pour empêcher l'acquisition d'infections sexuellement transmissibles, y compris le VIH en début de vie [66].

## 6. Les actes sexuels non coïtaux

Chez les femmes hétérosexuelles, les comportements sexuels non coïtaux, y compris le sexe oral/anal réceptif et le contact digito-génital non pénétrant ont également été identifiés pour conférer un risque accru d'acquisition de la vaginose. Une étude de cohorte prospective comprenant 256 patientes hétérosexuelles fréquentant une clinique de médecine génito-urinaire a constaté une différence significative dans le taux de vaginose chez les femmes ayant déclaré des rapports oraux réceptifs au cours des quatre semaines (41/111 soit 37%) comparativement aux femmes qui n'ont pas connu de cunnilingus au cours des quatre dernières semaines (14/145 soit 10%). Une autre étude a également découvert qu'une microflore instable définie par le nombre d'épisodes de microflore vaginale passant d'un microbiote dominé par *Lactobacillus* à un profil de type vaginose bactérienne était significativement associée à des épisodes plus fréquents de sexe oral réceptif. Il est intéressant de noter qu'une observation similaire a été faite à plusieurs reprises en ce qui concerne le cunnilingus et l'infection vaginale à *Candida*. Dans une étude portant sur 44 femmes qui s'auto-déclarent vierges, dont 27 ont fourni des renseignements détaillés sur les pratiques sexuelles par questionnaire auto-administré, des échantillons auto-recueillis ont été testés pour *G. vaginalis* et *A. vaginae* par PCR spécifiques à une espèce. De façon surprenante, on a constaté que le transport de *G. vaginalis* chez ces femmes virginales était très fortement associé au sexe oral et au contact digito-génital non pénétrant. De même, une étude a récemment documenté une association entre des femmes de 17 à 21 ans qui ont des pratiques sexuelles non coïtales (sexe oral et contact digito-génital non

pénétrant) et l'apparition de la vaginose. Le sexe anal réceptif non protégé pendant et avant les rapports sexuels vaginaux ont également été associés à la vaginose dans plusieurs études [70].

## **7. Utilisation du préservatif**

Les préservatifs peuvent prévenir la transmission d'infections sexuellement transmissibles en fournissant une barrière mécanique contre les agents pathogènes. Cependant, les analyses transversales ont donné des résultats mitigés concernant l'efficacité des préservatifs pour la réduction des infections bactériennes sexuellement transmissibles. Des études antérieures ont été contradictoires en montrant une relation entre l'utilisation du préservatif et la vaginose bactérienne. Plusieurs études transversales ont montré que l'utilisation du préservatif (et en particulier l'utilisation systématique du préservatif) était une mesure de protection [74, 33, 45, 64]. Cependant, d'autres études n'ont montré aucune preuve que l'utilisation du préservatif protège contre la vaginose bactérienne [44, 80].

### **a) Moyens de prévention et de récurrences de la vaginose**

En ce qui concerne l'utilisation du préservatif comme moyen de prévention de la vaginose, les études transversales ont donné des résultats contradictoires. Les études longitudinales et les études de cohortes d'autre part, sont plus en harmonie avec l'effet bénéfique de l'utilisation du préservatif vis-à-vis de l'acquisition de la vaginose, bien que l'effet global observé ait tendance à être plutôt limité avec un risque relatif moyen de réduction associée à l'utilisation du préservatif estimée à seulement 20% dans une méta-analyse [70]. En effet, dans une étude de 2000 [33], l'utilisation du préservatif semble réduire le risque de vaginose. De même, une autre étude de 2008 sur les femmes africaines HIV1 séronégatives [45], met en évidence l'importance des rapports sexuels non protégés en tant que facteur de risque de vaginose quel que soit le nombre ou le type (nouveau ou rapport régulier) de partenaires sexuels. Cela contraste avec l'épidémiologie des pathogènes traditionnels sexuellement transmissibles comme la gonorrhée et la chlamydie, pour laquelle les nouveaux partenaires sexuels jouent un rôle particulièrement important dans la transmission [45]. Klebanoff et al en 2010 [64], ont constaté que les rapports de risque ajustés pour l'apparition de la vaginose en association avec un partenaire sexuel afro-américain étaient de 0,7 pour les femmes utilisant toujours des préservatifs, de 2,4 lorsqu'elles utilisaient parfois des préservatifs et de 2,7 lorsqu'elles n'ont jamais utilisé de préservatifs. Ainsi, la fréquence de la vaginose était moins importante lorsqu'une femme utilisait systématiquement des préservatifs par rapport aux fois où cette même femme ne les utilisait pas systématiquement. De plus, il a été prouvé que l'isolement de *Gardnerella vaginalis* de l'urètre a été réduit chez les hommes qui utilisaient constamment des préservatifs. Dans une étude, ils ont suivi une cohorte de 17 264 femmes en Ouganda rurale pendant environ 4 ans à des intervalles de 10 mois. Le risque de vaginose bactérienne parmi les utilisateurs constants de préservatifs par rapport aux non-utilisateurs au cours de la dernière année n'a été que légèrement réduit. De même, une petite étude qui a suivi une cohorte de 182 femmes recrutées dans une clinique de MST pendant 2 ans, a constaté que les méthodes de contraception barrière diminuaient légèrement le risque d'acquisition de la vaginose bactérienne. Une autre étude a suivi une cohorte de 948 travailleuses du sexe au Kenya pendant une moyenne de 421 jours et a constaté une légère diminution du risque de vaginose bactérienne. Une autre a constaté que le fait d'utiliser toujours des préservatifs était quelque peu protecteur contre le développement de la vaginose bactérienne, mais seulement chez les partenaires occasionnels [95].

Deux études récentes ont porté sur la récurrence. Hutchinson et al ont trouvé un très fort effet protecteur général de l'utilisation systématique du préservatif sur la survenue de la récurrence de la vaginose dans une étude de suivi de trois ans. En effet, chez les femmes étudiées à haut risque de maladies sexuellement transmissibles [95], l'utilisation régulière du préservatif (10 rencontres sexuelles sur 10) a été associée à une diminution de la fréquence de la vaginose bactérienne. Lorsqu'ils ont exclu les femmes ayant une flore intermédiaire, l'utilisation systématique du préservatif protégeait encore davantage contre la vaginose bactérienne. L'utilisation régulière du préservatif était également protectrice contre la présence de bactéries pigmentées en noir anaérobies à Gram négatif (*Porphyromonas, Prevotella*). Les résultats étaient similaires lorsque les analyses ont été répétées pour ne tenir compte que des résultats chez les femmes sans vaginose bactérienne au départ, ce qui suggère un effet protecteur contre l'acquisition de la vaginose bactérienne. Les femmes qui utilisaient constamment un préservatif présentaient un risque réduit de 45% de vaginose bactérienne (par rapport à la microflore normale/intermédiaire) comparativement aux femmes qui n'utilisaient pas de préservatifs. L'utilisation régulière du préservatif a réduit le risque de récurrence et l'incidence de la vaginose bactérienne chez cette grande cohorte de femmes à haut risque d'infections sexuellement transmissibles. L'association a été plus forte lors de l'évaluation des cas représentant un changement de la microflore normale à la vaginose bactérienne, ce qui suggère un effet protecteur contre l'acquisition de la vaginose bactérienne. De plus, leurs résultats ont été les plus forts lorsque les préservatifs ont été utilisés le plus régulièrement, ce qui a été observé dans des études antérieures sur l'efficacité du préservatif.

Au contraire, dans une étude de 2009 [93], ils ont constaté que l'utilisation systématique du préservatif dans une étude de suivi de 6 mois était une protection contre l'incidence de la vaginose, mais pas contre sa récurrence. En effet, l'utilisation systématique du préservatif a été associée à une réduction de la prévalence de la vaginose à 6 mois chez les femmes qui étaient vaginose négative au départ, mais n'avait aucun effet chez les femmes qui étaient vaginose-positive au départ. Par conséquent, les données probantes sur l'utilisation systématique du préservatif comme moyen de protection de la vaginose, dans l'ensemble, semblent suggérer un effet plutôt modéré dans la prévention de cette maladie.

Les facteurs comportementaux associés à la guérison de la vaginose dans une étude comprenaient l'abstinence et/ou l'utilisation systématique du préservatif et l'abstention de douches. Les femmes qui s'abstenaient de pratiquer des activités sexuelles ou qui utilisaient constamment des préservatifs étaient 50% plus susceptibles de guérir ou d'améliorer la vaginose par rapport aux femmes ayant eu des rapports sexuels non protégés. Cela est conforme aux données d'autres études. Dans une étude prospective de l'incidence de la vaginose, l'utilisation de préservatifs avec des partenaires occasionnels était une protection contre l'acquisition de la vaginose. Une étude des options thérapeutiques pour la vaginose a montré que la rechute entre la première et la deuxième visite de suivi était significativement associée à un comportement de rapports sexuels non protégés. Une étude australienne a révélé que les femmes atteintes de vaginose étaient significativement moins susceptibles que le groupe témoin d'avoir utilisé constamment des préservatifs. Une autre étude a révélé que l'exposition sexuelle à un partenaire régulier était significativement associée à la récurrence de la vaginose. Ces études suggèrent que la vaginose peut être transmise sexuellement et que la ré-exposition à l'agent causal est associée à une rechute [98].

## **b) Mécanismes de protection**

Haukkamaa et al suggèrent que la barrière de contraception avec un préservatif empêche le passage de la flore vaginale anaérobie et maintient une flore dominée par des lactobacilles. Dans une étude de 2001 [96], Eschenbach et al ont constaté que dans le groupe des préservatifs, les lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> semblaient supprimer la colonisation d'*E. coli*, tandis que dans le groupe sans préservatif, les lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'étaient pas associés à une colonisation réduite d'*E. coli*. Ainsi, les lactobacilles produisant de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> semblent diminuer la colonisation vaginale d'*E. coli* chez les femmes. Une étude de 2010 confirme ces résultats car ils ont constaté également que l'acte sexuel sans l'utilisation du préservatif n'a eu aucun effet sur les *Lactobacillus*, mais a augmenté le niveau d'*E. coli* et les bacilles Gram négatif [24]. Ces résultats suggèrent également que les rapports sexuels sans préservatif introduisent un facteur masculin non présent avec l'utilisation du préservatif qui réduit l'effet suppressif de la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sur *E. coli* dans le vagin [96].

Dans une étude de 2009 sur la présence ou non de *G. vaginalis* chez des partenaires masculins [77], aucun des 11 participants qui ont déclaré avoir utilisé un préservatif à la dernière rencontre sexuelle, n'était positif pour *G. vaginalis*. Contrairement à 12/36 (33%) de ceux qui n'ont pas utilisé de préservatif à la dernière rencontre sexuelle. Aucun des 5 participants qui ont déclaré avoir toujours utilisé un préservatif au cours des trois mois a été positif pour *G. vaginalis*. En comparaison, 12/42 (29%) de ceux qui n'ont pas toujours utilisé de préservatifs au cours des 3 derniers mois étaient positifs pour *G. vaginalis*. L'urètre, le sillon coronal et le liquide séminal de partenaires masculins de femmes avec et sans vaginose ont été cultivés. Ils ont constaté que 17% des partenaires masculins de femmes atteintes de vaginose ont été infectés contre 2% des partenaires de femmes sans vaginose. De plus, dans les échantillons prélevés chez les hommes dans les 20 heures suivant le rapport sexuel non protégé avec des femmes ayant la vaginose puis 2 semaines plus tard après un rapport protégé, *G. vaginalis* a été isolé seulement à partir de l'échantillon prélevé après les rapports non protégés [77].

## **c) Problèmes d'évaluation de l'utilisation des préservatifs**

Il existe un certain nombre de problèmes inhérents à l'évaluation de l'utilisation du préservatif qui peuvent systématiquement réduire la protection conférée par les préservatifs dans les études d'observation. Notamment la mesure très variable de l'utilisation du préservatif dans les études, l'utilisation incorrecte, les ruptures de préservatifs, la sur-reconnaissance fréquente de l'utilisation du préservatif et la fusion du préservatif avec le diaphragme dans certaines études, sont largement rapportées [67]. En effet, l'une des difficultés liées à l'utilisation autodéclarée du préservatif est qu'elle peut être inexacte et suspecte. Le contact vulvo-pénien non protégé et la pénétration partielle se produisent généralement pendant les préliminaires. Les couples peuvent utiliser un préservatif uniquement à proximité de l'éjaculation et déclarer cela comme étant protégé à 100% pendant les relations sexuelles, bien qu'ils aient eu un contact capable de transmettre un agent infectieux [73]. Dans une étude, les résultats des tests de l'antigène prostatique ont été comparés à l'utilisation autodéclarée du préservatif au cours des dernières 48 heures aux visites trimestrielles de suivi. Ainsi, chez les femmes positives pour le liquide séminal lors de la première visite de suivi, 42% ont indiqué avoir pratiqué du sexe protégé ou pas de sexe pendant la période de détection. Les résultats confirment la validité discutable de l'utilisation autodéclarée de préservatifs. Le dosage du biomarqueur PSA est un

outil de surveillance important dans la recherche sur les infections sexuellement transmissibles, y compris les essais de prévention [101].

En raison de la grande variabilité dans la conception de l'étude parmi les études, les différentes évaluations de la vaginose bactérienne (score de Nugent (coloration de Gram) vs critères d'Amsel) et de l'utilisation du préservatif, il existe une difficulté à mesurer avec précision l'efficacité du préservatif. L'étude de Hutchinson et al de 2007 [95] est la première à évaluer l'association entre l'utilisation du préservatif et la vaginose bactérienne à l'aide d'une étude cas-croisé. Bien que l'étude ait eu des limites semblables en ce qui concerne l'exactitude de l'évaluation du préservatif, la conception cas-croisement a limité le biais global en tenant compte de tous les facteurs de confusion indépendants du temps. Il est possible que la confusion résiduelle d'autres facteurs dépendant du temps associés à un mode de vie généralement sain puisse avoir contribué à l'effet protecteur observé dans les études. De plus, l'utilisation de préservatifs semble associée à un comportement plus risqué en général (c'est-à-dire des partenaires sexuels multiples et/ou de nouveaux partenaires sexuels). Cette association a été observée dans beaucoup d'études sur l'utilisation du préservatif, et ne pas tenir compte de ces facteurs lors de l'évaluation entraîne probablement une sous-estimation de l'effet protecteur plutôt qu'une surestimation.

## **8. Le portage de *G. vaginalis* chez l'homme**

Plusieurs études ont isolé les organismes associés à la vaginose dont *G. vaginalis* de l'appareil génital masculin [44, 70, 77]. Bien qu'il y ait peu d'études qui ont examiné les organismes associés à la vaginose bactérienne et leurs séquelles cliniques chez les hommes, ces organismes ont été isolés à partir de l'urètre, du prépuce, et du sillon coronal. *G. vaginalis* a été déclarée en tant que cause de balanoposthite (inflammation du gland et du prépuce), et la vaginose bactérienne était plus fréquente chez les femmes ayant des partenaires masculins atteints d'urétrite non spécifique, et l'urétrite non spécifique comme plus fréquent chez les hommes ayant comme partenaires des femmes atteintes de vaginose [44]. Les données épidémiologiques indiquent le transport concomitant de *G. vaginalis* chez les femmes atteintes de vaginose et de leurs partenaires masculins. Gardner et Dukes en 1955 ont isolé *G. vaginalis* de l'urètre chez 45 des 47 partenaires masculins de femmes atteintes de vaginose et plus tard, Pfeifer et al en 1978 ont détecté *G. vaginalis* dans l'urètre de 27 des 34 partenaires des patientes vaginose positive. Après la démonstration de la transmissibilité de *G. vaginalis* isolée de la culture pure, la reconnaissance du transport masculin et la concordance de *G. vaginalis* entre couples, Piot et al en 1984 ont fourni d'autres preuves de transmission sexuelle en obtenant des cultures vaginales et urétrales de 12 femmes avec la vaginose et de leurs 12 conjoints mâles dans les 24 heures. Les biotypes de *G. vaginalis* isolés des deux partenaires étaient les mêmes pour 11 des couples, fortement suggestifs pour la transmission sexuelle de *G. vaginalis* [70]. De plus, bien qu'il existe peu d'études sur le biofilm de la vaginose chez les hommes, ce biofilm a été détecté dans l'urine et le sperme mâle, et plus communément trouvé chez les partenaires masculins des femmes ayant la vaginose plutôt que chez les témoins en bonne santé [46].

### **a) Observations qui soutiennent la transmission hétérosexuelle de l'homme à la femme**

Les deux plus grandes études de cohorte sur le transport masculin de *G. vaginalis* menées jusqu'à présent, impliquant toutes deux des hommes consultant dans une

clinique de maladies sexuellement transmissibles, ont documenté un portage urétral masculin de *G. vaginalis* à un taux de 11,4% au Royaume-Uni et de 4,5% en Suède. En fait, le portage masculin de *G. vaginalis* peut même être plus élevé que ce qui est estimé à partir des études susmentionnées, étant donné que l'échantillonnage urétral peut ne pas être l'approche optimale pour le documenter. Kinghorn et al en 1982 ont trouvé un taux significativement plus élevé d'isolement de *G. vaginalis* à partir d'écouvillons prépuçiaux que d'écouvillons urétraux. Swidsinski et al ont fait une observation similaire et ont constaté que les cellules épithéliales desquamées chargées de *G. vaginalis* ne pouvaient être récupérées de manière fiable dans un échantillon d'urine que si le prépuce n'était pas tiré en arrière pendant la miction. De cette façon, il a été démontré que parmi 100 hommes admis dans un département de médecine interne, *Gardnerella* dispersée est rencontrée chez 4% des hommes, tandis que *Gardnerella* cohésive (associée au biofilm) était présente chez 7% des hommes. En outre, plusieurs études basées sur la culture ont également documenté la présence de *G. vaginalis* dans des échantillons de sperme, pointant éventuellement vers un réservoir séminal ou prostatique. Une étude a démontré que *G. vaginalis* était présente dans le sperme de 38% des 58 hommes fréquentant une clinique d'infertilité [70].

Six essais randomisés contrôlés ont porté sur l'efficacité du traitement d'un partenaire masculin dans le traitement de la vaginose. Cinq des six études n'ont pas documenté les avantages du traitement des partenaires masculins par des antibiotiques. Il a été reconnu que la plupart de ces études souffrent de multiples insuffisances méthodologiques, y compris des tailles d'échantillons faibles et des taux d'abandon élevés. En outre, les régimes antibiotiques appliqués aux partenaires masculins de femmes ayant reçu un diagnostic de vaginose sont pour la plupart des doses uniques ou courtes avec du métronidazole ou du tinidazole, c'est-à-dire des traitements qui ont été documentés comme étant également peu efficaces chez les femmes ayant la vaginose et qui ne sont donc pas recommandés par les centres de contrôle et de prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention : CDC). Dans une seule des six études, un schéma recommandé par les CDC pour les femmes, a été d'administrer aux conjoints des femmes atteintes de vaginose un traitement de 7 jours de clindamycine par voie orale, mais encore une fois sans aucun effet notable. Enfin, ce que l'on veut vraiment savoir, c'est si le traitement masculin peut empêcher la récurrence de la vaginose chez leurs partenaires féminins, en supposant que les femmes pourraient être réinfectées par un réservoir masculin. Cela a été abordé dans deux études avec un suivi de 3 mois, selon lequel un taux de récurrence d'au moins 50% chez les femmes est attendu. Ces deux études n'ont pas documenté les avantages du traitement des partenaires sexuels masculins sur les taux de guérison de 3 mois chez leurs partenaires féminins. On peut conclure que les données suggèrent qu'il n'y a aucun avantage, c'est-à-dire aucune réduction de la survenue de la vaginose chez les femmes, en traitant les partenaires sexuels de femmes atteintes de vaginose avec les schémas médicamenteux testés. On peut en outre reconnaître que, lorsqu'on suppose une voie de transmission mâle à femelle, l'effet réel du traitement masculin sur l'incidence de la vaginose pourrait au mieux être évalué dans une étude dans laquelle des porteurs mâles seraient traités de manière prophylactique. En outre, l'évaluation directe de l'efficacité du traitement antibiotique pour l'éradication de *G. vaginalis* et d'autres micro-organismes associés aux vaginoses bactériennes chez les partenaires mâles serait essentielle, car l'absence d'effet du traitement masculin sur la récurrence de la vaginose chez les partenaires féminins n'exclut pas nécessairement la contamination de l'homme à la femme, puisque le traitement masculin ne peut pas éradiquer le biofilm associé à *G. vaginalis* [70].

## **b) Observations qui soutiennent la transmission hétérosexuelle de la femme à l'homme**

Une des premières observations mettant en doute la voie de transmission sexuelle supposée de l'homme à la femme provient d'une vaste étude de cohorte sur le transport urétral de *G. vaginalis* chez les hommes. Dans cette étude de 1982, Dawson et al ont isolé *G. vaginalis* dans 11,4% des échantillons urétraux de 430 patients consécutifs de sexe masculin fréquentant une clinique pour les maladies sexuellement transmissibles. Il est intéressant de constater que le taux de récupération de *G. vaginalis* urétral était significativement plus élevé chez les hommes hétérosexuels (14,5%) que chez les hommes homosexuels (4,5%). Cette découverte suggère que, d'une manière ou d'une autre, le contact hétérosexuel améliore le portage masculin de *G. vaginalis* comme si la transmission de la femme à l'homme, plutôt que la voie opposée était en jeu. Dix ans plus tard, Holst a mené une expérience élégante qui corrobore cette hypothèse. Holst a d'abord documenté que plusieurs organismes associés à la vaginose, dont *Mobiluncus mulieris*, *M. curtisii* et *G. vaginalis*, pouvaient être isolés à partir des sillons urétraux et/ou coronaire de la verge chez 10 des 44 (22,7%) conjoints mâles de femmes atteintes de vaginose. Cependant, après deux semaines d'utilisation régulière du préservatif pendant les rapports sexuels réguliers, ces espèces liées à la vaginose ont disparu chez tous les hommes, ce qui suggère que le transport transitoire de micro-organismes associés aux vaginoses par les hommes peut en fait résulter des suites d'une contamination de l'homme par la femme pendant les rapports sexuels. Une étude récente de Schwebke et al corrobore cela [77]. Dans cette étude, les auteurs ont étudié le portage masculin de *G. vaginalis* par PCR spécifique à l'espèce dans l'urine, sur un écouvillon urétral et sur un écouvillon obtenu à partir du sillon coronaire de la verge de 47 hommes, dont 23 partenaires de femmes ayant la vaginose et 24 partenaires de femmes sans vaginose. Globalement, *G. vaginalis* a été détecté chez 12 hommes. Les auteurs ont observé que les 11 participants qui ont utilisé un préservatif lors de la dernière rencontre sexuelle étaient tous négatifs pour *G. vaginalis*, alors qu'un homme sur trois (12/36) qui n'a pas utilisé de préservatif lors de la dernière rencontre sexuelle était positif pour *Gardnerella*. En outre, aucun des 5 participants qui ont déclaré avoir toujours utilisé un préservatif pendant les 3 derniers mois avait *G. vaginalis* alors que 12/42 de ceux qui n'ont pas toujours utilisé de préservatifs au cours des 3 derniers mois étaient positifs pour *G. vaginalis*. Ainsi, Schwebke et al ont constaté que le portage de *G. vaginalis* par les hommes est étroitement lié à l'utilisation du préservatif, ce qui suggère donc une voie d'infection de type femelle à mâle, comme l'avait suggérée Holst deux décennies plus tôt.

