

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

**Soutenue publiquement le 30 mai 2018
Par Melle MATTON Emilie**

**Traitements, prévention et conseils à
l'officine dans la prise en charge des
candidoses vulvovaginales**

Membres du jury :

Président : M. Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Directeur, conseiller de thèse : Mme Standaert Annie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Assesseur : Mme Lepers Sybeline, Docteur en pharmacie, Tourcoing



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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.

Sommaire :

❖	Remerciements :	15
❖	Introduction:	19
❖	Généralités concernant l'appareil génital féminin	21
	A. Comprendre l'appareil génital féminin :	22
	1. Physiologie et cycles chez la femme:	22
	2. Le vagin :	24
	3. La flore vaginale :	25
	a) Les lactobacilles :	25
	➤ La régulation du pH vaginal :	26
	➤ La sécrétion de peroxyde d'hydrogène :	26
	➤ La sécrétion de bactériocines :	27
	➤ L'activité arginine désaminase :	29
	➤ Les lactobacilles inhibent l'adhésion du pathogène :	29
	• Interaction des Lactobacilles :	29
	• La formation de biofilms :	30
	• La sécrétion de biosurfactant :	30
	4. Les mécanismes de défense de l'appareil génital de la femme :	32
	a) Présentation du système immunitaire inné:	32
	b) L'immunité adaptative :	35
	B. Les infections génitales basses :	36
	1. Généralités :	36
	2. Quelques chiffres d'épidémiologie :	36
	3. Les vaginites parasitaires :	37
	4. Les vaginoses bactériennes :	38
❖	La candidose vulvovaginale	41
	A. Les chiffres de la candidose vulvovaginale :	42
	B. L'agent responsable de la candidose vulvovaginale :	42
	1. Un champignon : Le <i>Candida</i> :	42
	2. Description des levures du genre <i>Candida</i> :	43
	a) Généralités :	43
	b) La morphologie :	44
	➤ La paroi de <i>Candida</i> :	44
	➤ La reproduction de <i>Candida</i> :	45
	c) Les facteurs de virulence des levures du genre <i>Candida</i> :	46
	➤ Le dimorphisme :	46

➤	Le switching phénotypique:	47
➤	Les Facteurs d'adhésions :	49
➤	La formation de biofilms :	50
➤	Le Quorum sensing :	51
➤	La sécrétion de protéases :	51
3.	Les tests permettant de mettre en évidence la présence de <i>Candida</i> :	52
a)	L'examen direct :	52
b)	Les analyses spécifiques :	53
➤	La culture en milieu de Sabouraud :	53
➤	L'utilisation de milieux chromogènes :	54
➤	Le test de blastèse :	54
➤	Le test de chlamydosporulation :	55
➤	Les galeries d'identification :	56
➤	Les techniques immunologiques :	57
➤	La spectrométrie de masse MALDI-TOF :	57
C.	Le diagnostic clinique de la candidose vulvo-vaginale :	59
1.	L'interrogatoire :	59
2.	La clinique :	59
3.	La confirmation par les tests :	60
4.	La physiopathologie :	60
D.	Les facteurs de risques de la CVV :	61
1.	Les facteurs hormonaux :	61
a)	L'influence des œstrogènes :	62
➤	Le cycle menstruel :	63
➤	La femme enceinte :	64
➤	La prise d'une contraception orale :	64
➤	La prise d'un traitement hormonal substitutif :	65
b)	La prise de corticoïdes :	66
2.	La prise de traitements antibiotiques :	66
3.	L'immunodépression :	66
4.	Le diabète :	67
a)	Les chiffres concernant les diabétiques :	67
b)	Les raisons du développement de <i>Candida</i> :	68
5.	L'influence de la vie quotidienne :	68
a)	Les habitudes hygiéniques :	68
➤	L'excès d'hygiène :	69
➤	Le défaut d'hygiène :	69
➤	Le cas de l'utilisation de produits non adaptés :	69
b)	Les habitudes vestimentaires :	70
		10

6.	Le dispositif intra-utérin :	71
7.	Le réservoir intestinal :	71
❖	Les traitements de la candidose vulvovaginale	73
A.	Les antifongiques :	74
1.	Généralités :	74
1.	Les antifongiques naturels :	75
a)	Les polyènes :	75
➤	Le mécanisme d'action :	76
➤	Les molécules et leurs indications :	76
➤	Les interactions médicamenteuses :	76
b)	La Griséofulvine Griséfuline® 250 ou 500mg en comprimés:	77
c)	Les Echinocandines :	77
➤	Mécanisme d'action :	77
➤	Leurs utilisations :	77
2.	Les antifongiques dérivés de synthèse :	78
a)	La Flucytosine ou 5-Fluorocytosine :	78
➤	Mécanisme d'action :	78
➤	Leurs utilisations :	78
b)	Les allylamines, la terbinafine :	78
➤	Mécanisme d'action :	79
➤	Indications :	79
c)	Les Azolés :	79
➤	Mécanisme d'action :	79
➤	Les spécialités disponibles sur le marché et leurs utilisations :	79
•	Par voie générale:	80
•	Par voie orale : action locale :	80
•	Par voie locale : vaginale :	80
•	Par voie locale : cutanéomuqueuse :	81
B.	Le protocole à suivre lors d'une CVV :	81
1.	La CVV non compliquée :	81
2.	La CVV compliquée :	82
a)	Le traitement préconisé de manière générale:	82
b)	Le cas de la femme enceinte :	83
3.	Cas particulier de la candidose vulvovaginale récidivante :	83
a)	Le traitement d'attaque :	83
b)	Le traitement d'entretien :	84
4.	Le traitement du partenaire :	84
C.	La résistance aux antifongiques :	85

1.	L'évolution des infections fongiques :	86
2.	Quelques chiffres de la résistance aux azolés :	86
3.	Les mécanismes de résistance des antifongiques azolés :	88
a)	Diminution de l'accumulation intracellulaire de la drogue :	88
➤	Les pompes d'efflux concernées peuvent appartenir à deux familles :	88
•	Les transporteurs de type ABC (ATP- Binding Cassette) :	88
•	Les transporteurs MFS (Major Facilitator Superfamily) :	89
➤	Les causes et conséquences de la surexpression des pompes :	89
b)	Diminution de l'affinité entre la drogue et sa cible cellulaire :	90
c)	Surexpression de gène ERG11 :	90
d)	Mutation sur le gène ERG3 :	91
e)	La formation de biofilms :	92
f)	Import de cholestérol de l'hôte chez <i>C. glabrata</i> :	93
❖	La prise en charge officinale	95
A.	La CVV à l'officine :	96
1.	L'orientation vers un diagnostic :	96
a)	L'accueil du patient :	96
b)	La description du problème :	96
c)	L'interrogatoire :	96
d)	La confirmation de la pathologie grâce à l'utilisation de tests d'auto-diagnostics :	97
➤	Quel est l'intérêt de cet auto-test ? :	97
➤	<i>Hydralin Test</i> ®:	98
•	Son utilisation :	98
•	Les bonnes pratiques pour la réalisation du test :	98
•	Les résultats du test :	99
➤	Autre test disponible sur le marché :	99
e)	Dans quels cas consulter ?	100
2.	Les traitements antifongiques en accès libre à proposer:	101
3.	Les conseils associés à la délivrance du traitement de la CVV:	101
a)	Les Conseils vis-à-vis de l'utilisation des médicaments :	101
➤	Les ovules ou comprimés vaginaux :	101
•	La mise en place :	101
•	Le cas d'une femme réglée pendant le traitement :	102
•	Interactions avec les moyens de contraception :	102
➤	La crème antifongique :	102
➤	Les effets indésirables possibles suite à l'utilisation du traitement :	102
b)	Le conseil concernant les savons d'hygiène intime :	103
➤	La toilette intime quotidienne :	103
➤	La toilette intime lors d'une CVV :	104
		12

c)	Rappel des gestes de prévention pour éviter la ré-infestation :	105
B.	Les méthodes alternatives ou complémentaires aux antifongiques :	106
1.	L'utilisation des huiles essentielles (HE) :	106
a)	Qu'est-ce qu'une huile essentielle ? :	106
b)	Les caractéristiques physico-chimiques des HE :	106
c)	L'utilisation des huiles essentielles dans la CVV :	107
➤	Quelques études démontrant l'effet antifongique des huiles essentielles :	107
➤	Présentation de quelques HE possédant des propriétés antifongiques:	108
•	L'huile essentielle d'Arbre à thé :	108
•	L'huile essentielle de Clou de Girofle :	109
•	L'huile essentielle de Cannelle :	109
•	L'huile essentielle de Thym à thujanol :	110
•	L'huile essentielle de Laurier noble :	110
➤	Quelques exemples de préparations réalisables :	110
•	Préparation de gélules :	110
•	Préparation sous forme d'ovules :	111
➤	Exemples de spécialités à base d'huiles essentielles :	112
•	Azeol AF® :	112
2.	Les pro- et pré-biotiques :	113
a)	Définitions :	113
b)	Les indications générales des probiotiques :	113
c)	Les grandes caractéristiques des probiotiques :	114
d)	Les probiotiques utilisés pour la flore vaginale :	114
➤	Intérêts de leur utilisation :	114
➤	Les mécanismes d'actions des probiotiques :	114
➤	Les bénéfices cliniques et/ou chiffrés des probiotiques:	115
➤	Présentation d'une partie des produits proposés :	116
•	Probiotiques par voie orale :	116
▪	Femibion® flore intime :	116
▪	Lactibiane Cnd 5 ou 10 M® :	117
•	Probiotiques par voie locale :	118
▪	Gynophilus® capsules vaginales :	118
▪	Gynophilus® LP cp vaginal :	118
▪	Physiostim® équilibre vaginal :	119
▪	Mycoress® :	119
•	Autre forme existante :	120
▪	Florgynal® tampons probiotiques :	120
3.	L'homéopathie :	120
a)	Présentation de cette méthode :	120

b)	Son utilisation au quotidien :	121
c)	Son utilisation dans la mycose vaginale :	121
➤	Lors d'une mycose aigue :	121
➤	En prévention des récives, on peut utiliser :	122
➤	Les conseils associés à la délivrance d'homéopathie par voie orale :	123
➤	Spécialité homéopathique existante, Endhometrol® :	123
❖	Conclusion :	125
	<i>Bibliographie</i>	127
	<i>Annexes</i>	135



Remerciements :

A mon président de jury, Monsieur El Moukhtar ALIOUAT,

Merci de me faire le plaisir et l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie également pour les nombreux cours et travaux dirigés dispensés et auxquels j'ai pu assister dans le cadre de mes études. Vous nous avez fait aimer votre matière et l'univers de la parasitologie. Pour tout cela, recevez ma plus grande considération.

A ma maître de thèse, Madame Annie STANDAERT,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de cette thèse, de m'avoir donné de nombreux conseils, d'avoir été à l'écoute et d'avoir été très patiente quant à la réalisation de celle-ci. Je vous remercie également pour tous les enseignements donnés durant mes six années d'études. Veuillez trouver à travers cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Sybeline LEPERS,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je te remercie également pour toutes les choses que tu m'as enseignées depuis que je suis arrivée à la pharmacie lors de ma quatrième année d'études. Cela fait maintenant plusieurs années que nous sommes collègues et j'apprécie toujours autant de travailler avec toi.

A mes parents,

Depuis mon plus jeune âge, vous m'avez toujours soutenu dans mon envie de devenir pharmacien, et ça depuis l'école primaire. Vous m'avez permis d'étudier dans de bonnes conditions, et je vous en suis reconnaissante. Durant mes années à la fac, vous étiez toujours là pour m'encourager et me changer les idées quand il le fallait. Aujourd'hui encore, dans ma vie quotidienne, je sais que je peux toujours compter sur vous. Papa, Maman, Merci pour tout !

A mon frère, Guillaume,

Merci pour ton soutien durant toutes ces années, toi aussi tu as toujours cru en moi. Et malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, je sais que Mathilde et toi penserez fort à moi en ce jour particulier.

A Sam,

Merci d'être là dans mon quotidien, depuis maintenant presque neuf ans. Durant toutes ces années, on a partagé énormément de choses et tu es toujours là pour m'encourager ou me réconforter, que ce soit dans les bons ou les mauvais moments. Avec cette thèse, voilà encore une nouvelle étape de franchie, reste à trouver la suivante...

A ma belle-famille,

Rosette, qui m'a encouragée depuis le début dans mes études et pour cette thèse.

Frédéric, qui de là-haut, doit me regarder et se dire que j'en ai mis du temps.

Sans oublier Romain, Mélanie et Victor

A mes copines de fac : Lauriane, Louise, Céline, Pauline et Julie,

Je n'aurais pas cru faire de si belles rencontres à la fac. Que de belles années passées à vos côtés, que ce soit en amphi, ou en dehors. Travail, papotage, rigolade... une belle complicité. Maintenant, cela fait plusieurs années que l'on a quitté la fac mais l'amitié perdure. Encore Merci à vous toutes pour ces belles années passées et celles à venir. Hand un jour, Hand toujours !

A M. et Mme Catteau, M. et Mme Ledoux, Mme Flament, M. et Mme Cremers,

Merci de m'avoir accueillie dans vos pharmacies respectives, que ce soit en tant que stagiaire, étudiante ou pharmacien. Vous m'avez donné ma chance et grâce à vous, j'ai appris et j'apprends encore aujourd'hui.

Merci également à tous les collègues préparateurs, étudiants ou pharmaciens rencontrés durant ces années, au contact desquels j'ai pu m'enrichir aussi bien au niveau professionnel que personnel.

A Freddy,

Merci d'avoir sauvé ma thèse. Un bug informatique et la perte de mes données auraient pu compliquer les choses. Heureusement que tu étais là pour tout récupérer ! J'ai ainsi compris qu'il était primordial de faire des sauvegardes externes.

A toute ma famille,

A tous mes amis,



Introduction:

La candidose vulvovaginale est une infection qui touche les parties génitales de la femme et qui est causée par un champignon. Cette candidose touche 75% des femmes au moins une fois dans leur vie.

Constatant qu'en France, les femmes représentent 51.55% de la population totale, et que parmi ces femmes, plus de 55% d'entre elles sont âgées de 20 à 64 ans, il est facile de comprendre que la candidose vulvovaginale concerne des millions de femmes dans notre pays. (1)

Ces femmes atteintes ont la possibilité de consulter un médecin : gynécologue ou médecin généraliste. Malgré les recommandations données par les hautes autorités de la santé et la présence nombreuse de ces médecins en ville, il est courant de constater que les femmes ne les consultent pas systématiquement.

Il est cependant assez habituel que les femmes choisissent le pharmacien comme professionnel de santé pour trouver rapidement une écoute et des conseils adéquats.

Par sa proximité, son accessibilité, le pharmacien d'officine est un professionnel de santé quotidiennement « consulté » en cas de mycoses vaginales, pathologies fréquentes, souvent bénignes, mais qui peuvent affecter la qualité de vie des patientes.

Ce travail de thèse a pour objet une revue bibliographique sur les candidoses vaginales et le rôle du pharmacien dans sa prise en charge. Tout d'abord, un rappel sur l'anatomie féminine sera effectué ; puis, les différences entre la candidose vulvovaginale et d'autres pathologies aux symptômes parfois proches mais, nécessitant une consultation, sera exposé. L'agent causant ce désagrément, ainsi que les facteurs favorisants son développement seront également présentés. Ensuite, on énumèrera l'arsenal thérapeutique dont dispose le médecin. Enfin, le travail s'achèvera par le rôle du pharmacien d'officine, les conseils à prodiguer, ainsi que les traitements qu'il pourra conseiller à son niveau.

❖ Généralités

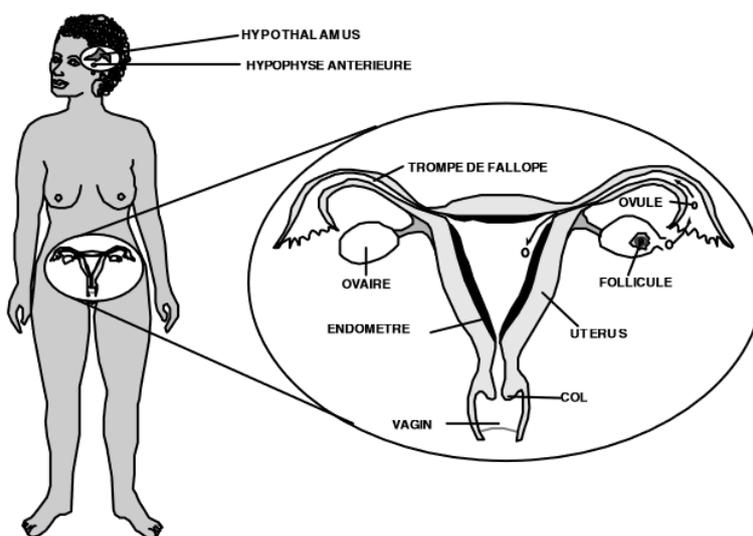
concernant l'appareil

génital féminin

A. Comprendre l'appareil génital féminin :

1. Physiologie et cycles chez la femme:

L'appareil génital féminin est composé : des ovaires, des trompes de Fallope qui sont le lieu de fécondation, de l'utérus qui est l'organe permettant d'accueillir l'ovule fécondé, du col utérin, du vagin et de la vulve.



Adapté de: Edmands EM, et al: *Glossary of Family Planning Terms/Glossaire de termes de planification familiale*. Chapel Hill, NC, INTRAH, 1987, p 146.

Figure 1- Schéma « Appareil génital de la femme » selon Mtawali, IntraH

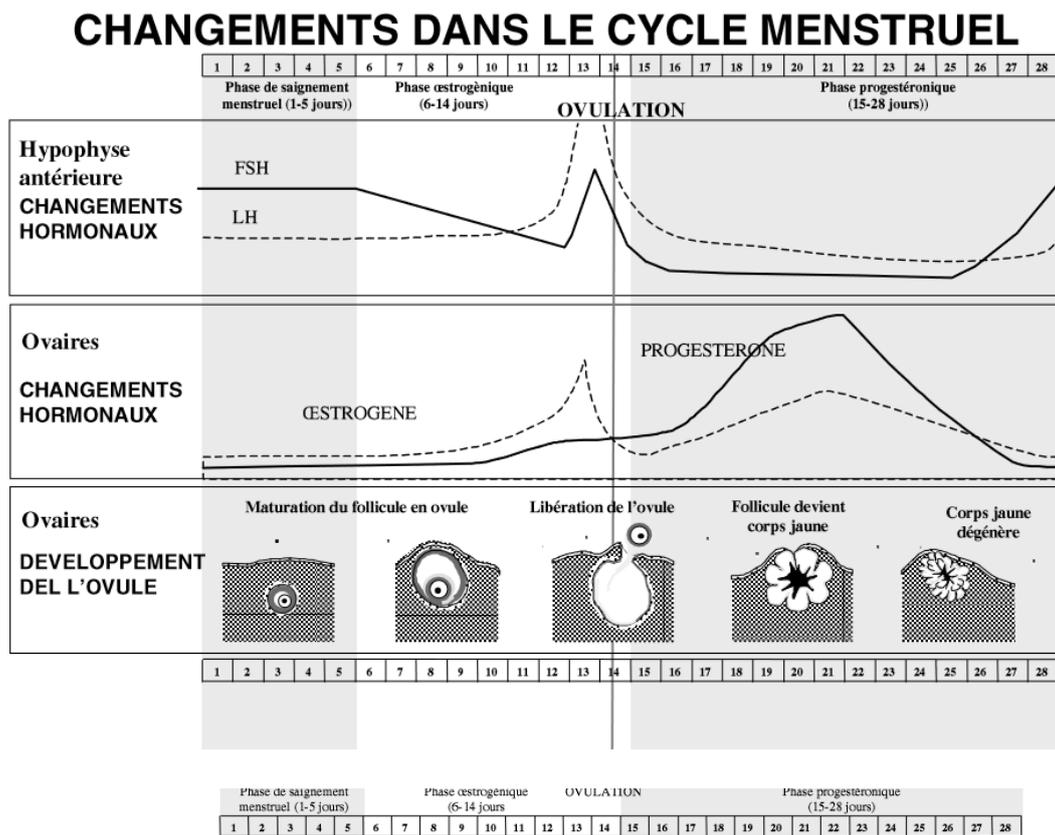
Depuis la puberté jusqu'à la ménopause, toutes les femmes développent des cycles menstruels successifs. Ces cycles sont caractérisés par des modifications physiologiques et hormonales suivant un schéma bien précis, ce qui permet de préparer l'organisme de la femme à une future fécondation.

Le cycle menstruel débute au premier jour des règles et se termine la veille des règles suivantes. Cette période a une durée variable selon les femmes, mais dure en moyenne entre 25 et 32 jours.

Le cycle est lui-même divisé en plusieurs phases et régulé par des sécrétions hormonales. L'hypothalamus va sécréter une hormone la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) qui va entraîner la sécrétion de LH (Hormone Lutéinisante) et de FSH (Hormone Folliculo Stimulante). Ces deux hormones auront des conséquences au niveau génital.

En effet, l'hormone FSH permet le développement des follicules ovariens et stimule les cellules folliculaires afin qu'elles puissent elles-mêmes sécréter des œstrogènes. Le pic de LH qui lui, a lieu 14 jours avant les règles, permet de déclencher l'ovulation. (2)

Phase	Cycle ovarien	Cycle endométrial
Du saignement menstruel	Phase folliculaire	Phase menstruelle
Oestrogénique		Phase proliférative
Progestéronique	Phase lutéale	Phase sécrétoire



Réalisé par l'INTRAH, Ecole de médecine, Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill pour le projet PRIME avec un soutien de L'Agence des Etats-Unis pour le développement international, 1997

Changements dans le cycle menstruel adapté de: Speroff L, Glass R, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5^e ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994; p 121-2; Sefton DC: *Reproductive Maternity Nursing*, 8^e ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1989, Fig. 5-4, p 68; St Peter R, et al: *Teaching and Learning with Visual Aids*, London, Macmillan Publishers, Ltd, 1987, pp 277-79; et *Family Planning Methods and Practices*: Africa, Atlanta, GA, Centers for Disease Control, 1989, Figure 7.2, p 94.

Figure 2- Schéma "Changements dans le cycle menstruel" ; selon Mtawali, Intrah

2. Le vagin :

Le vagin est un conduit qui s'étend de la vulve à l'utérus, qui mesure quelques centimètres de long (environ 8 à 10 cm). Il a comme fonctions de permettre les rapports sexuels et de laisser passer les spermatozoïdes, il permet l'écoulement du flux sanguin lors des menstruations et la sortie du bébé au cours de l'accouchement.

Le vagin est constitué de 3 couches :

- la muqueuse : elle-même constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et d'un chorion riche en fibres élastiques.

- la musculuse : qui est la partie musculaire du vagin avec des fibres musculaires lisses.

- l'adventice : constitué de tissu conjonctif.

Le vagin est soumis à des variations qui sont fonctions des imprégnations hormonales qu'il subit. Les œstrogènes permettent la prolifération et la maturation complète de l'épithélium (la progestérone y participe aussi, mais dans une moindre mesure). Lors de la période post-ovulatoire qui est marquée par une imprégnation progestéronique, on observe la destruction et la desquamation des cellules superficielles au niveau vaginal.

Chez une femme en bonne santé et non ménopausée, on pourra observer la production de 1 à 4mL de sécrétions génitales par jour. Elles ont pour caractéristiques d'être transparentes ou de couleur blanchâtre, épaisses, sans odeur et non irritantes. Ces sécrétions vaginales physiologiques contiennent : des cellules vaginales qui se sont desquamées, des bactéries, des sécrétions des glandes endocervicales et vulvaires. (3)

Les glandes endocervicales sont à l'origine de la sécrétion du mucus (appelé aussi glaire cervicale). Celui-ci a une fonction de barrière entre l'utérus et le milieu extérieur, une fonction de lubrification, ainsi qu'un rôle dans la reproduction. En effet, seuls les spermatozoïdes les plus vigoureux et les plus résistants sont capables de traverser la glaire.

Ce mucus a une production dépendante des hormones œstrogène et progestérone. Durant la phase folliculaire, la production de glaire suit l'augmentation du taux d'œstrogènes, on a 200 à 700mg de mucus produits par jour, alors que lors de la phase lutéale, elle est de 60mg/j.

De plus, la glaire cervicale a un aspect qui se modifie au cours du cycle. Sous l'influence des œstrogènes, la glaire se présente comme une substance claire, glissante et élastique. En comparaison, lors de la phase progestéronique, la quantité de glaire diminue et la consistance devient plus épaisse.(4)

Le mucus, qui forme un hydrogel, est constitué en grande partie d'eau, environ 95%. A cela s'ajoutent des sels minéraux tels que NaCl et KCl, des sucres, des acides aminés, des lipides ou encore des protéines. Les différentes protéines présentes dans le mucus sont les immunoglobulines de type A, M ou G, la lactoferrine, les phosphatases acides et alcalines, le lysozyme, les enzymes de l'oxydation des acides gras, du métabolisme du glucose et des acides aminés, etc.(4)

3. La flore vaginale :

La flore vaginale est un moyen de défense face à l'intrusion de certaines bactéries ou agents pathogènes. Chez une femme « saine », cette flore est constituée par les bacilles de Döderlein, ce qui correspond à différentes espèces de *Lactobacilles*. Cette flore est composée de 10^8 à 10^9 germes/mL de sécrétions vaginales dont 10^7 lactobacilles/mL. Le reste des sécrétions contient des microorganismes non pathogènes, des microorganismes pathogènes et des microorganismes commensaux qui peuvent devenir pathogènes (ex : *Gardnerella*, *Streptocoques*, *Entérocoques*..).

Les espèces de lactobacilles les plus retrouvées dans la flore vaginale sont : *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, mais encore *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. fermentum*...(5)

a) Les lactobacilles :

Les lactobacilles sont des bactéries formant un groupe avec de nombreux points communs. Ce sont des bactéries à Gram positif (cf annexe n°1). Au niveau morphologique, cela traduit la présence d'une paroi épaisse, constituée par de nombreuses couches de peptidoglycane et la présence d'acide téichoïque et lipotéichoïque.

Les lactobacilles sont des bactéries non sporulées et immobiles. Elles prennent généralement un aspect de bâtonnet plus ou moins long, mais peuvent également être incurvées ou de forme ovale. Ces lactobacilles se multiplient dans des conditions très différentes qui peuvent aller de 15 à plus de 40°C. (6)

Les lactobacilles exercent différentes actions au niveau vaginal, qui permettent entre autres, de protéger le vagin d'agressions extérieures et d'éviter la colonisation du tractus génital par des microorganismes.

➤ La régulation du pH vaginal :

Tout d'abord, les lactobacilles permettent de maintenir un pH vaginal aux environs de 4 grâce à la production d'acides organiques (Acide lactique). Les œstrogènes qui sont sécrétés par les ovaires entraînent un dépôt de glycogène au niveau de l'épithélium vaginal. Ce glycogène, qui est un polymère de glucose contenant de nombreuses molécules carbonées, sera transformé par fermentation en acide lactique, grâce à l'action des lactobacilles.

Ce même glycogène peut également être transformé en acide lactique par l'intermédiaire des cellules de l'épithélium vaginal, mais cela dans une moindre mesure.

On considère donc que ce sont les lactobacilles les producteurs principaux d'acide lactique au niveau vaginal et qu'ils permettent le maintien du pH aux alentours de 4, inhibant ainsi la croissance de pathogènes sensibles aux pH acides. (7)

➤ La sécrétion de peroxyde d'hydrogène :

Certains lactobacilles ont la capacité de produire du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui a un rôle capital dans la défense de l'hôte au niveau du tractus génital.

En effet, on constate que près de 96% des femmes sans désagréments au niveau vaginal possèdent des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène. (7) De même, il est constaté que la fréquence d'apparition des vaginoses est de 3% chez les femmes colonisées par des lactobacilles producteurs de H_2O_2 . Ce pourcentage remonte à 25% chez les femmes colonisées par des lactobacilles H_2O_2 négatifs. (8)

Les lactobacilles ne sont pas tous équivalents. En effet, *L. crispatus* a la capacité la plus importante de production d' H_2O_2 , suivi de *L. jenenii*, viendront ensuite *L. gasseri*, *L. vaginalis* et *L. reuteri*.

Ces différentes souches de lactobacilles utilisent des flavoprotéines pour transformer l' O_2 en H_2O_2 . En effet, les lactobacilles n'utilisent pas le système du cytochrome qui transforme l' O_2 en H_2O .(8) La toxicité du peroxyde d'hydrogène peut venir de la molécule elle-même ou de ses métabolites (OH^\cdot et O_2^-). Ces derniers peuvent être produits grâce à des agents réducteurs et des peroxydases présents au niveau vaginal. Tous trois interagissent entre autres avec les acides nucléiques et protéines des cellules, entraînant la mort de ces cellules. (7)

➤ La sécrétion de bactériocines :

Les bactéries lactiques ont la capacité de produire des bactériocines. Ces bactériocines sont des peptides qui sont produits sous forme d'un précurseur appelé prébactériocine qui sera mûri pendant ou après sa sécrétion dans le milieu extracellulaire. Ces bactériocines ont une activité qui peut être bactéricide ou bactériostatique, envers des espèces proches de la souche productrice. Ces bactériocines sont classées en différents groupes et sous-groupes, ayant chacune des caractéristiques propres.