De plus, une voie de transmission femelle-mâle peut être compatible avec l'observation selon laquelle *G. vaginalis* n'est pas présent chez les garçons prépubères, comme le montre une étude de Wahl et al en 1998 portant sur 99 garçons présentant des cultures négatives pour *G. vaginalis* de l'urètre, du gland, et du rectum. Selon une étude de Kumar et al en 1995, réalisée auprès de 50 adolescents de sexe masculin n'ayant pas encore eu d'activité sexuelle ou étant sexuellement inexpérimentés, *G. vaginalis* a été isolé de l'urètre dans un seul et dans une étude des mêmes auteurs, impliquant 50 jeunes hommes récemment mariés en relations monogames sans antécédents de MST, *G. vaginalis* n'a été isolé chez aucun d'entre eux. De plus, il existe des preuves convaincantes résultant d'études sur les préservatifs, d'études menées chez des hommes hétérosexuels ou homosexuels et d'études menées chez des jeunes hommes monogames, que la transmission de micro-organismes associés à la vaginose peut cependant se produire, mais que la transmission de la femme à l'homme peut être une voie

beaucoup plus commune que la transmission de l'homme à la femme. Ceci donne une toute autre lumière sur les taux de concordance élevés de *G. vaginalis* parmi les couples dont la partenaire féminine a la vaginose, qui a été un argument de longue date pour vouloir démontrer que la vaginose est comme une MST [70].

### c) La circoncision masculine

Si l'on soupçonne que l'espace du prépuce est le réservoir masculin des micro-organismes associés à la vaginose, comme l'ont d'abord suggéré Kinghorn et al. en 1982 et renforcé par les résultats de Swidsinski et al qui ont trouvé plus de *G. vaginalis* dans les mictions des hommes qui ne rétractaient pas le prépuce en arrière du gland, alors la circoncision masculine devrait avoir un effet protecteur sur l'apparition de la vaginose. Cependant, les résultats d'un nombre limité d'études sont à nouveau contradictoires.

Le pyroséquençage du microbiote du sillon coronal et distal de l'urètre chez les jeunes hommes a montré que ces sites sont colonisés par des bactéries associées à la vaginose, et que la composition du microbiote du sillon est influencé par la circoncision et l'activité sexuelle. La circoncision masculine était non seulement associée prospectivement avec une réduction significative des bactéries anaérobies du pénis, mais une analyse secondaire dans un essai sur la circoncision masculine a montré que les épouses des hommes circoncis avaient un risque réduit de vaginose par rapport aux femmes contrôles [46]. Dans une autre étude, les taux élevés de circoncisions peuvent expliquer en partie la faible prévalence de la vaginose dans certaines régions d'Afrique de l'Ouest par rapport au Sud-Est de l'Afrique, mais ils ne peuvent pas expliquer la faible prévalence de la vaginose en Asie, qui a, pour la plupart de la région un taux très faible de circoncisions [52]. Dans une étude rétrospective de cas-témoins américains, aucune différence n'a été observée dans la prévalence de la vaginose chez les femmes avec des partenaires circoncis par rapport à celles avec des partenaires non circoncis. Dans un vaste essai randomisé de 2009, impliquant une importante cohorte de jeunes hommes à Rakai, en Ouganda, la circoncision masculine a été associée à une diminution significative du risque de vaginose à un an de suivi [70].

Le manque de circoncision masculine a été associé à un certain nombre de MST, y compris l'ulcère génital et l'infection au VIH. Il est donc biologiquement plausible que, si la vaginose est transmise par les hommes, le prépuce pourrait faciliter la survie des organismes associés à la vaginose et rendre un homme non circoncis un transmetteur d'infections plus efficace ou plus prolongé. Le statut de la circoncision masculine peut affecter les taux d'infections par la vaginose. Cherpes et al. ont constaté que les partenaires féminins d'hommes non circoncis étaient plus susceptibles d'avoir une vaginose (risque relatif de 1,9), et des données d'observation de Rakai en Ouganda suggèrent de même que la circoncision masculine peut offrir une protection pour les femmes contre la vaginose (risque relatif de 0,9). Une étude de Schwebke et al. ont également constaté que les contacts sexuels masculins des femmes atteintes de vaginose rapportent un nombre significativement plus élevé de partenaires féminins que les partenaires masculins de femmes sans vaginose, ce qui indique que peut-être les hommes qui ont un plus grand nombre de partenaires sont plus susceptibles d'être exposés et éventuellement de transmettre la vaginose [67].

Trois essais randomisés et plusieurs études observationnelles démontrent que la circoncision masculine réduit le risque d'infection par le VIH chez les hommes, et l'OMS a recommandé que la circoncision soit promue pour la prévention du VIH.

Toutefois, les effets de la circoncision masculine sur les IST masculines sont plus équivoques. Dans les études d'observation et deux essais randomisés, la circoncision a été associée à une réduction de l'ulcère génital symptomatique chez les hommes, mais n'a eu aucun effet sur les symptômes de la décharge urétrale ou la dysurie chez les participants masculins. Si la circoncision est largement adoptée pour la prévention du VIH chez les hommes, il peut y avoir des avantages dérivés pour les partenaires féminines si la procédure de circoncision réduit le transport du VIH et des IST chez les hommes ou affecte directement la transmission de l'homme à la femme. Une étude observationnelle a suggéré qu'il pourrait y avoir une réduction du VIH, de la vaginose bactérienne et des infections à *Trichomonas vaginalis* chez des partenaires féminines d'hommes circoncis. Cependant, deux études américaines n'ont pas observé d'association entre la circoncision d'un homme et la vaginose. Dans une autre étude évaluant les effets de la circoncision masculine sur les symptômes génitaux féminins et les infections vaginales, ils ont prouvé que la circoncision masculine peut réduire le risque d'ulcération, de *Trichomonas* et de vaginose chez les partenaires féminines. En effet, la circoncision a réduit de façon significative le risque de progression vers une vaginose chez les femmes ayant une flore normale lors de l'inscription et réduit les risques de vaginose persistante chez les femmes atteintes de vaginose au moment de l'inscription. Cela suggère fortement que la circoncision masculine offre une protection partielle contre la vaginose chez les partenaires féminines. Ils ont émis l'hypothèse que comme l'espace sous le prépuce chez les hommes non circoncis est humide, cela peut améliorer la survie des *Trichomonas* et éventuellement des bactéries anaérobies Gram négatif associées à la vaginose, de sorte que la suppression du prépuce pourrait réduire l'exposition des femmes à ces pathogènes [78].

#### **d) Âge du partenaire sexuel**

Dans une étude de 2014 [36], ils ont constaté que l'âge du mari était un facteur de risque de vaginose. Cela peut être dû au fait que les jeunes hommes acceptent les informations et les connaissances sur la vaginose beaucoup plus facilement et deviennent plus soucieux de la santé reproductive de leurs femmes, afin d'aider leurs femmes à mieux promouvoir la santé reproductive.

#### **e) Race du partenaire sexuel masculin**

Récemment, la race du partenaire sexuel masculin a été associée à la fréquence de la vaginose au cours du premier trimestre de grossesse : chez les femmes blanches, lorsque le partenaire était afro-américain, la prévalence de la vaginose était de 45,7%, contre 20,9% lorsque le partenaire était de race blanche. L'association de la vaginose à une caractéristique de l'homme pourrait fournir un soutien pour la transmission sexuelle de la vaginose et suggère également que la différence dans les réseaux sociaux entre les femmes blanches et les femmes afro-américaines pourrait expliquer les fortes différences raciales dans cette condition. En effet, parmi les femmes blanches, Klebanoff et al en 2010 [64] ont constaté que celles qui avaient un partenaire sexuel afro-américain étaient environ deux fois plus susceptibles de développer la vaginose que ceux qui ont déclaré avoir seulement des partenaires masculins blancs. La probabilité d'apparition de la vaginose était semblable chez les femmes afro-américaines (26,6%) et les femmes blanches (24,8%) en présence d'un partenaire sexuel afro-américain. Une seule étude antérieure de Simhan et al en 2008 [65] a traité l'association entre la race de la femme, de son partenaire masculin et la vaginose. Dans cette étude transversale sur les femmes au cours du premier trimestre de grossesse, ils ont constaté que chez les femmes blanches, la vaginose était environ deux fois plus prévalente lorsque le

partenaire sexuel était afro-américain que lorsqu'il était blanc mais que la race du partenaire sexuel n'était pas fortement associée à la vaginose chez les femmes afro-américaines.

Une étude de Schwebke et al en 2009 [77], a voulu déterminer la présence ou l'absence de *G. vaginalis* de l'appareil génito-urinaire des partenaires sexuels masculins de femmes avec et sans vaginose en utilisant la PCR spécifique de *G. vaginalis*. Ainsi, sur un total de 68 hommes inscrits à l'étude, 29 (43%) avaient une partenaire avec vaginose et 39 (57%) avaient une partenaire féminine sans vaginose. La seule différence significative sur le score de Nugent des partenaires féminines était la race du partenaire masculin. En effet, il y avait une proportion significativement plus élevée de sujets noirs qui étaient partenaires de femmes atteintes de vaginose par rapport aux partenaires de femmes n'ayant pas la vaginose. *G. vaginalis* a été détecté chez 12 patients (25%) et les échantillons d'urètre étaient positifs pour 8 d'entre eux (8/12 soit 66,6% des sujets infectés). Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de *G. vaginalis* entre les hommes qui étaient les partenaires de femmes vaginose positive et les hommes qui étaient les partenaires de femmes sans vaginose.

Ainsi, la vaginose bactérienne a été trouvée chez les vierges et le traitement des partenaires de sexe masculin n'a pas abouti à des taux de guérisons améliorés ou un taux réduit de récurrences. Il semble donc que, bien que la vaginose bactérienne soit souvent associée à l'activité sexuelle (nombre de partenaires sexuels, la fréquence des rapports sexuels, l'âge au premier rapport sexuel), cela n'est pas exclusif [33]. Collectivement, les données cliniques et épidémiologiques publiées suggèrent la transmission sexuelle de la vaginose et la susceptibilité de contribuer au développement de la vaginose et des récurrences post-traitement. Ces données fournissent un large soutien sur la nécessité de répéter et de financer suffisamment les essais de traitement du partenaire masculin et pour déterminer si cette stratégie réduit la récurrence et les séquelles associées à la vaginose. Il existe actuellement un essai randomisé sur le traitement du partenaire masculin pour des couples en Amérique du Nord où les hommes sont traités soit par le métronidazole soit par le placebo par voie orale et ces données sont très attendues. Les essais impliquant l'utilisation d'agents locaux en plus des agents oraux sont prévus et peuvent être nécessaires pour éradiquer le portage cutané des bactéries associées à la vaginose de la peau du pénis [46].

## **9. Relation homosexuelle**

Il semble y avoir un ensemble considérable de preuves à l'appui de la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne entre femmes. En effet, il existe plus de données pour appuyer la transmission sexuelle de la vaginose entre les femmes que dans les partenariats hétérosexuels. Déjà en 1955, Gardner et Dukes avaient démontré la transmission de la vaginose bactérienne des femmes infectées à des femmes non infectées grâce au transfert de sécrétions vaginales. Il est possible que l'échange de sécrétions vaginales pendant le contact sexuel et une durée potentiellement plus longue d'infectiosité de la vaginose chez la femme par rapport aux hommes, confèrent un plus haut niveau de risque de vaginose pour les femmes ayant des rapports sexuels avec des femmes [67]. Ils ont également rapporté une haute concordance entre les couples lesbiens et l'insertion de jouets sexuels non lavés. Le rapport d'une partenaire sexuelle féminine confère un risque 2 fois plus élevé d'infection par la vaginose. Dans des études qui ont quantifié les partenaires, il y avait une tendance à l'augmentation du risque de vaginose lorsqu'il y avait un plus grand nombre récent et passé de partenaires sexuelles. Bien que cette découverte

contraste avec l'épidémiologie des IST bactériennes, comme la chlamydie et la gonorrhée, le contact sexuel entre femmes a été associé à la transmission du virus du papillome humain, du virus de l'herpès simplex, de la trichomonase et d'autres IST. En accord avec cela, les études de couples de femmes monogames démontrent une extrême concordance pour la vaginose (73%-95%). En effet, les femmes ayant une orientation lesbienne ou généralement les femmes qui ont des relations sexuelles avec des femmes présentent non seulement des taux très élevés de vaginose (allant de 25 à 52% [46]), mais les couples de lesbiennes monogames présentent également des taux de concordance presque absolus des caractéristiques de la microflore vaginale en termes de présence de lactobacilles en général et de lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène en particulier, ainsi qu'en termes de présence d'organismes associés à la vaginose. Ces observations suggèrent fortement la transmission entre les partenaires de la vaginose entre les deux sexes. Ces observations peuvent indiquer une forte corrélation entre la transmission des partenaires ou la manifestation plus fréquente chez les femmes lesbiennes de certaines pratiques sexuelles améliorant la vaginose. En effet, on a montré que les femmes lesbiennes avaient une faible promiscuité ainsi qu'une faible incidence générale de MST et étaient généralement monogames. Bien que de nombreuses femmes lesbiennes aient des antécédents de contact hétérosexuel, cela n'a pas été un facteur explicatif de la survenue de la vaginose. Parmi les expositions courantes étudiées jusqu'à présent, l'association très forte entre des personnes du même sexe et la vaginose n'est apparemment pas expliquée par des facteurs de confusion comme les douches vaginales, mais dans une certaine mesure par des taux plus élevés de tabagisme. En ce qui concerne les caractéristiques liées au comportement sexuel chez les femmes, une fréquence accrue de l'activité sexuelle ne semble pas associée à la prévalence de la vaginose, alors que plusieurs études ont trouvé une association avec un nombre croissant de partenaires sexuels à vie chez les femmes hétérosexuelles. D'après une analyse très détaillée incluant un certain nombre d'actes sexuels auto-déclarés, Marrazzo et al ont retenu des associations significatives entre le risque de vaginose chez les lesbiennes avec par exemple un manque de nettoyage du jouet sexuel avant l'utilisation, ou un contact génital avec une partenaire féminine. Bien que basée sur une petite série de patients, Tchamouloff et Panja ont également suggéré un lien entre le sexe oral réceptif et la vaginose [70]. Plusieurs études ont fait état de l'incidence accrue de la vaginose chez les femmes ayant des rapports sexuels avec des femmes. McCaffrey et al [74] n'ont pu lier aucune pratique sexuelle spécifique à la vaginose chez les lesbiennes, bien que le cunnilingus réceptif y ait été récemment lié. Une explication possible est qu'il existe de nombreuses similitudes entre les bactéries anaérobies associées à la gingivite et celles associées à la vaginose. Des études détaillées sont nécessaires dans ce groupe de femmes pour délimiter leur penchant à développer la vaginose.

Avec des preuves considérables pour impliquer la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne entre les femmes, il est probable que la pathogenèse de la population hétérosexuelle soit similaire [44]. En effet, les partenariats féminins de même sexe constituent un modèle important pour comprendre la pathogenèse et la transmissibilité de la vaginose, car contrairement à des partenariats hommes-femmes, la vaginose peut être diagnostiquée chez les deux partenaires. Elle est fortement associée à des facteurs de risque sexuels chez les femmes lesbiennes, notamment par l'augmentation du nombre de partenaires féminines, une partenaire ayant la vaginose et le sexe oral réceptif. Les couples féminins dans les relations monogames ont une forte concordance dans les scores de Nugent et partagent les mêmes types de souches de *Lactobacillus*. Dans une récente étude de cohorte

basée sur la communauté de 298 femmes lesbiennes, l'incidence de la vaginose était significativement associée à l'exposition à une nouvelle partenaire et une partenaire ayant les symptômes de la vaginose. En revanche, les couples co-inscrits qui étaient négatifs pour la vaginose à l'inscription avaient un très faible risque d'incidence de vaginose plus de deux ans après, et leurs microbiotes vaginaux sont restés alignés, stables et dans la catégorie Nugent « normal ». Cette étude fournit des preuves convaincantes pour l'échange dynamique d'espèces bactériennes vaginales entre partenaires féminines, et étend la compréhension de l'influence des comportements sexuels sur le microbiote vaginal et le risque de vaginose [46]. Dans une revue de 2015 [35], cinq études ont également examiné l'association entre la vaginose et le fait d'avoir un partenaire de sexe féminin ayant la vaginose en même temps (diagnostiquée par les critères d'Amsel ou le score de Nugent). Toutes ont montré des associations positives avec la prévalence et l'incidence de la vaginose. Les données d'une étude sur les relations homosexuelles fournissent la preuve épidémiologique que le risque de vaginose chez les femmes est directement lié à l'exposition à d'autres partenaires de sexe féminin et à une partenaire ayant la vaginose, ce qui fournit un soutien du concept que la vaginose est susceptible d'être transmise entre les femmes. La vaginose n'a pas été associée à l'âge, l'origine ethnique, les douches vaginales ou l'utilisation des contraceptifs hormonaux chez les femmes ayant des relations avec des femmes mais les taux de ces pratiques chez ses femmes incluses dans les études sont faibles et ont pu limiter la puissance de détection de toute association avec la vaginose dans ces études. Les études des femmes homosexuelles suggèrent également que la vaginose est plus fréquente dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Il est important de considérer que les femmes homosexuelles et/ou bisexuelles, avec et sans partenaires masculins peuvent avoir des risques épidémiologiques de vaginose, non seulement en raison du sexe du partenaire, mais aussi en raison de différences dans les comportements sexuels, l'utilisation des contraceptifs hormonaux, des lubrifiants et de l'utilisation du préservatif.

Les données d'une étude de 2012 [75], montrent que *Megasphaera* de type I peut avoir des facteurs de risque comportementaux distincts. Bien qu'il y avait seulement 12% des participantes avec une partenaire féminine au cours des 12 derniers mois, ces femmes ont démontré une forte association avec la détection de *Megasphaera* de type I. Il est important de noter que la femme homosexuelle a une prévalence de la vaginose plus élevée que les autres femmes et cette forte prévalence a jusqu'à présent été inexplicée. Cela coïncide avec une étude antérieure de Fredricks et al. qui a trouvé que la détection de *Megasphaera* de type I était très sensible à la vaginose chez une population de femmes ayant des rapports sexuels avec des femmes. Dans cette étude, le *Megasphaera* de type I était 91,3% sensible pour la vaginose chez les femmes homosexuelles, mais seulement 72,2% sensible pour la vaginose chez les femmes hétérosexuelles. Il est possible que le *Megasphaera* de type I puisse être une bactérie importante dans le développement de la vaginose chez les femmes homosexuelles et que la femme lesbienne ayant une vaginose diffère dans son profil microbiologique de vaginose par rapport aux autres femmes hétérosexuelles. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour mieux comprendre cette relation, mais une association entre *Megasphaera* de type I et les femmes homosexuelles n'a pas encore été précédemment décrit.

Dans une cohorte de Bradshaw en 2006 [73], les femmes ayant une récurrence de vaginose et une flore vaginale anormale étaient plus susceptibles d'avoir eu des partenaires sexuels avant la récurrence. Bien qu'ils aient essayé de rapporter les

pratiques sexuelles spécifiques entre les femmes et les récurrences de la vaginose, il y avait un nombre insuffisant de femmes pour examiner les pratiques au sein de ce groupe, et il n'y avait aucune différence dans les pratiques signalées comme les douches ou le tabagisme, entre les lesbiennes et les femmes hétérosexuelles. Ce sont les seules données publiées à associer une récurrence de la vaginose après la thérapie avec des partenaires de sexe féminin. Il y a un besoin, pour les essais sur le traitement de la partenaire féminine, d'évaluer l'effet sur la récurrence de la vaginose, mais provisoirement, sur la base de l'ensemble de la littérature publiée, il peut être approprié de faire le test ainsi que le traitement de la partenaire féminine pour les femmes vaginose positive ayant des rapports sexuels avec des femmes [67].

## **C. Médicaments et dispositifs médicaux**

### **1. Antibiotiques**

L'action des antibiotiques varie en fonction de leur spectre. Certains antibiotiques tels que l'érythromycine peuvent tuer préférentiellement les lactobacilles et donc augmenter l'apparition des bactéries associées à la vaginose. D'autres antibiotiques, tels que les tétracyclines, ne modifient typiquement pas le microbiote vaginal [13].

Les antibiotiques peuvent altérer l'écologie vaginale, donc le traitement des femmes asymptomatiques montrant l'absence de *Lactobacillus*, est très discutable. Ainsi, donner des antibiotiques, en se basant uniquement sur les résultats microscopiques, peut induire une perturbation de la microflore endogène et déclencher la prolifération sélective des micro-organismes qui étaient inhibés et peut donc être préjudiciable à la santé du vagin [24].

### **2. Médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, anticancéreux...)**

Le but d'une ancienne étude [125] était de déterminer la microflore endocervicale présente chez 25 receveurs d'allogreffes rénales recevant des doses thérapeutiques d'azathioprine ou de cyclophosphamide (anticancéreux, immunosuppresseurs) et de prednisone (glucocorticoïdes). La flore aérobie était semblable à celle trouvée dans d'autres populations. Cependant, ces patients immunodéprimés avaient plus d'espèces anaérobies différentes que ce qui était observé dans la plupart des autres populations. Cela s'est traduit par l'isolement plus fréquent de nombreuses espèces de bactéries anaérobies, en particulier les bâtonnets Gram négatif anaérobies, supposant un risque plus élevé de vaginose. Le clinicien doit être conscient de ces différences car elles peuvent être significatives en ce qui concerne la morbidité infectieuse post-opératoire gynécologique ou obstétricale chez les femmes utilisant des médicaments immunosuppresseurs.

La flore cervico-vaginale de 21 femmes atteintes d'un cancer cervical invasif a été déterminée dans une étude [126]. Les cultures ont donné une croissance polymicrobienne avec des organismes anaérobies prédominants. Ils ont observé une diminution de la fréquence d'isolement des lactobacilles aérobies, des *Staphylococcus epidermidis* et des entérocoques, et une fréquence accrue d'isolement des espèces *E. coli* et du genre *Bacteroides*. La composition de la flore vaginale anaérobie chez ces patientes est similaire à celle décrite pour les patients transplantés rénaux immunosupprimés.

### **3. Spermicides**

Les spermicides, composés le plus souvent de nonoxynol-9 (N-9) ou de chlorure de benzalkonium ou de miristelkinium, sont des substances chimiques capables de

détruire les spermatozoïdes. Ils sont placés dans le vagin quelques minutes avant la relation sexuelle et leur efficacité est limitée dans le temps. Ils sont utilisés sous forme de crèmes, de capsules, d'ovules, ou de tampons. Les crèmes et les ovules doivent être introduits dans le vagin avant chaque relation sexuelle. Les tampons sont efficaces pendant 24 heures. Ils peuvent être utilisés seuls mais il est fortement recommandé de les utiliser en association avec une méthode dite « barrière » comme le préservatif, le diaphragme ou la cape cervicale afin d'augmenter l'efficacité de la protection.

Les effets des méthodes contraceptives spécifiques sur la flore vaginale, en particulier celles impliquant l'utilisation des spermicides, ne sont pas clairs. Alors que certaines études ont montré une diminution significative de la prévalence des lactobacilles vaginaux pour les utilisatrices de spermicides ou parmi les utilisatrices du diaphragme spermicide, d'autres n'ont trouvé aucun effet. Les produits contenant du nonoxynol-9 ont été utilisés comme contraceptifs spermicides pendant de nombreuses années, mais des données limitées ont été publiées décrivant les effets à long terme de l'utilisation de nonoxynol-9 sur l'écosystème microbien vaginal.

Une évaluation prospective durant l'année 2000 sur 331 femmes qui initient l'utilisation d'une pilule contraceptive par voie orale, ou une cape cervicale, ou un diaphragme spermicide, ou d'autres méthodes spermicides a été faite pour étudier les effets sur la flore vaginale des méthodes contraceptives couramment utilisées [29]. Les cultures vaginales intra-coïtales ont été effectuées au départ, puis chaque semaine pendant 1 mois. La prévalence d'*E. coli* et les scores de Nugent ont augmenté de manière significative chez les femmes utilisant une cape cervicale ou un diaphragme spermicide mais pas chez les femmes utilisant la pilule. Dans un modèle multivarié, l'utilisation du spermicide la semaine précédente a été associée à un score anormal de Nugent et à la colonisation par *E. coli*, *Enterococcus*, et des bacilles anaérobies Gram négatif. Il y a un risque de colonisation vaginale par *E. coli* 2 fois plus élevé parmi les utilisatrices de spermicides, 3 fois plus élevé chez les utilisatrices de la cape cervicale, et 4 fois plus élevé parmi les utilisatrices du diaphragme-spermicide. Les spermicides sont donc associés à des altérations de la microflore vaginale qui peuvent prédisposer les femmes à des infections génitales telle que la vaginose bactérienne. Une étude précédente avait suggéré que les composés spermicides pouvaient prédisposer les femmes à une colonisation vaginale d'*E. coli* en raison de leurs effets antimicrobiens différents par rapport aux lactobacilles. Ainsi, la plupart des lactobacilles (en particulier les producteurs de  $H_2O_2$ ) sont sensibles au N-9, mais presque tous les *E. coli* sont résistants au N-9. Dans la présente étude [29], ils ont observé une relation inverse entre *E. coli* et la colonisation vaginale de lactobacilles, mais la prévalence globale des femmes avec des lactobacilles et la quantité de lactobacilles présente n'ont été apparemment pas modifiées après l'exposition aux spermicides. Il est possible que l'exposition aux spermicides exerce un effet transitoire significatif, mais seulement sur la prévalence et la concentration des lactobacilles. Ainsi, un spermicide possédant un effet antimicrobien réduisant les lactobacilles de  $10^7$  UFC par gramme de fluide vaginal à  $10^5$  UFC par gramme de liquide vaginal (une réduction de 99%) peut ne pas être détectable 24 heures plus tard en raison de la recroissance des lactobacilles. Cette explication est d'ailleurs soutenue par une étude de Watts et al en 1999 [30], en évaluant les effets de la N-9 en l'absence de relation sexuelle. En effet, la concentration de lactobacilles a diminué de façon significative 4 heures après l'exposition à la N-9, mais est revenue à des niveaux de référence 24 h après l'exposition. Ainsi, la prévalence globale de lactobacilles n'a pas été significativement affectée. Alternativement, parce que les lactobacilles produisant de l' $H_2O_2$  sont plus

sensibles à la N-9, peut-être que l'exposition à la N-9 induit un changement à partir de souches qui produisent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à des souches qui n'en produisent pas. Cependant, un changement de cette nature n'a pas été observé après une exposition unique à N-9. Enfin, les scores de Nugent anormaux induits par l'exposition de spermicides et les variations de la prévalence et de la concentration de bâtonnets anaérobies à Gram négatif qui étaient observés, suggèrent que les spermicides affectent la flore anaérobie du vagin. Ces effets pourraient également être importants dans la prédisposition à la colonisation d'*E. coli* et dans les infections urinaires.

Une autre étude longitudinale plus récente [89] a été menée pour examiner les effets du N-9 sur l'écologie vaginale, et n'a pas montré d'effets dramatiques sur l'écosystème vaginal. Le facteur de risque le plus important d'être colonisé par un organisme après l'utilisation de spermicide était la colonisation de base, et non l'exposition au nonoxynol-9. Cependant, même après ajustement pour le statut de colonisation au départ et pour la race, une augmentation de l'exposition au N-9 a été associée à : une augmentation statistiquement significative de la colonisation par des bactéries anaérobies Gram négatif, une diminution des lactobacilles producteurs d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et donc un risque augmenté de vaginose bactérienne. En outre, le véhicule lui-même, c'est à dire le gel, le film ou l'ovule, n'était généralement pas associé à des modifications de l'écologie vaginale et était indépendant de la dose de N-9. Il s'agissait plutôt de l'exposition moyenne au N-9, qui reflète le nombre d'actes sexuels avec le spermicide, ainsi que la dose de chaque application utilisée qui augmentait le risque de troubles de la flore vaginale. Les changements dans la prévalence des pathogènes vaginaux après l'utilisation du N-9 étaient minimes pour chacune des différentes formulations de N-9. Ainsi, lorsque la concentration en N-9 et le nombre d'utilisations du produit sont pris en compte, le N-9 a eu des effets dose-dépendants sur la prévalence accrue de bactéries anaérobies Gram négatif, la diminution des lactobacilles producteurs d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et donc sur l'augmentation de la prévalence de la vaginose bactérienne.

Plusieurs anciennes études in vitro, ont montré que le N-9 était toxique pour les lactobacilles, en particulier pour les souches qui produisent de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Un essai croisé randomisé, en double aveugle, contre placebo, a étudié la sécurité et la toxicité de 2 semaines d'application vaginale quotidienne d'un gel avec N-9, en examinant l'effet de l'utilisation du N-9 sur les lactobacilles vaginaux et la vaginose bactérienne [90]. In vivo, la N-9 a favorisé une colonisation soutenue par des lactobacilles producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> chez les femmes déjà colonisées. En outre, l'utilisation de N-9 pendant 2 semaines a réduit la probabilité de vaginose bactérienne. En revanche, l'utilisation de N-9 par les femmes initialement colonisées uniquement par des lactobacilles non producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a entraîné une perte de lactobacilles vaginaux. Ces données suggèrent que l'utilisation quotidienne de N-9 n'affecte pas les lactobacilles producteurs d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais qu'une telle utilisation peut favoriser la perte de souches non productrices d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Une étude de Jones et al [91], a montré que les organismes associés à la vaginose peuvent être sensibles aux composés spermicides in vitro et que les concentrations incorporées dans ces contraceptifs (habituellement entre 3% et 8%) sont bien supérieures aux concentrations inhibitrices minimales trouvées pour *G. vaginalis*, *Mobiluncus* et *Bacteroides*. En effet, *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides bivius* et *Bacteroides disiens* ont tous été sensibles aux cinq spermicides testés (le N-9, le Nonoxynol-11 (N-11), le chlorure de Benzalkonium, le dodécylsulfosuccinate de sodium et l' $\alpha$  (p-méthyl) W-hydroxypoly (Oxyéthylène) - (Menfegol)), avec des concentrations inhibitrices minimales situées entre moins de 19 et 5000 mg/L. Ces

résultats in vitro suggèrent que l'utilisation de spermicides pourrait exercer un effet antimicrobien significatif contre la vaginose in vivo. Ainsi, une contraception barrière qui a précédemment démontré une réduction de l'incidence de la vaginose, administrée conjointement avec un spermicide, pourrait être efficace en prophylaxie dans la prévention de la maladie.

Dans une étude de McGroarty et al [92], environ 68,2% des isolats ont été inhibés par des concentrations inférieures ou égales à 1% (poids/volume) de N-9 (bactéricide pour 73,3% des isolats, bactériostatique pour 26,7%). Les 31,8% restants pouvaient croître à toutes les concentrations jusqu'à 25% (poids/volume) de N-9. Tous les lactobacilles qui étaient sensibles au N-9 produisaient du peroxyde d'hydrogène tandis que seulement 3 des 21 souches résistantes étaient des producteurs de peroxyde d'hydrogène. Une corrélation significative a été observée entre la production de peroxyde d'hydrogène et la sensibilité au N-9. Il est suggéré que la flore vaginale des utilisatrices de spermicide pourrait être épuisée en lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène, ce qui pourrait augmenter la sensibilité aux infections urogénitales telles que la vaginose.

En conclusion, les méthodes barrière de contraception, telles que la cape cervicale et le diaphragme spermicide, modifient clairement l'écosystème vaginal. Les femmes qui développent des syndromes cliniques associés à une flore vaginale altérée peuvent choisir de les éviter en favorisant une contraception orale, qui semble avoir des effets minimes sur l'écologie microbienne vaginale [29].

#### **4. Lubrifiants vaginaux**

Le seul facteur significatif de variation associé à la vaginose dans une étude croisée de Brotman et al, en 2008 [79] était l'utilisation de lubrifiants vaginaux. L'utilisation de lubrifiant vaginal fait référence à l'application qui s'est produite dans les trois jours précédant la collecte du frottis vaginal. Peu d'études ont examiné l'association entre la vaginose et l'utilisation de lubrifiants vaginaux. Deux grandes études transversales, l'une chez les femmes à Londres et l'autre chez les femmes en Suède, n'ont trouvé aucune association entre l'utilisation du lubrifiant vaginal et la vaginose. Cependant, une étude transversale des femmes kényanes VIH-1-séronégatives a rapporté que la lubrification intravaginale avec de la vaseline a été associée à une augmentation des probabilités de vaginose [79].

#### **5. DIU non hormonal**

La relation entre la vaginose et l'utilisation du dispositif intra utérin (DIU) n'est pas encore très claire. De nombreuses études ont montré une augmentation du risque de vaginose parmi les utilisatrices du DIU [33, 36, 40, 54] alors que d'autres études n'ont trouvé aucune augmentation du risque [34]. Certains chercheurs ont montré une association entre l'utilisation du DIU au cuivre et la présence d'agents microbiens. Une étude comparative entre les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés et le DIU a constaté une plus grande présence de la vaginose bactérienne chez les utilisatrices du DIU de plus de 24 mois. D'autres chercheurs ont confirmé les résultats de cette étude, montrant que parmi les utilisatrices du DIU, l'infection vaginale la plus répandue était la vaginose [54].

Une étude [33] a montré une association positive significative entre la vaginose et l'utilisation du DIU. L'étude a également montré une augmentation significative de la vaginose chez les utilisatrices de DIU, avant et après ajustements. Le risque accru pour la vaginose bactérienne chez les utilisatrices de DIU confirme les observations d'Amsel et al. dans une étude de prévalence chez les étudiantes. Avonts et al. ont

suggéré que la queue du stérilet présente dans l'endocol ou dans le vagin, peut favoriser la croissance des bactéries anaérobies vaginales dont *G. vaginalis* qui jouent probablement un rôle dans la pathogenèse de la vaginose. Le DIU pourrait prédisposer à la maladie inflammatoire pelvienne (PID) en facilitant l'ascension de micro-organismes vaginaux et cervicaux tels que la flore vaginale anaérobie plus virulente associée à la vaginose bactérienne. Les infections inflammatoires pelviennes se produisent plus souvent pendant le premier mois après l'insertion d'un DIU, en particulier le DIU au cuivre. Dans la plupart des études, après le premier mois d'utilisation, le taux d'infection des voies génitales supérieures est similaire aux femmes utilisant d'autres contraception ou pas de contraception, à l'exception de l'infection par *Actinomyces israelii*, ce qui peut se produire plus souvent après l'utilisation à long terme du DIU au cuivre, mais pas du DIU hormonal au levonorgestrel (SIU-LNG). La vaginose bactérienne se trouve le plus souvent chez les utilisatrices du DIU au cuivre, surtout après 4 ans d'utilisation, mais pas chez les utilisatrices du SIU-LNG. De plus, une surcroissance vaginale d'*E. coli* et de la flore bactérienne intermédiaire (score de Nugent compris entre 4 et 6) était plus fréquente chez les utilisatrices de DIU au cuivre que chez les utilisatrices de la pilule contraceptive ou les femmes non utilisatrices de contraceptifs, ce qui suggère que le DIU au cuivre déstabilise la microflore vaginale plus facilement. Comme la confirmation de ces tendances est d'une importance majeure dans la gestion des femmes avec une sensibilité accrue aux infections vaginales récurrentes, des études prospectives avec de meilleures techniques de diagnostic sont indiquées de toute urgence. D'après une étude de Donders et al de 2011 [40], l'association entre l'utilisation du DIU et la vaginose peut être également médiée par des saignements vaginaux irréguliers. Les explications possibles pour une association entre l'utilisation du DIU et l'acquisition de la vaginose comprennent une augmentation des bactéries anaérobies vaginales telles que *G. vaginalis* en raison de la présence d'une chaîne (queue du DIU) dans l'endocol ou le vagin ou d'un corps étranger dans l'utérus, ou une augmentation du volume et de la durée du flux menstruel chez les utilisatrices du DIU au cuivre. Dans une étude de 2012 [34], les femmes qui ont déclaré des saignements irréguliers au cours de la période de l'étude étaient deux fois plus susceptibles d'acquérir la vaginose. Après stratification par des saignements irréguliers, ils ont constaté qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de vaginose chez les utilisatrices de DIU par rapport aux utilisatrices du contraceptif oral, de l'anneau ou du patch, en l'absence de saignements irréguliers. Cependant, les contraceptifs hormonaux ont un effet protecteur contre la vaginose, ce qui peut avoir surestimé l'effet de l'utilisation des DIU sur l'incidence de la vaginose.

Considérant les dommages causés par l'utilisation des DIU, les femmes qui les utilisent devraient accorder plus d'attention à leurs symptômes de l'appareil reproducteur [36].

## **6. Antiseptiques**

Pendant plusieurs décennies, l'antisepsie a été appliquée pour gérer certaines infections vaginales. En effet, les antiseptiques ont une activité antibactérienne contre un large spectre de bactéries, agissant de façon non spécifique en perturbant leur membrane cellulaire. Une grande panoplie d'antiseptiques a été utilisée pour traiter la vaginose, y compris le chlorure de dequalinium, l'iodure de povidone, le peroxyde d'hydrogène, le polyhexaméthylène, la chlorhexidine, le chlorhydrate d'octénidine/phénoxyéthanol, le nifuratel et le chlorhydrate de benzylamine. Cependant, une récente revue a remarqué que la plupart des études portant sur l'utilisation d'antiseptiques pour le traitement de la vaginose sont en quelque sorte

méthodologiquement faibles car ces études de suivi ont été très limitées et leur composition en exipients et leur sécurité ont été peu étudiées. Néanmoins, le potentiel des antiseptiques contre les biofilms de la vaginose a récemment été mis en évidence lorsque Swidsinski et ses collègues ont rapporté des taux de guérison initiale élevés lors de l'utilisation d'octénidine. Cependant, l'efficacité du traitement prolongé et répété a été plus faible que prévu et la résistance bactérienne est apparue dans un sous-ensemble considérable de femmes [41].

L'octénidine qui a une activité antimicrobienne, a prouvé son efficacité contre les biofilms, ainsi que sur les plaies et les infections d'implants orthopédiques. Dans une étude, 24 patientes présentant une récurrence ont été traitées 7 jours par de l'octénidine en spray intravaginal, et si le traitement échouait ou si la vaginose réapparaissait dans les 6 mois, les patientes étaient retraitées pendant 28 jours, suivi d'une application une fois par semaine pendant 2 mois. Alors que les taux de guérison précoce semblaient prometteurs après 7 jours d'octénidine topique (87,5%), le taux de récurrence au bout de 6 mois était élevé (66,6%). Le traitement répété pendant 28 jours a conduit à un taux de guérison de 75% mais une résistance bactérienne à l'octénidine a eu lieu dans un sous-ensemble de femmes. Ainsi, dans l'ensemble, tandis que les taux de guérison initiale semblaient prometteurs, l'efficacité du traitement prolongé et répété, contribuait à l'émergence de la résistance bactérienne chez une proportion importante de femmes [46].

## 7. Ovule

Dans une étude de Schwebke et ses collègues sur 60 femmes [99], l'utilisation de médicaments vaginaux était une des deux variables journalières associées à des changements de flore entre les échantillons vaginaux. Les femmes qui ont auto-déclaré l'utilisation de la médication vaginale la veille de l'échantillonnage étaient 4,1 fois plus susceptibles de connaître un changement dans leur score de Nugent le lendemain. Parmi ces 7 femmes, 5 se sont auto-traitées pour les infections à levures (antifongiques), 1 femme s'est auto-traitée avec le métronidazole gel (antibiotique) et la femme restante a remarqué une odeur et s'est auto-traitée avec un médicament inconnu.

## 8. Radiothérapie

Le rayonnement ionisant est utilisé comme option thérapeutique dans le traitement de certaines lésions néoplasiques situées, entre autres, dans la région pelvienne. Les doses thérapeutiques de rayonnement utilisées conduisent souvent à des effets indésirables se manifestant principalement sous la forme d'infections de l'appareil génital chez les patientes ou de diarrhée. Les données disponibles dans la littérature indiquent des troubles dans l'écosystème microbien causés par les rayonnements ionisants, ce qui conduit aux problèmes mentionnés ci-dessus. Dans l'étude de 2016 [115], Gosiewski et ses collègues ont évalué l'influence des rayonnements ionisants sur 52 souches sélectionnées de bactéries, telles que *Lactobacillus crispatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. amylovorus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. Paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* et *L. gasseri*. Ils ont conclu que les doses thérapeutiques de rayonnement n'affectaient pas significativement les *Lactobacillus*, par conséquent, les troubles décrits dans la composition de la flore bactérienne chez les patients irradiés peuvent être le résultat de changements dans l'environnement hôte des bactéries commensales. Une autre étude plus ancienne de Gordon et al [116] sur des cultures endocervicales et vaginales hebdomadaires chez des patientes soumises à une irradiation pelvienne externe pour une tumeur gynécologique confirme ses résultats. Les aérobies Gram positif représentaient 52 à

56% des isolats, les aérobies Gram négatif représentaient 15 à 16% et les anaérobies représentaient 29 à 32% de tous les isolats avant le traitement. Aucun changement significatif n'est survenu pendant ou après l'irradiation du groupe. Cependant, individuellement chez les patients, plus de 50% des organismes trouvés sur la culture initiale ne sont plus présents à la fin de la thérapie externe.

Dans une étude bactériologique et clinique prospective [118], la flore bactérienne vaginale de 35 patientes atteintes d'un carcinome endométrial ayant subi une chirurgie 4 à 6 semaines plus tôt, a été étudiée avant et après irradiation vaginale intracavitaire avec 10 Gray à 0,75 cm (Iridium-192). Des prélèvements bactériologiques ont été effectués avant et après l'insertion du tube applicateur. Des milieux de transport anaérobies ont été utilisés et des cultures aérobies et anaérobies ont été réalisées. Le nombre moyen d'espèces aérobies par patient a augmenté légèrement, les espèces anaérobies sont restées constantes. En outre, la fréquence d'isolement de la plupart des espèces aérobies et de toutes les espèces anaérobies n'a pas été statistiquement modifiée après l'irradiation. *Staphylococcus epidermidis* a diminué de 51,4% à 22,8% significativement, les micrococciens ont augmenté de 0% à 11,4% et les bactéries formant des spores aérobies de 0% à 34,3%. Parmi les anaérobies, ils ont isolé *Peptostreptococcus* avant et après l'irradiation intracavitaire dans 11 à 14% des prélèvements et des espèces du genre *Bacteroides* dans 11 à 20%. Leurs résultats bactériologiques suggèrent que l'irradiation intracavitaire aux doses thérapeutiquement habituelles n'a pas d'effet stérilisant sur la flore vaginale. Cette flore joue un rôle important dans l'infection suite à la radiothérapie gynécologique.

Dans une autre étude encore plus ancienne [117], la flore bactérienne cervico-vaginale de 57 patientes atteintes d'un carcinome invasif du col de l'utérus était identique à celles rapportées dans des études portant sur différents groupes de population, à l'exception d'une fréquence plus faible de bactéries anaérobies. Le rayonnement a supprimé de manière significative les bactéries aérobies et anaérobies. Après 4 000 rads (soit 40 Gray) d'irradiation externe, 47,4% des cultures cervicales étaient bactériologiquement stériles.

## **9. Interventions chirurgicales**

Dans une étude ancienne [119], des cultures vaginales pré-opératoires ont été prélevées sur 93 femmes qui ont ensuite subi une hystérectomie abdominale totale et ont reçu un traitement de 5 jours de céphalosporines prophylactiques ou un traitement placebo. Des cultures post-opératoires de l'apex vaginal ont été prises sur 86 de ces femmes 5 jours après la chirurgie, c'est-à-dire 1 jour après la cessation du médicament de l'étude. Des comparaisons de la flore pré-opératoire et post-opératoire ont été réalisées dans le groupe du médicament actif et dans le groupe placebo. Ainsi, des altérations post-opératoires de la flore bactérienne se sont produites, que la patiente ait ou non reçu des antibiotiques prophylactiques.

Le taux d'infections, après une interruption volontaire de grossesse (IVG) chirurgicale, basé sur des critères cliniques et biologiques, est estimé entre 0,1 à 2,5 % au premier trimestre et de 0,8 à 1,6 % au second trimestre. Les principaux agents associés aux infections génitales hautes dans les suites d'une IVG sont les bactéries vaginales anaérobies endogènes caractérisant la vaginose bactérienne, les infections sexuellement transmissibles comme *Chlamydiae trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* ainsi que les germes exogènes. La prévalence de la vaginose bactérienne est de 29,3% chez les femmes subissant une IVG par voie chirurgicale au premier trimestre de grossesse [128]. Malgré la faible prévalence des infections post IVG, les

infections pelviennes entraînent une morbidité importante avec une augmentation du risque d'infertilité, de dyspareunie, d'algies chroniques et de fausses couches spontanées. Le bénéfice d'une antibioprophylaxie a été évalué dans des méta-analyses. Malgré l'hétérogénéité de la prévalence des agents infectieux et des modalités de l'antibiothérapie (type, dose, pré ou péri-opératoire), les auteurs retrouvent une réduction de 40 % du risque d'infections génitales dans les suites opératoires d'une IVG dans le groupe utilisant l'antibiothérapie. Les deux classes d'antibiotiques efficaces étaient les imidazolés et les tétracyclines [127].

#### **D. Education**

D'après une étude de 2014 [36] ainsi que d'autres études [61], les femmes ayant un niveau d'éducation plus élevé sont moins susceptibles d'avoir la vaginose. Une raison possible est que, plus le niveau d'éducation d'une femme atteint les connaissances connexes, plus elle obtiendra des scores élevés de connaissances sur les infections sévères de l'appareil reproducteur, et plus elle aura de possibilités de prévenir la vaginose. En outre, les femmes ayant un niveau d'éducation plus élevé sont plus susceptibles de voir un médecin après avoir souffert de symptômes d'infections sévères de l'appareil reproducteur.

De plus, il a été prouvé que des facteurs non sexuels associés à l'acquisition de la vaginose (comme une mauvaise nutrition, la douche vaginale ou le stress) sont plus fréquents chez les femmes moins instruites. La diminution de l'apparition de ces facteurs de risque non sexuels chez les femmes plus instruites pourrait augmenter le risque apparent des facteurs de risque sexuels parmi les femmes instruites [64].

Par conséquent, une campagne d'éducation et un programme d'informations bien conçu à propos de la vaginose sont nécessaires pour les femmes ayant un niveau d'éducation moindre [36].

#### **E. Niveau socio-économique**

Il a été constaté que les femmes de faible statut socio-économique qui sont jeunes et célibataires sont plus susceptibles de développer une vaginose pendant leur grossesse [37], et que le fait d'avoir un faible revenu était significatif d'une prévalence accrue de vaginose chez les Afro-Américaines, mais pas chez les femmes blanches d'Amérique. En effet, en raison de la grande disparité raciale de la vaginose, et du fait que la race et le statut socio-économique ont tendance à être fortement corrélés, il existe un intérêt significatif à savoir si un faible statut socio-économique est également associé à la vaginose et si celui-ci peut expliquer au moins partiellement la disparité observée. Des études menées au Royaume-Uni et au Kenya par Bukusi et al en 2006 ainsi que par Morris et al en 2001, ont permis d'observer des associations entre le faible statut socio-économique et la survenue de la vaginose. En revanche, une étude de grande envergure aux États-Unis par Meis et ses collègues en 2000 (étude de prévision du pré-terme) n'a trouvé aucune relation de ce type chez les femmes afro-américaines ou les femmes blanches, à l'exception d'un effet modeste chez les femmes qui déclarent ne pas avoir de téléphone fixe. Il y a plusieurs explications possibles pour ces résultats discordants. Plus particulièrement, chaque étude a mesuré le statut socio-économique en utilisant une méthode légèrement différente. De plus, Meis et al. ont stratifié par race (Afro-Américaine et Blanche-Américaine), tandis que les autres études ne l'ont pas fait. Des recherches plus approfondies sont donc nécessaires pour établir de façon définitive comment le statut socio-économique peut influencer le risque de vaginose d'une femme et potentiellement la médiation de la disparité raciale de la vaginose [63].