On peut distinguer plusieurs classes :

- Les bactériocines de type I : les Lantibiotiques. Elles sont de très petite taille (<5kDa), stables à la chaleur et contiennent des acides aminés peu courants comme la lanthionine ou la méthyllanthionine d'où le nom de cette classe.
 - ➔ De type A : lantibiotiques linéaires et cationiques, elles ont une structure en hélice α amphiphile. (ex : la nisin)
 - ➔ De type B : lantibiotiques globulaires, chargées négativement ou nuls. (ex : la mersacidine)

- Les bactériocines de type II : « les non Lantibiotiques », ce sont des peptides de petite taille, ayant un poids moléculaire inférieur à 10kDa et étant thermostables.
 - Sous classe IIa : bactériocines ayant une structure similaire à la pédiocine, d'où la deuxième appellation de ce groupe qui est «pediocin-like bacteriocins ». Les bactériocines de ce groupe possèdent une structure N-terminale commune.
 - Sous classe IIb : cette classe est caractérisée par la présence de deux peptides qui agissent ensemble pour avoir leur activité antimicrobienne.
- Les bactériocines de type III : ces peptides sont de plus grande taille, avec un poids moléculaire supérieur à 30kDa et très sensibles à la chaleur.
- Les bactériocines de type IV : ce groupe est actuellement très peu représenté. Il est constitué de bactériocines complexes, c'est-à-dire : une protéine associée à une fraction non protéique, lipidique ou encore oligosaccharidique.

A noter, cette classification n'est pas la seule existante. En effet, il existe diverses méthodes de classements.

Toutes ces bactériocines ont la capacité de former des pores dans la membrane des bactéries cibles et cela selon divers mécanismes. L'établissement de ces perforations rend la membrane perméable à la sortie d'acides aminés, d'ions ou encore d'ATP, pouvant conduire à la mort de la cellule.

Par exemple, pour les bactériocines de type IA, comme la Nisine, elles peuvent se lier au lipide II, empêchant, une synthèse convenable de la paroi. Les bactériocines de type IB peuvent quant à elles influencer sur certaines réactions enzymatiques de la cellule qui sont primordiales pour cette dernière. D'une autre manière, les bactériocines de la classe IIb permettent la formation de pores grâce à l'association de deux protéines différentes au niveau de la membrane de la cellule cible. Celles de classe III, quant à elles, hydrolysent les liens peptidiques des peptidoglycanes.(9–11)

➤ L'activité arginine désaminase :

Certaines souches de lactobacilles possèdent une activité arginine désaminase, qui permet de transformer l'arginine en citrulline et ammonium. Ces deux produits formés apportent du carbone, de l'azote et de l'énergie pour les lactobacilles. De ce fait, la concentration en arginine dans le milieu va nettement diminuer.

Or, c'est cette même arginine qui est normalement utilisée entre autres par la flore anaérobie pathogène lors d'une vaginose. En effet, les bactéries de la vaginose possèdent une arginine décarboxylase qui transforme l'arginine en putrescine, qui est l'un des polyamines causant la vaginose et ses symptômes.(7)

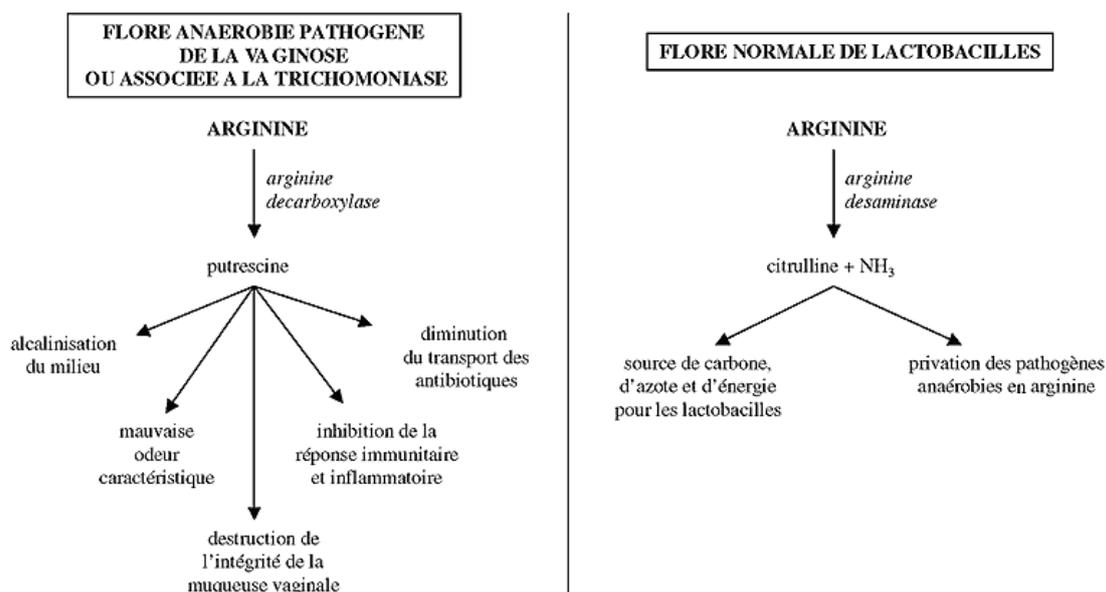


Figure 3- Schéma « Utilisation de l'arginine par la flore vaginale » selon Lepargneur, Elsevier Masson

➤ Les lactobacilles inhibent l'adhésion du pathogène :

- Interaction des Lactobacilles :

Les lactobacilles ont la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales vaginales ainsi qu'au mucus vaginal. Cette adhésion se fait tout d'abord grâce à des interactions physiques qui peuvent être spécifiques ou non. Les interactions non spécifiques se déclinent sous forme d'interactions électrostatiques ou encore de liaisons hydrophobes. Les interactions spécifiques impliquent des protéines, l'acide lipoteichoïque ou encore des polysaccharides des lactobacilles. Ces derniers ont comme sites récepteurs : les glycolipides ou glycoprotéines des membranes cellulaires vaginales et du mucus.(7)

Les lactobacilles adhèrent également au niveau de la fibronectine. Cette dernière est une molécule de haut poids moléculaire située dans le fluide vaginal et la matrice extracellulaire. La fibronectine module les interactions entre la matrice extra cellulaire et les cellules. De plus, la fibronectine forme une structure de base qui permet l'attachement des microorganismes, dont les lactobacilles.(7)

L'adhésion des lactobacilles au niveau de la muqueuse vaginale s'effectue au niveau des différents sites décrits précédemment : mucus, fibronectine et cellules épithéliales vaginales. Ces sites étant occupés par les lactobacilles, leur accès devient beaucoup plus difficile pour les microorganismes pathogènes, ce qui limite leur développement.

- La formation de biofilms :

Les Lactobacilles, comme de nombreux microorganismes, ont la propriété de former des biofilms. Ces biofilms résultent de la capacité de microorganismes à se lier à divers revêtements comme des tissus ou encore du matériel médical, pour aboutir à une structure tridimensionnelle au niveau de supports inertes ou de surfaces biologiques comme les muqueuses. Les microorganismes impliqués peuvent être des champignons, des bactéries, étant de la même espèce ou non.

- La capacité de co-agrégation :

Un autre phénomène permet aux Lactobacilles de protéger la muqueuse vaginale. Il s'agit de la capacité de co-agrégation. En effet, le *Lactobacille* peut se co-agrégier avec un autre microorganisme qui peut être d'une espèce ou d'une souche différente, comme *Candida* ou encore *G. vaginalis*. Cette co-agrégation des lactobacilles diminue l'accès aux sites récepteurs de la muqueuse vaginale diminuant l'adhésion et l'expansion des pathogènes à ce niveau.

- La sécrétion de biosurfactant :

Un grand nombre de microorganismes, dont les bactéries telles que les lactobacilles, ont la capacité de produire des biosurfactants. Ces biosurfactants sont des molécules amphiphiles. La partie hydrophile est constituée d'acides aminés, de peptides ou de mono-, di-, polysaccharides, alors que la partie hydrophobe contient des acides gras.

Ce sont donc des molécules complexes, classées selon leur structure : glycolipides, lipopeptides et lipoprotéines, phospholipides ou encore acides gras. Ces biosurfactants sont soit sécrétés dans le milieu extracellulaire ou présents au niveau des surfaces cellulaires.

Il a été montré que les biosurfactants sont impliqués dans l'adhérence aux cellules en apportant une plus grande stabilité, notamment lorsque les conditions environnementales sont nuisibles, et ce grâce au fait que les molécules amphiphiles peuvent diminuer les tensions de surface. Les biosurfactants possèdent une action anti-adhésive envers les microorganismes pathogènes et une activité antimicrobienne. (12,13)

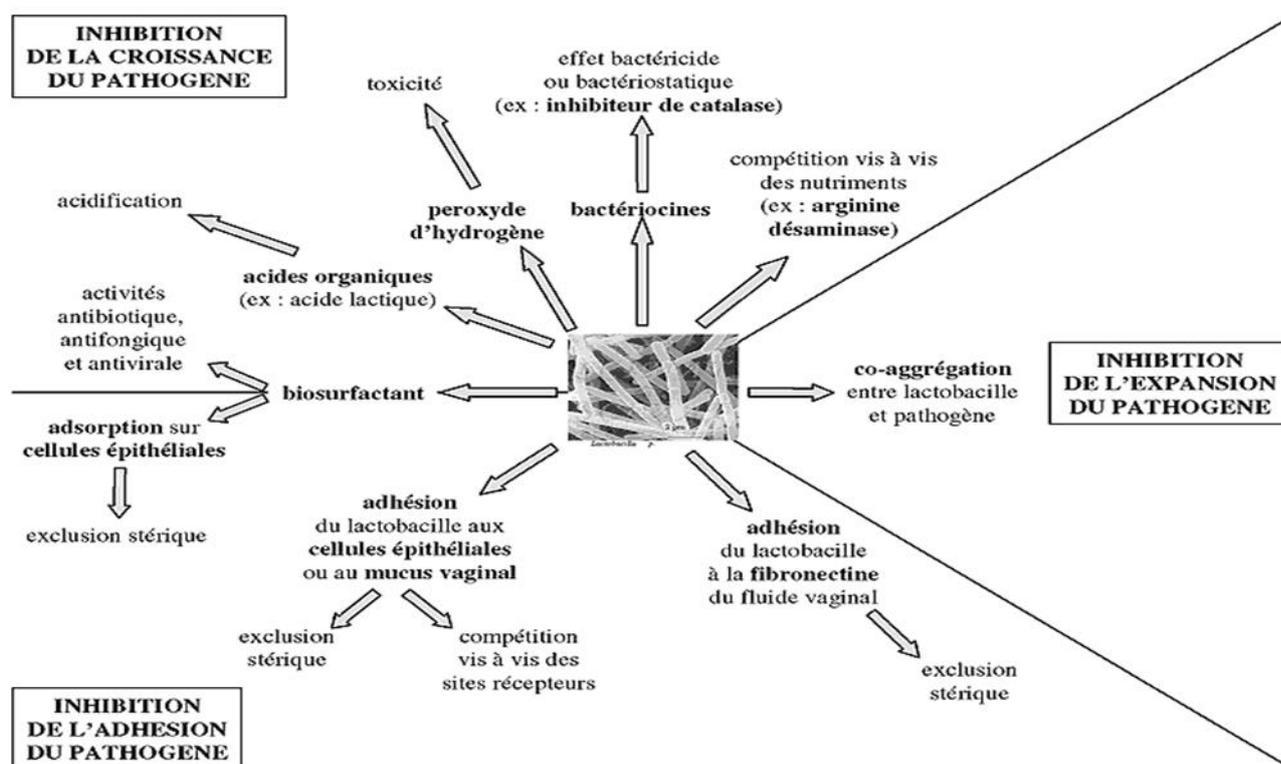


Figure 4- Schéma « Les effets des lactobacilles vaginaux envers les pathogènes », selon Lepargneur, Elsevier Masson

4. Les mécanismes de défense de l'appareil génital de la femme :

Le corps d'un individu étant en contact permanent avec des agents potentiellement agresseurs, il se doit de pouvoir répondre à des attaques de façon rapide et grâce à divers moyens de défenses. Le tractus génital, et plus particulièrement la muqueuse vaginale, sont des lieux propices aux infections car ils sont en contact direct avec l'extérieur. C'est pourquoi, le tractus génital peut de se défendre grâce au système immunitaire inné et au système immunitaire adaptatif : deux systèmes qui coexistent et qui sont interdépendants.

a) Présentation du système immunitaire inné:

L'organisme et le tractus génital de la femme ont la capacité de se défendre, via un système immunitaire inné. Ce système permet d'agir immédiatement contre un pathogène, que celui-ci nous ait déjà infecté par le passé ou non. Cette immunité innée est divisée en plusieurs catégories, décrites ci-dessous.

Tout d'abord l'immunité innée est constituée de barrières physiques qui permettent de limiter l'intrusion de pathogènes. Ces barrières sont de différentes natures selon leur localisation. Par exemple : la peau constitue un moyen de défense lorsque celle-ci est intègre, le mouvement des cils au niveau bronchique ou encore un pH acide au niveau gastrique, en sont également. Concernant le tractus génital, il a été vu précédemment que, le mucus cervical qui est produit par les glandes endocervicales et formant une substance viscoélastique, permet de piéger des complexes immuns, des débris cellulaires ou encore des microorganismes. Ceux-ci seront amenés vers le milieu extérieur *via* le flux du mucus.

Le mucus cervical contient également des peptides antimicrobiens comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines ; exerçant une action de défense.

- Le lysozyme est une protéine, ayant la capacité de s'attaquer à la paroi des bactéries. En effet, cette protéine peut hydrolyser le peptidoglycane des bactéries. Elle agit principalement envers les bactéries à gram positif.(14)

- La lactoferrine est une protéine appartenant à la famille des transferrines. Elle capte le fer présent dans le milieu et le rend inaccessible pour certains virus, bactéries ou champignons, inhibant ainsi leur croissance. De plus, la chélation du fer favorise le mouvement des bactéries et limite la formation de biofilms. Cette même lactoferrine possède également une action bactéricide, ses acides aminés chargés positivement vont interagir avec les molécules chargées négativement de pathogènes, ce qui induit des changements de perméabilité, aboutissant à une lyse cellulaire. (15,16)
- Les défensines appartiennent à la famille des peptides antimicrobiens. On pourra distinguer : les α -défensines (présentes dans les granules des polynucléaires neutrophiles ainsi que dans les cellules épithéliales du tractus génital) et les β -défensines (retrouvées au niveau du plasma et des épithéliums qui sont en contact avec l'extérieur). Elles ont un spectre d'action large, car elles agissent aussi bien envers les bactéries, les champignons, que les virus. Leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait que les défensines se fixent sur la membrane sous forme de pores multimériques.(17)

Le système immunitaire inné est également constitué par la flore saprophyte. Comme détaillée précédemment, la flore vaginale est composée des bacilles de Doderleïn qui par leur multiples actions vont permettre d'inhiber la croissance des pathogènes et leur prolifération. Différents mécanismes interviennent comme le maintien du pH vaginal aux environs de 4, la sécrétion de bactériocines et de peroxyde d'hydrogène. De plus l'occupation du terrain par les lactobacilles évite la colonisation par les pathogènes.

A cela s'ajoute l'action de nombreuses cellules de l'immunité innée telles que les polynucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes, les macrophages, les lymphocytes (Lc) NK (Natural killer) ou encore les cellules présentatrices d'antigènes.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont produits au niveau de la moelle osseuse. Après maturation, ceux-ci se retrouvent dans la circulation sanguine et ont la capacité de migrer au site où l'infection a lieu. Lors du contact avec un pathogène, le PNN va reconnaître des motifs présents à la surface des bactéries et ce, grâce aux PRRs (Pattern Recognition Receptors). Les plus connus sont les TLR (Toll-Like Receptors), il y a également les CLR (C-type Lectin Receptors) et les NLR (Nod-Like Receptors).

Ces PRRs qui sont situés à la surface des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques ou encore des PNN..., reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes : les PAMPs. Ces PAMPs sont de différentes natures : peptidoglycanes, lipoprotéines de bactéries, flagelline bactérienne, membrane fongique, etc. La reconnaissance des PAMPs par les PRRs entraîne la transcription de certains gènes dans la cellule, aboutissant à la sécrétion d'interleukines ou d'interféron. Les PNN ont des capacités de phagocytose et de cytotoxicité. Ils peuvent également libérer dans le milieu extérieur des molécules bactéricides, des enzymes (comme la myéloperoxydase) ou encore des cytokines pro- et anti-inflammatoires.

Les monocytes sont des cellules circulantes qui ont la capacité de migrer. Les macrophages sont quant à eux, uniquement retrouvés au niveau tissulaire. Ces monocytes et macrophages ont une aptitude à reconnaître des pathogènes, qui est dépendante des PRRs, des récepteurs pour le complément et des fragments Fc des immunoglobulines. Ces cellules contiennent comme les PNN des granulations.

Les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques, sont des cellules, qui comme leur nom l'indique, peuvent capturer des Ag et les transporter vers les organes lymphoïdes dans le but de déclencher une réponse immunitaire, d'activer des LcT naïfs.

Les immunoglobulines (Ig) sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'Ag. Chaque Ig est constituée d'une partie variable qui est différente pour chaque Ac. Les Ig forment un groupe hétérogène divisé en cinq classes :

- Les IgG : sont sous forme de monomères et sont impliquées dans la réponse secondaire.
- Les IgA : principalement retrouvées sous forme de dimères, et présentes en grande majorité au niveau des muqueuses, dont la muqueuse uro-génitale.
- Les IgM : présentes sous forme pentamérique, elles sont impliquées dans la réponse primaire.
- Les IgD : monomères faiblement présents.
- Les IgE : présentes sous forme de monomères et possèdent une action immunitaire lors d'infections parasitaires ou lors de réactions d'hypersensibilités immédiates.

Ces anticorps ont la capacité de se lier aux Ag et peuvent activer la voie classique du complément, s'achevant par la lyse de cette cellule. Le fragment Fc de ces Anticorps peut interagir avec les FcR localisés sur certaines cellules et entraîner une destruction de la cellule cible.

Les cellules NK sont des lymphocytes qui possèdent une activité de cytotoxicité naturelle ou dépendante des anticorps. Les cellules NK libèrent des substances comme la perforine, faisant des pores dans la membrane et produisent des cytokines, des chimiokines ou encore des facteurs de croissance, permettant une régulation de la réponse inflammatoire.

b) L'immunité adaptative :

L'immunité adaptative n'est pas la première ligne de défense de l'organisme, elle est adaptée et spécifique du pathogène à éliminer. Ce système évolue et s'enrichit au fur et à mesure des contacts avec les agresseurs rencontrés. Cette immunité est caractérisée par deux types de cellules : les lymphocytes B (LcB) qui permettent une réponse humorale, correspondant à la production d'Ac ; et les lymphocytes T (LcT) qui permettent une réponse cellulaire.

Les LcT se divisent en deux groupes : les LcT CD8 cytotoxiques ; et les LcT CD4 qui vont permettre le recrutement, l'activation et la régulation des LcB et des LcT CD8.

Les LcT CD4 se fractionnent également en sous-groupes ; parmi eux les LcTh1, LcTh2 ou Lc Th17 (Lc T « helper »). Les LcTh1 sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire, les LcTh2 quant à eux, prennent part à l'immunité humorale.

B. Les infections génitales basses :

1. Généralités :

L'appareil génital de la femme étant ouvert vers l'extérieur, il est soumis à des agressions constantes pouvant se traduire par la survenue d'infections génitales basses. Ces infections se traduisent par l'atteinte de la vulve, du vagin ou encore du col utérin, et prennent le nom de vulvovaginites et de cervicites.(18) Les agents en causes peuvent être des bactéries, des virus, des levures ou encore des protozoaires.

Les vulvovaginites et/ou vaginites sont caractérisées par une inflammation de la muqueuse vulvaire et/ou vaginale associée à d'autres symptômes comme par exemple des leucorrhées. L'inflammation, quant à elle, est une réaction de l'organisme apparaissant suite à une agression qui peut être de nature physique, chimique ou infectieuse, et qui est définie par la présence de quatre facteurs : rougeur, chaleur, douleur et œdème.

Ces vulvovaginites infectieuses prendront diverses appellations selon l'agent en cause. On distingue les vaginites parasitaires, les vaginites fongiques ou encore les vaginoses bactériennes (comme la vaginite à *Gardnerella*).

A noter, des vaginites non infectieuses peuvent apparaître. Elles sont dues à une réaction suite à l'utilisation de produits locaux, dues au contact de sous-vêtements ou encore dues à la présence d'un corps étranger.

2. Quelques chiffres d'épidémiologie :

Les infections génitales basses sont très fréquentes chez les femmes et causées par divers microorganismes. La vaginose bactérienne serait la première cause de sécrétions vaginales anormales. Elle représente 22 à 50% des infections vaginales. Les vulvovaginites d'origine mycosique sont également fréquemment retrouvées (entre 17 et 40%). Viennent ensuite, les vulvovaginites à *Trichomonas vaginalis* (entre 4 et 35%).(19)

3. Les vaginites parasitaires :

La vaginite parasitaire causée par un germe appelé *Trichomonas vaginalis* est à différencier de la candidose vulvovaginale. Ce *Trichomonas* est un parasite anaérobie, flagellé ayant une membrane ondulante. La contamination est sexuelle et l'infection est classée comme une infection sexuellement transmissible.

L'incidence mondiale de cette pathologie est évaluée à 200 millions de cas par an.(20)

Chez la femme, la présence de ce parasite se traduit par des sécrétions qui sont de couleurs vertes/jaunes et mousseuses, une mauvaise odeur est également présente. La muqueuse quant à elle, est framboisée ; et la vulve rouge. La patiente peut également se plaindre de démangeaisons, de brûlures et de douleurs pendant les rapports.(21)

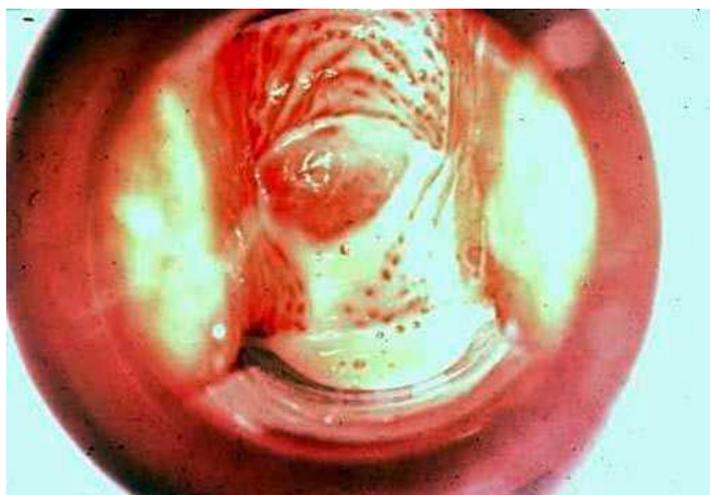


Figure 5- Illustration des sécrétions vaginales lors d'une infection à *Trichomonas vaginalis*, selon Laurence S. Neinstein, University of Southern California

Le diagnostic est confirmé au microscope par l'analyse du prélèvement vaginal que l'on monte entre lame et lamelle avec du sérum physiologique. On peut alors différencier le parasite des leucocytes présents grâce à la mobilité du *Trichomonas*.

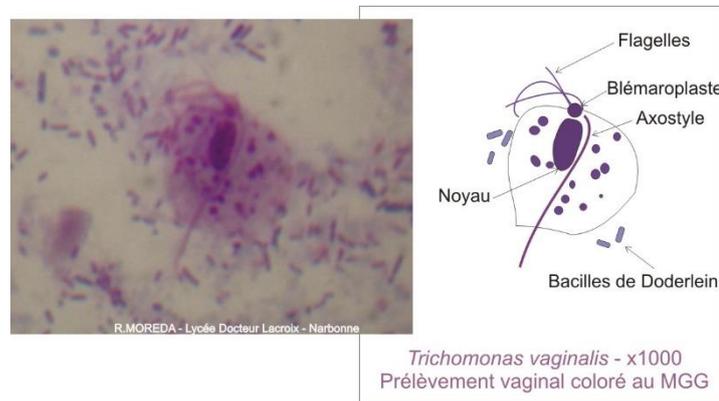


Figure 6- Frottis vaginal contenant *Trichomonas vaginalis* après coloration, selon STI-Biotéchnologie

Le traitement est dans la plupart des cas un traitement minute avec du Métronidazole Flagyl® ou Secnidazole Secno® (2 grammes de suite) puis on renouvellera cette prise 10 à 20 jours plus tard. Une alternative existe à ce traitement, il s'agit de l'utilisation du Flagyl® par voie orale : 250mg matin midi et soir pendant 10 jours. On pourra également associer un traitement par voie locale. De plus, il est recommandé de traiter le partenaire sexuel même si celui-ci est asymptomatique.(22)

4. Les vaginoses bactériennes :

La vaginose bactérienne est une affection qui est caractérisée par une modification de la flore vaginale, avec une prédominance de bactéries de type anaérobie. En effet, si on analyse un échantillon de la flore vaginale de la patiente, on observera une diminution des lactobacilles et la croissance d'autres bactéries, qui sont souvent de types anaérobies, comme *Gardnerella* et de type *Mobiluncus*... ainsi qu'une augmentation du pH vaginal (>5).

Au niveau clinique, la vaginose est définie par le score d'Amsel ; la présence d'au moins 3 des 4 critères suivants est requise :

- des sécrétions qui peuvent être de couleur blanche/grise, fluides et adhérentes ;
- une mauvaise odeur semblable à une odeur de poisson pourri (cette odeur est due à la production d'amines aromatiques, comme la putrescine, la cadavérine ou le triméthylamine, par les bactéries anaérobies à partir de l'arginine) ;
- un pH vaginal supérieur à 5
- la présence de clue-cells à l'examen direct.(5,21)



Figure 7- Illustration des sécrétions vaginales lors d'une vaginose bactérienne, selon Laurence S. Neinstein, University of Southern Californy

La plupart du temps, les critères vus précédemment sont suffisants, mais si on veut confirmer le diagnostic, on pourra calculer le score de Nugent. Pour cela, il faut monter un échantillon du prélèvement vaginal sur une lame et y effectuer une coloration de Gram afin de dénombrer les bactéries et cellules. On prend en compte 3 morphotypes pour établir ce score : le nombre de *Lactobacilles* – *Gardnerella* et anaérobies – *Mobiluncus*. Si ce score est compris entre 7 et 10, c'est que l'on est bien en présence d'une vaginose bactérienne (de 0 à 3, on considère que la flore est normale et de 3 à 6 que l'on est en présence d'une flore intermédiaire).(5)

Score *	Lactobacilles	Bacilles à Gram (-) qui correspondent aux anaérobies et <i>Gardnerella</i>	Bacilles incurvés qui correspondent aux <i>Mobiluncus</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

* les morphotypes bactériens (moyenne sur plusieurs champs microscopiques) sont codifiés de la façon suivante : 0, absence; 1+, <1 bactérie; 2+, 1 à 4 bactéries; 3+, 5 à 30 bactéries; 4+, >30 bactéries.
Résultats : score de 0-3, flore normale ; score de 4-6, flore intermédiaire ; score de 7-10, flore de vaginose.

Figure 8- Score de Nugent et al. après coloration de Gram(22)

Le traitement de cette infection se fera en règle générale par des dérivés imidazolés : utilisation du secnidazole SecnoI®, un sachet en une prise ; ou du métronidazole Flagyl® par voie orale à raison de 1gramme par jour pendant 7 jours.(5)

❖ **La candidose**
vulvovaginale

A. Les chiffres de la candidose vulvovaginale :

La vulvovaginite fongique, encore appelée candidose vulvovaginale (CVV), est une infection touchant la vulve et/ou le vagin, causée par un champignon du genre *Candida*.

Cette vaginite peut survenir de manière occasionnelle ou devenir récidivante. On parle de récurrence pour les patientes qui présenteront 4 épisodes ou plus par an.

On estime que plus de 3 femmes sur 4 (soit plus de 75% des femmes) présenteront au moins une fois dans leur vie un épisode de CVV. Quarante à cinquante pourcents de ces femmes (soit 30 à 37% des femmes de la population totale) feront un second épisode. La CVV récidivante concerne 5 à 8% des femmes. (23,24)

Selon une étude parue dans le *Journal de Mycologie Médicale*, l'âge moyen auquel la candidose vulvovaginale se développe est d'environ 32 ans. Il y est également rapporté que la tranche d'âge la plus touchée concerne les femmes entre 20 et 39 ans. (24)

B. L'agent responsable de la candidose vulvovaginale :

1. Un champignon : Le *Candida* :

Ces vaginites fongiques sont causées par un champignon du genre *Candida*. Ce champignon appartient au règne des *Fungi*. Le genre *Candida* est quant à lui, constitué de plus de 200 espèces, mais seules quelques espèces sont responsables de la candidose vulvovaginale ou de la candidose vulvovaginale récidivante (CVVR).

Dans la majorité des cas (plus de 80% des cas), c'est *Candida albicans* qui est responsable de la CVV. On retrouve ensuite par ordre de fréquence : *C. glabrata* (impliqué dans 10 à 20% des cas) et d'autres espèces telles que *C. tropicalis* ou *C. krusei*.