D'après Paul et ses collègues en 2008 [63], il existe deux voies hypothétiques par lesquelles le statut socio-économique peut être lié au risque de vaginose. Tout d'abord, un faible statut socio-économique est associé à une exposition plus élevée aux facteurs de stress chroniques, ce qui rend les femmes plus vulnérables à la vaginose via une voie neuroendocrine ou immunitaire. Deuxièmement, les femmes ayant un statut socio-économique faible peuvent être plus susceptibles d'être exposées à des infections sexuellement transmissibles en raison de leur propre comportement ou de celui de leurs partenaires, ce qui a été associé à un risque accru de vaginose.

Il reste un débat important sur la meilleure façon de mesurer le statut socio-économique. Le revenu est habituellement la mesure la plus facile à vérifier, mais il est également relativement volatile et peut ne pas refléter les caractéristiques à plus long terme qui ont les effets les plus marquants sur la santé. Plus précisément, le revenu peut être un indicateur moins robuste du statut socio-économique chez les ménages blancs, qui sont plus susceptibles d'avoir d'autres actifs financiers et moins de dettes que les ménages afro-américains [63].

## **F. Alimentation et hygiène de vie**

### **1. Index glycémique, alimentation riche en graisse, en vitamines...**

Plusieurs études ont révélé des associations entre la vaginose et le mauvais état de micronutriments, y compris les vitamines A, C, E, D et la  $\beta$ -carotène [59, 113] ainsi que des apports diététiques faibles en folate, en calcium et en vitamine E [108]. Dans une analyse d'une grande cohorte de 2014 [60], il y a eu une corrélation négative avec les bactéries associées à la vaginose et une plus grande consommation de yaourts.

L'association entre l'apport en macronutriments et la vaginose chez 1520 femmes africaines âgées de 15 à 44 ans a été évaluée. Il y avait un risque accru de vaginose chez les femmes ayant une consommation d'énergie et de graisses totales plus élevée, alors que l'apport accru de folate, de vitamine A et de calcium pouvait diminuer le risque de vaginose sévère en améliorant le fonctionnement immunitaire. De plus, la consommation de graisses saturées était un prédicteur significatif de vaginose sévère [108]. Cependant, les régimes riches en énergie et en matières grasses sont souvent révélateurs d'une mauvaise qualité alimentaire globale. Par conséquent, l'étude de la relation entre les nutriments individuels et la vaginose peut être trompeuse en raison des corrélations élevées entre les nutriments dans les régimes. Les indicateurs qui ont montré leur utilité dans la compréhension de la relation entre le régime alimentaire et les résultats de la vaginose comprennent des mesures évaluant le degré de conformité aux directives alimentaires, les mesures de la densité des nutriments, la concentration de micronutriments consommés par unité d'énergie ou encore des mesures basées sur des réponses physiologiques différentes aux aliments contenant des glucides. Des résultats d'une étude de 2011 par Thoma et ses collègues [107], suggèrent que la composition du régime alimentaire peut contribuer aux déséquilibres de la flore vaginale et être importante pour élucider l'étiologie de la vaginose. En effet, la charge glycémique et la densité nutritionnelle des aliments (le score Naturally Nutrient Rich (NNR)) étaient associées à une plus grande prévalence de la vaginose et la charge glycémique était associée à une augmentation de la persistance et de l'acquisition de la maladie. Ainsi les résultats d'une plus faible probabilité de vaginose parmi celles consommant des régimes plus sains sont cohérents avec d'autres études qui rapportent une

association entre le statut nutritionnel et la vaginose [59,108]. Contrairement à ces études, qui se limitaient à l'évaluation des macronutriments ou micronutriments individuels, cette étude a évalué l'effet de la qualité globale de l'alimentation et des glucides sur la prévalence, la progression et la persistance de la vaginose. Les indices alimentaires ont une utilité dans les études épidémiologiques et dans la démonstration d'un risque réduit de mortalité et de morbidité. À l'exception de la vitamine D, qui peut être obtenue à partir de sources non diététiques (c'est-à-dire l'exposition aux UV-B), les apports en nutriments sont souvent corrélés. Ainsi, les indices alimentaires peuvent être une méthode d'évaluation plus utile, car ils abordent la multicolinéarité des nutriments et constituent une cible utile pour les interventions nutritionnelles qui captent la complexité de l'alimentation humaine. Ces résultats peuvent être importants pour élucider l'étiologie de la vaginose. La source et la quantité de glucides peuvent influencer la réponse glycémique d'un individu à un aliment ou à un repas. L'exposition chronique à des augmentations postprandiales du glucose peut avoir des effets néfastes sur la santé et peut être liée au diabète, aux maladies coronariennes et au cancer. L'exposition continue à l'hyperglycémie postprandiale peut déclencher des lésions oxydatives en réduisant les défenses antioxydantes plasmatiques et en augmentant l'inflammation due à la production de radicaux libres.

Il est plausible que l'exposition chronique à des régimes riches en énergie et à forte densité énergétique puisse affecter la réponse de l'hôte à la colonisation bactérienne et en particulier la pathogenèse de la vaginose par le stress oxydatif et la fonction immunitaire altérée des muqueuses gastro-intestinales et de la reproduction [107]. Il est possible qu'une consommation élevée de matières grasses puisse altérer la microflore vaginale, ce qui peut augmenter le pH vaginal et augmenter le risque de vaginose. Un autre mécanisme plausible pour la relation entre l'apport élevé en graisses et la vaginose peut être lié au rôle de la graisse alimentaire comme un stimulateur/modulateur des fonctions immunologiques de la muqueuse intestinale. Le système immunitaire muqueux, qui fonctionne indépendamment du système immunitaire systémique, est régulé par un tissu lymphoïde associé à l'intestin. Des études ont montré que la quantité et le type de graisses ingérées affectent les sous-ensembles de cellules lymphoïdes, la réponse à la prolifération aux mitogènes et la production de cytokines. Ainsi, il est plausible qu'une forte prise de graisse alimentaire des sujets dans cette étude puisse affecter le système immunitaire de la muqueuse et donc augmenter le risque d'infections bactériennes liées à la vaginose [108]. Les premières études menées chez la souris suggèrent qu'il existe un microbiome de l'intestin, et que les sujets obèses présentent une diversité réduite et une représentation altérée des voies métaboliques dans leur microbiote. Les études suggèrent que les facteurs diététiques, en particulier les régimes riches en graisses, modifient efficacement et très rapidement (en une seule journée) la composition du microbiome de l'intestin [111] et donc du microbiote vaginal sachant que la colonisation bactérienne de l'intestin peut fonctionner comme un réservoir pour le microbiote vaginal.

## **2. Consommation d'alcool**

Dans une étude de Fettweis de 2014 incluant 418 femmes (296 Afro-Américaines et 122 Européennes) [60], les femmes qui avaient consommé de l'alcool au cours de la semaine précédant un des prélèvements vaginaux, avaient une diminution de 11,3% des bactéries associées à la vaginose.

Cependant, dans d'autres études [64, 72, 74, 108], la consommation d'alcool hebdomadaire ou une consommation plus élevée sont associées à une augmentation de la survenue de la vaginose.

### **3. Consommation de tabac**

D'après Ryckman et ses collègues [37], fumer peut modifier ou confondre la relation de stress et la vaginose. En effet, les concentrations basales d'hormones neuroendocrines et la réaction physiologique au stress peuvent être modifiées par l'exposition continue à la nicotine qui est une composante majeure des cigarettes. En outre, la réponse à un stress psychologique est diminuée chez les fumeurs. Dans une étude de Bradshaw et al [44], le tabagisme a été associé à la vaginose bactérienne. Cette constatation a déjà été signalée dans plusieurs études [61]. L'association a démontré qu'elle était dose-dépendante et qu'elle persistait après le contrôle des comportements sexuels à risque et la consommation d'alcool. Dans une autre étude de Klebanoff et al de 2010 [64], le nombre de cigarettes fumées par jour était associé à une augmentation de la survenue de vaginose et il a été démontré que le tabagisme affecte la susceptibilité génétique pour la vaginose [37]. L'étude plus ancienne de Smart et al [74], confirme que le risque de vaginose augmente à mesure que le nombre de cigarettes fumées augmente quotidiennement via un test de tendance significatif pour le tabagisme. En outre, le nombre de cigarettes fumées par jour par les femmes atteintes de vaginose était significativement plus élevé que les témoins. Les mécanismes pathogènes possibles reliant le tabagisme et la vaginose nécessitent une exploration plus poussée. Une explication possible est que la fumée de cigarette contient divers constituants chimiques comme la nicotine, la cotinine et l'époxyde de benzo[a]pyrène diol (BPDE). Ces produits chimiques ont été trouvés dans le mucus cervical des fumeuses et peuvent modifier directement la microflore vaginale ou peuvent agir en appauvrissant les cellules de Langerhans dans l'épithélium cervical conduisant à une immunosuppression locale. Cela peut être responsable du changement de la flore cervicale causant la vaginose. Cependant, le tabagisme est associé à des comportements à risque élevés, et s'il y a une vraie relation de cause à effet entre la vaginose bactérienne et le tabagisme, elle reste encore à établir. D'après Fettweis et ses collègues [60], le tabagisme peut aggraver le risque de vaginose en conjonction avec d'autres facteurs liés au statut socio-économique, plutôt que de l'augmenter directement.

## **IV. COMBINAISONS DES DIFFERENTS FACTEURS ENDOGENES / EXOGENES**

---

### **A. Douche vaginale et début des menstruations**

Dans une étude de 2008 portant sur la cessation de la ménorrhée [84], Brotman et al ont constaté que la cessation des douches vaginales réduisait les probabilités de vaginose bactérienne de 77% chez les femmes qui utilisaient systématiquement les douches vaginales pour l'hygiène menstruelle, ce qui suggère que l'interaction entre les douches et les saignements menstruels peuvent entraîner une perturbation synergique sur la flore vaginale. De même, lorsque des échantillons péri-menstruels ont été exclus du modèle, il y a eu une réduction significative de vaginose chez 56% des femmes pendant la cessation des douches. Des études longitudinales antérieures ont identifié les sept premiers jours du cycle menstruel comme un moment de risque significatif pour la vaginose. L'acidité est considérée comme importante dans le contrôle de la prolifération des bactéries associées à la vaginose et le sang menstruel dans le vagin peut jouer un rôle pour le début de la vaginose en augmentant le pH vaginal. En outre, les changements dans les niveaux

d'œstrogènes pendant le cycle menstruel peuvent influencer la sensibilité à la vaginose. Leur conclusion d'une interaction entre le cycle menstruel et les douches vaginales suggère qu'elles peuvent augmenter le risque de vaginose pendant la période d'instabilité de la flore vaginale [79]. Cette constatation corrobore un rapport de Schwebke et al. d'une étude transversale portant sur 250 adolescentes [80] dont la douche vaginale après la menstruation était associée à un risque quintuplé de vaginose.

### **B. Menstruations et rapports sexuels**

Dans une étude de Brabin et ses collègues [71], le sexe au cours d'une période menstruelle était associé à un risque plus élevé de vaginose.

### **C. Préservatif et comportements à risque**

Hutchinson et al, en 2007 [95], ont prouvé que les femmes qui ont fumé, ou qui avaient déjà été enceintes, ou qui avaient des relations sexuelles pendant les menstruations, ou avaient des rapports sexuels 2 fois ou plus par semaine, et qui pratiquaient la douche vaginale une fois ou plus par mois étaient moins susceptibles d'utiliser régulièrement des préservatifs. Sachant que les préservatifs à l'heure actuelle seraient un facteur de protection contre la vaginose, ces femmes aux comportements ci-dessus seraient plus à risque de vaginose. De plus, ils ont constaté que les femmes qui avaient 2 partenaires sexuels ou plus ou qui avaient un nouveau partenaire sexuel étaient plus susceptibles d'utiliser constamment des préservatifs, donc seraient plus protégées contre la vaginose.

## **V. INFECTIONS SEXUELLEMENTS TRANSMISSIBLES ASSOCIEES A LA VAGINOSE : EXEMPLE DU PAPILLOMA VIRUS HUMAIN**

Dans une étude [36], les femmes ayant d'autres infections sévères de l'appareil reproducteur étaient plus susceptibles d'avoir la vaginose. De nombreuses études ont montré que la vaginose est associée aux maladies inflammatoires pelviennes, aux infections sexuellement transmissibles et au VIH. Elle peut être due au fait que certaines maladies peuvent influencer les autres. Ainsi, les femmes devraient aller voir un médecin rapidement après avoir souffert de symptômes du tractus génital afin de prévenir l'infection secondaire.

### **A. Définition et généralités du papillomavirus humain**

L'infection génitale à papillomavirus humain (HPV) endosse deux aspects diamétralement opposés que sont d'une part la très fréquente maladie sexuellement transmissible (MST), le plus souvent asymptomatique et transitoire s'accompagnant d'une immunité acquise et efficace ; et d'autre part la maladie épithéliale à HPV pouvant faire le lit du cancer. Malgré la diminution de son incidence grâce au dépistage par frottis cervicovaginal, le cancer du col utérin reste une réelle préoccupation pour le clinicien. Si l'HPV n'est pas suffisant à la carcinogenèse du col utérin, il représente néanmoins un facteur nécessaire. En effet, près de 100 % des cancers invasifs sont positifs en ADN de l'HPV. D'autre part, la prévalence du portage en HPV augmente avec le grade des lésions précurseurs ou des dysplasies. Les études épidémiologiques ont montré que l'infection génitale à HPV est très fréquente chez les jeunes femmes en particulier avant 25 ans, mais que cette infection est passagère puisque le délai moyen de la clairance virale est de huit mois. Cette clairance est le résultat de la mise en place d'effecteurs immunitaires efficaces qui assurent la guérison de cette virose, même en cas de lésion intra-épithéliale de bas grade, puisque, dans cette situation, la guérison spontanée est obtenue dans

plus de 80 % des cas dans un délai de deux ans. C'est le caractère persistant de l'infection qui va faire basculer une femme porteuse au niveau génital de ce virus vers le second aspect de l'infection génitale à HPV qu'est la maladie épithéliale avec lésion de haut grade. Le cancer du col est le premier cancer solide viro-induit démontré dans l'espèce humaine et il représente de surcroît une cause évitable de décès féminin [152].

## 1. Caractéristique du virus

Les papillomavirus sont des virus de petite taille, mesurant de 45 à 55 nanomètres de diamètre, non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8 000 paires de bases avec un seul brin codant [152].

On dénombre environ 120 génotypes parmi les papillomavirus humains à tropisme cutané ou muqueux, à bas ou à haut risque oncogène [151].

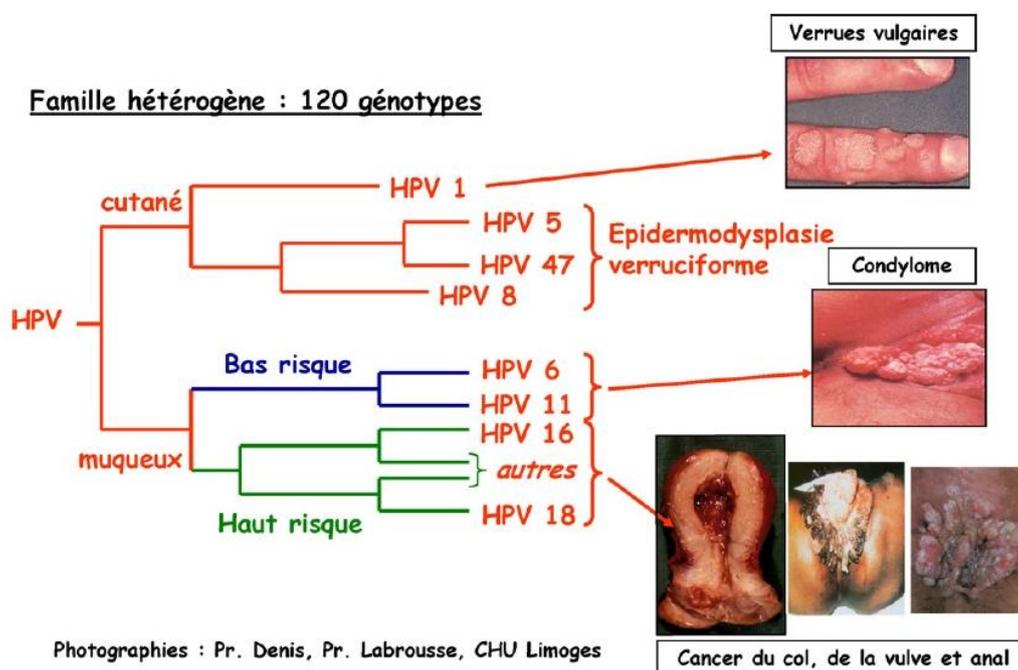


Figure 24: Classification des papilloma virus humains [151]

Deux classes de protéines virales peuvent être distinguées [151]:

- les protéines précoces (early proteins E1-E7) ayant des fonctions :
  - de régulation de la réplication de l'ADN (E1 et E2),
  - de transcription d'ARN messager (E2),
  - de transformation cellulaire (E2, E5, E6, E7).

Les oncoprotéines E6 et E7 jouent un rôle particulièrement important dans l'induction et le maintien de la transformation cellulaire.

- les protéines tardives (late proteins L1 et L2) sont des éléments constitutifs structuraux de la capside virale. Le génome contient, en outre, une région non codante (long control region [LCR]) qui comporte :
  - des signaux de transcription ;
  - et l'origine de la réplication de l'ADN viral.

Le génome, en dehors de sa structure circulaire, tel qu'il est dans les particules virales, peut être retrouvé sous forme linéaire quand il est intégré dans les cellules.

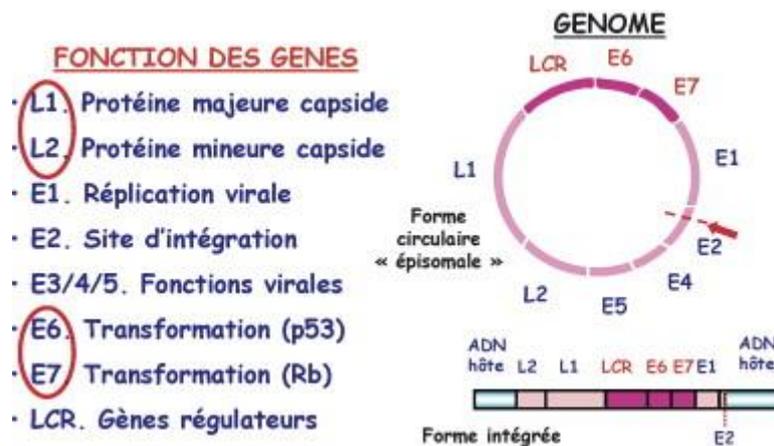


Figure 25: Structure du papilloma virus [151]

## 2. Cycle viral et histoire naturelle du HPV

Les papillomavirus humains pénètrent les épithéliums cutanés ou muqueux à la faveur de microlésions et infectent les cellules basales qui sont le siège du renouvellement permanent de l'épithélium. Après la fixation du virus à des récepteurs cellulaires, il y a internalisation du virus. Puis, l'ADN viral se réplique sous forme épisomale en même temps que le génome cellulaire. Dans les couches basales et intermédiaires, seules les régions précoces (E6, E7) s'expriment et les gènes E1/E4 dans les couches intermédiaires. Ce n'est que dans les couches supérieures des kératinocytes, plus différenciées, que sont exprimées des régions tardives (L1 et L2) avec synthèse de protéines de capsidique et réplication virale précédant la libération de nouveaux virions infectieux. Dans les couches superficielles kératinisées de l'épithélium, il y a assemblage des particules pour donner des particules virales qui seront ensuite libérées au niveau de la lumière ou du mucus superficiel lors de la mort des kératinocytes. Ces virus peuvent alors se propager au niveau du même épithélium ou d'autres épithéliums sains du même individu ou être transmis par contact direct à une autre personne.

La plupart des infections évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit finalement à la guérison spontanée de l'infection, mais dans certains cas, le virus peut rester latent dans les cellules, grâce à son génome persistant soit sous forme extrachromosomique, épisomale, soit sous forme intégrée au génome cellulaire. Cette persistance peut être le fait, soit du type viral soit de l'hôte. L'ADN viral peut persister sous forme épisomale et peut alors soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit persister avec la séquence classique pour les papillomavirus muqueux à haut risque oncogène.

Infection par HPV → Persistance virale épisomale → Lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL) → Lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL) avec intégration du génome viral dans le génome cellulaire → Cancer

Parfois une évolution directe vers les HSIL sans passer par le stade de LSIL a été décrite.

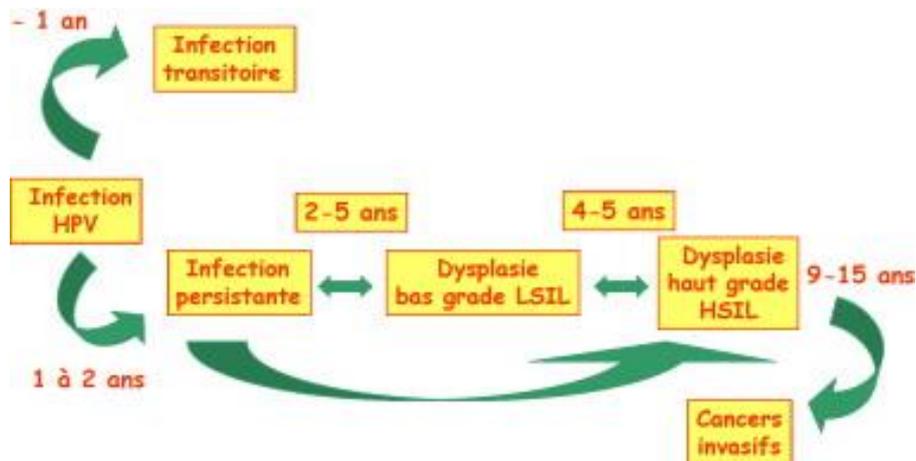


Figure 26: Histoire naturelle de l'infection à HPV [151]

Si la période nécessaire au développement d'une dysplasie sévère nécessite habituellement une ou des dizaines d'années, la période est parfois plus courte d'un à deux ans. La clairance et l'élimination virale sont le mode dominant de l'infection à HPV comme cela ressort du pic des infections génitales qui se situe vers 20–25 ans et de la décroissance ultérieure. La prévalence des infections à HPV génitales à haut risque, montre une courbe d'incidence en fonction de l'âge pour les types à haut risque qui se présente dans certaines populations sous la forme d'une courbe en U, avec un premier pic chez les femmes autour de 25 ans et un second, moins important vers 50 ans. Au contraire, l'incidence des types à bas risque décroît avec l'âge. L'aspect bimodal des infections ou des cancers pourrait ainsi être le résultat de réactivations virales imputables à une baisse de l'immunité concernant tout particulièrement les papillomavirus à haut risque [151].

### 3. Epidémiologie

Pour beaucoup, l'infection anogénitale à HPV est considérée comme l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. La contamination par les HPV à tropisme muqueux se fait dès le début de la vie sexuelle. Il a ainsi été montré que dans les trois ans qui suivent leur premier rapport sexuel, près de 50 % des jeunes filles acquièrent un HPV muqueux cervical. Il s'ensuit un pic d'incidence des verrues génitales avant 25 ans chez les femmes et avant 29 ans chez les hommes. La fréquence la plus élevée d'infection à HPV est observée chez les jeunes femmes. En effet, les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col utérin deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans [152]. L'incidence de la maladie est comprise entre 100 et 200 cas par an pour 100 000 habitants, et la prévalence sur la vie entière est de l'ordre de 4 à 5 %. L'HPV 16 est le génotype le plus fréquemment retrouvé au niveau du col utérin. Dans plus de 50 % des cas après six mois et de 90 % des cas après deux ans, cette infection n'est plus détectable lorsque l'on recherche l'ADN viral. Ceci peut correspondre à une réelle clairance virale, mais aussi à une entrée en latence du virus [153].

Dans le domaine de la pathologie dysplasique et cancéreuse anogénitale, la responsabilité des HPV est non seulement indiscutable, mais quasiment univoque : les HPV à haut risque sont ainsi responsables de près de 100 % des carcinomes du col de l'utérus et de l'anus, 30 à 40 % des cancers de la vulve, de 60 à 70 % des cancers du vagin et d'environ 50 % des cancers de la verge, ainsi que de près de 40 % des cancers de la tête et du cou en Europe (66 % des cancers de l'amygdale) [153].

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est responsable d'environ 250 000 à 300 000 décès et de 500 000 nouveaux cas par an (80% dans les pays en développement) d'après le Centre International de Recherche sur le Cancer. En Europe, près de 65 000 femmes sont touchées, et environ 25 000 nouveaux cas sont recensés chaque année, avec une mortalité de 4,7%. En France, on dénombre chaque année 3000 cas, plus de 1000 décès, et un diagnostic de néoplasie cervicale de haut grade ou de cancer est posé chaque année chez environ 30 000 femmes [154].

#### **4. Diagnostic des lésions dues aux HPV**

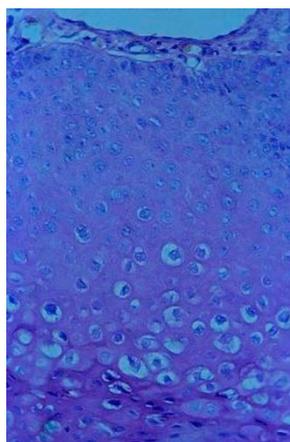
La présentation clinique des lésions cutanées induites par les HPV est généralement typique (verrues vulgaires, verrues plantaires, verrues planes, condylomes anogénitaux,...). Néanmoins, lorsque les diagnostics différentiels se discutent ou pour la recherche fondamentale, des prélèvements à visée diagnostique peuvent être réalisés (biopsie, écouvillon, brossage) [153] :

##### **a) Application d'acide acétique**

Après application au coton-tige d'acide acétique (concentration de 3 à 5 %), qui conduit à un blanchiment des lésions en trois à cinq minutes, les infections infracliniques à HPV peuvent être plus facilement visualisées. Néanmoins, des dermatoses inflammatoires, telles que le psoriasis ou le lichen plan, peuvent réagir de façon similaire. Ce test est davantage adapté au dépistage de lésions infracliniques muqueuses c'est-à-dire aux condylomes (verrues génitales).

##### **b) Analyse histologique**

La diversité des aspects histologiques constatés au cours de l'infection à HPV reflète la variété des présentations cliniques selon le site anatomique infecté. La présence d'une infection cutanée à HPV active, c'est-à-dire avec production de virions, est caractérisée par l'existence de cellules anormales appelées koïlocytes dans la couche granuleuse et épineuse de l'épiderme. Les koïlocytes sont des cellules épithéliales avec effet cytopathogène des HPV sous forme d'une vacuolisation typique périnucléaire.

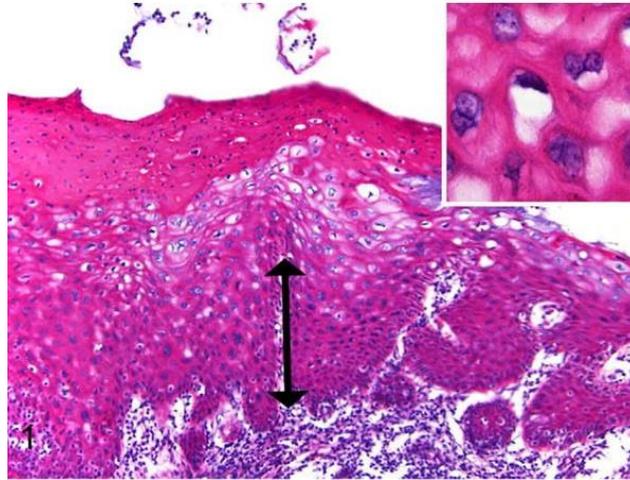


**Figure 27: Aspect histologique des koïlocytes (Grossissement non précisé) [153]**

Les verrues vulgaires sont caractérisées par une papillomatose (ensemble des affections provoquées par les papillomavirus), une acanthose (épaississement de la peau, plus précisément une augmentation de l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi), une hyperkératose (épaississement de la partie la plus superficielle de l'épiderme (couche cornée)) et un allongement des crêtes épidermiques

interpapillaires. Il existe généralement une augmentation de la vascularisation du derme sous-jacent, avec images de thromboses vasculaires.

Les carcinomes épidermoïdes induits par les HPV sont caractérisés par des groupes de kératinocytes malins plutôt regroupés en nid qu'en cellules isolées sous la membrane basale.



**Figure 28: Frottis exocervical de babouin (Grossissement non précisé) [157]**

*Lésion intraépithéliale squameuse évaluée comme une néoplasie intra-épithéliale cervicale modérée (CIN2). Il existe une expansion épithéliale basale (double flèche) affectant un tiers ou deux tiers de la muqueuse. Les koilocytes (cellules épithéliales avec halos périnucléaires et noyaux rétrécis) et les kératinocytes binucléés sont présents (encadré).*

### **c) Sérologie**

L'infection à HPV est généralement limitée à l'épithélium et ne cause pas de virémie. La réponse immunitaire humorale naturelle est donc de faible ampleur et peu protectrice. La sérologie anti-HPV est uniquement utile pour les études épidémiologiques.

### **5. Transmission de l'infection**

La voie sexuelle représente la voie classique de contamination, les infections à HPV étant majoritaires parmi les maladies sexuellement transmissibles (MST). Si le préservatif confère une indéniable protection, non seulement vis-à-vis des lésions cervicales, mais aussi des verrues génitales, celle-ci est incomplète car au cours des rapports sexuels le contact muqueux peut se faire vers ou à partir d'autres zones anatomiques que celles que le préservatif recouvre (base de la verge, pubis). La transmission peut se faire par manuportage direct ou indirect (serviettes de toilette, eau, gants souillés) ou encore, chez la femme, via l'écoulement des sécrétions vaginales de l'avant vers l'arrière du périnée [153].

### **6. Lésions précancéreuses et cancéreuses des muqueuses et de la peau**

Actuellement, le rôle des HPV à haut risque (HPV-HR) dans le développement du carcinome du col de l'utérus est le mieux étayé. L'ADN viral est détecté dans près de 100 % des tumeurs et la persistance d'une infection du col de l'utérus par un HPV-HR constitue le facteur de risque majeur d'évolution vers l'apparition de lésions dysplasiques et ce d'autant plus que le génotype impliqué est HPV 16. Un certain nombre de facteurs favorise cette persistance, parmi lesquels ceux le plus souvent

retrouvés sont les génotypes impliqués (HPV 16), la charge virale, un âge jeune au premier rapport sexuel, le tabagisme et l'infection par le VIH [153].

Les lésions précancéreuses épidermoïdes des épithéliums anogénitaux prennent le nom de néoplasies intraépithéliales et répondent à un acronyme variable selon la localisation : VIN (pour vulvar) quand elles intéressent la vulve, VaIN (pour vagina) le vagin, AIN (pour anal) l'anus et PIN (pour penile) la verge. À cet acronyme est accolé un chiffre romain correspondant au grade de la lésion (de I à III), le niveau le plus élevé correspondant à des anomalies occupant toute l'épaisseur de l'épithélium concerné. Le passage de ces lésions au stade de carcinome invasif ne se signale pas nécessairement cliniquement au début et seul l'examen anatomopathologique le relève. Lorsque l'invasion tissulaire s'intensifie, les lésions s'indurent, s'ulcèrent, et sont le siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques. Toutes ces évolutions laissent au clinicien peu de doute sur leur nature.

L'étendue d'un cancer du col de l'utérus est déterminée par la taille de la tumeur, sa profondeur dans la muqueuse du col, son extension éventuelle aux structures ou aux organes voisins et son extension éventuelle à des organes plus éloignés (métastases). Ces critères permettent de définir quatre stades, numérotés de I à IV [156]:

- Stade I: la tumeur est strictement limitée au col de l'utérus ;
- Stade II: la tumeur s'est étendue localement au-delà du col, à la partie supérieure du vagin ou aux paramètres ;
- Stade III: la tumeur a envahi le vagin dans sa totalité et/ou elle s'est étendue à la paroi du pelvis et/ou elle bloque un uretère ce qui provoque un gonflement du rein, voire l'empêche de fonctionner ;
- Stade IV: la tumeur s'est étendue jusqu'à la vessie ou au rectum ou bien elle s'est propagée au-delà de la cavité du pelvis et a formé des métastases dans des organes éloignés (poumons, foie, péritoine).

## **7. Prévention et traitements des lésions à HPV**

### **a) Prévention**

Actuellement, la prévention de l'infection à HPV et plus particulièrement du cancer du col de l'utérus passe par la prévention des infections sexuellement transmissibles (c'est-à-dire par exemple via les préservatifs, les examens pour le partenaire) et surtout par le frottis cervical de routine chez la femme. La HAS recommande de réaliser un frottis cervico-utérin tous les 3 ans, chez les femmes entre 25 et 65 ans, après deux frottis consécutifs sans anomalie réalisés à un an d'intervalle.

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains a pour objectif de protéger contre les maladies provoquées par ces virus, c'est-à-dire contre les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (col de l'utérus, vulve et vagin), les lésions précancéreuses de l'anus, les verrues génitales, le cancer du col de l'utérus et le cancer de l'anus. Deux vaccins contre les papillomavirus humains sont commercialisés en France :

- un vaccin quadrivalent : le Gardasil® qui protège contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 ;
- un vaccin bivalent : le Cervarix® qui protège contre les HPV de types 16 et 18.

Ces vaccins sont recommandés par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) chez les jeunes filles entre les âges de 11 et 14 ans avec un rattrapage limité jusqu'à 19 ans révolus car cette vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas été encore exposées au risque de l'infection par les HPV. Depuis mars 2014 un schéma à deux doses, espacées de 6 mois, a été retenu pour les jeunes filles de 11 à 13 ans pour Gardasil<sup>®</sup> et de 11 à 14 ans pour Cervarix<sup>®</sup>. Pour tous les autres âges, il est recommandé de faire 3 doses (à 0, 2 et 6 mois pour le vaccin quadrivalent et 0, 1 et 6 mois pour le vaccin bivalent) [155].

La vaccination protège contre 70 % des papillomavirus responsables du cancer du col de l'utérus. C'est pourquoi, même après la vaccination, il est nécessaire d'effectuer régulièrement des frottis de dépistage. La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention. Ces vaccins n'ont aucune efficacité thérapeutique et ne protègent pas les femmes infectées. Des vaccins thérapeutiques qui permettraient de traiter les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus dus aux HPV16 et/ou au HPV18 sont en cours d'essais cliniques [154].

### **b) Traitement des lésions à HPV et du cancer de l'utérus**

Le traitement contre les papillomavirus humains dépend du type de HPV et des lésions associées. Il existe plusieurs méthodes, toutes aussi efficaces [153]:

- Les traitements destructeurs physiques :
  - La cryothérapie : qui compte tenu de sa facilité et de son faible coût est la méthode la plus répandue. L'azote liquide est appliqué à l'aide d'un coton-tige en le maintenant sur la lésion ou est pulvérisé en spray, pendant plusieurs secondes jusqu'à l'obtention d'un blanchiment. Cette procédure conduit à une nécrose tissulaire thermique donnant en général lieu à une bulle, parfois hémorragique, puis à un temps variable de cicatrisation. Parfois efficace en une seule séance, cette technique doit souvent être renouvelée plusieurs fois avant disparition de la verrue : on retraite dès constat de l'échec, c'est-à-dire, selon les sites et l'épaisseur de la lésion, entre une et trois semaines après la séance précédente ;
  - Le curetage chirurgical : qui ne reste d'actualité que pour l'exérèse d'une lésion unique volumineuse ou quelques lésions pédiculées ;
  - La vaporisation au laser CO<sub>2</sub>: qui est une méthode coûteuse pour laquelle la cicatrisation dure de trois à six semaines et qui laisse aussi une cicatrice chez 50 % des malades;
  - L'excision par boucle diathermique ou électrocoagulation : qui est une technique classique et ancienne qui utilise le bistouri électrique. La lésion est enlevée à l'aide d'une petite boucle métallique chauffée par le passage du courant électrique. Elle ne présente quasi plus d'indication pour les lésions cutanées mais elle reste d'emploi courant en localisation proctologique sous couvert d'une anesthésie locale voire, pour les lésions intracanalaires d'une anesthésie générale;

- La conisation : intervention chirurgicale qui consiste à enlever une partie du col de l'utérus. Ce traitement est possible sur des lésions précancéreuses ou lorsque le cancer est confiné au col, chez la femme jeune désirant encore des enfants. Chez la femme plus âgée, l'ablation de l'utérus (hystérectomie totale simple) est réalisée.

➤ Les traitements destructeurs chimiques

- Les kératolytiques : après curetage mécanique du composant exophytique de la lésion au bistouri ou à la curette tranchante, on procède à l'application d'un collodion à base d'acide salicylique (concentration variant de 10 à 60 %) associé ou non à l'acide lactique et à l'acide trichloracétique, pendant 12 semaines de façon quotidienne, sous occlusion, en protégeant les berges saines de la lésion par l'application de vaseline ou d'un vernis neutre incolore. Ce type de traitement peu onéreux peut être associé à d'autres techniques comme la cryothérapie ou la vaporisation laser.
- La podophylline : elle s'utilise en préparation magistrale, habituellement à une concentration variant de 20 à 25 % de podophylline, dont le composé actif est la podophyllotoxine, ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des condylomes. Son efficacité dans le traitement des verrues vulgaires semble réelle mais n'a jamais fait l'objet d'étude contrôlée. Le produit est appliqué par le médecin sur la verrue et impérativement lavé après six heures au maximum. Il faut habituellement répéter les applications une fois par semaine jusqu'à guérison. Ce produit ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

Les traitements des lésions précancéreuses du col de l'utérus ont un fort taux de réussite. La grande majorité des femmes sera entièrement guérie. Mais quelques unes auront besoin d'autres traitements. Lorsque la tumeur est de taille supérieure à 4 centimètres ou lorsqu'elle s'est propagée au-delà du col de l'utérus (sans former de métastase à distance), le traitement de référence repose sur une radiochimiothérapie concomitante. Cependant, ce traitement peut parfois être complété par une chirurgie. La nécessité de la chirurgie et le type de chirurgie à pratiquer sont discutés au cas par cas lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. La radiothérapie peut prendre la forme d'une curiethérapie utérovaginale. Cette technique repose sur la mise en place d'une source radioactive au contact direct de la tumeur, dans la cavité utérine et le vagin. Cette opération est réalisée sous anesthésie générale. La chimiothérapie administrée lors de la radiochimiothérapie concomitante repose le plus souvent sur des médicaments à base de sels de platine comme le cisplatine, associés éventuellement au fluoro-uracile (5FU). Un médicament de chimiothérapie peut être employé seul (monothérapie), mais le plus souvent, il est associé à d'autres médicaments (polythérapie). Les médicaments employés, les doses administrées, ainsi que le rythme des cures varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance au traitement. C'est pourquoi le plan de traitement est déterminé au cas par cas [156].

## **B. Arguments pour / contre l'association entre le HPV et la vaginose**

A l'heure d'aujourd'hui, on ignore pourquoi l'infection à HPV à haut risque est cancéreuse chez certaines femmes alors que chez d'autres femmes, le virus est

éradiqué. Les différences individuelles dans la défense immunologique peuvent être une explication intéressante. La prévention de l'infection par le HPV grâce à la vaccination ou les changements de comportements peuvent réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les jeunes femmes, mais pour les femmes âgées atteintes d'HPV-HR, l'amélioration de leur compétence immunitaire peut être plus importante. La vaginose est une infection vaginale commune et traitable qui provoque des changements majeurs dans l'environnement local, entraînant une dégradation des mécanismes de protection innés contre l'infection et la maladie. De plus, les changements dans le milieu cervico-vaginal résultant de co-infections peuvent affecter la clairance de l'infection par le HPV [136].

Les infections vaginales peuvent affecter la sensibilité et la libération du papillomavirus humain et il a été prouvé qu'une inflammation chronique est liée à la cancérogenèse. L'infection à haut risque du papillomavirus humain (HPV-HR) joue un rôle central dans la carcinogenèse du col utérin. Les études épidémiologiques et moléculaires ont montré que l'infection HPV-HR est le facteur causal dans le lancement progressif de la transformation qui conduit à une néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) et le cancer du col de l'utérus. L'acquisition de la susceptibilité à HPV et la capacité du système immunitaire à nettoyer l'infection par le HPV pourraient être affectées par les infections vaginales, qui perturbent l'écosystème vaginal et ses mécanismes de protection innée contre l'infection et la maladie. Les facteurs qui peuvent jouer un rôle dans cette progression comprennent le tabagisme, l'utilisation des contraceptifs, la nutrition, et les maladies infectieuses telles que le changement dans la flore évoquant la compatibilité avec la vaginose bactérienne. Ce changement est associé à des niveaux élevés de micro-organismes anaérobies et leurs produits qui peuvent endommager l'épithélium vaginal, dégrader la glaire cervicale, et cliver l'immunoglobuline A. Ceci est la cause la plus répandue de pertes vaginales anormales affectant les femmes dans l'âge de la reproduction et il a été associé aux infections sexuellement transmissibles, y compris l'infection par le HPV, le VIH et *Chlamydia trachomatis* [129].

L'ampleur de l'association entre la vaginose et le HPV a varié dans les études épidémiologiques et reste controversée, avec des résultats contradictoires qui vont de la complète absence de toute association [133, 143, 144, 147] à une relation claire et positive [129, 131, 135, 136, 138, 148, 149]. Pour examiner cette littérature controversée de façon plus détaillée, une méta-analyse de la littérature disponible sur l'association entre la vaginose et l'infection par le HPV du col utérin a été menée en 2011 par Gillet et al [130]. Cette méta-analyse avec plus de 6000 femmes a donné lieu à une association positive entre la vaginose et le HPV du col utérin. Il y a également des indications que la vaginose peut jouer un rôle dans le développement de CIN, mais aucune harmonie n'a encore à ce jour été atteinte.

### **1. Arguments pour l'association vaginose-HPV**

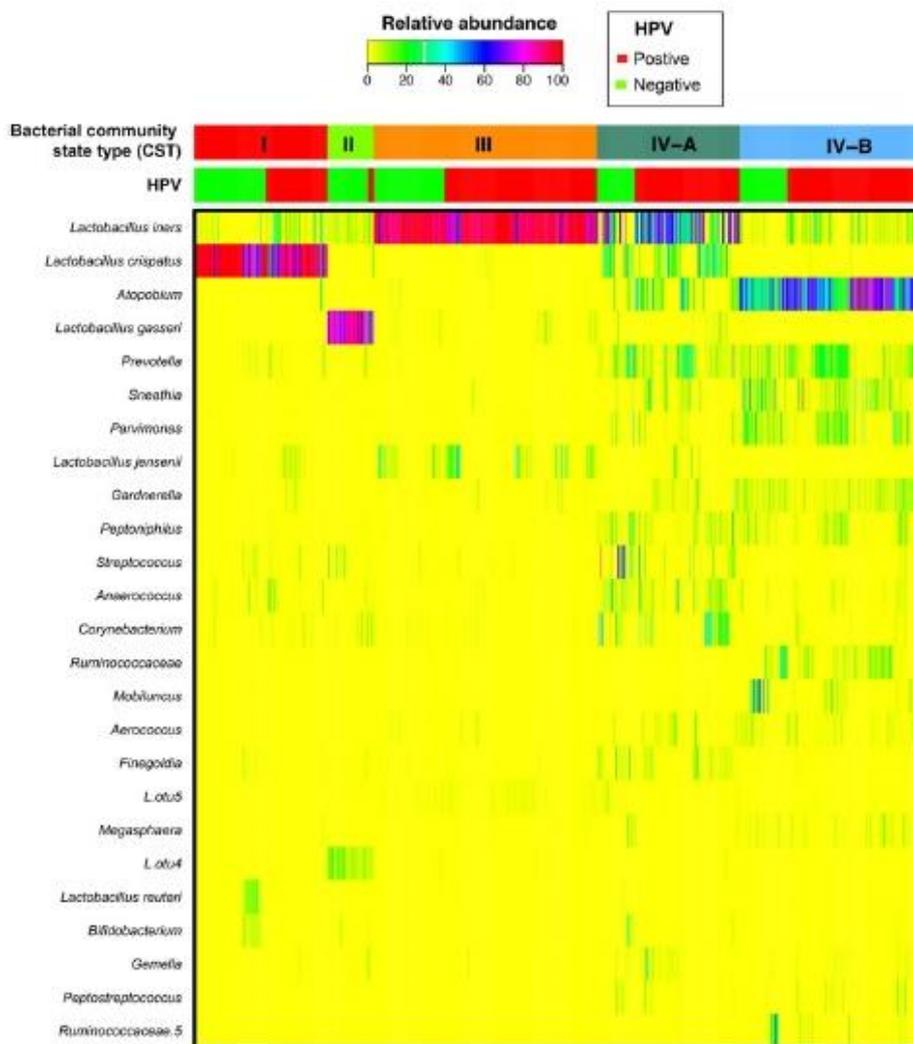
Une étude de 2015 [129], a cherché à évaluer l'association entre la vaginose bactérienne et une réponse inflammatoire avec la sévérité de la néoplasie cervicale chez les femmes infectées par le HPV. Les échantillons ont été examinés selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et ont été classés comme suit: CIN 1, CIN 2, CIN 3, le carcinome à cellules squameuses invasives, et l'adénocarcinome. La vaginose et l'inflammation ont été respectivement trouvées dans 16,7% et 5,5% des frottis cervicaux chez les femmes sans néoplasie et dans 22,9% et 12,5% des frottis cervicaux chez les femmes avec CIN 1. Compte tenu des frottis cervicaux de femmes ayant reçu un diagnostic histologique CIN 2, l'inflammation a été trouvée dans 43,6% et la vaginose dans 46,2% des frottis.

L'inflammation et la vaginose ont été trouvées respectivement dans 64,2% et 32,6% des frottis de femmes avec un diagnostic histologique de CIN 3 et dans 36,4% et 18,2% des cas de carcinome invasif. Cette étude a montré que la vaginose et l'inflammation ont été associées avec CIN 2 ou pire, indépendamment si les femmes étaient infectées par le HPV 16/18 ou autres. Le rapport sur les antécédents au niveau du tractus génital, y compris les infections génitales non spécifiques, les plaies ou les pertes vaginales associées au cancer du col utérin, ont suggéré un lien possible entre deux voies génitales, l'inflammation ou les changements dans la flore bactérienne, cohérente avec la vaginose et le cancer cervicale.