Les patientes atteintes de CVV présentent moins d'espèces *non-albicans* que les femmes avec une CVVR (respectivement 11 à 20% contre 32 à 40% de *non-albicans* lors des CVVR).(25) Dans certaines études, il a été montré que *C. glabrata* est plus fréquemment isolé lors de CVV récidivantes que lors de CVV sporadiques : 28% de présence contre 11%.(24)

De plus, il est prouvé que pour certaines catégories de personne, ce n'est pas *C. albicans* qui est majoritairement en cause dans les CVV, mais *C. glabrata*. En effet, cette espèce est isolée à de nombreuses reprises au niveau vaginal lors de CVV chez les diabétiques (à 61.3%) ou encore chez les personnes âgées (à 51.3%). (26)

2. Description des levures du genre *Candida* :

a) Généralités :

Les levures du genre *Candida* sont naturellement présentes dans le corps humain, et sont alors considérées comme commensales. Selon l'espèce concernée, la localisation pourra varier. Par exemple : *C. albicans* est présent au niveau de la muqueuse buccale et vaginale, ainsi que dans le tube digestif (de la bouche à l'anus). *C. glabrata* est présent dans les voies génito-urinaires et l'intestin. *C. tropicalis* est retrouvé dans le tube digestif, les voies urinaires ainsi que sur la peau saine.

Les champignons du genre *Candida* sont considérés comme opportunistes, car ils peuvent devenir pathogènes pour l'homme lorsque certains facteurs sont présents, par exemple en cas d'immunodépression, de modifications hormonales ou encore lors d'une prise d'antibiotiques, etc. (cf le chapitre sur les facteurs de risques).

Ces levures peuvent donc causer différents types d'affections tels que des candidoses superficielles cutanées, cutanéomuqueuses ou muqueuses, qui peuvent atteindre le tube digestif (muguet, perlèche, candidose œsophagienne, intestinale, anale...), les voies génito-urinaires (CVV, balanite, candidose urinaire), la peau ou encore les ongles. Ces levures peuvent également causer des candidoses profondes.

b) La morphologie :

Ces champignons sous forme levure sont des microorganismes unicellulaires possédant une paroi, une membrane cytoplasmique ainsi qu'un noyau de type eucaryote, un appareil de golgi et un réticulum endoplasmique situés dans son cytoplasme.

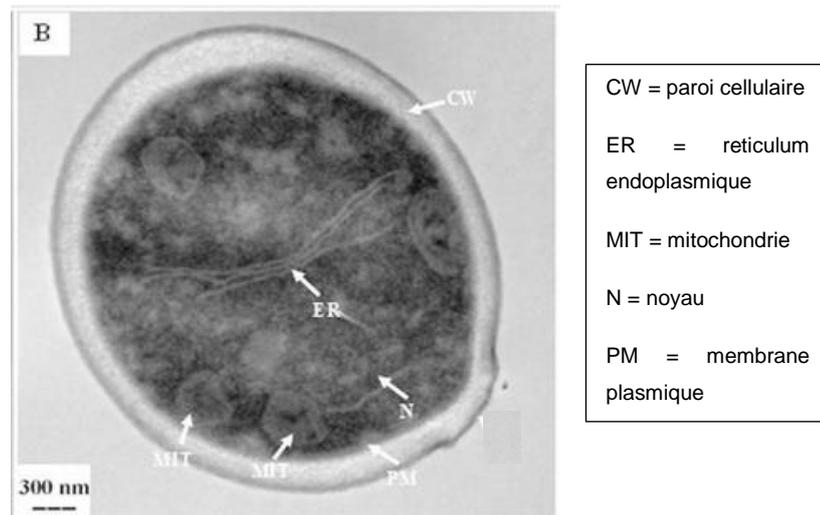


Figure 9 - Visualisation de *C. albicans* au microscope électronique à transmission(27)

Les levures, comme tous les champignons, ne possèdent pas de pigments assimilateurs de chlorophylle étant hétérotrophes pour le carbone et utilisent les glucides. Ils assimilent par eux même l'azote, les sels minéraux et les oligoéléments. Les *Candida* sont des levures blanches, non encapsulées.

➤ La paroi de *Candida* :

La paroi de *Candida* permet de protéger la cellule contre des agressions qui peuvent être de nature physique, chimique ou biologique. La paroi est également le premier élément qui est en contact avec les cellules de l'hôte, avec un rôle dans l'adhérence de ce pathogène. La paroi est constituée de différents éléments. On retrouve des polysaccharides, des lipides ou encore des protéines.

La couche interne de cette paroi est formée de chitine. C'est un polysaccharide linéaire constitué de plus de 2000 unités de N-acétylglucosamine, reliées par des liaisons β 1-4. La couche intermédiaire est quant à elle constituée de glucans. Chez *C. albicans* par exemple, la paroi fongique est constituée de β -glucans, polymères de glucose reliés par des liaisons β 1-3 et β 1-6. La couche externe est quant à elle composée de mannoprotéines et mannans. (28)

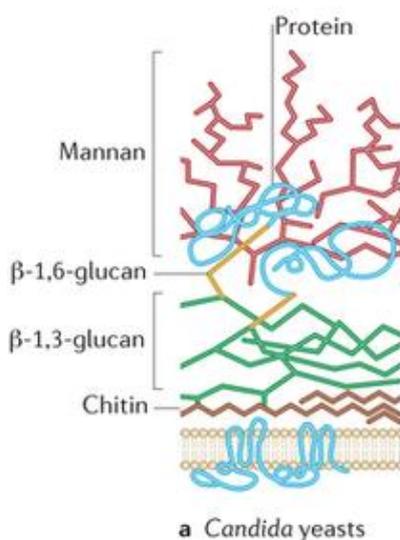


Figure 10 - Illustration de la paroi de *Candida* (29)

➤ La reproduction de *Candida* :

Le mode de reproduction des *Candida* est dans leur grande majorité asexué. Pour les levures, la multiplication se fait par bourgeonnement. La séparation du matériel génétique se fait par simple mitose avec obtention d'une cellule fille à partir d'une cellule mère (de type blastique solitaire).

Lorsque les conditions changent : pH, température, environnement ; la séparation entre les cellules mère et fille ne se fait pas, les bourgeons s'allongent et restent collés les uns aux autres formant une chaîne ressemblant à du mycélium d'où son appellation de pseudo-mycélium. Dans ces mêmes conditions et pour certaines espèces (comme *C. albicans* ou *C. dubliniensis*), il y a la possibilité de voir apparaître du mycélium vrai. Le bourgeonnement de la cellule mère permet la formation d'un tube germinatif. Ce tube germinatif connaît une croissance apicale et se compartimente durant son développement, conduisant à la formation d'hyphes. (30)

Candida albicans (ainsi que *C. dubliniensis*) est également capable de produire des formes particulières : la chlamydospore. Cette forme apparaît lorsque les conditions sont plus difficiles, c'est une forme de résistance de la levure. Cette chlamydospore est normalement absente du corps humain. Elle a comme particularité d'avoir une paroi épaisse et réfringente. Elle est de forme ronde/ovale et mesure 10 à 12µm.

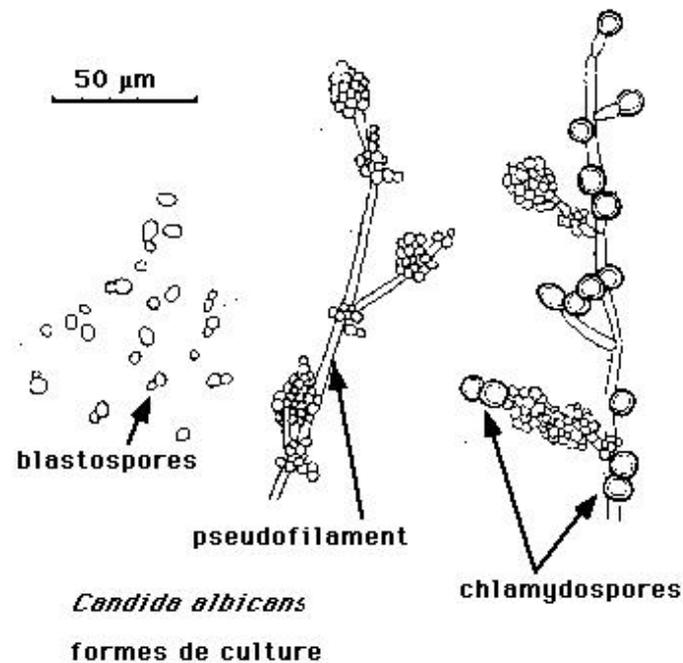


Figure 11- Représentation des différentes formes de *Candida albicans*, selon le cours de Parasitologie de Mr Aliouat

c) Les facteurs de virulence des levures du genre *Candida* :

➤ Le dimorphisme :

L'espèce *C. albicans* a la capacité de passer de la forme levure unicellulaire à une forme filamenteuse (hyphe ou pseudo-hyphe) et ce de manière réversible. Cette capacité de changement, d'une forme vers une autre, est favorisée par certaines conditions. La forme levure est favorisée par des températures basses (environ 25°C) et des pH acides ou encore en présence de hautes concentrations en glucose. Dans le cas contraire, la forme filamenteuse est préférée lorsque la température est à 37°C et que le pH est proche de la neutralité.(31)

Cette capacité de dimorphisme de *Candida* constitue une forme de virulence car : la forme mycélium possède des propriétés invasives, elle favorise la pénétration dans les tissus et l'échappement aux cellules immunes. Les levures favorisent quant à elles leur dissémination.

Il a été montré que ces deux formes, bien que différentes, sont nécessaires pour assurer une virulence complète. En effet, des cellules mutantes dépourvues des gènes responsables de la transition en l'une ou l'autre forme, ont montré une plus faible virulence. (31)

➤ Le switching phénotypique:

Certaines levures comme *Candida albicans* ont la particularité de pouvoir faire un switching phénotypique, c'est-à-dire que des changements au niveau des colonies vont apparaître. Par exemple, cela peut se traduire par le passage de colonies blanches, rondes/ovales et lisses à des colonies grises, allongées, en forme de haricot et rugueuses. On parle alors du phénotype *white* et du phénotype *opaque*.

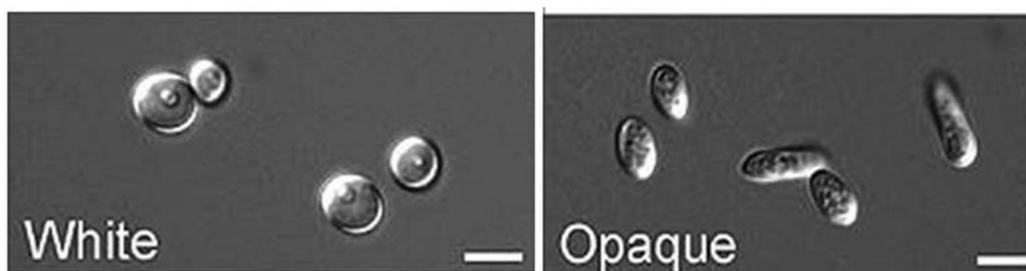


Figure 12 - Image représentant des cellules blanches et des cellules opaques de *Candida albicans* (Judith Berman and Peter E. Sudbery *Candida albicans: A molecular revolution built on lessons from budding yeast. Nature Reviews Genetics* 3, 918-932; December 2002)(32)

Selon *Kvaal et col.*, les cellules opaques sont plus virulentes lors d'infections cutanées de modèles murins, alors que les cellules blanches sont plus virulentes lors d'infections intraveineuses sur modèles murins. (33).

De plus, le switching affecte d'autres facteurs de la virulence, comme l'adhésion, la sensibilité aux médicaments, la phagocytose par les macrophages, la sensibilité aux neutrophiles et aux oxydants, ou encore la sécrétion de protéinases. En effet, les colonies opaques sont connues pour sécréter des aspartyl protéinases 1 et 3 alors que les colonies blanches sécréteront des aspartyl protéinases 2, plus virulentes lors d'infections systémiques. (31,32)

A noter que d'autres champignons, comme *C. glabrata*, ont également la capacité d'effectuer un switching phénotypique. Ce switching apparaît de manière spontanée, à haute fréquence et est réversible. Le switching des colonies peut être visualisé sur agar supplémenté en CuSO₄. Les colonies vont exprimer diverses variations de brun et exprimer différents phénotypes appelés: *white (Wh)*, *light brown (LB)*, *dark brown (DB)*, *very dark brown (vDB)* et des colonies irrégulières et ridées, portant le nom de phénotype IWr (Irregular IWrinkle). (33)

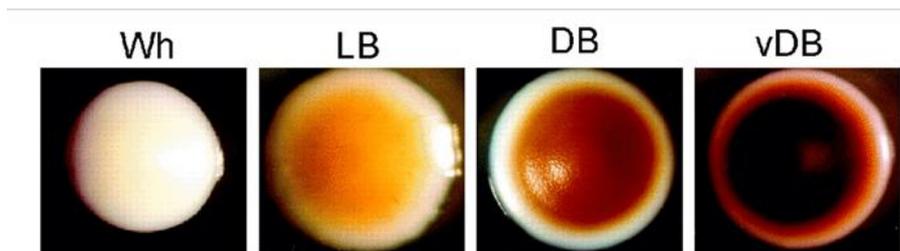


Figure 13 – Illustration des différents phénotypes de *Candida glabrata* obtenus, sur milieu avec CuSO₄ (31)

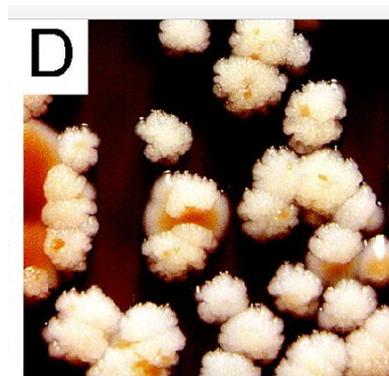


Figure 14 - Illustration du phénotype de *Candida glabrata* Irregular Wrinkle (34)

Le phénotype *dark brown* a une colonisation qui est avantagée par rapport aux autres types de colonies. Ce phénotype est celui qui est le plus exprimé dans les isolats naturels (35). L'avantage de DB par rapport aux autres phénotypes peut être le résultat de différences dans l'expression de protéines de surfaces ou encore de protéines de résistance au stress (36).

➤ Les Facteurs d'adhésions :

Candida a une capacité d'adhésion aux cellules de l'hôte. Cette étape est primordiale pour l'infection et la dissémination du champignon. Cette adhésion peut se faire aussi bien sur des cellules épithéliales et endothéliales, que sur des protéines du sérum, sur des protéines de la matrice extracellulaire ou encore sur des matériaux inertes (comme des cathéters), et cela *via* des adhésines.

Tout d'abord, il y a des adhésines codées par les gènes ALS (Agglutinin-Like Sequence). Ces adhésines sont des glycoprotéines de surface qui possèdent toutes des séquences similaires. Par exemple, il y a les adhésines Als1p, Als3p et Als5p, qui permettent l'adhésion au collagène, à la fibronectine, à la laminine ou encore aux cellules épithéliales et endothéliales. Ces protéines sont présentes à la surface des levures de type *C. albicans* (ou encore de *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*,...) et de sa forme filamenteuse.

Il y a également la présence de protéines de la famille Hwp (Hyphal wall protein), comme Hwp1 localisée à la surface des tubes germinatifs de *C. albicans*. Elle possède une extrémité riche en proline, qui est le substrat des transglutaminases présentes à la surface des cellules épithéliales. Cela permet donc une liaison covalente entre Hwp1 et les protéines de la matrice extracellulaire de l'hôte.

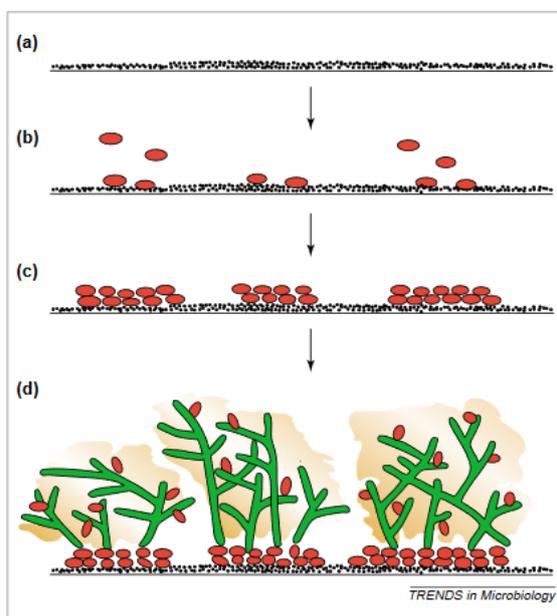
Des protéines comme Eap1 (Enhanced adherence to polystyrene protein 1) et d'autres protéines à ancre GPI comme : Pga6 (Predicted GPI-anchored protein), Pga18, Ywp1 (Yeast wall protein 1), etc. s'ajoutent à celles mentionnées précédemment pour faciliter l'adhésion.

Selon l'espèce de *Candida* retrouvée, les adhésines exprimées ne seront pas identiques. Par exemple, chez *C. glabrata*, on retrouve la famille des protéines EPA (Epithelial cell adhesin), avec par exemple Epa1, 6 et 7. Toutes ont un domaine en commun appelé PA14 (Anthrax Productiv Antigen) permettant l'adhérence aux cellules épithéliales et endothéliales. Epa1 a également la capacité de se lier aux cellules immunitaires innées. D'autres familles similaires, comme la famille Pwp (PA-14 containing Wall Protein), peuvent également être retrouvées.(31,37)

➤ La formation de biofilms :

Candida a la possibilité de former des biofilms. La première étape pour la formation de ce biofilm est l'adhésion des levures à la muqueuse. Suit une étape de filamentation et de prolifération des cellules. Dans ces multiples couches, il y aura présence de pseudo-hyphes et d'hyphes. A cela, s'ajoutent des protéines, des polysaccharides, des carbohydrates, des acides,... formant une matrice polymérique extracellulaire. Le biofilm mature est ainsi composé d'une base de levure, puis de la forme filamenteuse formant ce réseau complexe enveloppé de la matrice extracellulaire. Il y a ensuite possibilité de dispersion et de dissémination des cellules fongiques. (38)

Ces biofilms sont une protection contre l'environnement, ils permettent de résister à différents stress physiques et/ou chimiques, au système immunitaire et assurent une certaine résistance contre les agents antifongiques. Cette résistance au sein du biofilm est la conséquence de divers mécanismes. Ceux-ci peuvent se traduire par : l'altération de l'expression de certains gènes ; l'augmentation de l'expression de *CDR1* et *MDR1*, qui sont des gènes codant pour les pompes d'efflux ABC (ATP Binding Cassette) et MF (Major Facilitator). De plus, la présence d'une densité cellulaire importante, la croissance plus lente des cellules ou encore l'existence de cellules persistantes au sein du biofilm, participent également à la protection.



- (a) Surface du catheter recouvert de protéines de l'hôte
- (b) Les levures (en rouge) adhèrent à la surface
- (c) Formation de micro-colonies de levures, formant une couche basale
- (d) Formation d'hyphes et de pseudo-hyphes, auxquels s'ajoute la matrice extracellulaire.

Fig. 3. Stages in the formation of a *Candida albicans* biofilm on a polyvinylchloride (PVC) catheter surface. (a) Catheter surface with an adsorbed conditioning film of host proteins (black dots). (b) Initial yeast (red) adhesion to the surface. (c) Formation of the basal layers of yeast microcolonies. These anchor each microcolony to the surface. (d) Completion of microcolony formation by addition of the upper, mainly hyphal layer and matrix material (yellow) that surrounds both yeasts (red) and hyphae (green). Mature biofilms contain numerous microcolonies with interspersed water channels to allow circulation of nutrients. On other surfaces (e.g. cellulose fibres) microcolonies consisting entirely of yeast cells are produced.

Figure 15 - Illustration de la formation d'un biofilm de *Candida albicans* sur une surface de type catheter (39)

➤ Le Quorum sensing :

Des études ont révélé que les bactéries et les champignons comme *Candida* avaient la capacité de sécréter des molécules, appelées quorum sensing. Ces substances vont permettre la communication entre les cellules. Les molécules sécrétées en réponse aux changements de densité cellulaire, vont agir sur la régulation de gènes, sur la virulence du champignon ou encore sur la formation du biofilm.

Par exemple, chez *C. albicans*, lorsque la densité cellulaire est trop importante, le farnésol (qui est un intermédiaire de la biosynthèse des stéroïdes) est excrété dans le milieu et inhibe la transformation des levures en mycélium. Une autre molécule, le tyrosol, peut être retrouvée. Cette dernière va quant à elle accélérer la formation des tubes germinatifs.(40,41)

➤ La sécrétion de protéases :

Pour envahir les cellules et les différents tissus, le *Candida* peut sécréter des enzymes hydrolytiques. Chez *C. albicans*, on va retrouver : les lipases, les phospholipases A à D et les enzymes de type Sap (Secreted Aspartyl Proteinases).

- Les Saps sont des protéines encodées par les gènes SAP (SAP 1 à 10). Les Saps 1 à 8 sont sécrétées dans le milieu extracellulaire et Sap 9 et 10 sont accrochées à la membrane par une ancre GPI. Leur rôle est d'hydrolyser ou cliver diverses protéines de l'hôte qui sont importantes pour la défense du corps humain, car elles sont impliquées dans des fonctions de barrière ou dans le système immunitaire. Elles vont agir sur des protéines telles que la lactoferrine, la lactoperoxydase, les immunoglobulines, etc.(42)
- Les phospholipases A, A2, B, C et D, possèdent la capacité d'hydrolyser une ou plusieurs liaisons esters des glycérophospholipides. Chaque phospholipase hydrolyse une liaison ester qui lui est spécifique. Ces phospholipases vont causer une déstabilisation des membranes cellulaires de l'hôte et permettre la libération de lipides ayant des fonctions de second messenger. (43)

- Les lipases présentent chez les différentes espèces de *Candida*, sont codées par des gènes nommés LIP 1 à 10 présents chez *C. albicans*. Ces différentes lipases permettent la lyse de liaisons esters de triacylglycérols, et libérant des acides gras. (44)

Ces différentes enzymes vont donc s'attaquer aux lipides, phospholipides et protéines, qui sont les constituants chimiques majeurs des cellules de l'hôte. Les membranes cellulaires sont alors déstabilisées et endommagées. Une lyse cellulaire pourra apparaître suite à l'action de ces différentes enzymes, facilitant l'invasion du *Candida*.

3. Les tests permettant de mettre en évidence la présence de *Candida* :

Le genre *Candida* pouvant entraîner des pathologies très graves (dans certaines conditions ou chez certaines personnes) et contenant beaucoup d'espèces, il est nécessaire de confirmer rapidement la présence de cette espèce chez un patient afin de valider le diagnostic préétabli ou pour en établir un, et définir un traitement. Même s'il est vrai que dans le cas de la mycose vulvo-vaginale la clinique est assez évocatrice et ne justifie que très rarement la réalisation de tests d'identifications, il est tout de même possible de demander une confirmation des analyses notamment dans le cas de CVV récidivantes ou lors de CVV chez des personnes immunodéprimées. Ci-après figurent les différentes techniques permettant d'identifier le genre et l'espèce présente dans le milieu de prélèvement.

a) L'examen direct :

Pour effectuer ce premier examen, il suffit de récupérer l'échantillon à analyser et de le déposer directement dans du sérum physiologique. On supposera être en présence de levures si on distingue des éléments de forme ronde-ovale mesurant quelques micromètres (2-6 μ m) de diamètre et qui peuvent être bourgeonnants.



Figure 16 - Visualisation de levures Candida, après examen direct(45)

b) Les analyses spécifiques :

➤ La culture en milieu de Sabouraud :

Le milieu de Sabouraud est un milieu spécifiquement utilisé pour permettre l'isolement des levures et moisissures. Ce milieu est constitué de peptones, de glucose, de vitamines,... et a un pH de 6.4. On peut ajouter à ce milieu un antibiotique (chloramphénicol, gentamycine) afin d'inhiber la croissance gênante de bactéries contaminantes.

Après ensemencement de l'échantillon sur ce milieu, on laisse incuber à 37°C. Les colonies de levures sont de couleur blanchâtre, rondes et crémeuses. Les levures de type *Candida* se développent en 24 à 48 heures.

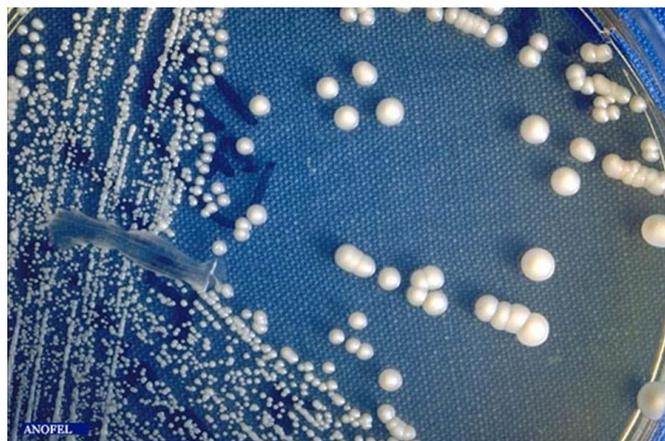


Figure 17 - Illustration de colonies de levures après culture sur Sabouraud (45)

Cependant, afin de définir l'espèce de *Candida* présente dans l'échantillon de départ, il faut effectuer des tests supplémentaires.

➤ L'utilisation de milieux chromogènes :

Les milieux chromogènes, comme chromID Candida Mérieux®, sont des milieux qui permettent d'isoler des levures et d'identifier certaines espèces comme *C. albicans* ou de les différencier de *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* ou *C. kefyr*. Ces milieux contiennent entre autres des substrats, des régulateurs enzymatiques et un mélange d'antibiotiques. Ce mélange d'antibiotiques va permettre d'inhiber la croissance de bactéries qui seraient susceptibles d'interférer avec la culture.

L'incubation de l'échantillon se fait à 37°C pendant 24 à 48h. Par exemple, dans le milieu chromID Candida Merieux®, l'hydrolyse d'un substrat chromogène d'hésoxaminidase entraîne une coloration des colonies de *C. albicans* en bleues. L'hydrolyse du deuxième substrat chromogène provoque la coloration des 3 autres espèces de *Candida* pré-citées en rose (Cf figure 19).

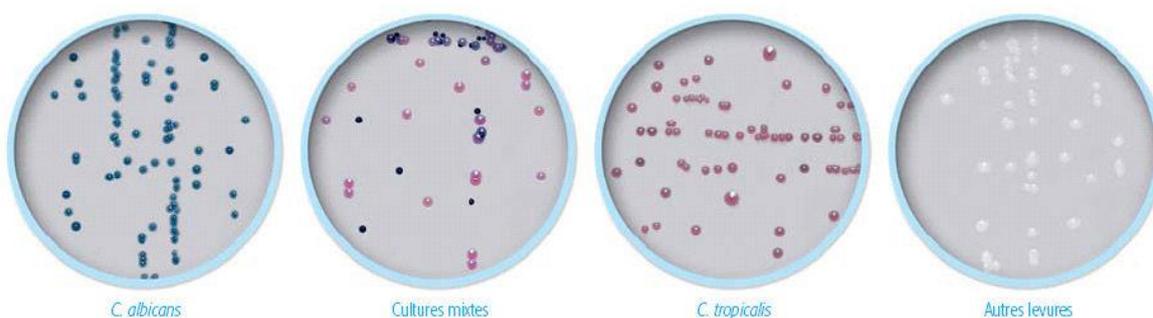


Figure 18- Illustration des résultats possibles lors de l'utilisation du test ChromID Candida, selon le site de Biomérieux

➤ Le test de blastèse :

Pour la réalisation de ce test, il suffit d'incuber les levures isolées dans du sérum d'origine animale (de poulain, de veau ou autre) qui est un milieu riche, à 37°C et cela pour une durée de 3 à 4h. Après ce temps d'attente, il est nécessaire de faire une étude au microscope pour affirmer ou non la présence de tubes germinatifs qui sont spécifiques de *C. albicans*.



Figure 19 - Illustration du test de blastèse positif à *C. albicans* (46)

➤ Le test de chlamydosporulation :

Ce test s'effectue dans des conditions spéciales car il faut reproduire des conditions de développement peu favorables à *Candida*. On repique les colonies à analyser sur des milieux spéciaux tels que le milieu PCB (milieu Pomme de terre, Carotte, Bile) ou RAT (milieu Riz Agar Tween). La bile ou le Tween de ces milieux vont prohiber le développement de certaines levures et bactéries. L'incubation se fait à 25-28°C pendant 24 à 48h.

Après ce test, on observe au microscope des levures bourgeonnantes et on recherche des pseudo-mycéliums spécifiques du genre *Candida*. Si nous sommes en présence de *C. albicans* dans l'échantillon de départ, on aura en plus des levures bourgeonnantes et des pseudomycéliums, des chlamydo-spores. Ces chlamydo-spores sont des spores rondes et réfringentes.

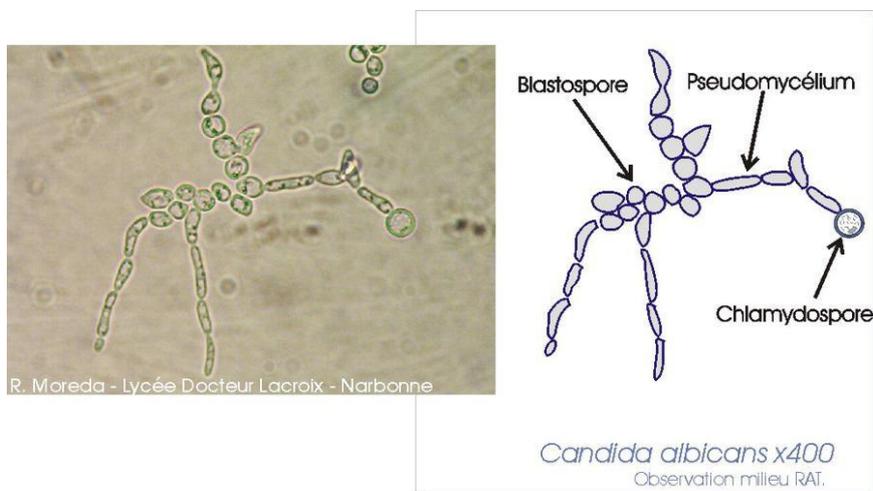


Figure 20 - Illustration du test de chlamydosporulation positif à *C. albicans*, avec présence de pseudo-mycélium et de blastospore (46)

➤ Les galeries d'identification :

Lorsque les tests précédents se sont révélés négatifs ou insuffisants pour certifier ou caractériser l'espèce de *Candida* présente dans l'échantillon, il est possible de procéder à des analyses supplémentaires via des galeries d'identification. Dans ces galeries, l'identification se base sur la fermentation (en milieu anaérobie) ou l'assimilation (en milieu aérobie) de différents sucres, ainsi que sur les activités enzymatiques que possèdent la levure. Chaque cupule contient un sucre et un pH différent. Lorsque la levure pousse, elle consomme le milieu entraînant une modification du pH d'où le changement de couleur.

Il existe différents modèles de galeries, comme par exemple :

- La galerie api® 20C AUX : galerie qui contient 20 cupules, dont 19 avec un milieu semi-gélosé, basée sur la réalisation de tests d'assimilation. Chaque cupule contient un substrat différent. (cf annexe n°2) On laisse incuber les microorganismes à identifier pendant 24 à 48h. Après ce temps d'attente, il suffit de comparer le résultat des 19 cupules par rapport à la cupule témoin. Il faut ensuite reporter les résultats positifs ou négatifs de chaque cupule sur la feuille de résultat et les interpréter. Cette méthode permet d'identifier la levure grâce à ses capacités biochimiques.
- La galerie Api® ID 32C : galerie qui teste l'assimilation de divers substrats carbonés contenus dans les cupules. L'identification peut être automatisée, on y évalue l'apparition d'un trouble.
- La galerie Api® Candida : galerie permettant une identification de levures fréquemment retrouvées, et basée sur l'acidification de sucres ou de réactions enzymatiques.
- Etc.



Figure 21- Illustration de la galerie Api Candida® positive à *Candida albicans*(47)



Figure 22 - Illustration de la galerie Api Candida® positive à *Candida glabrata*(48)

➤ Les techniques immunologiques :

Depuis, plusieurs années, il est également possible d'utiliser des techniques immunologiques pour caractériser l'espèce de *Candida* existante dans le milieu d'isolement. Celles-ci permettent de détecter des antigènes présents à la surface des levures, via des anticorps monoclonaux spécifiques. Par exemple, la technique Bichrolatex albicans® permet de confirmer la présence de l'espèce *C. albicans*.

En effet, la mise en contact de l'échantillon avec des billes de latex sensibilisées par des anticorps anti-candida entraîne une agglutination de ces billes si les anticorps chargés sur les billes reconnaissent leur antigène dans l'échantillon. Les billes de latex étant colorées en rouges, on verra un agglutinat rouge sur un fond vert si *C. albicans* est présent. Il faut tout de même être vigilant car ce test peut se révéler positif pour *C. dubliniensis*. Par une méthode similaire, on peut caractériser *C. krusei* grâce à Krusei color®.

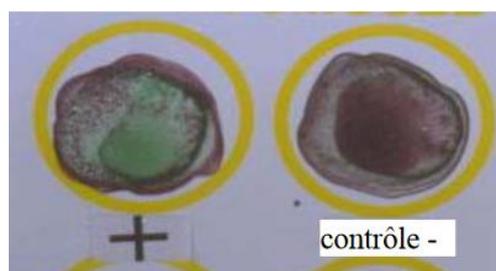


Figure 23 - Illustration du test Bichro-latex®, permettant de mettre en évidence *Candida albicans*(49)

➤ La spectrométrie de masse MALDI-TOF :

Les techniques conventionnelles décrites précédemment, ont laissé la place plus récemment à une nouvelle technologie la spectrométrie de masse MALDI-TOF, accessible néanmoins que par des gros laboratoires étant donné le coût de l'appareil.

La spectrométrie de masse MALDI-TOF, Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time of Flight, est une méthode qui permet une identification rapide (en quelques minutes) du microorganisme présent dans notre échantillon de départ. Concernant les levures, cette technique n'est pas encore utilisable sur l'échantillon directement, mais nécessite une étape d'enrichissement par la mise en culture au préalable de l'échantillon.

Lors de cette technique, l'échantillon est déposé sur une matrice. Celui-ci subit ensuite l'action d'un laser qui va permettre d'ioniser les molécules de grande taille comme les protéines (protéines ribosomales ou protéines structurales). Par la suite, ces molécules sont analysées via un détecteur. A noter, les grosses molécules seront détectées plus tardivement car elles mettront plus de temps pour atteindre le détecteur. Ce détecteur va analyser la charge et la masse de la molécule et grâce à l'informatique, le transcrire en un certain spectre. Les différents spectres obtenus sont ensuite comparés à des « spectres témoins » afin de déterminer face à quelle espèce ou sous espèce nous sommes en présence. (50)

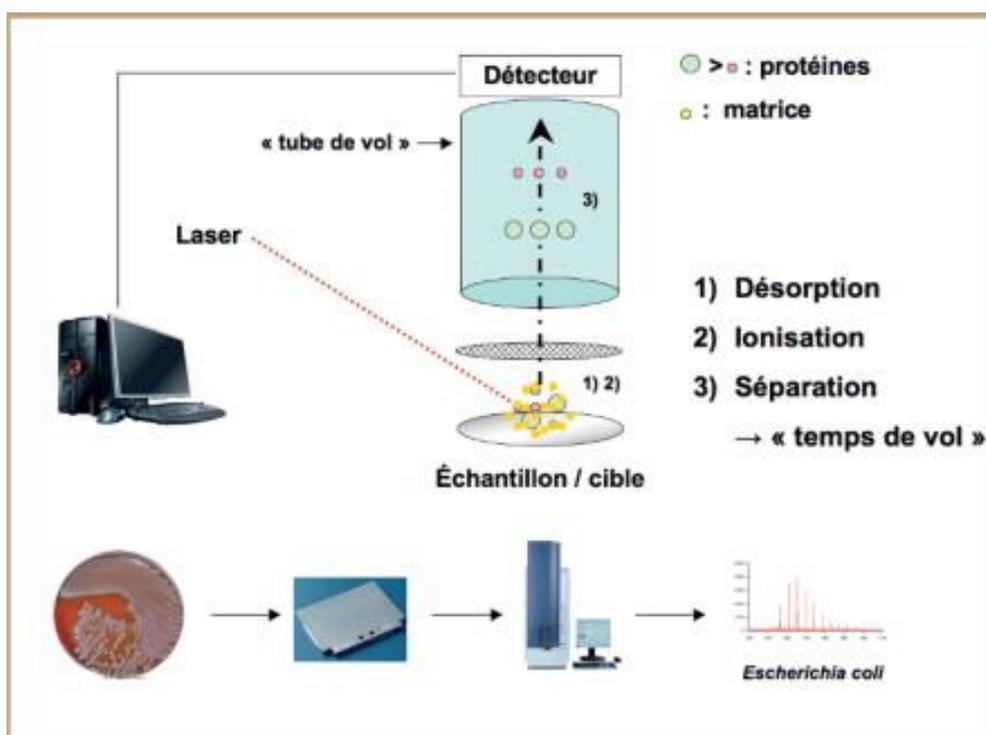


Figure 24 - Schématisation du principe de Maldi-tof (51)

C. Le diagnostic clinique de la candidose vulvo-vaginale :

1. L'interrogatoire :

Lors de l'arrivée d'une patiente dans le cabinet du gynécologue ou du médecin, celui-ci se devra de poser différentes questions à la patiente. Tout d'abord, le médecin va interroger la femme sur ses habitudes de vie (la pratique de sport, l'hygiène, les pratiques sexuelles, la multiplicité des partenaires sexuels ou non), la prise d'une contraception par voie orale ou mécanique, les antécédents médicaux de la famille, les anciennes affections et notamment essayer de savoir si la patiente a déjà eu ce genre de manifestations cliniques auparavant, et si oui, à quelle(s) période(s) et à quelle fréquence.

2. La clinique :

Lorsqu'une femme est atteinte d'une mycose vulvaire et/ou vaginale, plusieurs signes cliniques permettent d'établir le diagnostic. Celui-ci sera de meilleure qualité si la patiente n'a pas fait de toilette intime avant la consultation.

Tout d'abord, on aura dans la plupart des cas, la présence de leucorrhées blanchâtres, ayant un aspect de lait caillé. S'ajoute à cela, la présence d'un prurit, d'une dyspareunie superficielle et de brûlures intenses lors de la miction. La vulve pourra également présenter un érythème.(21)



Figure 12 - Illustration d'une infection génitale basse à *Candida albicans*, selon le Dr Cravello (20)

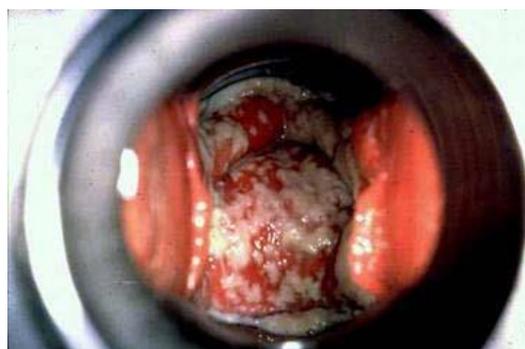


Figure 13- Illustration des sécrétions vaginales lors d'une vaginite à *Candida*, selon Laurence S. Neinstein, University of Southern California

Les infections gynécologiques étant nombreuses, il est nécessaire de bien effectuer le diagnostic différentiel vis-à-vis d'autres pathologies. En effet, d'autres affections de l'appareil génital de la femme comme la vaginose bactérienne et la vaginite parasitaire se traduisent également par des leucorrhées et un prurit. Cependant, les traitements de chaque pathologie étant spécifiques, il est parfois nécessaire de valider le diagnostic par des analyses biologiques.

3. La confirmation par les tests :

Afin de confirmer le diagnostic clinique de candidose vulvovaginale, le gynécologue peut effectuer un prélèvement, qui sera étudié dans un laboratoire d'analyse grâce aux diverses méthodes décrites précédemment. A savoir que les résultats de ses tests seront disponibles un ou deux jours plus tard.

4. La physiopathologie :

La levure *Candida* est commensale de la flore vaginale et est présente à l'état de blastospore. Lors du passage vers une CVV, c'est la forme pseudo-filamenteuse qui apparaît, facilitant l'adhérence.

Pour permettre ce passage d'une forme à l'autre, divers mécanismes entrent en jeu. Tout d'abord, des facteurs de risques liés à l'hôte facilitent le développement du champignon et *Candida* possède un certain nombre de facteurs de virulence, impliqués dans l'étape de colonisation et d'invasion.

L'hôte est capable de différencier la forme commensale de la forme pathogène. En effet, le *Candida*, que ce soit sous la forme levure ou filamenteuse, est capable d'activer des mécanismes de signalisation cellulaire (NF- κ B, MAPK et PI3K). Il semblerait que la forme filamenteuse soit capable d'entraîner une réponse MAPK secondaire et plus forte, aboutissant à une réponse immunitaire médiée par MAPK. Ceci justifierait comment l'organisme peut vivre avec *Candida* dans ses muqueuses.

Lors de l'infection, le système immunitaire inné est le premier à réagir. En effet, ce sont les cellules épithéliales de la muqueuse vaginale qui entrent en contact avec le pathogène *Candida*. Il y a reconnaissance des PAMPs de *Candida* grâce aux PRRs.

Des peptides antimicrobiens et des cytokines vont être sécrétés par les cellules épithéliales. Ces différents signaux émis permettront l'afflux d'autres molécules comme les neutrophiles, les macrophages ou les cellules dendritiques.

De plus, les cellules présentatrices d'antigènes vont exposer les antigènes spécifiques de *Candida* et déclencher une immunité adaptative, avec notamment les cellules T helper (Th1 qui serait plutôt protecteur, Th2 plus impliqué dans la susceptibilité, ou encore Th17).

Les symptômes présents lors de la CVV, comme l'inflammation ou les démangeaisons proviendraient donc de l'afflux des neutrophiles.

Enfin, il semblerait qu'une certaine quantité de levures soit nécessaire afin de déclencher les phénomènes inflammatoires. Le seuil de déclenchement serait bas pour les femmes qui souffrent régulièrement de CVV et il serait plus élevé chez les femmes en faisant peu ou jamais. De plus, un déséquilibre dans les voies Th1/Th2 serait impliqué avec un déficit dans la voie Th1 et une exacerbation de la voie Th2. (52–54)

D. Les facteurs de risques de la CVV :

La candidose vulvovaginale est une affection qui va toucher des femmes de tout âge et de toutes origines. Cependant, la littérature a rapporté que certaines femmes étaient plus susceptibles de développer une CVV. En effet, des femmes atteintes de pathologies entraînant une immunodépression, la prise de certains médicaments, l'état de la patiente, le moment du cycle menstruel ou encore certains facteurs externes peuvent influencer l'implantation et le développement du *Candida*.

1. Les facteurs hormonaux :

Il est rapporté que la tranche d'âge qui est la plus touchée par les CVV implique des femmes entre 20 et 39 ans.(24) De plus, la grossesse serait également un facteur favorisant. On suppose donc que les hormones œstrogènes et progestérone peuvent avoir un rôle important dans l'apparition de ces candidoses et influencer sur le développement de *Candida*.

a) L'influence des œstrogènes :

Œstrogène et progestérone sont les deux hormones féminines qui régulent le cycle menstruel. Comme énoncé dans le paragraphe précédent, il semblerait que celles-ci aient une importance dans le développement de la candidose vulvovaginale, et plus particulièrement les œstrogènes.

En effet, il a été montré que les œstrogènes peuvent influencer directement sur la cellule fongique. *Candida albicans* possède un récepteur aux œstrogènes, Ebp1p (Estrogen Binding Protein 1) qui a le pouvoir de se lier au 17- β -estradiol. L'ajout de 17- β -estradiol à des cellules en culture de *Candida albicans* va augmenter la formation de tubes germinatifs et la longueur de ces tubes (55).

Les œstrogènes agissent sur *Candida albicans* au niveau moléculaire et permettent ainsi l'expression de nombreux gènes. Par exemple, l'entrée de 17- β -estradiol dans la cellule va augmenter la transcription de TAC1 (transcriptional activator of CDR genes) qui va lui-même augmenter la transcription de CDR1 et CDR2, amplifiant ainsi le nombre de pompes d'efflux.

De la même manière, la présence de 17- β -estradiol dans la cellule fongique va augmenter la transcription de PDR16 (Pleiotropic drug resistance). Chez *Candida albicans*, PDR16 peut influencer sur PI4P5K (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase) afin de synthétiser plus de PIP2 (phosphatidylinositol diphosphate-4,5). Ce PIP2 va ensuite stimuler la PLD qui est impliquée dans la transition levure-hyphes.(55)

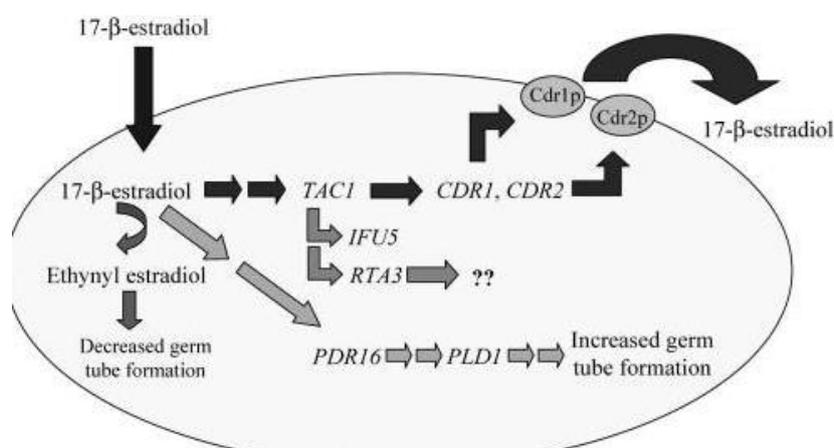


Figure 25- Schématisation de l'action du 17- β -estradiol sur *Candida albicans* (55)

De plus, les œstrogènes influent sur la concentration en glycogène présent au niveau vaginal. Ce glycogène qui voit alors sa concentration augmentée, sera une source de carbone pour le *Candida*. Il en résulte alors, une augmentation de la croissance du *Candida* et de son adhérence aux cellules épithéliales. (52)

➤ Le cycle menstruel :

La femme en âge de procréer subit des cycles menstruels successifs. Ces cycles, qui sont sous dépendance hormonale, ont un lien avec l'apparition de candidoses vulvovaginale symptomatiques. Différentes études et analyses ont été effectuées sur le sujet et ont montré que les CVV apparaissaient davantage durant la phase lutéale du cycle menstruel.

Segal et al. ont montré une augmentation de l'adhérence de *C. albicans* lors de la 1^{ère} et de la 4^{ème} semaine du cycle menstruel. (56)

Galask a démontré que l'adhérence du *Candida* au niveau des cellules épithéliales vaginales est attribuée à l'augmentation du pH vaginal lors de la dernière phase du cycle menstruel.(56)

Botta, quant à lui, a mis en évidence que l'adhérence de *C. albicans* au niveau des cellules épithéliales vaginales est augmentée durant la 3^{ème} semaine du cycle menstruel (deux fois plus élevée par rapport à la 1^{ère} semaine du cycle). (56)

Enfin, *Kalo-Klein et Witkin* ont trouvé que la germination de *C. albicans* est plus importante dans les échantillons qui ont été prélevés durant la phase lutéale du cycle. (56)

Toutes ces recherches rejoignent la même idée, à savoir que les candidoses vulvovaginales apparaissent plus facilement dans la deuxième partie du cycle menstruel. (56)

➤ La femme enceinte :

La femme enceinte possède un statut particulier et est plus sensible aux candidoses vulvovaginales. Il a été rapporté par diverses études que l'incidence de la candidose vaginale augmente avec le stade de la grossesse. Elle est estimée à 9% durant le 1^{er} trimestre et 54% dans le 3^{ème} trimestre. *Guzel et al.* ont également montré que la prévalence augmentait suivant les semaines de gestation.(57)

Cette augmentation de l'apparition de CVV serait due à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la grossesse est sous dépendance des hormones œstrogènes et progestérone qui voient leurs taux croître pendant toute la période de la grossesse. On observe également une hausse du glycogène dans les sécrétions vaginales ainsi qu'une diminution des défenses immunitaires. Tous ces facteurs réunis vont favoriser l'adhérence des levures au niveau des cellules épithéliales ainsi que leur développement, causant la survenue de candidoses vulvovaginales.

➤ La prise d'une contraception orale :

Les femmes en âge de procréer sont très nombreuses à utiliser une contraception par voie orale. Ces contraceptifs contiennent dans la plupart des cas des œstrogènes et de la progestérone ou des dérivés. Des avis controversés sont émis quant à l'implication de la contraception orale dans la survenue de mycoses vulvovaginales. Il semblerait que le risque de CVV serait augmenté en cas de contraception de 1^{ère} génération où l'apport en œstrogènes est à hautes doses.

Une étude menée par *Anane et col.* a montré que sur 84 femmes qui prenaient une contraception orale, 29 d'entre elles, soit 34.5%, avaient une culture positive à *Candida* ; et qu'au contraire les femmes sans contraception orale (1331 femmes) ont affiché 486 cultures positives, soit 36.5%. Les auteurs constatent qu'il n'y a quasi pas de différences entre les deux groupes, rejetant ainsi le fait que la contraception orale serait un facteur favorisant les CVV.(24)

Au contraire, d'autres études montrent la contraception orale et notamment les pilules oestroprogestatives comme un facteur de risque de CVV.

Par exemple, une étude a été réalisée sur 1050 femmes ayant consultées leur médecin pour des démangeaisons ou des écoulements. Parmi elles, 200 femmes étaient sous contraception orale. 115 (soit 57.5%) présentaient des cultures positives à *Candida*.

Au contraire, pour les 850 femmes n'utilisant pas de contraception orale, seulement 100 cultures positives ont été mises en évidence (soit 11.8%). On constate alors que la CVV est plus commune chez les femmes qui suivent une contraception orale que celles qui n'en ont pas. (58)

Autre illustration pouvant soutenir cette hypothèse, une étude réalisée sur 501 femmes présentant des symptômes de CVV. Dans celle-ci, des facteurs prédisposant comme la grossesse, la prise d'antibiotiques ou la contraception orale ce sont révélés (cf le tableau ci-dessous). (59)

Table 3 Predisposing factors associated with *Candida* species culture-positive and -negative vulvovaginitis

	Candida	No Candida
Diabetes	2.8%	4.4%
Pregnancy	9.1%*	3.6%
Oral contraception	26.1%**	16.8%
IUD usage	6.6%	11.0%
Corticosteroid usage	2.2%	2.2%
Antibiotic usage	8.2%***	0.7%
HIV seropositive	3.3%	7.3% [†]
Prior STD	9.7%	17.5% ^{††}

*p = 0.04, **p = 0.02, ***p = 0.001 vs. women without *Candida*;
[†]p = 0.05, ^{††}p = 0.01 vs. women with *Candida*

Figure 26 - Facteurs de risques et vulvovaginite associée à une culture positive ou négative à *Candida* (59)

➤ La prise d'un traitement hormonal substitutif :

Les femmes ménopausées subissent un arrêt de leurs règles ainsi qu'une interruption de la sécrétion des hormones féminines : œstrogène et progestérone. A la suite de cette ménopause, certaines femmes vont ressentir certains symptômes typiques de cet état : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes, perturbations du sommeil, troubles de l'humeur, sécheresse des muqueuses, etc. Afin de palier à ces perturbations, certaines patientes peuvent bénéficier sur avis médical d'un traitement hormonal substitutif (THS) qui permet d'atténuer ou supprimer ces symptômes. Ce THS peut être utilisé par voie orale ou par voie locale, et se présente sous forme d'une association d'œstrogène et de progestérone.

Chez les femmes en post-ménopause qui sont traitées par un THS, la candidose vulvovaginale est observée chez 26% des femmes. En comparaison, les femmes qui n'utilisent pas d'œstrogènes, ne sont que 4% à être atteintes de CVV.(55)

b) La prise de corticoïdes :

Les corticoïdes possèdent des effets pharmacologiques variés : anti-inflammatoires, métaboliques, anti-allergiques, une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore un effet immunosuppresseur. Les effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur vont rendre le patient plus sensible aux infections. Qui plus est, l'action métabolique des corticoïdes, affecte les glucides. Cela peut entraîner une augmentation de la glycémie et favoriser la survenue d'un diabète qu'on appelle cortico-induit. De ce fait, les femmes suivant un traitement par corticoïdes de durée supérieure à 15 jours ont donc plus de risques de développer une mycose.

2. La prise de traitements antibiotiques :

Les antibiotiques, dont l'action peut être bactéricide ou bactériostatique, possèdent des spectres d'action parfois larges qui peuvent impacter les flores bactériennes naturelles du corps humain.

Un déséquilibre des flores gastro-intestinales ou génito-urinaires peut apparaître. Au niveau vaginal, on peut voir survenir une baisse de la colonisation du vagin par la flore de Doderleïn, favorisant ainsi l'installation du *Candida*.

En effet, après un traitement par antibiotiques, l'augmentation de la colonisation vaginale par le *Candida*, et plus particulièrement par *C. albicans*, passe de 10 à 30% et la candidose vulvovaginale apparaît dans 28 à 33% des cas.(25)

3. L'immunodépression :

Tout d'abord, les patients ayant bénéficiés d'une greffe d'organe, se doivent de suivre un traitement immunosuppresseur. Ces médicaments permettent de diminuer les réactions immunitaires cellulaires et humorales envers l'organe greffé, afin d'éviter les rejets du greffon. Les immunosuppresseurs sont nombreux et agissent sur diverses cibles pharmacologiques.

Par exemple cette classe contient : les corticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine, des anticorps monoclonaux, etc. De ce fait, ces personnes sont plus facilement exposées aux risques infectieux.

Les immunodépressions qu'elles soient pathologiques ou d'origine iatrogène vont augmenter le risque infectieux, dont le risque de CVV chez la femme.

De plus, certaines pathologies, comme le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) ou le SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise) causent une baisse de l'immunité. Ce sont les lymphocytes CD4 qui voient leur taux diminuer, favorisant des infections. Les candidoses touchant les muqueuses sont fréquentes chez les patients VIH+, avec en tête les candidoses oropharyngées. Certains articles disent qu'il en est de même concernant les candidoses vaginales, mais tous ne sont pas d'accord. Cependant, tous se rejoignent pour dire que la fréquence de colonisation par *Candida* est supérieure chez ces femmes VIH+. (60,61)

4. Le diabète :

a) Les chiffres concernant les diabétiques :

Il est connu que le diabète prédispose les individus atteints au développement d'infections bactériennes et fongiques, dont les infections causées par *Candida*. En effet, de nombreuses études ont montré que les candidoses vulvovaginales sont plus fréquentes chez les personnes diabétiques. Par exemple, chez les diabétiques, il y a une augmentation de 60% du risque d'infection au niveau du tractus urinaire et un risque augmenté par deux ou par quatre de développer une infection du tractus génital.(62)

Selon l'étude de *Leon et al.*, incluant 101 participantes atteintes de diabète de type 1 et de type 2, 61% de ces femmes étaient atteintes de diabète de type 2 et 39% présentaient un diabète de type 1. Durant cette étude, 29 participantes sur 101 (soit 28.7%) étaient colonisées par des espèces de *Candida* et 2 de ces 29 femmes (soit 6.9%) étaient colonisées par deux espèces de *Candida*. Les espèces de *Candida* les plus fréquemment rencontrées sont *C. albicans* à 41% et *C. glabrata* à 38%. *C. albicans* prédomine chez les femmes avec un diabète de type 1 alors que *C. glabrata* se retrouve plus facilement lors d'un diabète de type 2.

De plus, les patientes atteintes de diabète de type 1 ont plus de risque d'être colonisées et de développer une candidose vulvovaginale, tout comme les patientes avec une hémoglobine glyquée anormale. (Rappelons que cette hémoglobine glyquée est le facteur biologique qui permet de vérifier l'équilibre glycémique des derniers mois précédant l'examen sanguin).(63)

b) Les raisons du développement de Candida :

Lors d'un diabète, que celui-ci soit de type 1 ou de type 2, l'équilibre glycémique est difficile à obtenir chez les patients. Il a été montré que l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 1 augmente le risque de colonisation par le *Candida*.

En effet, l'hyperglycémie lors d'un diabète de type 1 limite les diverses fonctions des neutrophiles. Ces cellules de l'immunité voient leur capacité de phagocytose et leurs fonctions oxydatives diminuées. Les diabétiques sont ainsi en plus grande difficulté pour éliminer les pathogènes présents.

A cela s'ajoute le fait que les sécrétions vaginales de patientes diabétiques contiennent d'avantage de glucose, nutriment essentiel aux levures qui colonisent la muqueuse vaginale, induisant une augmentation de leur croissance, de leur adhésion au niveau de la muqueuse et de leur virulence.

De plus, *Sobel* et ses confrères ont montré la présence d'un récepteur épithélial vaginal au fucose. Le fucose est un isomère du glucose, et il agit comme un site récepteur pour l'adhésion du *Candida* aux cellules épithéliales vaginales.

Il est probable que cette augmentation de la colonisation par *Candida* soit proportionnelle au taux de glucose.(63)

5. L'influence de la vie quotidienne :

Les habitudes de la vie quotidienne des patientes se répercutent considérablement sur l'équilibre de la flore vaginale et sur l'apparition de candidoses vulvovaginales. En effet, il a été montré que la pratique de douches vaginales, l'utilisation de produits d'hygiène non adaptés ou encore le port de certains vêtements pouvait faciliter les candidoses.

a) Les habitudes hygiéniques :

L'hygiène des parties intimes est une habitude quotidienne que toute femme se doit de pratiquer. En effet, ce nettoyage permet d'éliminer le film hydrolipidique en excès qui est présent en surface et produit par les glandes sébacées ; les kératinocytes et les électrolytes provenant de la sueur. (43)

Les recommandations sont un lavage des parties externes une à deux fois par jour, à l'eau claire (ou avec un savon doux suivi d'un rinçage soigneux) et d'un séchage.

➤ L'excès d'hygiène :

Cependant, certaines femmes ont des habitudes toutes autres. Par exemple, certaines effectuent régulièrement des douches vaginales. Cette douche vaginale est un procédé de lavement ou de nettoyage du vagin. Pour réaliser cette opération de lavage, ces femmes utilisent de l'eau ou encore un antiseptique. Cette opération est une pratique en diminution, mais chez certaines personnes ou dans certaines populations (comme dans certains pays africains) celle-ci est encore très courante. Ces personnes ont des motivations très diverses, comme : se « purifier » le vagin après une période de règles, avant ou après des rapports sexuels, pour prévenir ou traiter des symptômes vaginaux ou encore pour éviter une grossesse ou une contamination par des infections sexuellement transmissibles.