Deux grandes études longitudinales ont montré que la vaginose était significativement associée à l'incidence de la détection cervicale du HPV [131, 135]. Quelques études ont également suggéré une clairance retardée du HPV lorsque la vaginose était prévalente [135, 136]. En effet, dans une étude de 2012 [136], sur les 707 patientes HPV-HR positives, 298 (42,1%) ont manifesté une clairance de HPV-HR. Les 409 patientes restantes présentaient une infection à HPV persistante. Le groupe HPV-HR persistant et le groupe de compensation avaient des taux de vaginose semblables au début de l'étude. À la fin de l'étude, le groupe HPV-HR persistant présentait une prévalence de la vaginose de 11,2% alors que le groupe de compensation avait une prévalence de vaginose significativement inférieure à 5%. Ainsi, à la fin de l'étude, moins de vaginoses étaient diagnostiquées dans le groupe de compensation du HPV et donc plus de femmes avaient une clairance du papillomavirus quand la vaginose n'était pas détectée à la fin de l'étude. Ces observations indiquent que la vaginose peut être propice à la persistance de l'infection par le HPV. Ils ont constaté que les femmes qui étaient initialement exemptes de la vaginose, devenaient positives plus tard, indiquant qu'une infection à HPV persistante prédispose une femme à la vaginose. Dans l'étude de King et al de 2011 [135], ils ont constaté que la vaginose bactérienne, qu'elle soit considérée lors de la visite d'étude précédente ou actuelle, était associée à l'incidence du HPV, alors que le HPV à la visite actuelle mais non antérieure était associé à l'incidence de la vaginose bactérienne. En résumé, la présente étude suggère que la vaginose bactérienne peut prédisposer une femme à l'infection par le HPV et retarder la clairance du HPV, soulignant l'importance de la prévention et le succès du traitement de la vaginose bactérienne.

Une étude récente a utilisé l'analyse microbienne mettant en œuvre le séquençage de l'ARN ribosomique 16S (ARNr 16S) pour évaluer l'association entre la composition de la communauté bactérienne vaginale et la prévalence du HPV dans une étude transversale des femmes coréennes [137]. Les auteurs ont constaté que les participantes qui présentaient un test HPV positif présentaient une proportion plus faible de *Lactobacillus* que les femmes négatives au HPV. En outre, les auteurs ont identifié *Fusobacterium*, y compris *Sneathia* comme des bactéries clés associées à la détection du HPV. Il a déjà été signalé une grande variabilité dans la dynamique temporelle à court terme des communautés bactériennes vaginales et la détection du HPV. Pour mieux comprendre l'influence réciproque possible du microbiote vaginal et de la variabilité du HPV, une étude de 2014 par Brotman et al [134], a cherché à décrire la relation temporelle entre le microbiote vaginal et la détection du papillomavirus humain. Ainsi, ils ont découvert que le microbiote vaginal dominé par *L. gasseri* a été associé à une clairance accrue du HPV. Dans un travail antérieur ces chercheurs ont caractérisé le microbiote vaginal par l'analyse de la séquence du gène ARN 16S regroupés en 6 types d'état communautaire bactérien (CST): 4 dominés par *L. crispatus* (dénommé CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) ou *L. jensenni* (CST V), et 2 qui ne comportaient pas de nombre important de

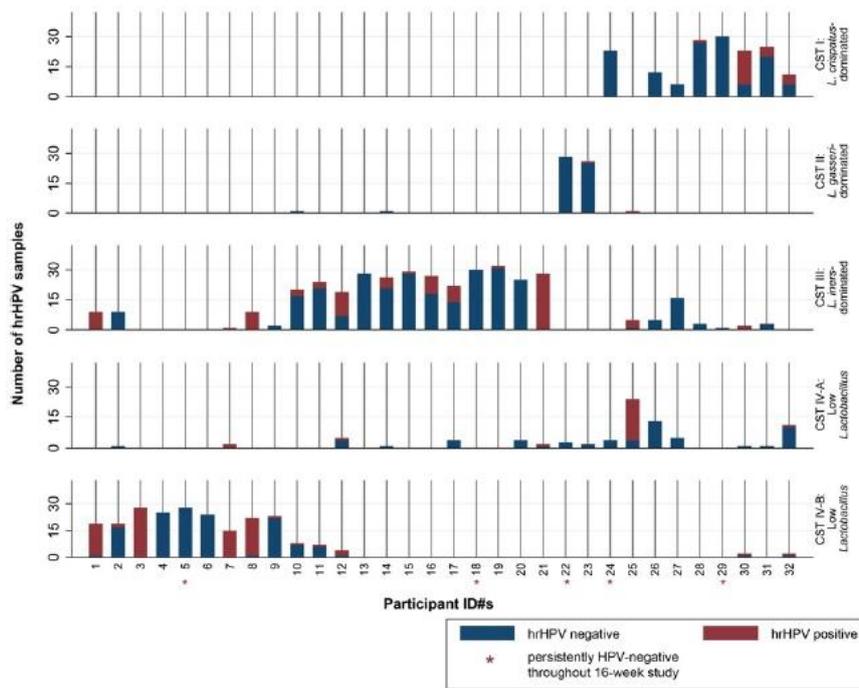
*Lactobacillus* (CST IV-A et IV-B). CST IV-A comprend une variété de bactéries anaérobies (dont *Peptostreptococcus* et *Prevotella*), alors que CST IV-B a abrité des proportions plus élevées des genres *Atopobium*, *Gardnerella* et *Prevotella* entre autres. Il est important de noter que chaque CST représente une communauté de bactéries regroupées en fonction de la diversité et de l'abondance relative de tous les phylotypes bactériens détectés.



**Figure 29: Carte thermique de pourcentage relatif d'abondance de taxons bactériens trouvés dans les échantillons vaginaux de 32 femmes en âge de procréer qui ont contribué aux 930 échantillons dans une étude longitudinale [134]**

Chaque ligne verticale représente 1 échantillon. Le type d'état communautaire bactérien (CST) a été décrit par Gajer et Brotman et al [8], et l'abondance relative est indiquée par la clé. La positivité du HPV est également indiquée sur le haut de la figure.

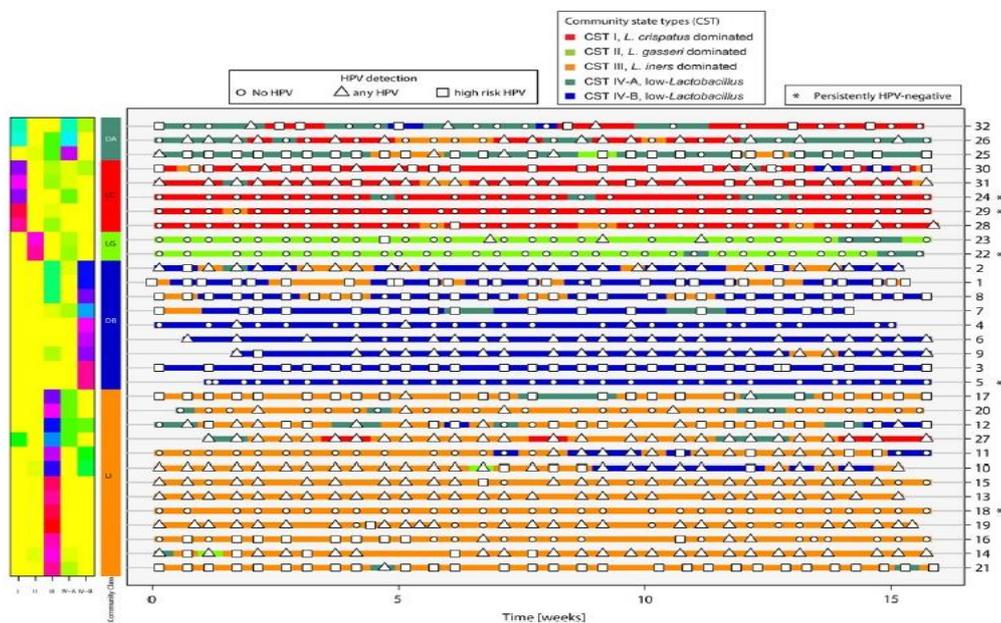
La figure ci-dessus montre les bactéries qui se regroupent avec chaque CST et la proportion d'échantillons positifs pour le HPV dans chaque CST. Les CST qui présentaient la plus grande proportion d'échantillons positifs pour le HPV étaient les groupes à faible *Lactobacillus*, c'est-à-dire CST IV (71%) et CST III dominés par *L. iners* (72%) contre 45% dans CST I dominés par *L. crispatus* et 12% dans CST II dominé par *L. gasseri*.



**Figure 30: Nombres d'échantillons positifs pour HPV-HR par participant et stratifiés par CST [134]**

Au cours de l'étude longitudinale, chaque participant a recueilli jusqu'à 33 échantillons et pourrait avoir des échantillons dans de nombreux CST. Cette figure indique le nombre d'échantillons HPV-HR -positifs et négatifs par chaque CST. Les numéros d'identification étaient en double aveugle et la réaffectation était basée sur le CST dominant observé dans la série d'échantillons de chaque femme. Abréviations: ID # s, numéros d'identification.

Le nombre d'échantillons de HPV à haut risque dans une CST pour chaque femme est montré à la figure ci-dessous et montre également la plus grande proportion d'échantillons positifs au HPV-HR parmi les femmes dans le CST III et le CST IV-B.



**Figure 31: Dynamique des CST vaginales et détection du HPV chez 32 femmes sur plus de 16 semaines [134]**

Les numéros d'identification en double aveugle sont indiqués à droite. Chaque symbole représente 1 échantillon dans la série chronologique. L'absence d'un symbole indique un échantillon de HPV manquant. Le CST dans la série chronologique pour chaque femme est codé par couleur et le statut HPV par symbole selon la clé ci-dessus. Les participants sont regroupés dans une classe communautaire bactérienne qui regroupe des femmes ayant des modèles de communautés bactériennes semblables au cours du temps.

Il a donc été constaté que les femmes ayant un microbiote vaginal dominé par *L. gasseri* (CST II) présentaient un taux de clairance plus rapide du HPV détectable. Les échantillons qui présentaient une faible abondance relative de *Lactobacillus* (CST IV) ou dominés par *L. iners* (CST III) présentaient la plus forte proportion relative d'échantillons positifs pour le HPV, ce qui suggère que ces deux états peuvent représenter un environnement qui augmente le risque d'acquisition et/ou de persistance du HPV. Les données suggèrent également que le CST IV-A peut également être associé à un risque accru de passage à un état positif pour le HPV. Le CST II (dominé par *L. gasseri*) a été associé au taux de rémission du HPV le plus rapide et le CST IV-B a été associé au taux de rémission le plus lent comparé au CST I [134].

Dans une étude cherchant à évaluer l'association entre le microbiote vaginal (*Candida*, *Trichomonas vaginalis* et la vaginose bactérienne) et l'infection par le HPV-HR chez les travailleuses du sexe espagnoles visitant un centre d'information et de prévention des IST à Vigo, en Espagne, entre janvier 2010 et décembre 2011 [138], il a été constaté que le HPV-HR était associé de manière significative à la vaginose avec des résultats positifs pour les types apparentés à HPV16 (c'est-à-dire HPV 31, 33, 35 et 52). De plus, les résultats ont montré que *G. vaginalis* était l'agent bactérien le plus fréquent chez les femmes infectées par le HPV : 23,6% contre 17,4% pour le groupe témoin.

Une étude [150] a cherché à identifier le microbiote cervical chez 1096 femmes coréennes recrutées de 2006 à 2014, âgées de 18 à 65 ans, et à évaluer l'association entre le microbiote cervical et le CIN et à déterminer l'effet combiné du microbiote et du papillomavirus humain sur le risque de CIN. Cette étude a montré qu'une composition microbienne cervicale caractérisée par une prédominance de *A. vaginae*, *G. vaginalis* et *L. iners* avec une pénurie concomitante de *L. crispatus* est associée à un risque plus élevé de CIN. La prédominance d'*A. vaginae* a été un facteur majeur de ce risque. En effet, alors qu'une forte abondance de *L. crispatus* a été détectée dans le groupe à faible risque, *L. iners* était abondante dans le groupe à risque moyen, ce qui montre que cette population indique une sensibilité à la CIN. *Lactobacillus iners* a été signalée pour devenir une partie prédominante de la communauté microbienne lorsque le microbiote vaginal transite entre une flore anormale et normale. De plus, une interaction synergique entre ce modèle microbien et l'infection par le HPV-HR a fortement augmenté le risque. Les résultats ont démontré une interaction entre la flore bactérienne et les infections de type HPV-HR, et une possible association entre cette interaction et la néoplasie cervicale clinique. L'effet synergique qui augmente le risque de CIN noté entre une prédominance de bactéries liées à la vaginose et une infection concomitante à HPV pourrait être causé par une réponse robuste des mêmes régulateurs immunitaires.

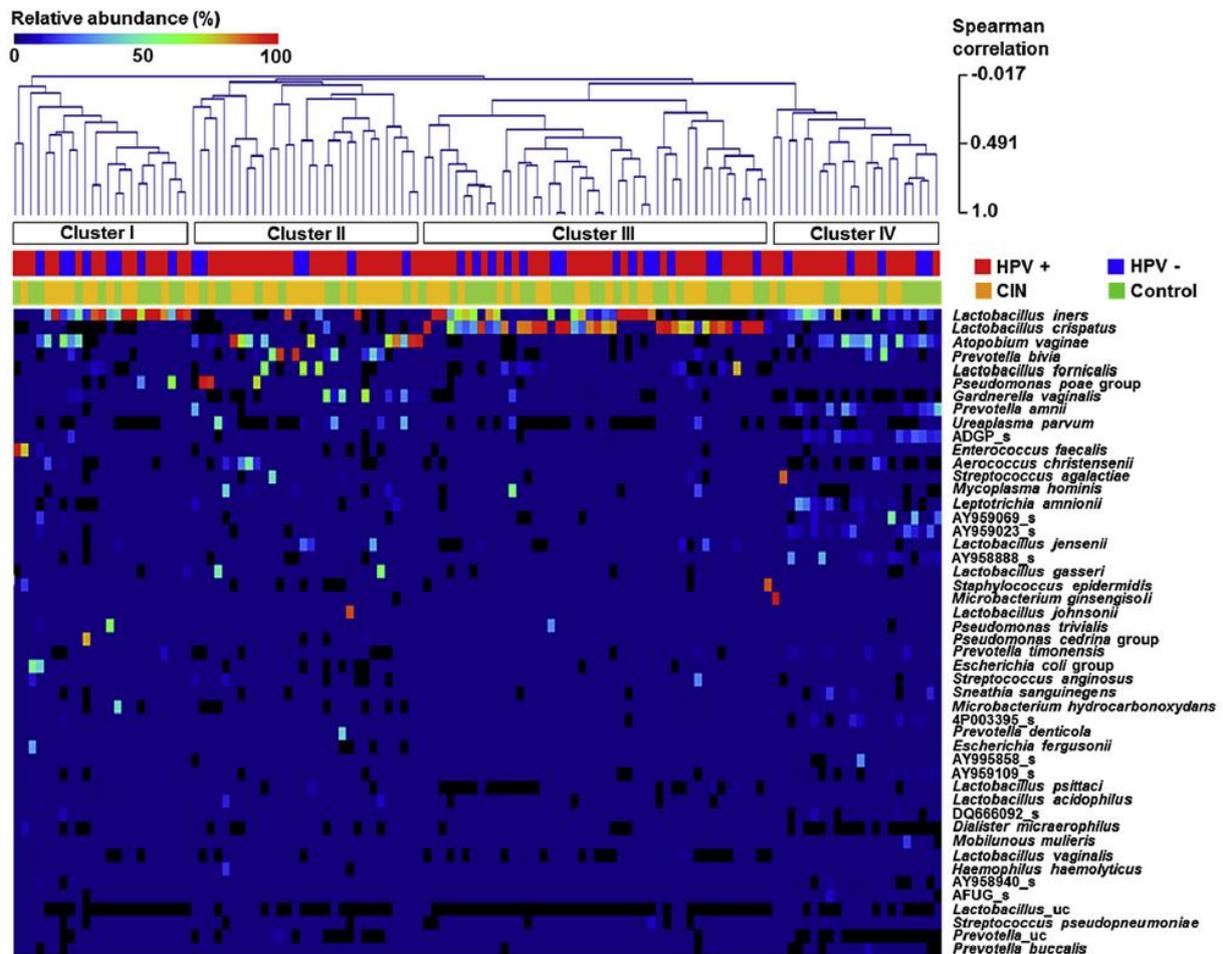


Figure 32: Comparaison du microbiote cervical des femmes au niveau de l'espèce à l'aide de l'analyse par carte de chaleur [150]

L'abondance relative de chaque espèce était représentée par une couleur. Le rouge indique une proportion élevée et le bleu indique une faible abondance. Le clivage hiérarchique du microbiote cervical a été réalisé en utilisant la corrélation de Spearman.

Dans une étude pilote rétrospective, Uthayakumar et al [145] ont examiné la relation entre la vaginose et la CIN chez les femmes qui se présentent à une clinique de médecine génito-urinaire avec un premier diagnostic de verrues génitales. Les verrues génitales sont causées par le virus du papillome humain (HPV) de types 6 et 11. Ces types de virus ne sont pas associés à des changements oncogènes dans le col, mais rendent la présence de types de HPV oncogènes dans les cellules cervicales plus probable. Ainsi, les verrues génitales servent de marqueur de remplacement pour les types de HPV oncogènes dans le col de l'utérus. Cette étude a révélé que la vaginose et la CIN étaient liées.

## 2. Arguments contre l'association vaginose-HPV

Une étude prospective chez des adolescentes n'a pas révélé d'antécédents de vaginose (diagnostiqués par des critères non standards) comme facteur de risque d'infection par le HPV [143]. Il en est de même pour une étude transversale sur les femmes au Costa Rica, qui n'a pas révélé un taux accru de vaginoses chez les femmes atteintes par le HPV, comparativement aux femmes sans HPV [133].

Une étude transversale prospective de Boyle et al sur 379 femmes [144], dans laquelle la présence de maladies sexuellement transmissibles, en particulier le virus du papillome humain dont on sait qu'il est associé au développement du CIN, a été contrôlée. Les femmes atteintes de vaginose ne présentaient pas de CIN plus

fréquemment que les femmes ayant une flore vaginale normale. Ils ont donc trouvé que la vaginose n'était pas associée au CIN. De plus, la combinaison d'amines, nitrites, nitrates et bactéries, tels que trouvée dans le vagin d'une femme ayant la vaginose soulève la possibilité que des nitrosamines puissent être produites et agissent ensuite sur le col de l'utérus soit indépendamment ou avec un autre agent, par exemple un virus. Mais dans cette étude, les quantités de nitrosamines (substances résultant de la nitrosation des amines, procédé qui peut être catalysé par des enzymes bactériennes) produites par les femmes atteintes de vaginose ne différaient pas significativement des femmes sans vaginose.

Les résultats d'une étude sur 220 femmes élaboré par Discacciati et al [147] montrent une fréquence similaire de vaginose parmi les femmes atteintes de lésion intraépithéliale squameuse (SIL : squamous intraepithelial lesion) et celles qui n'avaient pas de SIL. En outre, il n'y avait pas de différence concernant la vaginose entre les femmes avec des lésions intraépithéliales squameuses de bas grade (LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion : comprenant CIN 1 et l'infection par le HPV) et les femmes dans le groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec les résultats d'une étude [131] dans laquelle les enquêteurs ont reporté que la vaginose n'a pas été associée au développement de SIL. En revanche, lorsque seules les femmes avec des lésions intraépithéliales squameuses de haut grade (HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion : comprenant CIN 2 et 3) étaient considérées, une fréquence accrue de vaginose (33%) était trouvée comparativement à celle des femmes n'ayant aucunes anomalies (12%). Bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative, ce résultat est en accord avec les conclusions d'autres études dans lesquelles une association a été démontrée entre les HSIL, le cancer du col de l'utérus et la vaginose [148,149].

### **C. Hypothèses de l'association entre le HPV et la vaginose bactérienne**

Plusieurs hypothèses sérieuses ont été avancées à l'appui de l'association cohérente entre la vaginose et l'infection par le HPV. Les altérations du microbiote vaginal peuvent donc avoir une plus grande importance pour la santé publique que par le passé. Les chercheurs accumulent des preuves sur les interactions complexes entre les virus et l'environnement immunitaire dans le tractus génital. Du point de vue écologique, l'organisation non aléatoire des types de HPV indique les interactions concurrentielles ou facilitantes entre microbes [129].

D'une part, l'infection par le HPV peut endommager l'épithélium vaginal et dégrader le mucus cervical, ce qui peut faciliter le développement de la vaginose. D'autre part, la vaginose est associée à des changements majeurs dans l'environnement vaginal (déjà évoqués dans les chapitres I-A-3 et I-A-4) qui peuvent avoir un lien plus spécifique avec le HPV en entraînant une augmentation de l'acquisition de nouvelles infections au HPV et/ou une réactivation de l'infection latente [136].

#### **1. Perte des *Lactobacillus* producteurs de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Chez les femmes vaginose négative, le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles domine la microflore vaginale et fait partie des principaux mécanismes de défense. Motevaseli et ses collègues ont récemment démontré que les lactobacilles vaginaux exercent un effet cytotoxique sur les cellules tumorales in vitro du col, indépendamment du pH et de l'acide lactique [129]. On a constaté que les femmes ayant la vaginose, avaient moins de *Lactobacillus* producteurs d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et donc selon Motevaseli, elles auraient un effet cytotoxique moindre sur les cellules tumorales.

## **2. Augmentation du pH**

Les changements dans la microflore vaginale comme la vaginose bactérienne, et les infections vaginales sont généralement accompagnés d'une augmentation du pH. Par conséquent, il est concevable que le pH vaginal puisse être associé à la prévalence du HPV, grâce à des mécanismes directs ou indirects inconnus affectant son acquisition ou sa persistance. Le pH vaginal est lié à l'inflammation des voies génitales et à des changements dans la flore bactérienne, qui sont les deux cofacteurs suggérés pour la persistance de l'infection par le papillomavirus humain. Ainsi pour évaluer la relation entre le pH vaginal et le HPV, une étude basée sur la population à Guanacaste au Costa Rica comprenant 9 165 femmes âgées de 18 à 97 ans, avec un total de 28 915 visites (durée moyenne de suivi = 3,4 ans) a été établi par Clarke et al [139]. Ils ont trouvé une association positive significative entre l'augmentation du pH vaginal et les lésions intraépithéliales squameuses de bas grade (LSIL), qui est un indicateur cytomorphique de l'infection au HPV. En effet, le pH vaginal élevé était associé à un risque 30% plus élevé d'avoir une infection causée par de multiples types de HPV et d'avoir des LSIL principalement chez les femmes de moins de 35 ans et de 65 ans et plus, mais le risque d'infection par le HPV pour cette dernière tranche d'âge peut être exacerbé par une atténuation liée à l'âge de la réponse immunitaire et des réductions des défenses immunitaires naturelles de la peau, typiques de la ménopause qui entraînent une augmentation de l'acquisition de nouvelles infections au HPV et/ou une réactivation des infections latentes.

## **3. Microflore anormale**

La microflore vaginale anormale pourrait également être impliquée dans l'entretien du HPV subclinique. En outre, les changements dans le milieu cervico-vaginal résultant de co-infections peuvent exercer une influence sur l'histoire naturelle de l'infection par le HPV du col utérin [130].