Néanmoins, la pratique de ces douches vaginales peut avoir des effets opposés à ceux initialement recherchés, et favoriser l'apparition d'inflammations pelviennes, de vaginoses bactériennes, de candidoses vulvovaginales ou encore de grossesses extra-utérines. En effet, l'excès d'hygiène ou les douches vaginales peuvent provoquer un déséquilibre de la flore vaginale ou encore des modifications du pH, prédisposant à la colonisation et à la croissance de pathogènes. (64,65)

➤ Le défaut d'hygiène :

Dans le cas contraire, un manque d'hygiène, additionné à la transpiration et à la macération va créer un climat propice au développement bactérien. De même l'environnement humide et chaud présent au niveau des parties intimes favorise le développement de colonies de *Candida*, causant mycoses vaginales, vulvaires et mycoses des plis.(65)

➤ Le cas de l'utilisation de produits non adaptés :

Les antiseptiques ne sont à utiliser qu'uniquement en cas d'infections et après avis médical. S'ils ne sont pas prescrits ou conseillés par un professionnel ; leurs utilisations pourraient causer un déséquilibre de la flore vaginale et favoriser le développement de candidoses locales.

L'emploi de parfum ou de déodorant pour les parties intimes est à proscrire ; ceux-ci déstabilisant l'équilibre bactérien vaginal et entraînant une agression chimique des muqueuses pouvant conduire à des irritations.

De plus, les savons corporels ou gels douches étant souvent très parfumés et abrasifs, voient leur utilisation déconseillée.

b) Les habitudes vestimentaires :

L'étude *SOPHY (Study on pH and Hygiene)*, réalisée par des médecins italiens spécialisés en gynécologie, a permis de confirmer que certaines habitudes de la vie quotidienne et vestimentaires auraient un impact direct sur la survenue d'infections au niveau vaginal. En effet, il a été rapporté que le port fréquent de protèges slips, de sous vêtements synthétiques ou encore le port de vêtements moulants sont des facteurs de risques. Le tableau présenté ci-dessous illustre ces différentes idées.(66)

FIGURE 1 ET 2 : CORRÉLATIONS ENTRE CANDIDOSE OU VAGINOSE ET HABITUDES VESTIMENTAIRES

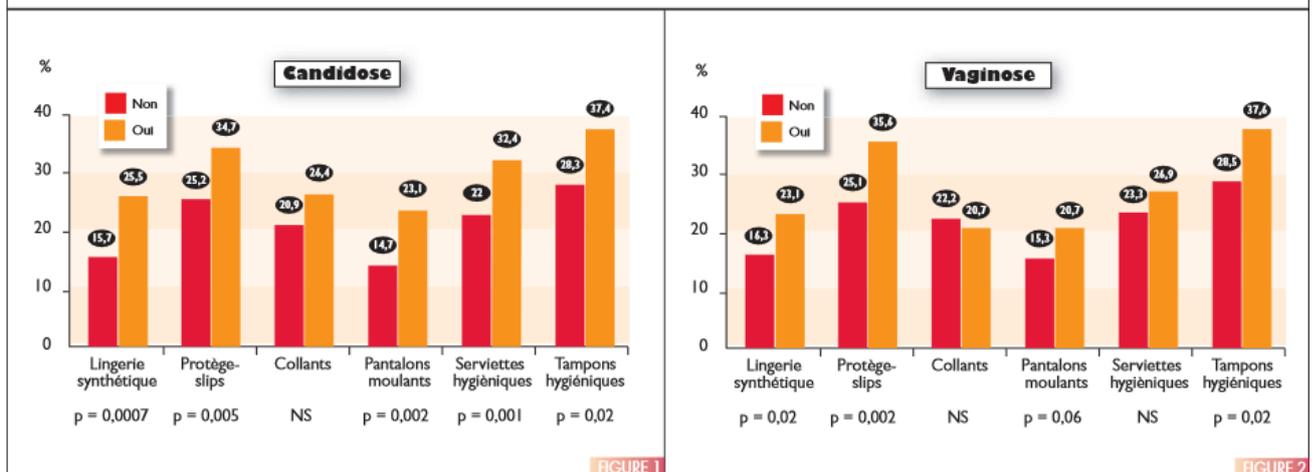


Figure 27 - Graphique mettant en évidence l'impact des habitudes vestimentaires et hygiéniques sur le développement d'infections, selon SOPHY.

Tout d'abord, on constate que les personnes portant de la lingerie synthétique et des pantalons serrés ont plus de risques de développer une candidose, car le port de ces vêtements favorise la macération et augmente l'acidité locale.

De même, le port de protège-slips et de serviettes hygiéniques va augmenter la survenue de mycoses. Ils vont permettre de recueillir les sécrétions, mais selon leur composition ils vont laisser plus ou moins passer l'air. Les serviettes imperméables à l'air vont être un obstacle à l'aération et augmentent la température locale.

L'étude nous montre également que le port de tampons hygiéniques est un facteur favorisant la mycose vaginale. Il est rapporté que l'utilisation de tampons peut entraîner des microtraumatismes et irriter la paroi vaginale suite aux contacts et frottements prolongés. A cela, s'ajoute le fait que le tampon va capter les écoulements de sang lors des règles et va favoriser la macération (surtout si le tampon n'est pas changé assez régulièrement).(67)

6. Le dispositif intra-utérin :

Il semblerait que les levures aient la capacité d'adhérer au dispositif intra-utérin (DIU) et de former un biofilm. Cela prédisposerait la femme à la colonisation et au développement de *Candida*. Le port de DIU peut donc être vu comme un facteur de risque de CVV ou de CVVR, chez les femmes utilisant ce moyen de contraception. Mais à ce sujet, les avis divergent. (68,69)

7. Le réservoir intestinal :

Il est connu, que *Candida* est naturellement présent au niveau de la flore intestinale. De ce fait, de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse qu'un lien pourrait exister entre la présence d'un réservoir intestinal et la CVV, surtout lorsque celle-ci est récidivante. Certaines études ont montré que l'on retrouvait les mêmes espèces de *Candida* au niveau du vagin et du rectum, ce qui pouvait faire penser à une possible ré-infestation du vagin via des levures provenant du milieu intestinal. Cependant, des patientes qui ont été traitées par de la Nystatine par voie orale, dans le but de réduire la présence de levures au niveau intestinal, n'ont pas obtenu l'effet préventif espéré.(52,70)

❖ **Les traitements de la**
candidose
vulvovaginale

A. Les antifongiques :

1. Généralités :

Un antifongique est un médicament qui va agir sur la levure ou la moisissure causant l'infection. L'arsenal thérapeutique destiné à traiter ces infections est varié. En effet, selon la localisation et l'atteinte profonde ou non de la mycose, différentes molécules et différentes voies d'administration sont envisageables. Ces molécules peuvent être d'origine naturelle ou d'origine synthétique.

Les mécanismes d'action utilisés par ces molécules sont variés. L'action peut avoir lieu au niveau de la membrane du champignon, via l'ergostérol. Ce dernier est un stérol présent dans la membrane des levures de type *Candida* et qui confère à la membrane sa rigidité, sa perméabilité, le transport de protéines, la sporulation, l'endocytose, etc. Certains antifongiques vont agir directement sur la paroi ou encore sur le noyau.

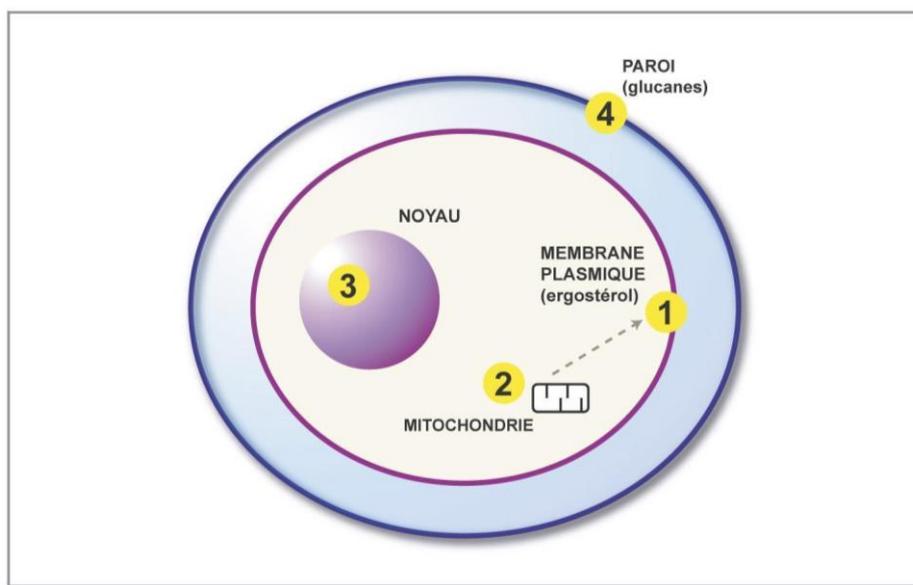


Figure 28 - Illustration des cibles d'action des antifongiques (71)

- 1 : les Polyènes : altération de la membrane plasmique
- 2 : les Azolés : action indirecte sur la membrane plasmique (inhibition de la synthèse de l'ergostérol)
- 3 : la Flucytosine : action sur le noyau (altération de la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines)
- 4 : les Echinocadines : action sur la paroi (inhibition de la synthèse du β -(1,3) glucane)

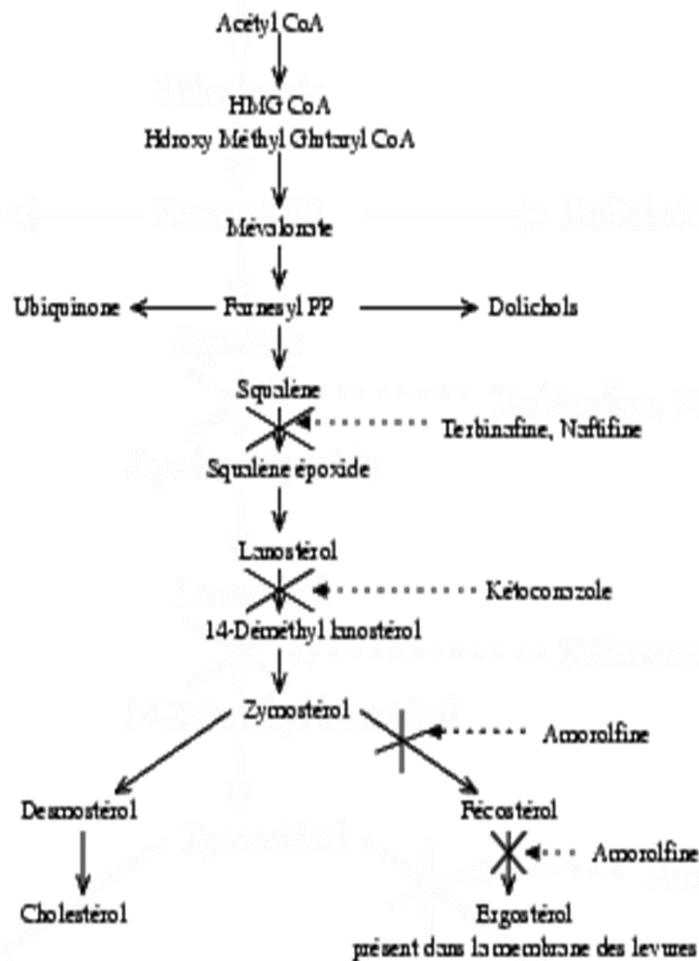


Figure 29- Etapes de la synthèse de l'ergostérol

1. Les antifongiques naturels :

a) Les polyènes :

Cette famille d'antifongiques de type macrolide polyénique est constituée de produits isolés de *Streptomyces* et utilisables par voie orale :

- Nystatine 100 000UI/ml suspension buvable – Mycostatine® liste 1
- Amphotéricine B - Fungizone orale® liste 1
- Amphotéricine B – Fungizone 50mg® poudre pour perfusion, produit non disponible en ville

➤ Le mécanisme d'action :

Ces molécules possèdent un mécanisme qui va agir au niveau de la membrane plasmique des champignons (*Candida*, *Coccidioïdes*, *Cryptococcus*..). Elles vont se fixer sur l'ergostérol présent dans la membrane cellulaire du champignon et ainsi former des canaux. Ces pores favorisent la sortie du contenu cellulaire, tels que les électrolytes dans le milieu extérieur, et une perte de l'organisation de la membrane, conduisant à la mort de la cellule.

➤ Les molécules et leurs indications :

Ces formes orales peuvent être utilisées lors de candidoses digestives (en dehors des personnes immunodéprimées) ou lors d'une candidose vulvo-vaginale et que l'on souhaite éliminer une candidose intestinale associée. Le traitement par voie orale durera 2 à 3 semaines.

➤ Les interactions médicamenteuses :

Les formes orales de ces médicaments impliquent certaines précautions d'utilisations. En effet, afin de conserver toute l'activité de la forme orale, il est conseillé d'éviter toute prise de médicaments qui modifient le transit intestinal, de pansements ou encore de topiques digestifs.

Concernant la Nystatine®, la teneur en alcool du produit impose de déconseiller son utilisation chez des patients atteints de pathologies hépatiques, d'alcoolisme, d'épilepsie ou encore chez la femme enceinte.

Ces molécules utilisables par voie orale ont une action locale, elles ne sont pratiquement pas absorbées par la muqueuse digestive.

b) La Griséofulvine Griséfuline® 250 ou 500mg en comprimés:

Cette molécule a été isolée de *Penicillium griseofulvum*, elle possède une action fongistatique sur les *Dermatophytes*. Par son mécanisme d'action la griséofulvine interfèrerait avec la formation des microtubules et inhiberait la mitose des cellules et la synthèse des acides nucléiques.

De par son action unique sur les *Dermatophytes*, cette molécule est utilisée dans le traitement des mycoses à *Dermatophytes* de la peau, des ongles ou des cheveux.

c) Les Echinocandines :

Cette classe pharmacologique est constituée de plusieurs molécules :

- Caspofungine - Cancidas® 50 et 70mg
- Micafungine - Mycamine® 100mg
- Anidulafungine - Ecalta® 100mg

Ces 3 spécialités se présentent sous forme de poudre pour perfusion et ne sont pas disponibles en ville. Ecalta® et Cancidas® sont des échinocandines semi-synthétiques, synthétisés respectivement à partir d'*Aspergillus nidulans* et *Glarea lozoyensis*.

➤ Mécanisme d'action :

Les Echinocandines agissent sur la paroi de certains champignons de genre *Candida* et *Aspergillus*. Elles inhibent la synthèse de glucanes, qui sont des constituants de la paroi, vitaux pour le champignon. Elles interfèrent dans la synthèse du β -(1,3)-D-glucane en inhibant la β -(1,3)-D-glucane synthétase.

➤ Leurs utilisations :

Ces molécules étant utilisées en perfusion pour traiter des infections fongiques invasives comme des candidoses ou aspergilloses invasives, elles ne seront pas utilisables dans notre cas de candidose vulvo-vaginale.

2. Les antifongiques dérivés de synthèse :

a) La Flucytosine ou 5-Fluorocytosine :

Les produits existants sont :

- Ancotil 1%® solution pour perfusion, non disponible en ville
- Ancotil® 500 mg en comprimés

➤ Mécanisme d'action :

Cette molécule qui est un antifongique de synthèse, possède une action anti métabolite et est un dérivé de l'acide nucléique cytosine. Cette 5-fluorocytosine sera métabolisée en 5-Fluorouracil par une cytosine déaminase. Ce 5-Fluorouracile peut être converti en 5-Fluorodeoxyuridine, qui va inhiber la synthèse de la thymidylate synthase permettant la synthèse de la thymidine. Suite à cela, la synthèse de l'ADN est stoppée. D'un autre côté, le 5-Fluorouracil peut être converti en 5-Fluorouridine mono- puis tri-phosphate. Ce dernier peut alors prendre la place de l'uridine triphosphate de l'ARN, inhibant ainsi la synthèse de protéines.(72)

➤ Leurs utilisations :

Cette molécule est utilisée pour traiter des mycoses systémiques sévères comme les cryptococcoses, certaines aspergilloses, diverses candidoses, mais pas lors de candidoses vulvovaginales.

b) Les allylamines, la *terbinafine* :

Cette molécule se décline sous diverses formes galéniques :

- Lamisil® 250 mg en comprimés
- Lamisil® 1% crème
- Lamisil® 1% solution pour pulvérisation cutanée

➤ Mécanisme d'action :

Cette molécule appartient à la famille des allylamines et a une action sur la membrane plasmique. Elle va inhiber la squalène-époxydase qui est nécessaire pour catalyser une des étapes de la formation de l'ergostérol de la membrane (cf figure 26). Il en résulte une accumulation de squalène à l'intérieur de la cellule et une diminution de l'ergostérol. La membrane plasmique sera de ce fait altérée, et deviendra perméable, provoquant la mort de la cellule (action fongicide).

➤ Indications :

Ces diverses formes galéniques sont utilisées pour agir sur les *Dermatophytes* et *Candida*. La crème peut entre autres être utilisée pour le traitement des vulvites ou des balanites à raison d'une application par jour durant une à deux semaines.

c) Les Azolés :

➤ Mécanisme d'action :

Les Azolés sont des antifongiques qui vont agir indirectement sur la membrane du *Candida*. En effet, ces molécules interviennent au niveau des cytochromes P 450 (CYP450). Ces CYP450 contiennent différentes enzymes permettant la synthèse de l'ergostérol. La liaison de l'azolé au niveau du CYP450 va inhiber la lanosterol 14 α déméthylase et ainsi bloquer la production d'ergostérol au stade du lanostérol. Les azolés provoquent chez *Candida* une diminution de la production de l'ergostérol, et une accumulation des intermédiaires de réactions conduisant à une altération de la membrane et de ses fonctions.

➤ Les spécialités disponibles sur le marché et leurs utilisations :

Les azolés constituent une famille représentée par de nombreuses molécules pouvant être utilisées par voie orale ou par voie locale sous forme d'ovule, de crème et/ou émulsion ou encore de poudre.

- Par voie générale:

- Itraconazole - Sporanox® (gélules ou solution buvable) → candidoses orales et œsophagiennes
- Voriconazole - Vfend® (comprimés, suspension buvable ou injectable) → candidémie ou candidoses invasives graves
- Posaconazole - Noxafil® (comprimés, suspension buvable ou injectable) → candidoses oropharyngées et infections fongiques invasives
- Fluconazole - Beagyne® (gélules) Triflucan® (gélules, suspension buvable ou injectable) → diverses candidoses dont les candidoses vaginales et périnéales récidivantes

- Par voie orale : action locale :

- Miconazole - Daktarin® (gel buccal) → candidose buccale
Loramyc® (comprimé buccogingival muco-adhésif) → candidose oropharyngée chez des patients immunodéprimés

- Par voie locale : vaginale :

- Clotrimazole - Mycohydralin® comprimés vaginaux 200mg ou 500mg
- Econazole - Gyno-pévaryl®, Gyno-pévaryl LP®, Myleugyn LP®
- Fenticonazole - Lomexin®, Terlomexin®
- Isoconazole - Fazol®
- Omoconazole - Fongarex®
- Miconazole - Gyno-daktarin®
- Sertaconazole - Monazol®

Ces produits sont indiqués dans les candidoses vulvo-vaginales. Une crème ou un gel antifongique peuvent être associés en cas de vulvite ou anite.

- Par voie locale : cutanéomuqueuse :

- Bifonazole - Amycor® 1%
- Clotrimazole - Mycohydralin® crème
- Econazole - Dermazol 1%®, Pévaryl 1%®
- Fenticonazole - Lomexin 2% crème
- Isoconazole - Fazol 2%® crème
- Kétoconazole - Ketoderm 2%®
- Omoconazole - Fongamil 1%®
- Oxiconazole - Fonx 1%®
- Sertaconazole - Monazol 2%® crème
- Tioconazole - Trosyd 1%® crème

B. Le protocole à suivre lors d'une CVV :

1. La CVV non compliquée :

La femme atteinte de candidose vulvovaginale non compliquée est une femme qui ne présente pas de facteurs de risques. C'est-à-dire par exemple, une femme sans diabète, non enceinte ou qui fait moins de 4 épisodes par an de mycose vaginale.

De manière générale, le traitement de ces patientes s'effectue grâce à une médication de courte durée. Celui-ci se traduit par l'utilisation de dérivés azolés en application locale.

En effet, la patiente utilisera des ovules antifongiques, qui sont à insérer au niveau vaginal le soir avant le coucher. Ces ovules seront à administrer pendant 3 jours successifs, comme pour Gyno-pévaryl®, Terlomexin®,... D'autres ovules, quant à eux, sont à administration unique (Gyno-pévaryl LP®, Lomexin®, Monazol®, etc.) Le Gyno-pévaryl® par exemple, se présente sous une forme LP (à Libération Prolongée). En effet, une fois introduit dans le milieu vaginal, la galénique de l'ovule est telle qu'un gel adhésif va se former. Cela permet au principe actif de rester dans le milieu durant plusieurs jours après introduction, d'où l'administration unique de l'ovule. Il est d'ailleurs peut être préférable de donner une forme à administration unique ou une forme LP à la patiente afin d'obtenir une meilleure observance du traitement.

A cela va s'ajouter une crème antifongique qui s'utilise à raison de une à deux applications par jour pendant environ 7 jours.

Mendling et al. ont réalisé une étude qui compare : l'utilisation du clotrimazole en intra-vaginal associé au clotrimazole en crème ; à l'utilisation du clotrimazole en intra-vaginal avec une crème placebo. Ils ont comparé les deux groupes et ont montré que ceux qui utilisaient la combinaison clotrimazole en intra-vaginale associé à la crème avaient un effet supérieur à ceux qui utilisaient seulement du clotrimazol vaginal. Dans ce premier groupe, il est montré que les lésions de grattage, la rougeur et l'inflammation sont davantage diminuées par rapport aux femmes utilisant le clotrimazol intra-vaginal seul. (73)

A noter, que dans certains cas, on peut voir la prescription de fluconazole dosé à 150mg par voie orale en administration unique, mais cela est vu assez rarement dans notre pays.

Le traitement recommandé correspond donc aux azolés en traitement local et cela, grâce à une cure courte. Suite à cette médication, les symptômes disparaissent en 2 à 3 jours et le traitement est efficace dans 80 à 90% des cas.(74)

Dans les articles présentant les différents moyens de traitement et les essais faits avec ceux-ci, on y présente une alternative aux azolés, qui est l'utilisation de la Nystatine (plutôt en deuxième intention). Cependant, la spécialité qui est Mycostatine® en comprimés vaginaux, a été retirée du marché depuis 2007 en France, et n'est donc plus utilisée dans notre pays.

2. La CVV compliquée :

Les caractéristiques permettant de classer la mycose vulvovaginale comme compliquée sont : la présence d'un diabète, un statut immunitaire défaillant, des symptômes fortement marqués ou encore la grossesse.

a) Le traitement préconisé de manière générale:

Le traitement, comme pour la mycose non compliquée, reposera également sur l'utilisation d'antifongiques azolés. Cependant, la durée d'utilisation sera de 7 jours minimum. De même, si le médecin préfère prescrire du fluconazole par voie orale, la posologie conseillée sera : 150mg par voie orale à J1, J3 et J7.

b) Le cas de la femme enceinte :

Il est reconnu que la femme en période de grossesse a des risques de développer une candidose vulvovaginale. Il n'y a pas de recommandations particulières concernant le traitement des mycoses de la femme enceinte. Cependant, les américains considèrent l'état de grossesse comme une complication, ce qui impose un traitement d'au minimum 7 jours par des dérivés azolés au lieu du traitement minute habituel, afin d'éviter les risques d'échec du traitement (75). En deuxième intention, le fluconazole peut être donné à la femme enceinte par voie orale à la dose de 150mg, sans risque de malformations pour le bébé.(76)

Concernant la sécurité des traitements antifongiques utilisés durant la grossesse, le site du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) se montre également rassurant. Il conseille l'utilisation en première intention du miconazole ou du clotrimazole, et en deuxième intention l'éconazole par voie locale. Le passage systémique de ces produits est extrêmement faible et ne provoque pas d'effets indésirables sur le bébé *in utéro*. Il y est également précisé que le fluconazole par voie orale peut être utilisé. Concernant, la femme allaitante, les traitements locaux et par voie orale sont également utilisables.

3. Cas particulier de la candidose vulvovaginale récidivante :

Une candidose vulvovaginale est dite récidivante lorsque la patiente a déjà fait quatre ou plus de quatre mycoses sur une année. La prise en charge thérapeutique se fera en deux étapes avec un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien.

a) Le traitement d'attaque :

Lors d'une candidose vulvovaginale récidivante ou compliquée, le traitement consiste en l'administration d'un antifongique par voie orale. Par exemple, on pourra donner du fluconazole dosé à 150mg par voie orale, et cela toutes les 72h, pendant 7 jours. Un traitement antifongique par voir locale avec des azolés pendant au minimum 7 jours peut être une alternative.

Dans certains cas, les CVVR sont causées par une espèce autre que *C. albicans* ; le traitement peut alors se composer de capsules vaginales d'acide borique dosées à 600 mg, quotidiennement durant 14 jours.

b) Le traitement d'entretien :

Les patientes qui subissent des candidoses vulvovaginales récidivantes peuvent suivre un traitement préventif, dans le but de limiter le nombre de récurrences. Une fois que la patiente a suivi son traitement pour éradiquer la candidose, on va lui conseiller de prendre 150 mg de fluconazole par voie orale une fois par semaine et cela sur une durée de 6 mois.

Sobel et col. ont réalisé une étude durant laquelle 141 femmes ont reçu du fluconazole toutes les semaines pendant 6 mois. Pour comparer, 142 patientes ont quant à elles reçues un comprimé placebo. A 6 mois de traitement, près de 90% des patientes du groupe fluconazole n'ont présenté aucune récurrence contre 35% dans le groupe placebo. En effet, une CVV est apparue chez 13 des 141 patientes du groupe fluconazole contre 91 sur 142 dans le groupe placebo. Il a été calculé que le temps médian pour une récurrence clinique est de 10,2 mois pour le groupe fluconazole contre 4 mois dans le groupe placebo. Cette étude conclue donc que le fluconazole administré de façon hebdomadaire réduit la fréquence des récurrences de CVV pour plus de 90% des femmes traitées. (77)

D'autres alternatives à ce protocole peuvent être proposées (25):

- Itraconazole 200 à 400 mg par VO une fois par mois, diminue d'environ 50% le taux de récurrence.(78)
- Clotrimazole 500 mg en ovules toutes les semaines

4. Le traitement du partenaire :

La candidose vulvovaginale n'est pas une infection sexuellement transmissible, de ce fait, seule la femme sera traitée. Cependant, les hommes aussi peuvent développer des candidoses génitales. En effet, l'homme peut être atteint d'une balanite. Cette balanite touche environ 11% des hommes qui consultent pour un problème génito-urinaire, et les balanites infectieuses comme les balanites candidosiques représentent 30 à 50% des cas. (67)

Au niveau de la clinique, on observe un érythème rouge vif, un prurit, un enduit blanchâtre ou encore un œdème.



Source : © Pierre-Luc Dion. Reproduction autorisée

Figure 30 - Photo représentant une balanite à *Candida*(79)

Lorsque cette balanite candidosique est suspectée, on donne au patient un traitement probabiliste et il est nécessaire de faire confirmer ce diagnostic par des analyses telles que l'examen direct ou la culture sur milieu de Sabouraud de l'échantillon prélevé.

Le traitement quant à lui, consiste en l'application bi-quotidienne de laits imidazolés et cela durant une période plus ou moins longue pouvant aller jusqu'à 3 semaines. A savoir que dans les cas plus importants, un traitement par voie orale peut être envisagé.

C. La résistance aux antifongiques :

Il est bien connu que les bactéries ont, suite à une trop grande utilisation ou à une mauvaise utilisation des antibiotiques, développé des mécanismes de résistance. Il en est de même pour les champignons, des résistances à certains antifongiques ont pu être observées.

1. L'évolution des infections fongiques :

Depuis plusieurs dizaines d'années, on a pu remarquer une hausse de l'incidence des infections fongiques, et ce, plus particulièrement chez des personnes au statut immunitaire faible ; comme : les personnes atteintes du SIDA, les personnes sous chimiothérapie anticancéreuse, ou encore, les personnes ayant subi une transplantation d'organe ou de moelle osseuse (80). Par exemple, les patients infectés par le VIH développent fréquemment des candidoses oro-pharyngées. *Candida* est présent dans la bouche chez 64 à 84% de ces patients, et il y aura jusqu'à 46% des patients qui développeront une pathologie. (80)

De ce fait, des traitements sont mis en place, parfois sur du long terme ou à des doses fortes. Malheureusement au fil des années, l'efficacité de certains antifongiques a été diminuée. Par exemple, la prévalence de résistance aux azolés, chez ces patients VIH+ atteints de candidose orale, est estimée entre 21 et 32% chez les patients symptomatiques (80). La résistance aux antifongiques et plus particulièrement aux azolés n'apparaît pas exclusivement chez les patients immunodéprimés, puisqu'à présent, de nombreuses infections sont difficiles à traiter, comme certaines CVVR.

De plus, les souches retrouvées lors des infections évoluent au cours du temps. Par exemple, dans les années 1970, *Candida albicans* était l'espèce prédominante lors des candidémies, alors que dans les années 1990, *C. albicans* ne représentait à peine plus de 50% des candidémies, le reste étant causé par *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* (81). On peut faire le même constat concernant les CVV, puisque les CVV causées par des espèces *Candida* non *albicans* sont en augmentation et que leur éradication est parfois difficile. Cela est dû à une diminution de la sensibilité et au développement d'une résistance aux azolés (82).

2. Quelques chiffres de la résistance aux azolés :

L'échec des traitements antifongiques devenant de plus en plus fréquent, de nombreuses études et analyses sont réalisées afin de définir quelles espèces de *Candida* sont sensibles ou résistantes aux traitements.

Dans le tableau ci-dessous, on peut voir que *C. krusei* est résistant au fluconazole et que *C. glabrata* est considéré comme Sensible dose-dépendant car seulement 80% des souches sont sensibles au fluconazole. On retrouve le même résultat concernant *C. glabrata* et *C. krusei* pour la sensibilité à l'itraconazole.

	Amphotéricine B	Flucytosine	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S ou R	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	S-DD ^a	S-DD ^a	S-DD ^a	S
<i>C. krusei</i>	S	S-DD ^a	R	R	S ^b	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S ^c
<i>C. lusitanae</i>	R ^d	S	S	S	S	S

^a 80 % des *C. glabrata* restent sensibles au fluconazole et à l'itraconazole, et doivent être considérés comme sensibles mais dose-dépendants.

^b Pour *C. krusei*, on n'observe pas de résistance croisée entre le voriconazole et les autres azolés, à l'inverse de *C. glabrata*.

^c La sensibilité in vitro de *C. parapsilosis* est souvent diminuée sans que cela semble avoir de traduction clinique.

^d La présence de stéroïds particuliers à *C. lusitanae* explique sa sensibilité moindre à l'amphotéricine B, mais cette résistance n'est pas systématique in vitro.

Figure 31 - Tableau récapitulatif de la sensibilité de levures en les classant Sensible (S), Dose-Dépendant (DD) ou Résistant (R)(81)

Une autre étude a été faite sur la sensibilité de différentes espèces de *Candida* envers des imidazolés et la nystatine, ceux-ci étant couramment utilisés en traitement local de la CVV. Le résultat est exprimé avec la CMI₉₀ (Concentration Minimale Inhibitrice) pour chaque molécule. Cela correspond à la concentration minimale qui va permettre d'inhiber 90% des cellules fongiques.

On obtient donc :

- Pour *C. albicans* :
 - CMI₉₀ de 0.06mg/L pour éconazole, miconazole et clotrimazole
 - CMI₉₀ de 4mg/L pour la Nystatine
- Pour *C. non albicans* :
 - CMI₉₀ de 0.5 à 8mg/L pour éconazole
 - CMI₉₀ de 1 à 4mg/L pour miconazole
 - CMI₉₀ de 0.12 à 4mg/L pour clotrimazole
 - CMI₉₀ de 4mg/L pour Nystatine

Cette étude nous montre que les imidazolés utilisés dans la CVV sont efficaces sur *C. albicans*. Cependant, lors d'une CVV à *C. non albicans*, la concentration en imidazolés doit être largement supérieure à celle utilisée pour les CVV à *C. albicans*. Par exemple, pour traiter une CVV à *C. non albicans* avec de l'éconazole, il faut que ce soit entre 8 et 130 fois plus concentré que si c'était une souche *C.albicans*.(83)

Une autre étude a analysé les espèces retrouvées et la résistance au fluconazole durant les candidoses vulvovaginales. Les espèces de *Candida* les plus communément retrouvées lors des prélèvements sont : *C. albicans* à 67.4%, *C. glabrata* à 20.9% et *C. krusei* à 7.3%. Parmi les 785 isolats de *Candida*, 62 isolats à *C. albicans* et 33 isolats de *C. glabrata* présentent une sensibilité réduite au fluconazole, et 57 isolats de *C. krusei* montrent une résistance au fluconazole. Cela se traduit par une résistance au fluconazole pour 4.7% des isolats de *C. albicans* et 9.8% des isolats de *C. glabrata* (82).

3. Les mécanismes de résistance des antifongiques azolés :

Comme vu précédemment, les espèces de *Candida* expriment une résistance plus ou moins importante envers les différents antifongiques azolés. Cette résistance peut provenir de différents mécanismes : problème d'efflux de la drogue et accumulation de cette dernière dans le milieu intracellulaire de la cellule fongique, diminution de l'affinité de la drogue pour sa cible, blocage de la voie de synthèse de l'ergostérol, etc..

a) Diminution de l'accumulation intracellulaire de la drogue :

L'un des mécanismes de résistance aux antifongiques azolés serait une baisse de la concentration intracellulaire de ces molécules. Cette diminution serait due à une surexpression des pompes d'efflux de la cellule.

➤ Les pompes d'efflux concernées peuvent appartenir à deux familles :

- Les transporteurs de type ABC (ATP- Binding Cassette) :

Ces transporteurs sont formés de deux domaines transmembranaires et possèdent deux domaines de liaison pour les nucléotides. Ils utilisent l'hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) comme source d'énergie (cf annexe n°3). (84)

Ces transporteurs sont codés par les gènes CDR (Candida Drug Response), CDR1 et CDR2 chez *C. albicans* et CgCDR1 chez *C. glabrata*.

Il a été montré que, la surexpression de Cdr1p et de Cdr2p (les transporteurs ABC de *C. albicans*) est liée à la résistance aux azolés. Il en va de même pour Cgcdr1 et Cgcdr2 chez *C.glabrata*, pour Cdcd1 et Cdcd2 chez *C. dubliensis*, ou encore pour ABC1 et 2 chez *C. krusei*.

De plus, ces transporteurs de type ABC peuvent prendre en charge la plus grande partie des antifongiques azolés, ainsi que d'autres antifongiques comme la terbinafine ou la capsosungine.(80,84)

- Les transporteurs MFS (Major Facilitator Superfamily) :

Ces transporteurs utilisent un gradient de proton comme énergie. Les protons sont pompés vers l'intérieur de la cellule alors que la molécule substrat fait le chemin inverse et est expulsée dans le milieu extracellulaire.

Cette classe est codée par le gène MDR1 chez *C. albicans*. Cette pompe d'efflux de type MFS a un champ d'activité restreint envers les azolés. Elle a pour seul substrat le fluconazole. (80,84)

- Les causes et conséquences de la surexpression des pompes :

Les pompes d'efflux de type ABC et MFS voient leur activité se multiplier suite à des mutations. Ces mutations seraient apparues au niveau de facteurs de transcription, qui régulent l'expression des pompes.

De ce fait, une surexpression des pompes d'efflux entraîne une augmentation de la prise en charge des substrats, que sont les antifongiques. Il en résulte une baisse de la concentration en antifongique au sein de la cellule. Ainsi, la cellule fongique peut échapper au traitement et établit une résistance au traitement instauré.

b) Diminution de l'affinité entre la drogue et sa cible cellulaire :

En règle générale, chaque médicament a une cible cellulaire bien définie. Dans le cas des antifongiques azolés, la cible est la lanostérol 14 α -déméthylase, qui est codée par le gène ERG11.

Des mutations ponctuelles peuvent se produire sur le gène ERG11. Il en résulte alors une ou des modifications dans la séquence d'acides aminés. Parfois, ces mutations engendrent peu de changements ; mais dans certains cas, la mutation concerne une zone très spécifique générant une modification dans la structure tridimensionnelle de la protéine, ce qui perturbe ou bloque complètement l'accès de l'antifongique à sa cible.

Par exemple, chez *C.albicans*, plus de 140 mutations concernant des substitutions d'acides aminés ont été rapportées. La plupart des substitutions se retrouvent dans trois zones bien spécifiques du gène : parmi les acides aminés 105 – 165, 266 – 287 et 405 – 488.

Comme expliqué précédemment, selon l'endroit touché par la mutation et la substitution d'acide aminé, les conséquences seront plus ou moins lourdes pour la cellule. Par exemple, les mutations K143R, S405F, G464S, R467K et I471T sont retrouvées uniquement chez des souches résistantes aux azolés, alors que les mutations E266D et V488I concernent aussi bien des souches résistantes aux azolés que des souches sensibles (85).

c) Surexpression de gène ERG11 :

Le gène ERG 11 est le gène permettant la synthèse de l'ergostérol, puisqu'il code la lanostérol 14 α -déméthylase. Ce gène peut être sujet à des anomalies et voir son expression augmentée.

De plus, l'expression de ERG 11 peut être régulée par le gène UPC2, qui code pour un facteur de transcription : Upc2p chez *C. albicans*.

Certaines études ont montré que le gène codant pour la biosynthèse de l'ergostérol ainsi que le régulateur UPC2 étaient impliqués dans la résistance aux azolés et voyaient leurs expressions augmentées chez des isolats de *C.albicans* résistants au fluconazole.

L'analyse des allèles des souches sensibles et résistantes au fluconazole permettent de comprendre ces affirmations. Chez les souches (S1) sensibles : les allèles de UPC2 sont polymorphes. Pour les souches (S2) résistantes : l'allèle n°2 est identique à l'allèle n°2 de S1, mais l'allèle n°1 contient la mutation G1943A qui cause une substitution G648D sur la protéine encodée.(86)

Ce changement G648D a donc été étudié afin de vérifier son implication dans la résistance aux azolés.

- Les homozygotes Upc2 mutants avec délétion de l'allèle UPC2 sont hautement sensibles au fluconazole et à la terbinafine.
- Les hétérozygotes mutants (avec suppression d'une des deux allèles) montrent aussi une augmentation de la sensibilité aux antifongiques.
- Les souches exprimant l'allèle n°1 de S2 (l'allèle avec mutation) montrent une augmentation de la résistance au fluconazole.

Ces tests confirment l'implication du facteur de transcription Upc2p dans la régulation de la synthèse de l'ergostérol et dans la résistance aux azolés.

Cette mutation sur le gène UPC2 est considérée comme une mutation Gain-Of-Function, c'est-à-dire que la mutation confère une nouvelle activité ou augmente l'activité de la protéine. Dans ce cas, la mutation entraîne une augmentation de l'activité.(86)

Cette mutation qui engendre une surexpression du gène ERG11 va entraîner une production plus importante de la lanosterol 14 α -demethylase. Cela favorise la synthèse de l'ergostérol et le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire du *Candida*. De plus, les azolés ciblent la lanosterol 14 α -demethylase. Or, si cette enzyme, qui est la cible des azolés, est en quantité plus importante dans le milieu, il est donc plus difficile pour les azolés d'effectuer leur action fongistatique.

d) Mutation sur le gène ERG3 :

Un autre mécanisme peut expliquer une résistance aux azolés, il s'agit d'une mutation touchant le gène ERG3. Ce gène code l'enzyme Δ 5,6 desaturase (Erg3p). Cette enzyme permet la transformation de l'ergosta-7,22-idienol en ergosterol et de 14,methylfecosterol en 14 methyl-3,6-diol.

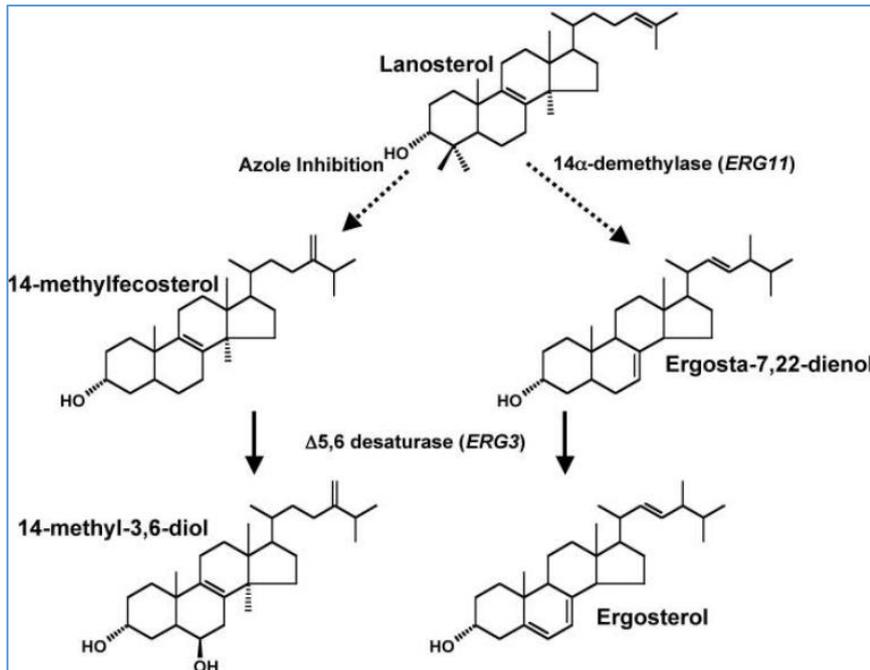


Figure 32- Schéma représentant l'action de la 14 α -déméthylase et de la Δ 5,6 désaturase lors de la synthèse de l'ergosterol(87)

Dans des conditions normales, l'utilisation d'azolés sur *C. albicans*, entraîne une accumulation de 14-méthylfecosterol, qui sera lui-même transformé par la Δ 5,6 désaturase en 14-méthyl-3,6-diol. Ce composé 14-méthyl-3,6-diol est toxique pour la cellule, ce qui explique l'action des antifongiques azolés.

Au contraire, si une mutation apparaît au niveau du gène ERG3, l'action de la Δ 5,6 désaturase est alors atténuée ou supprimée. Une accumulation de 14 méthylfecosterol se produit. Or, ce dérivé est capable de supporter la croissance de la cellule, ce qui explique une résistance aux azolés.

e) La formation de biofilms :

Les levures du genre *Candida* ont, comme de nombreux microorganismes, la capacité de former un biofilm. Cette structure tridimensionnelle, va limiter l'entrée des antifongiques à l'intérieur des cellules. La formation du biofilm est un autre mécanisme pouvant expliquer la résistance aux antifongiques.

f) Import de cholestérol de l'hôte chez *C. glabrata* :

Les antifongiques azolés, de par leur action, conduisent à une diminution de l'ergostérol et à une augmentation des intermédiaires de réactions ; cela influe sur la fluidité et les fonctions de la membrane cellulaire. A terme, cela entraîne la mort des cellules fongiques.

Cependant, contrairement aux autres souches de *Candida*, il semblerait que *Candida glabrata* ait une sensibilité réduite aux antifongiques azolés comme le fluconazole. Cette réduction de sensibilité serait due au fait que *C. glabrata* serait capable d'utiliser des sources de stérols exogènes. En effet, des études récentes ont montré que la croissance de *Candida glabrata* serait maintenue par l'ajout de serum humain ou murin au milieu de culture alors que le *Candida* avait un taux en ergosterol cellulaire bien diminué. De plus, des mutants qui sont incapables de synthétiser l'ergostérol peuvent importer du cholestérol depuis le milieu de culture. Ce mécanisme permet de pallier au manque d'ergostérol et de contribuer à la résistance de *C. glabrata* aux azolés. (88)

❖ **La prise en charge**
officinale

A. La CVV à l'officine :

1. L'orientation vers un diagnostic :

a) L'accueil du patient :

Les patientes arrivants à l'officine pour un problème intime réagiront différemment face à ce problème. En effet, certaines personnes vont en parler de manière assez libérée et sans complexes. Pour d'autres, le sujet sera plus délicat à aborder. Ce sont souvent des dames qui vont parler à voix basse et avec qui on choisira un coin calme de l'officine et loin des oreilles indiscrètes de certains clients pour discuter. Chacun étant différent, il y a parfois certaines dames qui ne voudront pas parler de ce problème à un homme. Il est donc primordial que le pharmacien s'adapte à la personne qu'il a en face de lui.

b) La description du problème :

De manière générale, les dames arrivant au comptoir vont nous interpeller en nous disant : « Ca me pique, ça brule au niveau des parties, je pense que j'ai une mycose ! ». Ces informations n'étant pas assez précises et détaillées pour orienter un diagnostic, il convient de poser quelques questions supplémentaires à la patiente.

c) L'interrogatoire :

Les symptômes tendant à évoquer une candidose vulvovaginale sont des leucorrhées de couleur blanchâtre, un prurit, une rougeur. Des douleurs lors des rapports peuvent également être présentes.

Afin d'en savoir un peu plus sur la personne et de vérifier que l'état n'est pas plus grave que ce que la patiente nous dit, il est nécessaire de poser des questions supplémentaires :

- Présentez-vous des rougeurs ou des irritations au niveau des parties intimes ?
- Y a-t-il des sensations de démangeaisons ?
- Un écoulement est-il présent ? Si oui, de quelle nature est-il ? Blanchâtre, coloré, épais ?

- Les sécrétions ou les parties intimes dégagent-elles une odeur forte ou mauvaise ?
- Y a-t-il des douleurs ou des sensations de brûlures pendant les rapports sexuels ou lors de la miction ?
- Quelles sont vos habitudes de vies ? pratique du sport, fréquence et rituels concernant l'hygiène intime, les pratiques sexuelles, multiplication des partenaires... ?
- Etes-vous actuellement indisposé ?
- Etes-vous enceinte ?
- Avez-vous des antécédents de candidose vulvovaginale ? Si oui, à quelle fréquence ?
- Avez-vous un problème de santé quelconque ?
- Utilisez-vous une contraception ? Si oui, laquelle ?
- Avez-vous un traitement en cours ? Si oui, le ou lesquels ?
- Avez-vous pris un nouveau médicament dernièrement ? Si oui, lequel ?

En fonction des réponses obtenues aux différentes questions, le pharmacien sera, en général, en mesure de dire s'il est en présence ou non d'une CVV. Dans certains cas, il pourra dire que ce n'est pas de son ressort et envoyer la patiente chez un médecin, notamment en cas de : vaginose, mycose associée à une infection urinaire, patiente présentant une CVV récidivante, patiente immunodéprimée ou avec d'autres facteurs de risques associés comme le diabète ou la grossesse.

Si le pharmacien n'est pas plus avancé après le questionnement de la patiente, il peut lui proposer de faire un test auto-diagnostic.

d) La confirmation de la pathologie grâce à l'utilisation de tests d'auto-diagnostics :

- Quel est l'intérêt de cet auto-test ? :

Malgré les différentes questions posées précédemment, il se peut que la patiente ne soit pas en mesure de répondre assez précisément, ce qui ne permet pas d'orienter vers un diagnostic de mycose, de vaginose ou d'une autre pathologie. Pour pallier à ces dernières interrogations, il est possible de faire réaliser un test auto-diagnostic à la patiente.

En effet, il existe des dispositifs médicaux permettant à la patiente de réaliser à son domicile un test auto-diagnostic, lui permettant de confirmer le traitement à mettre place ou d'orienter vers un médecin.

➤ *Hydralin Test®*:

- Son utilisation :

Ce test, *HydralinTest®*, qui est basé sur le pH, est constitué d'un écouvillon avec un embout de couleur. La patiente doit introduire cet embout au niveau vaginal et faire de petits cercles. La partie terminale du test pourra alors rester de couleur jaune ou virer au bleu-vert, en fonction du pH présent au niveau des sécrétions vaginales. A noter, qu'il est nécessaire d'attendre quelques secondes avant l'interprétation du test. Selon, les symptômes énoncés par la patiente et la couleur obtenue, on orientera la patiente vers certains traitements ou vers le médecin.



Figure 33- Illustration d'HydralinTest®, autodiagnostic vaginal

- Les bonnes pratiques pour la réalisation du test :

Lors de la réalisation du test, la patiente doit veiller à respecter certaines règles. En effet, celui-ci ne peut pas être fait dans les 12h suivants un rapport sexuel ou une douche vaginale, durant les règles ou le lendemain, ou si la patiente présente des saignements.

- Les résultats du test :

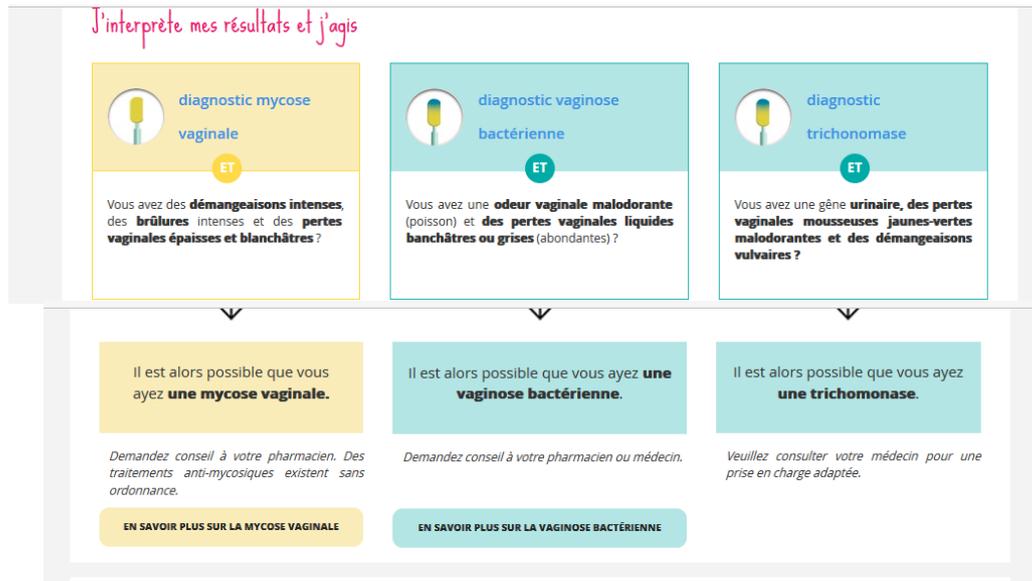


Figure 34- Interprétation de l'HydralinTest®

Après avoir attendu quelques secondes, la patiente est en mesure d'interpréter les résultats. On va croiser les symptômes ressentis par la patiente et la couleur prise par l'écouvillon afin d'obtenir un éventuel diagnostic et la marche à suivre.

➤ Autre test disponible sur le marché :

En plus d'*Hydralin Test®*, d'autres produits d'aide au diagnostic sont disponibles sur le marché.

Exacto® test infection vaginale permet à la femme qui a des symptômes tels que démangeaisons, brûlures, écoulements ou mauvaises odeurs, de mesurer son pH au niveau vaginal.

Au niveau de la méthode d'utilisation, il s'agit d'un principe similaire à celui de *Hydralin Test®*. Le kit contient un applicateur à mettre au contact de la muqueuse vaginale pendant au moins 10 secondes. Suite à cela, on compare la coloration prise par le bout de l'applicateur à une palette témoin. En fonction du pH obtenu, il est possible de voir si une anomalie est présente au niveau vaginal et orienter le patient vers un éventuel traitement ou vers un médecin.



Figure 35 - Illustration du produit Exacto®, test vaginal

e) Dans quels cas consulter ?

Selon les réponses aux questions posées précédemment, le pharmacien va pouvoir décider s'il peut donner un traitement à la patiente ou s'il vaut mieux l'orienter vers un confrère médecin généraliste ou gynécologue.

En effet, si la mycose a un caractère « simple », c'est-à-dire une femme qui présente une mycose occasionnelle, sans facteur de risque, le pharmacien pourra lui proposer un traitement sans ordonnance.

Au contraire, si la femme est enceinte, diabétique, atteinte d'une maladie qui entraîne une immunodépression ou encore si elle est atteinte de mycoses récidivantes, il convient de conseiller à la patiente d'aller consulter un médecin.

2. Les traitements antifongiques en accès libre à proposer:

DCI	Dosage	Nom spécialité	Forme	Posologie
Clotrimazole	200mg	Mycohydralin®	Comprimé	1 cp pendant 3j
	500mg		vaginal	1 cp unique
	1%		Crème	1 application 2f/j
Fenticonazole	200mg	Terlomexin®	Capsule	1 capsule pendant 3j
	600mg	Lomexin®		1 capsule au coucher
	2%		Crème	1 à 2 applications /j
Nitrate d'isokonazole	300mg	Fazol G®	Ovule	1 ovule le soir pendant 3j
Nitrate de miconazole	400mg	Gyno Daktarin®	Capsule	1 capsule pendant 3j
Nitrate d'éconazole	150mg	Gyno Pevaryl®	Ovule	1 ovule pendant 3j
		Gyno Pevaryl LP®		1 ovule
		Gyno Pura LP®		
	Myleugyne LP® Et génériques			
1%	Myleugyne® Et génériques	Crème	1 application 2f/j	
Sertaconazole	300mg	Monazol®	Ovule	1 ovule au coucher
	2%		Crème	1 application /j

3. Les conseils associés à la délivrance du traitement de la CVV:

a) Les Conseils vis-à-vis de l'utilisation des médicaments :

➤ Les ovules ou comprimés vaginaux :

• La mise en place :

La mise en place des ovules ou des comprimés vaginaux va s'effectuer de préférence le soir avant le coucher et après avoir fait une toilette soignée des parties intimes. Les ovules étant à introduire profondément au fond du vagin, il est conseillé de rappeler à la patiente de bien se laver les mains avant et après application. L'insertion des ovules peut se faire en position allongée. Le schéma thérapeutique est variable selon la spécialité utilisée, en effet, l'administration pouvant être unique ou répétée.

- Le cas d'une femme réglée pendant le traitement :

Si les règles surviennent durant la période de traitement, il faut tout de même maintenir l'utilisation des ovules. De même, il faudra rappeler à la patiente d'éviter l'utilisation de tampons périodiques pendant le traitement.

- Interactions avec les moyens de contraception :

Lors d'un traitement par les ovules ou comprimés vaginaux, il est nécessaire de rappeler à la patiente que l'utilisation de certains moyens de contraception comme le diaphragme, le préservatif ou encore les produits spermicides est fortement déconseillée. En effet, l'association de ces techniques de contraception avec les ovules exposerait à un risque de rupture du préservatif ou du diaphragme et à une inactivation des spermicides.

- La crème antifongique :

Lors d'une candidose vulvovaginale, un traitement des parties externes, via l'utilisation d'une crème, est associé aux ovules. Cette crème sera à appliquer une à deux fois par jour (fonction du produit utilisé), sur une durée de 7 jours minimum. L'application de la crème se fera sur une peau bien propre et bien sèche. Mettre une petite quantité de crème sur un doigt propre et appliquer sur la zone concernée et masser pour faire pénétrer.

- Les effets indésirables possibles suite à l'utilisation du traitement :

Après ces explications de bon usage sur les formes locales, on peut informer la patiente quant aux quelques effets indésirables qui pourraient éventuellement survenir. Il s'agit principalement de sensations de démangeaisons, de brûlures, de petites éruptions cutanées ou encore de rougeurs.

De plus, comme tout médicament, il est parfois possible que le médicament utilisé entraîne une allergie. Si l'un de ces symptômes apparaît, il convient d'arrêter le traitement et de retourner voir son médecin ou son pharmacien, afin que celui-ci puisse donner une autre molécule active sur le *Candida*.

b) Le conseil concernant les savons d'hygiène intime :

Lorsqu'une dame vient à la pharmacie pour un conseil concernant une mycose vaginale ou pour se faire délivrer une ordonnance ayant un rapport avec une CVV, il convient de rappeler à la personne les bonnes pratiques concernant la toilette intime.

➤ La toilette intime quotidienne :

Il est important de rappeler à la patiente qui vient nous voir, que la toilette intime est un geste qui doit s'effectuer quotidiennement, à raison de une à deux fois par jour. Il est inutile d'utiliser un gant de toilette ou une fleur de douches ; ceux-ci étant rarement changés quotidiennement, ils hébergent de nombreuses bactéries.

De ce fait, pour effectuer sa toilette intime, on conseille à la patiente de le faire à la main, avec de l'eau ou avec un savon doux spécifiquement formulé pour l'usage intime. De ce fait, celui-ci aura un pH adapté aux muqueuses féminines et des propriétés répondant au mieux au corps de la femme. En effet, ces savons « quotidiens », peuvent, en plus de leur fonction lavante, avoir divers bénéfices comme lutter contre la sécheresse vaginale ou encore les sensations de tiraillements.

Pour cette toilette, il convient de toujours nettoyer de l'avant vers l'arrière, afin d'éviter l'apport de germes localisés au niveau de l'anus vers la zone vulvaire et vaginale. De plus, il est primordial de bien rincer et de se sécher à l'aide d'une serviette propre.

Ci-dessous, quelques exemples de savons à usage quotidiens et leurs propriétés :

- *Saugella dermoliquide*® : solution lavante liquide, à pH physiologique et sans savon. Formulation qui contient de la sauge, possédant des propriétés adoucissantes et anti-grattage.
- *Hydralin quotidien*® : gel lavant, à pH physiologique, sans savon, sans paraben. Contient de l'extrait de lotus pour bénéficier de propriétés adoucissantes.

- *Saforelle soin lavant doux*® : pH alcalin, sans savon, contient de la bardane et un agent surgras, pour apaiser les peaux sensibles ou irritées.
- *Rogé cavallès extra doux*® : pH physiologique, sans savon, contient du calendula aux propriétés adoucissantes.

➤ La toilette intime lors d'une CVV :

Lors d'un traitement pour une candidose vulvovaginale, il est courant qu'il y ait des savons de toilettes intimes qui soient prescrits en plus des ovules et de la crème.

Ces savons présenteront différentes caractéristiques.