Une hypothèse ancienne émise par Pavic est que la flore vaginale anormale liée à la vaginose augmente à la fois la charge bactérienne et le pH qui favorise la prolifération des bactéries potentiellement capables de synthétiser les nitrosamines [144]. En effet, les bactéries anaérobies produisent des amines qui se combinent aux nitrites pour former les nitrosamines qui agissent sur le col de l'utérus indépendamment ou avec un autre agent, par exemple un virus. Une ancienne étude de McNichol et al [146] a étudié la relation entre les oncogènes E6 et E7 du HPV16 et l'environnement microbiologique, sans pour autant s'attaquer au mécanisme biochimique possible par lequel les micro-organismes pourraient influencer l'expression du HPV oncogène. Cette étude a révélé que la présence de *Lactobacillus* et l'expression de l'oncogène E6 ont été associées à une CIN de faible grade ou à une histologie normale. L'expression des gènes E6 et E7 du HPV16 in vitro n'a pas été altérée en présence de bactéries. Les résultats suggèrent que les micro-organismes vaginaux sont peu susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la CIN associée au HPV en influençant l'expression de l'oncogène du HPV.

## **4. Réduction de l'inhibiteur de protéase de leucocytes sécrétoires (SLPI)**

La vaginose a été associée à une réduction des niveaux de liquide vaginal de l'inhibiteur de protéase de leucocytes sécrétoires (SLPI), améliorant ainsi la propagation du virus. En effet, SLPI est capable de bloquer les infections virales in vitro et contribue à la réduction de la propagation de la réplication virale et l'excrétion vaginale [130].

## **5. Augmentation des mucines**

Une autre hypothèse propose que les mucines dégradant les enzymes soient augmentées dans le liquide vaginal de femmes ayant la vaginose. Ces enzymes, y compris des sialidases, jouent un rôle dans la dégradation de la couche de revêtement de l'épithélium du col utérin, causant des micro-abrasions ou des modifications dans les cellules épithéliales. Briselden et autres ont trouvé des sialidases dans 84% des femmes ayant la vaginose [129]. Ces enzymes peuvent favoriser la virulence par la destruction de la barrière muqueuse protectrice et donc augmenter la susceptibilité à l'infection par le HPV du col utérin en facilitant l'adhésion, l'invasion et éventuellement l'incorporation de HPV oncogènes dans le génome des cellules de la zone de transformation [130].

## **6. Affectation de l'équilibre immunologique**

Il est également possible que la vaginose puisse être un cofacteur impliqué dans l'acquisition ou la réactivation d'une infection par HPV en affectant l'équilibre immunologique des tissus du col de l'utérus à la suite de changements dans la production de facteurs tels que les cytokines et les interleukines (IL-1 $\beta$ , IL-10). L'activation du système immunitaire mucosal est une réponse critique contre les micro-organismes colonisant le tractus génital. Le recrutement et l'activation des neutrophiles sont considérés comme les principales réponses immunitaires innées contre le microbiote et les infections virales de la muqueuse vaginale [129]. Les femmes qui hébergent des clue cells ne montrent aucun signe et les neutrophiles inflammatoires sont généralement relativement absents dans les frottis positifs à la vaginose (soumis à la microscopie). Les enzymes produites par les bactéries anaérobies impliquées dans la pathogenèse de la vaginose peuvent potentiellement modifier les signaux immunitaires et favoriser la dégradation des facteurs de l'hôte, ce qui rend les femmes plus susceptibles d'acquérir le HPV [130].

## **7. Inflammation**

Un autre facteur important dans l'équation est que l'inflammation a longtemps été considérée comme un facteur de risque pour le cancer à plusieurs organes sites. L'inflammation chronique a été liée à diverses étapes impliquées dans la carcinogenèse, y compris la transformation cellulaire, la promotion de la tumeur, ainsi que sa survie et sa prolifération, le déclenchement de l'angiogenèse, et le développement des métastases. Castle et compagnie [133] ont considéré comme finalité de la cervicite, 30 ou plus de neutrophiles observés en microscopie sur le frottis cervical, et ils ont observé une association entre la cervicite et les lésions cervicales de haut grade des femmes infectées par le HPV oncogène (augmentation de 1,9 fois du risque de lésions de haut grade). Par contre ils n'ont trouvé aucune association entre la vaginose, l'inflammation cervicale et l'infection par le HPV, ni même entre la vaginose et les lésions cervicales de haut grade.

Ainsi, la perte de ces micro-organismes de protection et d'autres changements dans le milieu vaginal associés à la vaginose tel que le pH, les mucines, ou SLPI peuvent faciliter la survie des autres agents sexuellement transmissibles et constituent des facteurs de risque de développer des infections vaginales [129, 130, 139].

### **D. Liaison de cause à effet**

On a suggéré que les femmes HPV positives ont des taux plus élevés de vaginose et les femmes atteintes de vaginose peuvent être plus sensibles à l'infection par le HPV. Cependant, il a également été suggéré que l'infection par le HPV survient

habituellement avant ou en même temps que la vaginose, de sorte que la relation entre le HPV et la vaginose demeure encore controversée [136].

Selon Gillet et al, la question reste de savoir si la vaginose et l'infection du col utérin par le HPV sont liées car il existe une interaction biologique entre elles, ou parce que les deux se produisent fréquemment chez les femmes sexuellement actives. Une corrélation positive entre la vaginose et le HPV peut être expliquée par le fait que le comportement sexuel à risque et la promiscuité sont trouvés plus souvent chez les femmes avec la vaginose que dans les groupes de comparaison. Un certain nombre de variables contribuent à l'hétérogénéité observée. La prévalence de la vaginose varie selon la population étudiée. En fait, cette étude récente de 2016 [129] a montré que la vaginose était de moins en moins présente lorsque les CIN s'aggravaient (46,1% de CIN2, 32,6% des CIN3, et 18,1% des carcinomes cellulaires invasifs squameux). Ces données peuvent être expliquées en considérant que dans l'histoire naturelle du cancer du col utérin, la plupart des blessures graves se produisent chez les femmes plus âgées, et que d'autre part, la vaginose est plus fréquente chez les femmes plus jeunes.

Les résultats doivent être interprétés à la lumière d'un certain nombre de limites méthodologiques. L'analyse de l'association souffre du fait que la plupart des études incluses avaient une conception transversale, où les données sur la prévalence de la vaginose et l'infection par le HPV ont été recueillies simultanément, au lieu de les faire séparément. Par conséquent, cette analyse est susceptible d'inverser le biais du lien de causalité qui résulte du fait que les femmes infectées par le HPV sont plus susceptibles d'acquérir la vaginose. Cet inconvénient interdit de conclure que la vaginose augmente le risque d'acquisition du HPV ou qu'il existe un lien de causalité. La séquence de l'infection est inconnue et seulement une étude de suivi peut déterminer quelle condition facilite l'autre. Dans une étude d'incidence et de prévalence par Watts et al [131], la vaginose était significativement associée à la détection d'une nouvelle infection par le HPV lors de la visite de suivi mais pas à la durée de l'infection par le HPV. Ces données sont cohérentes avec les résultats d'autres études antérieures qui ont constaté un taux accru d'infections par le HPV chez les femmes atteintes de vaginose [140, 141, 142], y compris les femmes infectées par le VIH-1. L'association, dans l'étude de Watts et ses collègues, entre la vaginose et le HPV a persisté même après ajustement pour le nombre de partenaires sexuels, ce qui suggère que les femmes avec la vaginose peuvent être plus sensibles pour le HPV et non simplement en raison de facteurs de risque communs. En revanche, une autre étude longitudinale, menée auprès d'étudiantes qui avaient un nombre limité de partenaires sexuels, a effectué une analyse « lag-time » pour évaluer quelle condition a précédé l'autre [132]. Le résultat a suggéré une relation temporelle, où la vaginose se produisait simultanément ou après l'infection par le HPV, plutôt qu'avant l'acquisition du HPV. Peut-être que l'infection par le HPV du col utérin peut favoriser des changements dans le milieu vaginal qui favorise le développement de la vaginose.

Dans une analyse antérieure effectuée à partir d'une cohorte qui exclut les filles qui restent virginales, la présence du HPV était associée au diagnostic de vaginose, et le plus souvent elle précédait le diagnostic de vaginose plutôt que l'inverse (la vaginose précédant HPV). La première détection du HPV était de 4 mois, alors que le temps médian avant le premier diagnostic de vaginose était de 12 mois. Certains ont émis l'hypothèse que l'infection à HPV ou la réponse immunitaire, peuvent prédisposer les femmes à développer la vaginose. Dans une autre analyse [76], ils avaient trop peu de femmes atteintes du HPV au départ pour tirer des conclusions fermes, mais ils

n'ont trouvé aucune association entre le HPV et la détection des bactéries associées à la vaginose.

## **FICHE CONSEIL**

---

# LA VAGINOSE BACTERIENNE

- ❖ = trouble le plus commun de l'appareil génital inférieur chez les femmes
- ❖ ≈ 1 femme sur 3 affectée chaque année dans le monde
- ❖ = déséquilibre de l'écosystème vaginal :

Microbiote vaginal dominé par des lactobacilles

remplacé par

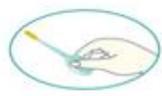
Mélange variable de bactéries anaérobies

## Diagnostic +

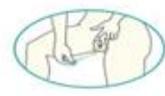
Si 3 critères sur 4 présents :

- ❖ leucorrhées blanc-grisâtre
- ❖ odeur de « poisson » = SNIFF test +
- ❖ pH vaginal > 4,5
- ❖ présence de "clue-cell" au microscope

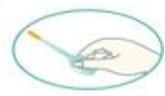
## Autotest disponible à l'officine



Sortir le test de son emballage individuel avec précaution (l'embout ne doit rien toucher)



Insérer l'embout jaune dans le vagin, faire tourner le test plusieurs fois sur lui-même puis le retirer



Attendre 10 secondes, regarder la couleur de l'embout puis interpréter le résultat

### Précautions

1) Pour assurer la validité des résultats, HydralinTest® ne doit être utilisé dans aucune des situations suivantes :

- Moins d'un jour ou le lendemain de vos règles
- Présence de signes de règles ou de tout saignement vaginal quelconque
- Moins de 12 heures après une relation sexuelle ou une douche vaginale

2) N'insérez pas le test plus profondément que la zone de prise en main (partie ronde)

J'interprète mes résultats et j'agis

diagnostic mycose vaginale

Vous avez des **démangeaisons intenses**, des **brûlures** intenses et des **pertes vaginales épaisses et blanchâtres** ?

Il est alors possible que vous ayez **une mycose vaginale**.

Demandez conseil à votre pharmacien. Des traitements anti-mycosiques existent sans ordonnance.

diagnostic vaginose bactérienne

Vous avez une **odeur vaginale malodorante** (poisson) et des **pertes vaginales liquides blanchâtres ou grises** (abondantes) ?

Il est alors possible que vous ayez **une vaginose bactérienne**.

Demandez conseil à votre pharmacien ou médecin.

diagnostic trichomonase

Vous avez une **gêne urinaire**, des **pertes vaginales mousseuses jaunes-vertes malodorantes** et des **démangeaisons vulvaires** ?

Il est alors possible que vous ayez **une trichomonase**.

Veuillez consulter votre médecin pour une prise en charge adaptée.

## Traitements antibiotiques

Traitement par voie orale	Métronidazole FLAGYL® 	Clindamycine DALACINE® 	Secnidazole SECNOL® 
Posologie et durée	Traitement minute : 2g, à renouveler à J+15 <b>ou</b> Traitement 7J : 500mg, 2 fois/J	Traitement 7J : 300 mg, 2 fois/J	un sachet unique de 2g
+/- traitement local (intravaginal)	ovule 500mg, 1fois/J, 7 J <b>ou</b> crème 1 fois/J, 5 J	crème 1 fois/J, 7 J	FLAGYL® <b>ou</b> DALACINE®

## Traitement probiotique/prébiotique/symbiotique

- ❖ administration par **voie orale** ou **vaginale**
- ❖ aide à **rééquilibrer** la flore vaginale
- ❖ disponible en pharmacie **sans ordonnance**
- ❖ à base de :
  - +/- **lactobacilles** : empêchent la croissance des bactéries associées à la vaginose et produisent des composés antimicrobiens
  - +/- **glycogène** : favorise la croissance des lactobacilles
  - +/- **acidifiants** : corrigent le pH vaginal



## Complications



### ❖ Psychosociales

- gêne, dévalorisation
- impression d'indisposer l'entourage
- malodeur phobique
- cessation d'activité sexuelle

### ❖ Gynécologiques et obstétricales

- infection pelvienne après chirurgie
- endométrite après accouchement
- infertilité
- accouchement prématuré
- petit poids de naissance de l'enfant
- lésions cérébrales au fœtus



## IST associées à la vaginose

- ❖ risque ~ x 2 de chlamydie, gonorrhée, herpès simplex de type 2 et d'infection au VIH
- ❖ association positive récente avec le papillomavirus humain (HPV) du col utérin entraînant des lésions cervicales précancéreuses

## Facteurs de risque



### ATTENTION

### RISQUE DE VAGINOSE

#### ❖ endogènes :

- menstruations
- ménopause
- fin de grossesse
- adolescence
- stress
- diabète
- origine afro-américaine
- polymorphisme génétique

#### ❖ exogènes :

- douche vaginale
- fréquence élevée des rapports
- multiples partenaires sexuels
- nouveau partenaire sexuel
- âge précoce des 1ers rapports
- pas d'emploi du préservatif
- relation homosexuelle
- sexe oral et contact digito-génital
- alimentation riche en énergie et en graisses
- consommation de tabac et d'alcool
- utilisation d'antibiotiques, immunosuppresseurs, spermicides, DIU au cuivre...

## Conseils hygiéno-diététiques



Sous-vêtements	- en coton - pas en matières synthétiques <b>et/ou serrés</b>
Hygiène intime	- syndets à pH neutre <b>ou légèrement acide</b> (type SAFORELLE® <b>ou</b> LACTACYD®) - pas de douche vaginale
Essuyage aux toilettes	essuyage de l'avant vers l'arrière
Protections menstruelles	- serviettes hygiéniques <b>ou</b> - tampons changés régulièrement dans la journée
Rapports sexuels	porter un <b>préservatif</b> durant l'acte sexuel
Uriner	- ne pas se retenir - uriner systématiquement après un rapport sexuel
Activité physique	activité physique <b>régulière</b>
Boisson	boire <b>régulièrement</b> et à sa soif
Alimentation	- riche en fibres: fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes - riche en vitamines: folate, calcium, vit A - riche en yaourts: sources de ferments lactiques - faible en énergie - faible en graisses saturées: beurre, charcuteries, pâtisseries,...



## CONCLUSION

---

Le cycle menstruel, les menstruations, la ménopause, la grossesse, l'adolescence, le stress, le diabète, l'origine raciale/ethnique, le polymorphisme génétique, l'utilisation de certains médicaments et dispositifs médicaux (antibiotiques, anticancéreux, immunosuppresseurs, glucocorticoïdes, spermicides, DIU au cuivre), l'alimentation riche en graisse, le faible statut socio-économique, le tabagisme, la pratique des douches vaginales sont quelques-uns des nombreux facteurs qui peuvent influencer la flore bactérienne vaginale.

De plus, les pratiques et les comportements sexuels associés à la vaginose sont également très nombreux et comprennent entre autres, le jeune âge auquel le sexe est initié, la fréquence élevée des rapports sexuels, l'acquisition d'un nouveau partenaire sexuel, de multiples partenaires sexuels, le sexe oral/anal réceptif, le contact digito-génital non pénétrant, et les relations homosexuelles.

Au contraire, une utilisation cohérente et correcte des préservatifs pendant les rapports sexuels, l'utilisation de la contraception orale, et une alimentation riche en calcium et en vitamines semblent offrir une certaine protection contre la vaginose.

Une meilleure compréhension de ces facteurs qui conduisent au développement et à l'entretien des bactéries de la vaginose est nécessaire pour que les stratégies de prévention et de maintien de la santé physique et émotionnelle de la femme puissent se développer.

De plus, la vaginose bactérienne et l'inflammation du col utérin sont d'intrigants cofacteurs possibles dans la carcinogenèse cervicale chez les femmes HPV positives. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer avec précision la séquence temporelle de l'acquisition de ces conditions et de vérifier si le contrôle vaginose/inflammation réduit l'incidence des néoplasies cervicales intraépithéliales de haut grade. Il est important de définir plus précisément les écosystèmes vaginaux modifiés et d'explorer les associations entre le microbiome cervical et l'acquisition du HPV dans le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Les vaccins actuellement disponibles ciblant les types de HPV 16 et 18, qui représentent 70% des cancers du col utérin dans le monde entier, ont ouvert de nouvelles voies dans la prévention de ce problème important de santé publique. Si des études prospectives longitudinales montrent un modèle de cause à effet, il est clair qu'une plus grande attention doit être accordée à la vaginose dans la lutte mondiale contre l'infection par le HPV et les femmes ayant la vaginose devraient être considérées comme un groupe prioritaire pour la vaccination prophylactique. Le dépistage reste bien sûr un accent majeur de prévention pour le programme de lutte contre le cancer. Si la vaginose est un facteur de risque pour l'acquisition du HPV du col utérin, il est clair que les lignes directrices de dépistage doivent adapter et mettre en œuvre un outil sensible comme un test de dépistage primaire du HPV chez les femmes vaginose positives, au lieu de test cytologique. Un suivi plus étroit de ces patientes doit être envisagé et le rétablissement de la microflore vaginale devrait dans ce cas être une réponse prometteuse à la forte prévalence des infections au HPV. Il serait utile d'envisager des essais cliniques randomisés pour déterminer l'effet des mesures de contrôle de la vaginose sur l'acquisition du HPV. En plus de la nécessité d'évaluer le potentiel du traitement de la vaginose pour empêcher l'acquisition et la transmission du HPV, une meilleure compréhension de ses facteurs de risque et les déterminants de sa récurrence sont nécessaires à l'heure actuelle.

Le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial pour expliquer aux femmes les bonnes conditions d'utilisations des traitements contre la vaginose prescrits ou non par le médecin (antibiotiques, probiotiques), ainsi que les facteurs de risques d'acquisition ou de récurrences de la vaginose et en n'omettant pas de fournir des conseils hygiéno-diététiques appropriés qui peuvent participer à la guérison de la vaginose, à la prévention des récurrences, à la diminution des complications potentiellement graves, à l'amélioration de la qualité de vie de la femme et à la diminution des infections sexuellement transmissibles associées.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Lepargneur JP, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2002;31(5):485-494.
- [2] Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanoviv JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *An International Journal of Obstetrics and gynaecology*. 2011;118(5):533-49.
- [3] Turovskiy Y, Noll KS, Chikindas ML. The etiology of bacterial vaginosis. *Journal of applied microbiology*. 2011;110(5):1105-1128.
- [4] Lepargneur JP. *Lactobacillus crispatus*, biomarqueur de l'écosystème vaginal sain. *Ann Biol Clin*. 2016;74(4):421-7. doi:10.1684/abc.2016.1169.
- [5] Green KA, Zarek SM, et Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and Sterility*. 2015 Dec;104(6):1351-7.
- [6] Larousse médical. Encyclopédie Larousse [enligne]; [consulté le 20/08/2016]. Disponible:[http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil\\_g%C3%A9nital\\_f%C3%A9minin/13291](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_g%C3%A9nital_f%C3%A9minin/13291)
- [7] Neut Christel (2015). Notes de cours : La flore vaginale normale, vaginose bactérienne, hygiène intime. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 9 p
- [8] Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Science translational medicine*. 2012;4(132):132-52. doi:10.1126/scitranslmed.3003605.
- [9] Lepargneur JP, Abbal M. Immunité innée et adaptative du tractus génital féminin. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012 Nov;41(7):612-622.
- [10] Balaka B, Agbéré AD, Baeta S, Kessis K, Assimadi K. Flores bactériennes génitales au dernier trimestre de la grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2003;32:555-561.
- [11] Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. *Antibiotiques*. 2007;9:139-44.
- [12] Bautista CT, Wurapa E, Saterén WB, Morris S, Hollingsworth B and Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Military Medical Research*. 2016;3:4.
- [13] Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG*. 2016; DOI:10.1111/1471-0528.14209.
- [14] Butel MJ. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des anti-infectieux*. 2014;16:33-43.
- [15] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible:<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=6817>. [consulté le 28/10/2016]

- [16] Vidal [en ligne]. Vidal; 2016. Disponible: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4764>. [consulté le 28/10/2016]
- [17] Waugh A, Grant A, Cosserat J. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 10<sup>ème</sup> ed. Ross and Wilson; 2007
- [18] Honey K. Good bugs, bad bugs: learning what we can from the microorganisms that colonize our bodies. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(12):3817.
- [19] Bélec L. Défenses non immunes, pré-immunes et immunes du tractus génital féminin contre les infections. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31 Suppl 6:4S45-59.
- [20] Bayer. Hydralin test [en ligne]. Disponible: <https://www.questions-intimes.fr/fr/les-solutions-intimes/hydralin-test/>. [consulté le 5/11/2016]
- [21] Le Moniteur des Pharmacies. Je voudrais un produit contre les démangeaisons vaginales. n° 3139. 20/08/2016.
- [22] Vital Durand D, Le jeune C. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 2015.
- [23] Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
- [24] Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):370-4.
- [25] Eschenbach DA, Thwinn SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000;30:901-7.
- [26] Pierre KONOPKA, « CYCLE MENSTRUEL », Encyclopédie Universalis [en ligne], Disponible : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/cycle-menstruel/>. [consulté le 10/10/2016]
- [27] Paul-François LEROLLE, « RÈGLES ou MENSTRUATION », Encyclopédie Universalis [en ligne]. Disponible: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/regles-menstruation/>. [consulté le 10/10/2016]
- [28] Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2:23. doi:10.1186/2049-2618-2-23.
- [29] Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, et Stamm WE, « Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation ». *J. Infect. Dis*. 2000 Fév;181(2):595–601.
- [30] Watts DH, Rabe L, Krohn MA, Aura J, Hillier SL. The effects of three nonoxynol-9 preparations on the vaginal flora and epithelium. *J Infect Dis*. 1999;180:426–37.
- [31] Wang L, Koppolu S, Chappell C, Moncla BJ, Hillier SL, Mahal LK. Studying the Effects of Reproductive Hormones and Bacterial Vaginosis on the Glycome of Lavage Samples from the Cervicovaginal Cavity. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127021. doi:10.1371/journal.pone.0127021.

- [32] Huang Y, Merkatz RB, Hillier SL, Roberts K, Blithe DL, Sitruk-Ware R, et al. Effects of a One Year Reusable Contraceptive Vaginal Ring on Vaginal Microflora and the Risk of Vaginal Infection: An Open-Label Prospective Evaluation. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134460. doi:10.1371/journal.pone.0134460.
- [33] Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2000;70(3):341-6.
- [34] Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Risk of Bacterial Vaginosis in Users of the Intrauterine Device: A Longitudinal Study. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012;39(3):217-222. doi:10.1097/OLQ.0b013e31823e68fe.
- [35] Forcey DS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Fairley CK, Law M, McNair RP, et al. Factors Associated with Bacterial Vaginosis among Women Who Have Sex with Women: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0141905. doi:10.1371/journal.pone.014190.
- [36] Li X, Wang C, Zhang X et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33: 1525. doi:10.1007/s10096-014-2103-1.
- [37] Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: the role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. *Mol Hum Reprod*. 2009;15:131–7.
- [38] Nomelini RS, Carrijo APB, Adad SJ, Nunes AA, et Murta EFC. Relationship between infectious agents for vulvovaginitis and skin color. *Sao Paulo Medical Journal*. 2010;128(6), 348-353.
- [39] Zhou X, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007;1:121. [PubMed: 18043622]
- [40] Donders G, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on pap smears after insertion of levonorgestrel releasing intrauterine device. *Contraception*. 2011;83(4):352-6.
- [41] Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol*. 2015;6:1528.
- [42] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=6597> [Consulté le 25/10/2016]
- [43] Nagot N, Ouedraogo A, Defer MC, Vallo R, Mayaud P, Van de Perre P. Association between bacterial vaginosis and Herpes simplex virus type-2 infection: implications for HIV acquisition studies. *Sex Transm Infect*. 2007;83:365-8.
- [44] Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Fairley CK. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol*. 2005;106:105-14.
- [45] McClelland RS, Richardson BA, Graham SM, Masese LN, Gitau R, Lavreys L, et al. A prospective study of risk factors for bacterial vaginosis in HIV-1-seronegative African women. *Sex Transm Dis*. 2008;35:617-23.