- *Saugella antiseptique*®, est un savon liquide qui va s'utiliser une à deux fois par jour. Il est composé de thym et de sauge qui vont avoir des propriétés antibactériennes, antiprurigineuse et antioédémateuses. Ce savon peut être utilisé en association des traitements anti mycosiques.
Les dames peuvent également utiliser ce savon de manière préventive. En effet, les femmes peuvent s'en servir durant leur période de règles ou encore pendant toute la durée de la grossesse. De même, son utilisation est possible lorsque l'on va à la plage ou encore à la piscine.
- *Hydralin Gyn*®, est un gel lavant qui grâce à son pH basique va lutter contre les champignons, qui eux préfèrent se développer dans un environnement acide. De plus, ce gel contient du glycolle, un acide aminé qui présente des propriétés apaisantes et calmantes des irritations. Il s'utilise également une à deux fois par jour en complément des traitements antimycosiques.
- *Rogé Cavallès Mycolea*®, est un soin d'hygiène intime qui a la caractéristique d'avoir un pH alcalin et qui contient de l'avoine et du calendula possédant des propriétés apaisantes luttant ainsi contre les démangeaisons.
- *Saforelle*® *soin lavant doux*, ce soin est également à pH basique et contient de la bardane ainsi que des actifs surgras qui vont calmer les irritations.

c) Rappel des gestes de prévention pour éviter la ré-infestation :

En complément du traitement antifongique, les recommandations suivantes sont à rappeler à chaque patiente et à appliquer au maximum :

- Comme expliqué dans le paragraphe précédent, un savon spécifique pour la toilette intime devra être utilisé pendant toute la période du traitement. Un relai par un savon, dit « quotidien » pourra servir par la suite.
- Après avoir effectué sa toilette intime, il est conseillé de toujours bien sécher la zone, et cela à l'aide d'une serviette bien propre. Ces serviettes devront être changées régulièrement et lavées à 60°C. De même, l'usage des serviettes de toilette doit être personnel durant la période du traitement afin d'éviter une contamination d'autrui.
- Au niveau vestimentaire, il est conseillé de ne pas utiliser de sous-vêtements synthétiques et de privilégier des dessous en coton, qui sont à changer quotidiennement. De plus, il vaut mieux éviter les pantalons ou vêtements trop serrés, qui vont entraîner un risque de frictions et de macérations propices au développement de *Candida*.
- Pendant les règles, il est recommandé aux dames d'être vigilantes et de changer régulièrement les tampons ou les serviettes hygiéniques. Ceux-ci doivent être renouvelés au maximum toutes les 4h. On peut également conseiller des serviettes hygiéniques qui laissent respirer, comme des serviettes 100% coton. Certaines sont même enrichies en thym qui va prévenir contre d'éventuelles infections ou apaiser des irritations. Le port quotidien de protège slip est quant à lui fortement déconseillé. Pour les dames utilisant des cup menstruelles lors de leurs règles, il est impératif de stériliser régulièrement la cup afin d'éviter le développer de germes.
- Après être allée à la selle, il est préconisé de nettoyer les parties intimes en faisant un geste qui va de l'avant vers l'arrière et non l'inverse.

- Les douches vaginales à l'eau ou avec des antiseptiques sont à proscrire puisqu'elles détériorent l'équilibre de la flore vaginale.
- Après une baignade en mer ou en piscine, il est prôné de se rincer les parties intimes à l'eau claire et de ne pas garder de maillots de bain ou de sous-vêtements humides sur soi.
- ...

B. Les méthodes alternatives ou complémentaires aux antifongiques :

1. L'utilisation des huiles essentielles (HE) :

a) Qu'est-ce qu'une huile essentielle ? :

Une huile essentielle est, selon la Commission de la Pharmacopée Européenne : « un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. »(89)

b) Les caractéristiques physico-chimiques des HE :

Ces huiles essentielles sont extraites des plantes. Cependant, on utilise rarement la plante entière, mais certaines parties. Par exemple, pour obtenir de l'huile essentielle d'eucalyptus, on utilise les feuilles ; pour l'huile de pin, les aiguilles ; l'huile de pamplemousse, l'écorce, les feuilles et les zestes ; etc...

Les huiles essentielles ont la particularité d'être liquides, elles ont une texture huileuse, mais non grasse, et sont volatiles.

Comme il a été précisé dans la définition donnée par la Commission de la Pharmacopée Européenne, les huiles essentielles sont odorantes, chaque huile a donc une odeur qui la caractérise.

Les huiles ont également la particularité d'être colorées et prennent des teintes qui peuvent varier du jaune au bleu, en passant par le rouge.

Les familles chimiques composant les différentes huiles peuvent être des terpènes, des alcools, des cétones, des aldéhydes ou encore des phénols. La composition chimique est propre à chaque huile essentielle, lui conférant son activité propre.

Selon la zone à traiter et l'huile essentielle utilisée, il est possible de réaliser des mélanges d'huiles essentielles pour application cutanée, de réaliser des ovules, des gélules ou encore des suppositoires.

c) L'utilisation des huiles essentielles dans la CVV :

L'aromathérapie étant une médecine dont l'utilisation tend à augmenter, il devient de plus en plus fréquent qu'à la pharmacie, on nous demande des huiles essentielles pour traiter une mycose cutanée ou encore une mycose vaginale. De même, il est de plus en plus courant de voir des médecins généralistes spécialisés en aromathérapie. De ce fait, le nombre de prescription pour des préparations à base d'huiles essentielles est en hausse. Il est donc possible que le pharmacien soit amené à réaliser le genre de préparations suivantes ou à conseiller certaines huiles.

- Quelques études démontrant l'effet antifongique des huiles essentielles :

Bona et col. ont réalisé une étude, dans laquelle ils ont prélevé des souches de *C. albicans* provenant du milieu vaginal et les ont soumis à l'action de 12 huiles essentielles différentes. Sur les 12 HE testées, les HE de menthe, de sarriette des montagnes et d'origan semblent les plus efficaces contre *C. albicans*. A titre indicatif, l'HE de menthe inhibe 80% des souches testées. D'autres huiles essentielles, comme l'HE de basilic, d'arbre à thé ou encore de pamplemousse inhibent près de 35% des isolats testés.(90)

Une autre étude, menée par *Chami et col.*, a permis de tester l'effet du carvacrol et de l'eugénol sur une souche de *C. albicans* provenant de sécrétions vaginales lors d'une vaginite aigue. Ils menèrent l'étude en prophylaxie et en traitement.

L'utilisation de carvacrol en prophylaxie permet d'éviter la colonisation par *C. albicans* pour 5 rats /9. Et pour les 4 autres restants, un nombre très bas de colonies fut comptabilisé en comparaison au groupe témoin. L'utilisation de l'eugénol en traitement ne permet pas une guérison complète mais on obtient tout de même une forte réduction des ufc par comparaison au témoin. Quant au carvacrol utilisé en traitement, 7 rats sur 9 ont montré une culture négative, et pour les 2 restants ils ont montré une charge vaginale faible. Ils ont donc mis en évidence que l'eugénol et le carvacrol sont naturellement des agents antifongiques, qui pourraient être utilisés pour la recherche et l'établissement de nouveaux médicaments. (91)

Autre exemple de l'efficacité des HE, *Mirza et col.* ont testé la formulation d'un gel contenant de l'itraconazole associé à de l'HE de tea tree sur des rats présentant une infection vaginale à *C. albicans*. Cette étude nous montre, que l'association des deux diminue plus rapidement la charge fongique. De plus, l'utilisation du gel contenant l'HE de tea tree seule permet de diminuer plus rapidement la charge fongique que l'utilisation du gel avec l'itraconazole seul. On peut donc constater que l'HE de tea tree apporte un réel avantage dans cette formule, elle augmente la capacité de pénétration de l'itraconazole.(92,93)

➤ Présentation de quelques HE possédant des propriétés antifongiques:

- L'huile essentielle d'Arbre à thé :

Le nom botanique de l'Arbre à thé ou Tea tree est *Melaleuca alternifolia*. Cette huile essentielle possède des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, antiparasitaires ou encore antiinflammatoires.

Cette huile est principalement constituée de terpinène-4-ol (30%), de 1,8cinéole ou encore d'α- et γ-terpinène. Cette huile est conseillée lors d'infections ORL, de bronchites, de vaginites bactériennes ou à *Candida*. L'huile essentielle d'arbre à thé peut être utilisée au niveau gynécologique sous forme d'ovules. Cette huile pourra être utilisée seule ou en association avec d'autres huiles essentielles.(94,95)

- L'huile essentielle de Clou de Girofle :

Cette huile est extraite du Giroflier, qui a comme nom *Eugenia caryophylles*.

L'huile essentielle de Clou de Girofle est constituée en grande partie d'eugénol (plus de 75%), d'acétyleugénol et de β -caryophyllène.

La grande teneur en eugénol confère à cette huile essentielle ses propriétés bactéricides, fongicides et acaricides. De plus, cette huile présente des propriétés anesthésiantes. On utilisera cette huile dans diverses indications. Elle peut être conseillée pour soigner des problèmes dentaires (caries ou aphtes), pour les problèmes d'acné ou encore pour traiter les mycoses cutanées.

Il y a tout de même des précautions d'emploi à respecter. Par exemple, pour une utilisation cutanée, il est conseillé de diluer l'huile essentielle dans une crème ou dans une huile végétale. Et si l'utilisation se fait par voie orale, il faut vérifier que le patient ne soit pas sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.(95,96)

- L'huile essentielle de Cannelle :

Cette huile essentielle est extraite d'un arbre appelé le Cannelier, *Cinnamomum zeylanicum* ou *Cinnamomum verum*.

Les constituants chimiques principaux de cette huile sont le E-cinnamaldéhyde (qui représente entre 65 et 80%) et l'eugénol (qui peut atteindre 10%). (97)

Cette huile est connue et très utilisée car elle possède d'excellentes propriétés antibactériennes, contre par exemple *Pseudomonas aeruginosa* ou *Escherichia coli*,.... Elle est conseillée pour traiter diverses infections : respiratoires, intestinale ou urinaires.(97)

De plus, cette huile essentielle de Cannelle inhibe la croissance de nombreux champignons et levures. Elle exerce notamment une activité inhibitrice sur différentes espèces de *Candida*, d'où l'intérêt de son utilisation pour traiter d'éventuelles mycoses.(98)

- L'huile essentielle de Thym à thujanol :

L'huile essentielle de Thym à thujanol, *Thymus vulgaris thujanoliferum*, provient des sommités fleuries de cette petite plante vivace.

Cette huile est constituée de monoterpénols : le thujanol, et de monoterpènes. Elle est dotée de propriétés antibactériennes et antivirales, d'où son utilisation dans de nombreuses pathologies respiratoires comme : angine, sinusite, bronchite, rhinopharyngite, etc.

De plus, elle renferme également des propriétés antimycosiques, expliquant ainsi son utilisation lors de mycoses cutanées, gynécologiques ou encore d'onychomycoses.(95)

- L'huile essentielle de Laurier noble :

Cette huile est extraite des rameaux feuillés de l'arbre *Laurus nobilis*. Cette essence est composée de 1-8 cinéole (ocycle terpénique), de linalol, terpinène—ol et α -terpinéol (qui sont des monoterpénols).

Cette huile est connue pour ses propriétés antibactériennes, virucides et fongicides, y compris sur *Candida albicans*. De ce fait, on comprend son indication à traiter les candidoses.(95)

➤ Quelques exemples de préparations réalisables :

- Préparation de gélules :

> 1 gélule 3 fois par jour, pendant 20 jours du mélange suivant (95):

- HE d'Arbre à thé 50mg
- HE de Giroflier 50mg
- HE de Thym à thujanol 50mg

Comme vu précédemment, ces trois huiles essentielles possèdent toutes des propriétés antifongiques et antibactériennes. Leur utilisation dans le traitement de la candidose vaginale est totalement indiquée. De plus, certaines de ces huiles possèdent des propriétés multiples, comme l'huile essentielle d'arbre à thé qui aura en plus une action anti inflammatoire.

> 2 gouttes 4f/j pendant 5j, puis 2gouttes 3f/j pendant 5j, puis 1 goutte 3f/j 5j (99):

- HE de Sariette vivace 20%
- HE de Romarin à verbénone 15%
- HE d'Arbre à thé 15%
- HE de Cannelle 15%
- HE de Coriandre 15%
- HE de Menthe poivrée 10%
- He de Saugue officinale 10%

- Préparation sous forme d'ovules :

>1ovule le soir au coucher pendant 21j (100):

- HE d'arbre à thé 0,4g
- HE de laurier noble 0,2g
- Witepsol (excipient) QSP 1 ovule

>1 ovule à 50mg tous les soirs pendant 12 jours (99) :

- HE de thym vulgaire à thujanol 20%
- HE de citronnelle de java 10%
- HE de petit grain bigaradier 15%
- HE de camomille allemande 15%
- HE de serpolet 10%
- HV de calophylle 30%

>1 ovule à appliquer au niveau vaginal tous les soirs pendant 6 soirs consécutifs (95):

- HE de lavande officinale 100mg
- HE de giroflier 50mg
- HE d'arbre à thé 50mg
- HE de thym à thujanol 50mg
- HE de palmarosa 50mg
- HV de calendula QSP

Dans cette préparation, on repère de nombreuses huiles essentielles à visée antifongique et antibactérienne. Dans la formulation, s'ajoute de l'HE de lavande officinale (*Lavandula officinalis*). Cette HE possède également une action antibactérienne et antifongique. De plus, elle dispose de propriétés de cicatrisation, d'où son indication pour le traitement de brûlures ou d'écorchures.(95,101)

En complément, la formule contient de l'huile végétale de calendula (*Calendula officinalis*). C'est une huile utilisée pour apaiser, calmer des zones irritées aussi bien pour la peau que pour les muqueuses. Elle est également anti inflammatoire.

➤ Exemples de spécialités à base d'huiles essentielles :

- Azeol AF® :

Ce produit permet de lutter contre les infections de types mycosiques. En effet, il peut être utilisé pour les mycoses buccales, mycoses digestives ou encore vaginales.

Cette spécialité est un complément alimentaire qui contient de l'huile de cameline ainsi que des huiles essentielles : huile de giroflier, de cannelle et de carotte.

La posologie est de 2 à 6 capsules par jour pendant 5 jours, à prendre au moment des repas. Cependant, les femmes enceintes ou allaitantes concernées par une mycose vaginale ne peuvent utiliser ce produit, les huiles essentielles étant déconseillées.



Figure 36 - Illustration du produit Azeol® AF, utilisé pour les mycoses

2. Les pro- et pré-biotiques :

a) Définitions :

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés dans des quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte ; telle en est la définition donnée par la FAO (Food and Agriculture organisation).(102)

Les prébiotiques, quant à eux, correspondent à une source d'énergie métabolisable par la flore intestinale ou par des probiotiques. Ces prébiotiques peuvent apparaître sous différentes formes ; des oligosaccharides, des fibres, de l'inuline, etc.(102)

De plus, un troisième terme existe pour désigner l'association de probiotiques et de prébiotiques : un symbiotique. Cette appellation est, cependant, assez peu utilisée.

b) Les indications générales des probiotiques :

Les probiotiques sont, à ce jour, très couramment utilisés ; notamment pour lutter contre les désordres digestifs. En effet, ils sont fortement prescrits par les médecins ou conseillés par les pharmaciens :

- lors de la délivrance d'antibiotiques, dans le but de contrecarrer les éventuelles diarrhées causées par la prise de ces médicaments ;
- en prévention des diarrhées du voyageur ;
- pour prévenir de certains troubles gastro-intestinaux comme les ballonnements, la constipation ou le syndrome du côlon irritable subis de manière chronique par certains patients.
- Etc.

Par extension, les probiotiques sont de plus en plus utilisés pour la prévention d'autres troubles et agissent sur diverses flores du corps humain. On trouve des probiotiques agissant sur la flore ORL et le système respiratoire (stimulation de la réponse immunitaire, prévention des infections, ...), sur la flore cutanée (prévention de la dermatite atopique et effets positifs sur des problèmes cutanés d'ordre allergiques) ou encore sur la flore urogénitale (prévention d'infections vaginales ou urinaires).(103)

c) Les grandes caractéristiques des probiotiques :

Les probiotiques sont en grande partie constitués par des bactéries Gram+ du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Afin d'exercer convenablement leur activité, les probiotiques doivent répondre à un certain cahier des charges. En effet, ceux-ci doivent être acheminés jusque leur site d'action (intestin, vagin, etc.) sans être dénaturés. Il est primordial que la souche reste stable dans le temps (de la fabrication à l'administration), qu'elle résiste à l'acidité de l'estomac (si la souche est avalée), qu'elle puisse adhérer à la muqueuse ciblée, qu'elle produise des substances antimicrobiennes et qu'elle soit sans risques et sans effets indésirables.

d) Les probiotiques utilisés pour la flore vaginale :

➤ Intérêts de leur utilisation :

Les *Lactobacilles* étant les bactéries protectrices au niveau vaginal, si leur nombre vient à diminuer fortement, de nombreux microorganismes peuvent s'y développer plus facilement. Cela, causant l'apparition de pathologies gynécologiques comme les vaginoses ou les infections fongiques. Il est ainsi primordial que l'équilibre de la flore vaginal soit préservé.

L'utilisation de probiotiques est conseillée pour rétablir ou maintenir un bon équilibre vaginal. Ils sont utilisés dans la prévention des mycoses ponctuelles et récidivantes et en association des traitements imidazolés de la candidose vulvovaginale.

➤ Les mécanismes d'actions des probiotiques :

Les probiotiques utilisés pour maintenir un bon équilibre au niveau de la flore intime parviennent à leur objectif grâce, principalement à l'action des lactobacilles qu'ils contiennent. Ces derniers adhèrent au mucus et forment une barrière physique, rendant plus difficile la colonisation par d'autres pathogènes. Dans un deuxième temps, ces mêmes lactobacilles ont la capacité de produire certaines substances comme l'acide lactique, le peroxyde d'hydrogène ou encore les bactériocines qui vont limiter le développement d'autres microorganismes.

➤ Les bénéfices cliniques et/ou chiffrés des probiotiques:

Diverses études ont vu le jour afin de confirmer ou non l'intérêt des probiotiques dans les différentes pathologies vaginales.

Tout d'abord, une étude nommée *Candiflore*. Celle-ci a permis de jauger l'effet préventif d'un probiotique. Cette étude concernait des femmes subissant des mycoses récidivantes. Elles étaient en premier lieu traitées par des imidazolés, puis 2/3 d'entre elles participèrent au traitement préventif par probiotiques : *Gynophilus*®. Le *Gynophilus*® se présente sous forme de capsules vaginales renfermant chacune 10⁹ germes / gramme de *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini*.

Pour l'étude, les participantes ont dû respecter la posologie suivante : 2 capsules (1 le matin et 1 le soir) pendant 7 jours, puis un traitement d'entretien de 1 capsule le soir pendant 14 jours. Le tout s'achevant 6 mois plus tard, après une visite de contrôle.

Cette étude *Candiflore* a mis en avant des bénéfices pour les femmes traitées par *Gynophilus*® par rapport au groupe témoin. On observe une fréquence moins élevée de récurrences dans le groupe qui a subi le traitement. De plus, une diminution des symptômes suivants est constatée lors des récurrences : baisse de la sensation d'inconfort, des brûlures, de la dysurie, des œdèmes, de la dyspareunie, des érythèmes ou encore des leucorrhées. (cf annexe n°4 pour le détail des chiffres). (104)

Une autre étude a été réalisée par *Ehrström et col.*. Lors de celle-ci, 95 femmes ont d'abord été traitées pour une candidose vulvovaginale et/ou une vaginose bactérienne ; respectivement par les traitements conventionnels suivant : clotrimazole et/ou clindamycine. Puis, s'en est suivie une administration bi-quotidienne de capsules vaginales pendant 5 jours. Soixante femmes ont reçu des capsules vaginales contenant : *L. gasseri LN40*, *L. fermentum LN99*, *L. casei susp. Rhamnosus LN113* et *P. acidilactici LN23* ; et trente-cinq femmes ont utilisé des capsules placebo.

On constate après plusieurs jours de supplémentation, que les femmes faisant parties du groupe probiotiques sont 89% à être colonisées par une ou plusieurs souches de *Lactobacilles LN* (contre 0% chez les femmes utilisant le placebo). Cependant, le taux de colonisation par ces souches va diminuer au fil des semaines, mais après 6 mois certaines femmes du groupe probiotiques auront encore des traces de ces souches. De plus, les patientes traitées expriment avoir moins de sécrétions malodorantes par comparaison au groupe placebo. (105)

Pour terminer, voici une étude qui utilise des probiotiques par voie orale en association au traitement antifongique. Pour cela, des femmes ayant une CVV diagnostiquée (sécrétions vaginales associées à des démangeaisons, des sensations de brûlures, dysurie et dyspareunie dont le prélèvement est positif à une espèce de *Candida*) recevront un traitement reposant sur une dose unique de fluconazole 150mg, associé à deux capsules administrées par voie orale tous les matins pendant 28 jours. Chaque capsule contient, 10^9 cellules viables des deux souches *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14* ou un placebo. Vingt-neuf femmes sont traitées par fluconazole + probiotique et vingt-six femmes par fluconazole + placebo.(106)

On constate à la fin des vingt-huit jours de traitement, une diminution des sécrétions vaginales et des symptômes associés (démangeaisons, brûlures, dysurie et dyspareunie) ainsi qu'une baisse de la présence de *Candida* par rapport au groupe placebo. L'association du fluconazole et des probiotiques renforce donc le traitement antifongique de la candidose vulvovaginale (106). (cf annexe n°5 pour les chiffres détaillés).

De part ces différentes études, on constate que les probiotiques peuvent avoir un effet positif sur la flore vaginale, en aidant à la maintenir ou à la restaurer. De plus, à la suite d'une infection, ils permettent de limiter les récurrences et d'atténuer la sévérité des symptômes ressentis.

➤ Présentation d'une partie des produits proposés :

- Probiotiques par voie orale :
 - **Femibion® flore intime :**

Boîte de 28 gélules contenant un milliard de probiotiques par gélule.

Chaque gélule contient une association de *Lactobacillus rhamnosus GR-1* et *Lactobacillus reuteri RC-14*.

La posologie conseillée est de : 2 gélules / jour en une prise pendant 14 à 28j après une période d'inconfort (comme la CVV) et elle est de 1 gélule / jour pendant 28j à renouveler deux à trois fois par an pour avoir un effet préventif.



Figure 37 - Illustration du produit Fémibion® flore intime

▪ **Lactibiane Cnd 5 ou 10 M® :**

Ce complément alimentaire est constitué de la souche *Lactobacillus helveticus LA401 candidis* dosée à 5 ou 10 milliards / gélule.

Cnd 5® se prend à raison d'une gélule par jour pendant 40 jours. Cure à renouveler plusieurs fois par an pour les personnes faisant fréquemment des mycoses.

Cnd 10® quant à lui, s'utilise à la posologie de deux gélules par jour pendant 7 jours. Il est préconisé d'associer ce complément alimentaire à la prise d'antibiotiques notamment pour les personnes déclenchant des mycoses vulvovaginales suite à la prise de ces traitements.

A noter, il est conseillé de prendre ces probiotiques en dehors des repas, le matin à jeun ou le soir au coucher, et à distance de toute source chaude.



Figure 38 - Illustration de Lactibiane Cnd 5 et 10M®

- Probiotiques par voie locale :

- **Gynophilus® capsules vaginales :**

Flacon de 14 capsules vaginales de *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* (culture lyophilisée à 341mg, titre à 10⁹ germes/gramme).

Il est préconisé d'utiliser ce produit en relais d'un traitement local antibiotique ou antifongique ou en même temps qu'un traitement oral, afin de rééquilibrer la flore vaginale.

Lors d'un traitement d'attaque, on utilisera ce produit à raison d'une capsule deux fois par jour pendant 7 jours. Lors de la phase d'entretien, la posologie sera d'une capsule par jour pendant 14 jours. Possibilité de renouveler la cure si besoin.



Figure 39 - Illustration des capsules Gynophilus®

- **Gynophilus® LP cp vaginal :**

Ce produit possède la même indication que le *Gynophilus®* en capsules. Chaque comprimé renferme la souche *L. casei rhamnosus Döderlein* ainsi que des prébiotiques.

Un comprimé à placer en voie vaginale tous les 4 jours.



Figure 40 - Illustration de Gynophilus® LP comprimé

- **Physiostim® équilibre vaginal :**

Ces gélules vaginales proposent une association de pro- et pré-biotiques. (*L. reuteri*, *L. gasseri*, fructo-oligosaccharides et polycarbophiles).

Cette spécialité est indiquée dans le traitement des vaginoses et vaginites, et permet de diminuer certains symptômes comme les démangeaisons, les mauvaises odeurs ou encore les pertes vaginales.

La posologie quant à elle est d'une gélule à mettre en voie vaginale le soir au coucher pendant 10 jours.



Figure 41 - Illustration du produit Physiostim® équilibre vaginal

- **Mycoress® :**

Ce produit se présente sous formes de gélules vaginales qui contiennent de la bardane, du hyaluronate de sodium, et une culture lyophilisée de *L. crispatus*, *reuteri* et *rhamnosus*.

Ces gélules s'utilisent à raison d'une gélule par jour pendant 5 jours, en vue de rééquilibrer la flore vaginale perturbée et aide au maintien du pH physiologique.

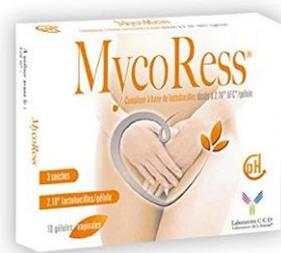


Figure 42 - Illustration du produit Mycoress®

- Autre forme existante :

- **Florgynal® tampons probiotiques :**

Ces tampons ne sont pas des tampons classiques, ils sont enrichis en probiotiques lyophilisés : *Lactobacillus rhamnosus*, *L. gasseri* et *L. fermentum*. Ces probiotiques deviennent actifs lors de l'utilisation.

Leur utilisation est conseillée pour les dames souhaitant diminuer les démangeaisons et irritations vaginales. On conseille également leur utilisation pour les femmes fréquemment sujettes aux infections urogénitales, cela permettant de rééquilibrer la flore locale.

Au niveau de l'utilisation, il est conseillé d'utiliser au moins 3 tampons par jours pendant 3 jours de règles, cela pendant plusieurs cycles.

A noter, il existe des tampons avec ou sans applicateur, et avec des tailles différentes (mini, normal ou super) afin de répondre à la volonté de chaque patiente.



Figure 43 - Illustration des tampons périodiques Florgynal®

3. L'homéopathie :

a) Présentation de cette méthode :

L'homéopathie ou comment guérir « le mal par le mal ». La signification du mot homéopathie provient du grec. « Homoios » signifie semblable, similaire, et « pathos » qui veut dire souffrance, douleur.

C'est une méthode qui a été mise en avant par Samuel Hahnemann. Ce dernier, a mis en évidence le fait que si une personne ingère une substance X, elle développera des symptômes spécifiquement liés à l'ingestion de cette substance. De même, cette substance X donnée à faibles doses chez un individu malade présentant les mêmes symptômes, pourra le guérir. Par exemple, pour un patient qui présenterait une fièvre, on utilise en homéopathie *Belladonna*, or il est connu que donnée à fortes doses à un individu sain, la Belladonne provoque de la fièvre.(107)

b) Son utilisation au quotidien :

L'homéopathie voit son utilisation croître au fil des années. Il s'avère que plus de 53% de la population a déjà utilisé cette médecine.(108) Ce sont des médicaments qui, pour la plupart, sont remboursés par la sécurité sociale. Les patients peuvent les acquérir directement en pharmacie avec ou sans ordonnance. Il s'avère que ces produits homéopathiques peuvent être prescrits par des médecins homéopathes, des médecins généralistes ou encore des sages-femmes.

L'homéopathie est de plus en plus utilisée comme traitement complémentaire. Par exemple, dans le domaine de la cancérologie, elle peut aider à soulager les effets indésirables des chimiothérapies comme les nausées, vomissements, les douleurs, les aphtes, etc.

c) Son utilisation dans la mycose vaginale :

Lorsqu'une mycose vulvovaginale se déclare, il est nécessaire de mettre en place un traitement antifongique. Cependant, il est possible d'associer de l'homéopathie afin de soulager les symptômes.

➤ Lors d'une mycose aigue :

- *Helonias dioica*, portant le nom de « fausse licorne » ou *Veratrum luteum* de Linné. Cette souche est utilisée en homéopathie pour les problèmes gynécologiques comme les mycoses génitales et les leucorrhées importantes (notamment lorsque ces dernières ont un aspect de lait caillé). 5CH, 5 granules 2 à 3 fois / jour.

- *Hydrastis canadensis*, « Hydraste du Canada ». En homéopathie, on l'utilise dans toutes les situations où il y a des écoulements, des sécrétions épaisses, jaunes et visqueuses. Par exemple, on le donne lors de rhinorrhée, d'otorrhée, ou de leucorrhée. 5CH, 5 granules 2 à 3 fois / jour.

En fonction des autres symptômes énoncés par la patiente, on pourra associer d'autres souches :

- *Apis mellifica*, « abeille mellifère ». Ce médicament est réputé pour calmer les douleurs inflammatoires et faire diminuer les œdèmes. Apis s'utilise donc pour soulager les œdèmes rapides, que ceux-ci soient localisés au niveau cutané ou des muqueuses, et qui sont associés à des douleurs brûlantes et/ou piquantes, améliorées par le froid. 15CH, 5 granules toutes les 1/2h et espacer avec amélioration.
- *Belladonna*, « belladonne ». Il est possible d'utiliser ce traitement homéopathique si la patiente présente une vulve rouge vif et un œdème, qui sont aggravés par le froid. 9CH, 5 granules 3 fois / jour.
- *Calendula*, « Souci des jardins ». C'est un médicament homéopathique qui possède des propriétés antiseptiques, cicatrisantes et calmantes. Il est donc possible d'utiliser de la teinture mère de calendula en local ou des crèmes en contenant pour apaiser et calmer, à raison de deux applications par jour.
- *Monilia albicans*, « candida albicans ». Il est utilisé dans le traitement des mycoses cutanées, buccales ou vulvovaginales. 9CH, 3 granules 2 à 3 fois / jour.

➤ En prévention des récives, on peut utiliser :

- *Monilia albicans* 15CH, 5 granules / jour pendant un mois, puis une dose / semaine. Et si d'autres caractéristiques sont présentes, il est possible d'alterner avec ce qui suit :

- Medorrhinum, « pus gonococcique ». Il est utilisé en gynécologie lors de problèmes infectieux récidivants, avec des leucorrhées épaisses, mucopurulentes. 15CH, 1 dose / semaine.
- Sepia, « encre de seiche ». Utilisé dans les infections génitales, notamment pour les personnes avec mycoses ou écoulements chroniques. 15 CH, 1 dose / semaine.