- [46] Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis - striving for long-term cure. *BMC Infect Dis*. 2015;15:292.
- [47] Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS ONE*. 2010;5:e10197.
- [48] Ravel J, Brotman RM, Gajer P, Ma B, Nandy M, Fadrosch DW, et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29.
- [49] Nansel TR, Riggs MA, Yuk F, Andrews WW. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):381-6.
- [50] Genc M, Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG*. 2011;118:154–63.
- [51] Sentman CL, Wira CR, Eriksson M. NK cell function in the human female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Fév;57(2):108-15.
- [52] Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;209(6):505-23.
- [53] Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2004 Sept;104(3):555–63.
- [54] Lessarf T, Simoes JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flore of long term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system(LNG-IUS). *Contraception*. 2008;77(1):30-3.
- [55] Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50.
- [56] Mitchell H. Vaginal discharge - causes, diagnosis, and treatment. *BMJ*. 2004;328(7451):1306-8.
- [57] Murta EF, Filho AC, Barcelos AC. Relation between vaginal and endocervical pH in pre- and post-menopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(3):211-3.
- [58] Fiscella K, Klebanoff MA. Are racial differences in vaginal pH explained by vaginal flora?. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:747-50.
- [59] Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2009;139(6):1157-1161. doi:10.3945/jn.108.103168.
- [60] Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Palmer R, ed. Microbiology*. 2014;160(Pt 10):2272-2282. doi:10.1099/mic.0.081034-0.
- [61] Payne SC, Cromer PR, Stanek MK, Palmer AA. Evidence of African-American women's frustrations with chronic recurrent bacterial vaginosis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010;22:101–8.

- [62] Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, Elo IT, Hogan V: Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1272–1276.
- [63] Paul K, Boutain D, Manhart L, Hitti J. Racial disparity in bacterial vaginosis: the role of socioeconomic status, psychosocial stress, and neighborhood characteristics, and possible implications for preterm birth. *Soc Sci Med.* 2008;67(5):824–33.
- [64] Klebanoff MA, Andrews WW, Zhang J, et al. Race of male sex partners and occurrence of bacterial vaginosis. *Sexually transmitted diseases.* 2010;37(3):184-190. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181c04865.
- [65] Simhan HN, Bodnar LM, Krohn MA. Paternal race and bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:196.e1–196.e4. [PubMed: 18226622]
- [66] Jespers V, Hardy L, Buyze J, Loos J, Buve A, Crucitti T. Association of Sexual Debut in Adolescents With Microbiota and Inflammatory Markers. *Obstetrics & Gynecology.* 2016 Jul; 128(1):22-31.
- [67] Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1426–35.
- [68] Fethers KA, Fairley CK, Morton A, Hocking JS, Fehler G, Kennedy LJ, et al. Low incidence of bacterial vaginosis in cohort of young Australian women. *Sex Transm Dis.* 2011;38:124–6.
- [69] Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis.* 2015;15:115.
- [70] Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis.* 2010;10:81.
- [71] Brabin L, Fairbrother E, Mandal D, Roberts SA, Higgins SP, Chandiok S, et al. Biological and hormonal markers of chlamydia, human papillomavirus, and bacterial vaginosis among adolescents attending genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2005;81:128-32.
- [72] Baisley K, Chagalucha J, Weiss HA, Mugeye K, Everett D, Hambleton I, et al. Bacterial vaginosis in female facility workers in north-western Tanzania: prevalence and risk factors. *Sex Transm Infect.* 2009;85:370-5.
- [73] Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J. Infect. Dis.* 2006 Juin;193(11):1478–1486.
- [74] Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sexually transmitted infections.* 2004;80(1):58-62.

- [75] Fethers K, Twin J, Fairley CK, Fowkes FJ, Garland SM, Fehler G, et al. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: associations with BV and behavioural practices in sexually experienced and inexperienced women. *PLoS One*. 2012;7: e30633.
- [76] Mitchell CM, Fredricks DN, Winer RL, Koutsky L. Effect of sexual debut on vaginal microbiota in a cohort of young women. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1306–13.
- [77] Schwebke JR, Rivers C, Lee J. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* in male sexual partners of women with and without bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2009;36:92–94. [PubMed: 18797426]
- [78] Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(42):e1–e7. [PubMed: 18976733]
- [79] Brotman RM, et al. The effect of vaginal douching cessation on bacterial vaginosis: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:628.e1. [PubMed: 18295180]
- [80] Schwebke JR, Desmond RA, Oh MK. Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche. *Sex Transm Dis*. 2004;31:433–436. [PubMed: 15215700]
- [81] Thanh Cong Bui, Thuy Nhu Thai, Ly Thi-Hai Tran, Sanjay S. Shete, Lois M. Ramondetta, and Karen M. Basen-Engquist Association Between Vaginal Douching and Genital Human Papillomavirus Infection Among Women in the United States. *The Journal of Infectious Disease*. 2016;214:1370-1375.
- [82] Yanikkerem E, Yasayan A. Vaginal douching practice: Frequency, associated factors and relationship with vulvovaginal symptoms. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(4):387-92. [PubMed: 27122262]
- [83] Alcaide ML, Chisembele M, Malupande E, Arheart K, Fischl M, Jones DL. A cross-sectional study of bacterial vaginosis, intravaginal practices and HIV genital shedding; implications for HIV transmission and women's health. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009036. doi:10.1136/bmjopen-2015-009036.
- [84] Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Zhang J, Yu KF, Zenilman JM, Scharfstein DO. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am. J. Epidemiol*. 2008 Jul;168(2):188–196.
- [85] Van de Weijert HJJM, Mason PR, Gwanzura L, Mbizvo MT, Chirenje ZM, Ili3 V, et al. Intravaginal practices, vaginal flora disturbances and acquisition of sexually transmitted disease in Zimbabwean women. *J Infect Dis*. 2001;181:587–94.
- [86] Das P, Baker KK, Dutta A, Swain T, Sahoo S, Das BS, et al. Menstrual Hygiene Practices, WASH Access and the Risk of Urogenital Infection in Women from Odisha, India. *PLoS ONE*. 2015;10(6): e0130777. doi:10.1371/journal.pone.0130777.
- [87] Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, Zhang J, Yu KF, Schwebke JR, Andrews WW. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. sexually transmitted diseases. 2010;37(2):94-9.

- [88] Hickey R, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn T III, Wang F, Forney L. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG*. 2013;120:695–706.
- [89] Schreiber CA, Meyn LA, Creinin MD, Barnhart KT, Hillier SL. Effects of Long-Term Use of Nonoxynol-9 on Vaginal Flora. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):136–143.
- [90] Richardson BA, Martin HL, Jr, Stevens CE, Hillier SL, Mwatha AK, Chohan BH, Nyange PM, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, Kreiss JK. Use of nonoxynol-9 and changes in vaginal lactobacilli. *J Infect Dis*. 1998;178:441-445.
- [91] Jones BM, Willcox LM. The susceptibility of organisms associated with bacterial vaginosis to spermicidal compounds, in vitro. *Genitourin Med*. 1991;67:475-477.
- [92] McGroarty JA, Tomeczek L, Pond DG, Reid G, Bruce AW. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9. *J Infect Dis*. 1992 Jun;165(6):1142-4.
- [93] Yotebieng M, Turner AN, Hoke TH, Van Damme K, Rasolofomanana JR, Behets F. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status. *Trop Med Int Health*. 2009;14:480-6.
- [94] Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. review in obstetrics and gynecology. 2009;2(1):28-37
- [95] Hutchinson KB, Kip KE, et Ness RB. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):702–708.
- [96] Eschenbach DA, Patton DL, Hooten TM, Meier AS, Stapleton A, Aura J, et al. Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium. *J Infect Dis*. 2001;183:913-8.
- [97] Allsworth JE, Lewis VA, et Peipert JF. Viral sexually transmitted infections and bacterial vaginosis: 2001–2004. National Health and Nutrition Examination Survey data. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35:791–796.
- [98] Schwebke JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:213-9.
- [99] Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 1999 Nov;180(5):1632–1636.
- [100] Turner AN, Carr Reese P, Snead MC, et al. Recent biomarker-confirmed unprotected vaginal sex, but not self-reported unprotected sex, is associated with recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2016;43:172–6.
- [101] Evans JL, Couture MC, Stein ES et al. Biomarker validation of recent unprotected sexual intercourse in a prospective study of young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia. *Sex Transm Dis*. 2013;40:462–8.
- [102] Donders GG. Lower genital tract infections in diabetic women. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:536–9

- [103] Leleu Stéphanie. Etude Saforelle® 2 : Comparaison de l'effet de deux produits destinés à l'hygiène intime féminine sur la flore vaginale. [Thèse de Doctorat d'université de Pharmacie]. Lille : Université de lille II Faculté de Pharmacie; 2012
- [104] Smith CB, Noble V, Bensch R, Ahlin PA, Jacobson JA, et Latham RH. Bacterial flora of the vagina during the menstrual cycle: findings in users of tampons, napkins, and sea sponges . Ann Intern Med. 1982 Juin;96(6):948–951.
- [105] Chase DJ, Schenkel BP, Fahr AM, et Eigner U. 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. 2010 Avr;48(4):1317–1322.
- [106] Morison L, Ekpo G, West B, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. Sexually Transmitted Infections. 2005;81(3):242-247. doi:10.1136/sti.2004.011684.
- [107] Thoma ME, Klebanoff MA, Rovner AJ, et al. Bacterial Vaginosis Is Associated with Variation in Dietary Indices. The Journal of Nutrition. 2011;141(9):1698-1704. doi:10.3945/jn.111.140541.
- [108] Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, et al. Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women. The Journal of nutrition. 2007;137(9):2128-2133.
- [109] Marschalek J, Farr A, Kiss H, et al. Risk of Vaginal Infections at Early Gestation in Patients with Diabetic Conditions during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. Fredricks DN, ed. PLoS ONE. 2016;11(5):e0155182.
- [110] Rowe BR, Logan MN, Farrell I, Barnett AH. Is candidiasis the true cause of vulvovaginal irritation in women with diabetes mellitus?. Journal of Clinical Pathology. 1990;43(8):644-645.
- [111] Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. J Clin Gastroenterol. 2010;44 Suppl 1:S16–8.
- [112] Mastrobattista JM, Klebanoff MA, Carey JC, et al. The Effect of Body-Mass Index on Therapeutic Response to Bacterial Vaginosis in Pregnancy. American journal of perinatology. 2008;25(4):233-237. doi:10.1055/s-2008-1066875.
- [113] Tohill BC, Heilig CM, Klein RS, Rompalo A, Cu-Uvin S, Piwoz EG, Jamieson DJ, Duerr A. Nutritional biomarkers associated with gynecological conditions among US women with or at risk of HIV infection. Am J Clin Nutr. 2007;85:1327–34.
- [114] Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. Am J Med. 1982;72:439–50.
- [115] Gosiewski T, Mróz T, Ochońska D, Pabian W, Bulanda M, Brzychczy-Wloch M. A study of the effects of therapeutic doses of ionizing radiation in vitro on *Lactobacillus* isolates originating from the vagina - a pilot study. BMC Microbiology. 2016;16:99. doi:10.1186/s12866-016-0716-5.
- [116] Gordon AN, Martens M, LaPreard Y, Faro S. Response of lower genital tract flora to external pelvic irradiation. Gynecol Oncol. 1989;35(2):233-5.

- [117] Choo YC, Seto WH, Ma HK. Cervical-vaginal bacterial flora in patients with cervical carcinoma treated with irradiation and febrile morbidity during intracavitary radium therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1984 Feb;24(1):34-8.
- [118] Gerstner G, Kucera H, Weghaupt K, Rotter M. Vaginal bacterial flora of patients with operated endometrial carcinoma prior to and following intracavitary vaginal irradiation (Ir-192, afterloading). *Strahlentherapie.* 1982 Sep;158(9):546-50.
- [119] Ohm MJ, Galask RP. The effect of antibiotic prophylaxis on patients undergoing total abdominal hysterectomy. I. Effect on morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 Jun 15;125(4):442-447.
- [120] Stevens-Simon C, Jamison J, McGregor JA, Douglas JM. Racial variation in vaginal pH among health sexually active adolescents. *Sex Transm Dis.* 1994;21:168-72.
- [121] Royce RA, Jackson TP, Thorp JMJ, Hillier SL, Rabe LK, Pastore LM, et al. Race/ethnicity, vaginal flora patterns, and pH during pregnancy. *Sex Transm Dis.* 1999;26:96-102.
- [122] Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M et Markowitz LE. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34:864–869.
- [123] Langer B, Gaudineau A, Sananes N, Fritz G. Prise en charge des patientes ayant un antécédent d'avortement tardif ou d'accouchement très prématuré. *Gynécologie obstétrique et fertilité.* 2013;41:123-129.
- [124] Bharti K, Sanjay K. Vulvovaginitis and diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2017 Jan;67(1):143-145.
- [125] Ohm MJ, Scott JR, Galask RP. Cervical-vaginal flora of immunosuppressed renal transplant patients. *J Obstet Gynecol.* 1978 Jan;130(1):49-54.
- [126] Mead PB. Cervical-vaginal flora of women with invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1978 Nov;52(5):601-4.
- [127] Shojai R, Ohannessian A, Maruani J, Agostini A. Antibioprophylaxie et interventions endo-utérines. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2012 Déc;41(8):913-921.
- [128] Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *BJOG.* 2001;108:396-402
- [129] De Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, Derchain S, Sarian LO, Pitta DR, Campos EA, Zeferino LC. Diagn Cytopathol. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. 2016 Feb;44(2):80-6. doi:10.1002/dc.23388. Epub 2015 Dec 8.
- [130] Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:10.

- [131] Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, et al. 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.* 2005;191:1129-1139.
- [132] Mao C, Hughes JP, Kiviat N, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2003; 188:677-684.
- [133] Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1021–1027.
- [134] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210:1723–1733.
- [135] King CC, Jamieson DJ, Wiener J, et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:319460.
- [136] Guo YL, You K, Qiao J, Zhao YM Geng L. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS.* 2012;23:581–584.
- [137] Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLOS ONE.* 2013; 8:e63514.
- [138] Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E, Alba A. Evaluation of Association between Vaginal Infections and High-Risk Human Papillomavirus Types in Female Sex Workers in Spain. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012:240190.
- [139] Clarke MA, Rodriguez AC, Gage JC, et al. A large population based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2012;12:33
- [140] Sikstrom B, Hellberg D, Nilsson S, Kallings I, Mardh PA. Gynecological symptoms and vaginal wet smear findings in women with cervical human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43:49–52.
- [141] Murta EFC, de Souza MAH, Araujo E Jr, Adad SJ. Incidence of *Gardnerella vaginalis*, *Candida* sp and human papilloma virus in cytological smears. *Sao Paulo Med J.* 2000; 118:105–8.
- [142] McNichol P, Paraskevas M, Guijon F. Variability of polymerase chain reaction–based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. *J Med Virol.* 1994;43:194–200.
- [143] Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001; 285:2995–3002.
- [144] Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, Hay PE, Pollock JW, Steer PJ, Smith JR. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia?. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:159–163.
- [145] Uthayakumar S, Boyle D, Barton SE, Nyagam AT, Smith JR. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia — cause or coincidence ?. *J Obstet Gynaecol.* 1998;18:572—4.

- [146] McNichol P, Paraskevas M, Guijon F. The effect of vaginal microbes on in vivo and in vitro expression of human papillomavirus 16 E6 and E7 genes. *Cancer Detect Prev.* 1999;23:13-21.
- [147] Discacciati MG, Simoes JA, Lopes SE, et al. Is shift in flora suggestive of/compatible with bacterial vaginosis associated with squamous intraepithelial lesion of the uterine cervix?. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:323–325.
- [148] Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:586-8.
- [149] Mikano H, Sato Y, Yoh H, Kyoko K, et al. Intravaginal bacterial flora in patients with uterine cervical cancer. High incidence of detection of *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Chemother* 1999;5:82–85.
- [150] Oh HY, Kim BS, Seo SS, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:674.e1–674.e9.
- [151] Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récidence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2008;36:430-440. Doi:10.1016/j.gyobfe.2008.02.008
- [152] Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2002;30:139-146.
- [153] Fouéré S, Biver-Dalle C, Prétet JL, Mouglin C, Aubin F. Lésions cutanées et muqueuses associées aux papillomavirus humains. *EMC – Dermatologie.* 2015;10(4):1-11 [Article 98-300-A-10].
- [154] Institut Pasteur, «Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus», Institut Pasteur [en ligne], consulté le 24 janvier 2017. URL: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
- [155] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ, Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 [en ligne], consulté le 24 janvier 2017. URL: [https://www.mesvaccins.net/textes/Calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf)
- [156] Institut national du cancer [en ligne], consulté le 24 janvier 2017. URL: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Points-cles>
- [157] Bergin IL, Bell JD, Chen Z, et al. Novel Genital Alphapapillomaviruses in Baboons with Cervical Dysplasia. *Vet Pathol.* 2013;50:200–208.
- [158] Matthieu Lacroix. Cours-Medecine.info[en ligne]. Disponible : <http://www.cours-medecine.info/anatomie/appareil-genital-feminin.html>. [consulté le 02/10/2016]
- [159] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.CNGOF[en ligne] Disponible : <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel> [consulté le 05/11/2016]
- [160] Bahamondes MV, Portugal PM, Brolazo EM, Simões JA., Bahamondes L. Use of a lactic acid plus lactoserum intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment. *Rev*

Assoc Med Bras. 2011 ;57, 415–420. 10.1590/S0104-42302011000400015 [PubMed]

[161] Ministère de l'éducation nationale« sti biotechnologies de l'académie de Montpellier » [en ligne] disponible:<http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/ressources/galerie-d-image/frottis-vaginal?page=0%2C0> [consulté le 07/03/2017]

[162] OMS, Organisation Mondiale de la Santé, « VIH/Sida », OMS [en ligne], disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/> [consulté le 07/03/2016]

[163]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=418413>[Consulté le 18/03/2017]

[164]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=210544>[Consulté le 18/03/2017]

[165]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=288196> [Consulté le 18/03/2017]

[166]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=671368> [Consulté le 18/03/2017]

[167]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=623145> [Consulté le 18/03/2017]

[168]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=144991> [Consulté le 18/03/2017]

[169]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=592861> [Consulté le 18/03/2017]

[170]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=471822> [Consulté le 18/03/2017]

[171]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=211925> [Consulté le 18/03/2017]

[172]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=445039> [Consulté le 18/03/2017]

[173]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=206014> [Consulté le 18/03/2017]

[174]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=187265> [Consulté le 18/03/2017]

[175]Vidal[enligne].Vidal;2016.Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=683347> [Consulté le 18/03/2017]

[176] Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001;73(Suppl2):S437-43.

[177] Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by Lactobacillus species and decreased risk of bacterial vaginosis. The Journal of Infectious Diseases. 2005;192(3):394-8.

- [178] Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ghalibaf M, Mortazavian AM, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18:1. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
- [179] Antonio MA, Meyn LA, Murray PJ, Busse B, Hillier SL. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli*. *J Infect Dis.* 2009;199(10):1506–1513.
- [180] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible :<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=153700> [Consulté le 18/03/2017]
- [181] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible :<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=650657> [Consulté le 18/03/2017]
- [182] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible:<http://www.evidal.fr/showPack.html?packId=636908> [Consulté le 02/05/2017]
- [183] Vidal[enligne]. Vidal;2016. Disponible:<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=1909#mises> [Consulté le 04/05/2017]
- [184] Bohbot J-M, Vicaut E, Fagnen D, Brauman M. Treatment of Bacterial Vaginosis: A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Phase III Study Comparing Secnidazole and Metronidazole. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2010 ;705692. doi:10.1155/2010/705692
- [185] HAS. Avis de la Commission de la transparence du 11 janvier 2017 [enligne]. 2017. Disponible:[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15640\\_SECNOL\\_PIS\\_INS\\_AvisPostObs\\_CT15640.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15640_SECNOL_PIS_INS_AvisPostObs_CT15640.pdf)



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

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/>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...DELALANDE Adeline.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02 06 2017 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : ...Amphi Curie...

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...NEUF.....

Prénom : ...CHRISTEL.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 13/4/2017

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...NEUF.....

Prénom : ...CHRISTEL.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 13/4/2017

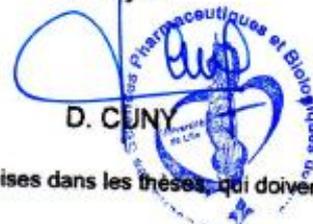
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen



D. CUNY

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 LILLE 2

### DROIT ET SANTÉ

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques

## Serment de Galien

**E**n présence des Maîtres de l'Université, représentant l'Ordre des Pharmaciens, je promets et je jure :

**D'**être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie aux lois de l'Honneur, de la Probité et du désintéressement ;

**D'**exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le Malade et sa dignité humaine ;

**D**e ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

**D**e ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

**R**espectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de rester digne de leurs enseignements.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

**Q**ue je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : Delalande**  
**Prénom : Adeline**

**Titre de la thèse : La vaginose bactérienne : facteurs de risques endogènes/exogènes et infection au papilloma virus associée**

**Mots-clés : flore vaginale normale, vaginose bactérienne, facteurs de risque, papilloma virus, cancer de l'utérus**

---

**Résumé :**

La flore vaginale normale a un important rôle de protection vis-à-vis des pathogènes couramment rencontrés au cours de la vie. Lorsque cette flore est perturbée, de nombreuses infections peuvent survenir et notamment la vaginose bactérienne qui est l'infection la plus courante du tractus génital féminin. Bien que la vaginose reste l'une des énigmes les plus répandues dans le domaine de la médecine en raison de sa complexité et de son étiologie insaisissable, diverses recherches sur plus de 50 années établissent un lien entre la survenue et/ou la récurrence de la vaginose et certains facteurs comportementaux, alimentaires, et sexuels. Ainsi, connaître ces nombreux facteurs de risques afin de les limiter ou les supprimer, serait un grand pas en avant dans la lutte contre cette maladie certes bénigne lorsqu'il n'y a pas de grossesse mais qui peut avoir un retentissement psychologique et social important lorsqu'elle devient récurrente. Au cours de la grossesse, la vaginose est connue pour déclencher de graves complications avec notamment un risque d'accouchement prématuré et donc une mortalité prénatale élevée. De plus, la vaginose est récemment soupçonnée d'être associée à l'infection au papilloma virus humain (HPV) entraînant des lésions cervicales précancéreuses. Plusieurs hypothèses sérieuses ont été avancées à l'appui de cette association mais aucune n'a pu établir le lien temporel de cause à effet. D'une part, l'infection par le HPV peut endommager l'épithélium vaginal et dégrader le mucus cervical, ce qui peut faciliter le développement de la vaginose. D'autre part, la vaginose est associée à des changements majeurs dans l'environnement vaginal qui peuvent entraîner une augmentation de l'acquisition de nouvelles infections au HPV et/ou une réactivation de l'infection latente. Ainsi, les altérations du microbiote vaginal peuvent avoir une plus grande importance pour la santé publique que par le passé car la lutte contre la survenue ou la récurrence de la vaginose pourrait être un moyen de prévention des infections sexuellement transmissibles qui, dans certains cas, peuvent avoir une issue fatale entraînant la mort.

---

**Membres du jury :**

**Président, directeur de thèse :**

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

**Assesseur :**

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

**Membres extérieurs :**

Madame Carton Aurélie, Pharmacien d'officine - Harnes

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