➤ Les conseils associés à la délivrance
d'homéopathie par voie orale :

Il est important de notifier au patient qu'avant toute prise d'homéopathie, il y a des règles à respecter. En effet, les granules ou les doses homéopathiques doivent toujours être prises en dehors des repas. Il est conseillé de les prendre 15 minutes avant un repas ou 30 minutes après.

Les granules sont à déposer directement sous la langue. Pour les y déposer, il convient de préciser que les granules ne doivent pas être touchés avec les doigts, mais directement verser dans la bouche.

De plus, les granules contiennent du saccharose. Il est important de le préciser aux patients diabétiques afin qu'ils prennent en compte cet apport en sucres supplémentaire. De même, éviter de prendre les granules juste avant le coucher, celles-ci contenant du sucre, cela pourrait attaquer les dents et favoriser les caries. Si des granules doivent être prises le soir, il est conseillé de les prendre un peu avant le coucher et d'attendre au moins 15 minutes pour le brossage de dents.

➤ Spécialité homéopathique existante, Endhometrol® :

C'est une spécialité qui contient de la teinture mère de Calendula, Hydrastis et Helonias dioica et se présente sous forme d'ovules. Ce médicament homéopathique est indiqué pour le traitement des affections vaginales comme les leucorrhées non infectieuses, les irritations vaginales et les démangeaisons vulvaires. Ce produit peut donc être associé au traitement antifongique.

La posologie est de un ovule à administrer en voie vaginale le soir au coucher pendant 6 jours.



Conclusion :

La candidose vulvovaginale est une pathologie fréquente, puisqu'elle surviendra au moins une fois chez 75% de la population féminine. L'agent en cause est bien connu, dans la majorité des cas, c'est *Candida albicans* qui est impliqué. Dans de plus faibles proportions d'autres espèces sont identifiées, telles que *C. glabrata*, *C. tropicalis* ou *C. krusei*.

Cette infection pouvant survenir subitement et causant des symptômes s'avérant gênants dans la vie quotidienne, il est donc primordial que ces femmes puissent être soulagées rapidement.

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité, est fréquemment questionné sur ce sujet. Il a ainsi la possibilité d'orienter vers un médecin généraliste ou spécialiste, ou de répondre lui-même à la demande de la patiente. Pour y remédier, il dispose d'un arsenal thérapeutique varié, pouvant être délivré sans prescription médicale.

En règle générale, le traitement de première intention repose sur l'utilisation d'antifongiques azolés. Le pharmacien a également un rôle de conseil. Dans le cas de la candidose vulvovaginale, il peut énumérer et expliquer les facteurs de risques à la patiente afin que celle-ci puisse modifier certaines de ces habitudes et lui prodiguer les mesures d'hygiène à suivre. Il peut également alerter quant au caractère parfois récidivant de cette pathologie.

Il est important de noter que des médications alternatives ou complémentaires existent et qu'elles sont de plus en plus prisées par les patients. Il s'agit des huiles essentielles, des pré- et pro-biotiques ou encore de l'homéopathie. Ces techniques étaient moins utilisées il y a quelques années, il est primordial que le professionnel de santé se forme de manière régulière et acquière les connaissances pour répondre au mieux aux demandes de ces patientes.

Bibliographie :

1. Insee. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2014 [Internet]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm
2. Mtawali G, Pina M, Angle M, Murphy C. Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives [Internet]. PRIME; 1998. Disponible sur: http://www.prime2.org/prime2/pdf/MenCyc_Fr.pdf
3. Bohbot J-M. Les sécrétions vaginales. *Pelvi-Périnéologie*. 1 mars 2008;3(1):19-24.
4. Chrétien FC. Mucus cervical. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-13527](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/revues/1294550100061-C135) [Internet]. [cité 22 sept 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1833/resultatrecherche/1>
5. Bohbot J-M. Vaginose bactérienne [Internet]. CNGOF; 2007. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_141_bohbot.pdf
6. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1294550100061-C135](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/revues/1294550100061-C135) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 22 sept 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/77609/resultatrecherche/1>
7. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0368231500310005485](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/revues/0368231500310005485) [Internet]. 9 mars 2008 [cité 22 sept 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/114512/resultatrecherche/1>
8. Martín R, Suárez JE. Biosynthesis and Degradation of H₂O₂ by Vaginal Lactobacilli. *Appl Environ Microbiol*. janv 2010;76(2):400-5.
9. Luquet F. Bactéries lactiques et probiotiques. TEC et DOC Lavoisier; 2005. (Collection Sciences et techniques agro-alimentaires).
10. Thonart P, Dortu C. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. Base [Internet]. 13 mars 2009 [cité 22 sept 2014]; Disponible sur: <http://popups.ulg.ac.be/1780-4507/index.php?id=3626>
11. Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. déc 2008;81(4):591-606.
12. Desai JD, Banat IM. Microbial production of surfactants and their commercial potential. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. mars 1997;61(1):47-64.
13. Rodrigues L, Banat IM, Teixeira J, Oliveira R. Biosurfactants: potential applications in medicine. *J Antimicrob Chemother*. 4 janv 2006;57(4):609-18.
14. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharm Basel Switz*. 2014;7(5):545-94.

15. Weinberg ED. Antibiotic properties and applications of lactoferrin. *Curr Pharm Des.* 2007;13(8):801-11.
16. Lactoferrine : rôle antibactérien primordial contre les infections chroniques. *Rev Fr Lab.* mars 2003;2003(351):17.
17. Jonard L, Banh L, Pressac M, Just J, Bahuau M. Les défensines en physiopathologie humaine. *Immuno-Anal Biol Spéc.* déc 2006;21(6):342-7.
18. Judlin PG. Infections génitales basses. éditions scientifiques et médicales Elsevier; 2001.
19. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 1 avr 2011;83(7):807-15.
20. Cravello L. Infections génitales de la femme. Leucorrhées [Internet]. 2001. Disponible sur: http://www.cvaio.org/pdf/prurit_genital_fr/R1f.4.pdf
21. Faculté de médecine Pierre & Marie Curie. Gynécologie. Faculté de médecine Pierre & Marie Curie; 2003.
22. CNGOF. Ecologie bactérienne vaginale: nature, exploration et prise en charge des déséquilibres [Internet]. Extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique; 2006. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_005_quentin.pdf
23. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *Clin Evid.* 2010;2010.
24. Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Les candidoses vulvovaginales : facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. *J Mycol Médicale J Med Mycol.* mars 2010;20(1):36-41.
25. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev.* avr 2010;23(2):253-73.
26. Vermitsky J-P, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, et al. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* avr 2008;46(4):1501-3.
27. Li W-R, Shi Q-S, Dai H-Q, Liang Q, Xie X-B, Huang X-M, et al. Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action of garlic oil against *Candida albicans*. *Sci Rep* [Internet]. 7 mars 2016;6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779998/>
28. Ruiz-Herrera J, Elorza MV, Valentín E, Sentandreu R. Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res.* janv 2006;6(1):14-29.
29. Erwig L, Gow N. Interactions of fungal pathogens with phagocytes. *Nat Rev Microbiol.* 8 févr 2016;14.
30. Moulinier C. Parasitologie et mycologie médicale - Eléments de morphologie et de biologie. Editions Médicales Internationales; 2003.

31. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):211-24.
32. Bommanavar SB, Gugwad S, Malik N. Phenotypic switch: The enigmatic white-gray-opaque transition system of *Candida albicans*. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* avr 2017;21(1):82.
33. Jain N, Hasan F, Fries BC. Phenotypic switching in fungi. *Curr Fungal Infect Rep.* sept 2008;2(3):180-8.
34. Lachke SA, Joly S, Daniels K, Soll DR. Phenotypic switching and filamentation in *Candida glabrata*. *Microbiology.* 2002;148(9):2661-74.
35. Jain N, Fries BC. Antigenic and phenotypic variations in fungi. 2009. 2009;Cellular Microbiology, 11:1716-23.
36. Srikantha T, Daniels KJ, Wu W, Lockhart SR, Yi S, Sahni N, et al. Dark brown is the more virulent of the switch phenotypes of *Candida glabrata*. *Microbiology.* 2008;154(11):3309-18.
37. de Groot PWJ, Bader O, de Boer AD, Weig M, Chauhan N. Adhesins in Human Fungal Pathogens: Glue with Plenty of Stick. *Eukaryot Cell.* avr 2013;12(4):470-81.
38. Tournu H, Van Dijck P. *Candida* Biofilms and the Host: Models and New Concepts for Eradication. *Int J Microbiol.* 2012;2012:1-16.
39. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol.* 1 janv 2003;11(1):30-6.
40. Alem MAS, Oteef MDY, Flowers TH, Douglas LJ. Production of Tyrosol by *Candida albicans* Biofilms and Its Role in Quorum Sensing and Biofilm Development. *Eukaryot Cell.* 1 oct 2006;5(10):1770-9.
41. Ramage G, Saville SP, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Inhibition of *Candida albicans* Biofilm Formation by Farnesol, a Quorum-Sensing Molecule. *Appl Environ Microbiol.* 1 nov 2002;68(11):5459-63.
42. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses.* nov 2005;48(6):365-77.
43. Ghannoum MA. Potential Role of Phospholipases in Virulence and Fungal Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* janv 2000;13(1):122.
44. Park M, Do E, Jung WH. Lipolytic Enzymes Involved in the Virulence of Human Pathogenic Fungi. *Mycobiology.* 2013;41(2):67.
45. Candidoses, diagnostic biologique [Internet]. Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/6.html>
46. Les mycètes : levures et moisissures | Biotechnologies-ST2S [Internet]. académie Montpellier - Ressources pédagogiques. [cité 20 mars 2018]. Disponible

sur: <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/ressources/galerie-d-image/les-mycetes-levures-et-moisissures>

47. Candida albicans sur galerie api CANDIDA de Biomérieux(R) | Biotechnologies-ST2S [Internet]. [cité 15 nov 2017]. Disponible sur: <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/media-gallery/detail/99/570>
48. Candida glabrata sur galerie api CANDIDA de Biomérieux(R) | Biotechnologies-ST2S [Internet]. [cité 15 nov 2017]. Disponible sur: <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/media-gallery/detail/99/571>
49. Standaert A. Mycologie médicale et démarche diagnostique [Internet]. 2016 [cité 15 nov 2017]. Disponible sur: http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/216654/mod_resource/content/5/Cours_Myco_2017.pdf
50. Alanio A. La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en mycologie clinique : avantages réels, écueils potentiels. J Anti-Infect. juin 2013;15(2):71-82.
51. Courcol R. Quelles utilisations de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en microbiologie médicale ? Rev Francoph Lab. 1 nov 2009;2009(416):61-4.
52. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi. La candidose vulvovaginale : revue - ScienceDirect [Internet]. 2010 [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S1156523310000089>
53. Höfs S, Mogavero S, Hube B. Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. J Microbiol. 1 mars 2016;54(3):149-69.
54. Cauchie M, Desmet S, Lagrou K. Candida and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. Res Microbiol. 1 nov 2017;168(9):802-10.
55. Cheng G, Yeater KM, Hoyer LL. Cellular and Molecular Biology of Candida albicans Estrogen Response. Eukaryot Cell. 1 janv 2006;5(1):180-91.
56. Nelson AL. The impact of contraceptive methods on the onset of symptomatic vulvovaginal candidiasis within the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol. juin 1997;176(6):1376-80.
57. Olowe OA, Makanjuola OB, Olowe R, Adekanle DA. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in Southwestern Nigeria. Eur J Microbiol Immunol. déc 2014;4(4):193-7.
58. Ahmad A, Khan AU. Prevalence of Candida species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 mai 2009;144(1):68-71.
59. Linhares IM, Witkin SS, Miranda SD, Fonseca AM, Pinotti JA, Ledger WJ. Differentiation Between Women With Vulvovaginal Symptoms Who are Positive or Negative for Candida Species by Culture [Internet]. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2001 [cité 25 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2001/369838/abs/>

60. Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. EMC - Mal Infect. 1 sept 2005;2(3):119-39.
61. ALCZUK S de SD, BONFIM-MENDONÇA P de S, ROCHA-BRISCHILIARI SC, SHINOBU-MESQUITA CS, MARTINS HPR, GIMENES F, et al. EFFECT OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY ON VAGINAL *Candida* spp. ISOLATION IN HIV-INFECTED COMPARED TO HIV-UNINFECTED WOMEN. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2015;57(2):169-74.
62. Julka S. Genitourinary infection in diabetes. Indian J Endocrinol Metab. oct 2013;17(Suppl1):S83-7.
63. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. BMC Infect Dis. 30 janv 2002;2:1.
64. Martino JL, Vermund SH. Vaginal Douching: Evidence for Risks or Benefits to Women's Health. Epidemiol Rev. 2002;24(2):109-24.
65. Graesslin O, Fortier D, Quereux C. Hygiène intime féminine: pathologies induites par ne hygiène inadaptée. Corresp En Péleri-Périnéologie [Internet]. juin 2005;V(2). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/11199.pdf>
66. Bohbot J-M. Rôle de l'hygiène intime dans la prévention des désordres génito-sexuels. A propos d'une étude italienne. GENESIS [Internet]. mai 2007 [cité 10 févr 2015];(121). Disponible sur: http://saugella.net/Public/Risultati/Bohbot_genesis_sophy_finale_fra.pdf
67. Chaîne B, Janier M. Infections génitales. EMC - Médecine Urgence. 2009;
68. Chassot F, Negri MFN, Svidzinski AE, Donatti L, Peralta RM, Svidzinski TIE, et al. Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir? Contraception. 1 mai 2008;77(5):355-9.
69. Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Belhaj Salah N, Bada N, et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. J Mycol Médicale. 1 juin 2017;27(2):153-8.
70. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. The Lancet. juin 2007;369(9577):1961-71.
71. *Antifongiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifongiques-les-points-essentiels>
72. Kabir MA, Ahmad Z. *Candida* Infections and Their Prevention. ISRN Prev Med [Internet]. 4 nov 2012 [cité 1 avr 2015];2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062852/>
73. Mendling W, Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. Geburtshilfe Frauenheilkd. avr 2014;74(4):355-60.

74. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* mars 2015;24(1):4-6.
75. Menard J-P, Bretelle F. Infections cervicovaginales au cours de la grossesse (recommandations). *EMC - Obstétrique.* janv 2009;4(1):1-10.
76. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician.* mars 2009;55(3):255-6.
77. Sobel J, al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis — NEJM [Internet]. 2004 [cité 25 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa033114>
78. Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis - American Family Physician [Internet]. [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.aafp.org/afp/2000/0601/p3306.html>
79. 2. Pour en finir avec le diagnostic de balanite non spécifique | Le Médecin du Québec [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://lemedecinduquebec.org/archives/2014/4/2-pour-en-finir-avec-le-diagnostic-de-balanite-non-specifique/>
80. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, Cellular, and Molecular Factors That Contribute to Antifungal Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev.* avr 1998;11(2):382-402.
81. Candidoses et levures diverses - EM Premium [Internet]. [cité 25 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/31181/resultatrecherche/2>
82. Zhang J-Y, Liu J-H, Liu F-D, Xia Y-H, Wang J, Liu X, et al. Vulvovaginal candidiasis: species distribution, fluconazole resistance and drug efflux pump gene overexpression. *Mycoses.* oct 2014;57(10):584-91.
83. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J Mycol Médicale J Med Mycol.* déc 2014;24(4):303-7.
84. Kouidhi B, Ben Gaied M, Mhadhebi L, Bakhrouf A, Bouraoui A. Les pompes à efflux en mycologie médicale: mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. *J Mycol Médicale J Med Mycol.* déc 2010;20(4):304-14.
85. Parker JE, Warrilow AGS, Price CL, Mullins JGL, Kelly DE, Kelly SL. Resistance to antifungals that target CYP51. *J Chem Biol.* 27 août 2014;7(4):143-61.
86. Dunkel N, Liu TT, Barker KS, Homayouni R, Morschhäuser J, Rogers PD. A Gain-of-Function Mutation in the Transcription Factor *Upc2p* Causes Upregulation of Ergosterol Biosynthesis Genes and Increased Fluconazole Resistance in a Clinical *Candida albicans* Isolate. *Eukaryot Cell.* juill 2008;7(7):1180-90.

87. Chau AS, Gurnani M, Hawkinson R, Laverdiere M, Cacciapuoti A, McNicholas PM. Inactivation of Sterol Δ 5,6-Desaturase Attenuates Virulence in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2005;49(9):3646-51.
88. Nakayama H, Tanabe K, Bard M, Hodgson W, Wu S, Takemori D, et al. The *Candida glabrata* putative sterol transporter gene *CgAUS1* protects cells against azoles in the presence of serum. *J Antimicrob Chemother.* 12 janv 2007;60(6):1264-72.
89. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles - 657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf
90. Bona E., Cantamessa S., Pavan M., Novello G., Massa N., Rocchetti A., et al. Sensitivity of *Candida albicans* to essential oils: are they an alternative to antifungal agents? *J Appl Microbiol.* 14 nov 2016;121(6):1530-45.
91. Chami F, Chami N, Bennis S, Trouillas J, Remmal A. Evaluation of carvacrol and eugenol as prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in an immunosuppressed rat model. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2004;54(5):909-14.
92. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 sept 2015;92:105-22.
93. Mirza MA, Ahmad S, Mallick MN, Manzoor N, Talegaonkar S, Iqbal Z. Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An in vitro, in vivo evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 mars 2013;103:275-82.
94. Ghedira K, Goetz P. *Melaleuca alternifolia* Cheel. (Myrtaceae).pdf [Internet]. 2008 [cité 4 oct 2017]. Disponible sur:
[file:///C:/Users/Samuel/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/s02p1v32.default-1410940477111/zotero/storage/XQNA49V5/Melaleuca%20alternifolia%20Cheel.%20\(Myrtaceae\).pdf](file:///C:/Users/Samuel/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/s02p1v32.default-1410940477111/zotero/storage/XQNA49V5/Melaleuca%20alternifolia%20Cheel.%20(Myrtaceae).pdf)
95. Festy D. Ma bible des huiles essentielles. LEDUC.S Editions.
96. Lobstein A, Couic-Marinier F, Barbelet S. Huile essentielle de Clou de girofle. *Actual Pharm.* 1 oct 2017;56(569):59-61.
97. Goetz P, Ghedira K. *Cinnamomum zeylanicum* Nees (Lauraceae): Cannelle de Ceylan. In: *Phytothérapie anti-infectieuse* [Internet]. Springer, Paris; 2012 [cité 10 oct 2017]. p. 247-52. (Collection *Phytothérapie Pratique*). Disponible sur:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0058-5_14
98. Senhaji O, Faid M, Kalalou I. Étude du pouvoir antifongique de l'huile essentielle de cannelle. *Phytothérapie.* 1 avr 2006;4(1):24-30.
99. Docteur en pharmacie Jean-Marc Reisol. *Formulaire préparatoire - L'aromathérapie en officine.* 1ère édition. MDB Editions; 2002.

100. Goetz P. Phytothérapie des mycoses à candida. *Phytothérapie*. 1 août 2014;12(4):242-4.
101. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 1 août 2015;5(8):601-11.
102. Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS27](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS27) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 12 avr 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79233/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/79233/resultatrecherche/1)
103. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm*. 1 sept 2013;52(528):22-6.
104. LGY_N370_0312.pdf - 18390.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18390.pdf>
105. Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzén B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect*. 1 sept 2010;12(10):691-9.
106. Martinez R c. r., Franceschini S a., Patta M c., Quintana S m., Candido R c., Ferreira J c., et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol*. 1 mars 2009;48(3):269-74.
107. Le grand livre de l'homéopathie - Dominique-Jean Sayous - Google Livres [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=CSM2VmISILQC&oi=fnd&pg=PT8&dq=place+de+l%27hom%C3%A9opathie+en+gyn%C3%A9cologie&ots=b44Lf1Pnaf&sig=qKriLdjSvnLdywleTH4Z4-whZGo#v=onepage&q=mycose&f=false>
108. La place de l'homéopathie en France - SNPH - Syndicat national de la préparation et de l'homéopathie [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.snphpharma.fr/La-place-de-l-homeopathie-en.html>
109. Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Baret PV, Keniya MV, et al. Efflux-Mediated Antifungal Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev*. avr 2009;22(2):291-321.

Annexes :

Annexe n°1 :

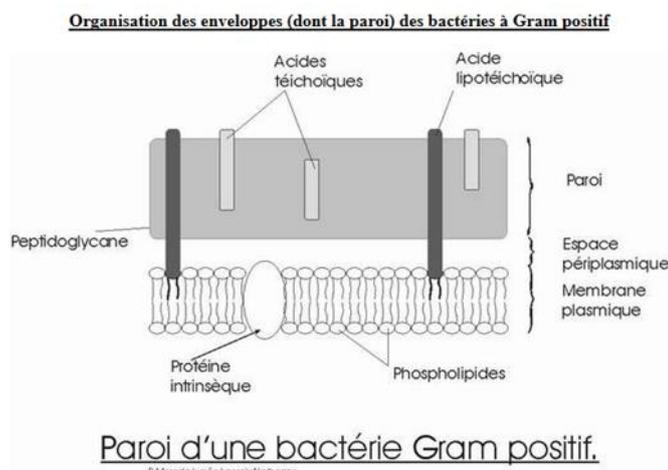


Figure 44- Schématisation de la paroi des bactéries à Gram positif et négatif, selon R. Moreda, Lycée Lacroix, Narbonne

Annexe n°2: détails des divers substrats contenus dans les cupules de la galerie d'identification Api 20C AUX®.

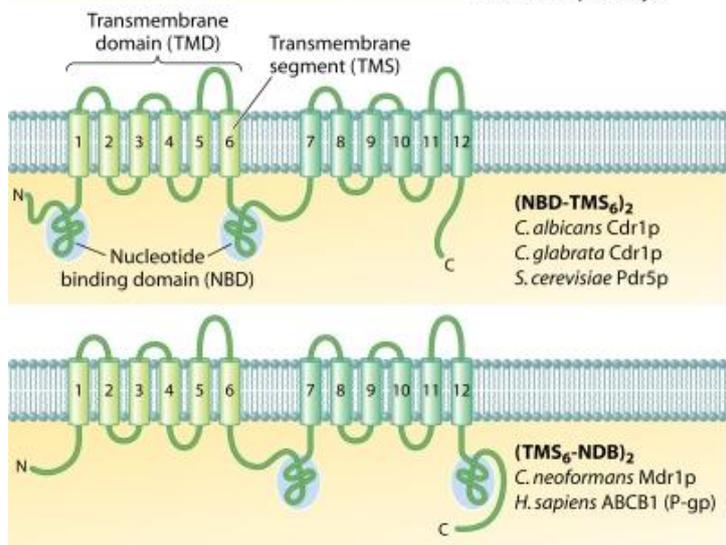
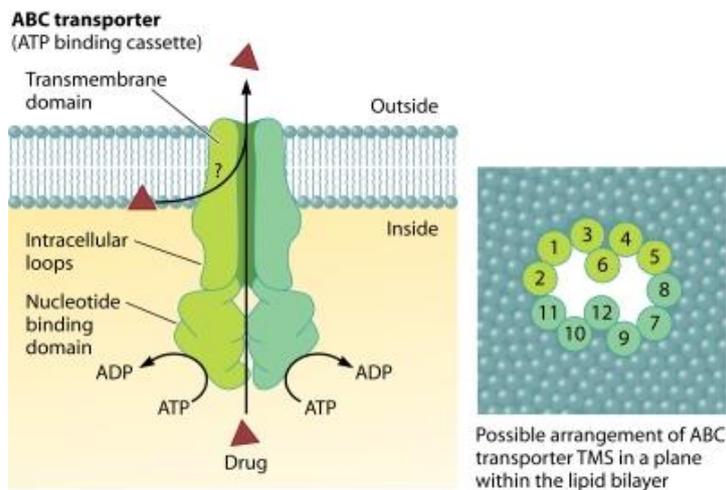
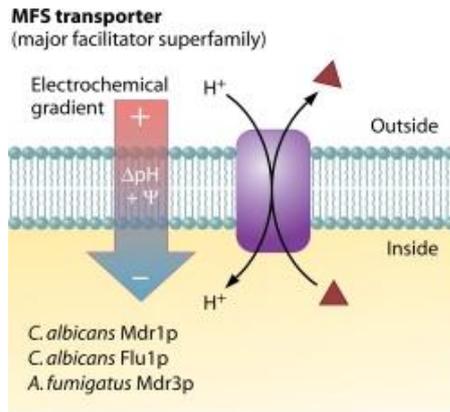
COMPOSITION

Galerie

La composition de la galerie API 20 C AUX est reportée dans la liste des tests ci-dessous :

TESTS	SUBSTRATS	QTE (mg/cup.)
0	Aucun	-
GLU	D-GLUcose	1,2
GLY	GLYcérol	1,2
2KG	calcium 2-céto-Gluconate	1,2
ARA	L-ARAbinose	1,2
XYL	D-XYLose	1,2
ADO	ADOnitol	1,2
XLT	XyLiTol	1,2
GAL	D-GALactose	1,9
INO	INOsitol	2,36
SOR	D-SORbitol	1,2
MDG	Méthyl- α D-Glucopyranoside	1,2
NAG	N-Acétyl-Glucosamine	1,2
CEL	D-CELLobiose	1,2
LAC	D-LACTose (origine bovine)	1,2
MAL	D-MALtose	1,2
SAC	D-SACcharose	1,2
TRE	D-TREhalose	1,2
MLZ	D-MÉLÉZitose	1,2
RAF	D-RAFfinose	1,9

Annexe n°3 : Schéma représentant les deux pompes d'efflux : ABC et MFS (109)



Annexe n°4 : Les chiffres de l'étude *Candiflore* (104):

Résultats

D'octobre 2009 à avril 2011, 121 gynécologues libéraux ont suivi 514 patientes (population analysable pour les modalités de traitement et la tolérance). La population analysable pour le critère principal (c'est-à-dire le nombre de récurrences sur 6 mois précisé à la visite de suivi) était représentée par 409 femmes d'âge moyen $33,6 \pm 9,6$ ans ayant une fréquence moyenne de récurrences élevée à l'inclusion ($5,4 \pm 2,2$ récurrences par an). Chez les 288 patientes traitées par Gynophilus®, les résultats sont nettement en faveur de ce traitement préventif, et ce par rapport au groupe non traité (121 patientes). En effet, dans le groupe traité, un pourcentage significativement plus faible de femmes a présenté au moins 1 récurrence ($43,4\%$ versus $71,1\%$; $p < 0,0001$) et a eu un nombre moyen de récurrences symptomatiques significativement moindre ($0,86 \pm 1,31$ versus $1,36 \pm 1,30$ récurrences; $p = 0,0005$) [figure 1].

De plus, ce traitement préventif a nettement amélioré la symptomatologie de la CVVR par rapport

au groupe contrôle, avec des pourcentages significativement plus faibles de femmes se plaignant de signes fonctionnels (dyspareunie [$27,9\%$ versus $45,4\%$; $p = 0,0006$], sensation d'inconfort [$40,4\%$ versus $54,6\%$; $p = 0,0088$], sensations de brûlures [$27,5\%$ versus $39,5\%$; $p = 0,0176$], dysurie [$4,5\%$ versus $13,4\%$; $p = 0,0015$]) ou de signes locaux (érythème [$31,7\%$ versus $46,2\%$; $p = 0,0055$], œdème [$11,5\%$ versus $22,7\%$; $p = 0,0038$], fissures [$9,1\%$ versus $19,3\%$; $p = 0,0038$], leucorrhées [$33,4\%$ versus $53,8\%$; $p = 0,0001$]).

En outre, l'appréciation globale de l'évolution de la CVVR montre une nette diminution de la survenue des récurrences, l'amélioration est plus souvent constatée dans le groupe traité, que ce soit par les patientes ($69,7\%$ versus $39,6\%$) ou par les médecins ($73,6\%$ versus $40,4\%$; $p < 0,0001$) [figure 2]. La qualité de vie était extrêmement dégradée par la CVV à l'inclusion ($67,7 \pm 18,9$ mm), sans différence significative entre les 2 groupes de patientes. L'amélioration clinique constatée chez les patientes ayant reçu Gynophilus® s'est traduite également par un gain en qualité de vie significativement plus important que celui observé dans le groupe témoin ($48,9\%$ versus $26,1\%$; $p = 0,0269$) [figure 3].

Les modalités de traitement de la CVVR pendant l'étude témoignent de la fréquence moins élevée de récurrences dans le groupe traité par le probiotique avec un pourcentage moindre de patientes ayant reçu au moins un traitement antifongique ($29,7\%$ versus $47,3\%$ dans le groupe contrôle).

La tolérance, évaluée chez les 364 femmes (sur les

Annexe n°5 : Les chiffres de l'étude Improved treatment of VVC with fluconazole plus probiotic *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14

Table 2. Findings after 4 weeks of treatment, comparing patients with VVC treated with single dose of fluconazole (150 mg) and supplemented with oral probiotic or placebo capsules daily for 4 weeks

Outcome	Fluconazole plus lactobacilli (n = 29)	Fluconazole plus placebo (n = 26)	P-value
Vaginal discharge associated with at least one of the symptoms (itching and burning vaginal feeling, dyspareunia and dysuria)	3 (10.3)	9 (34.6)	0.030
Presence of <i>Candida</i> by culture method	3 (10.3)	10 (38.5)	0.014
Positive 'Whiff' test	1 (3.4)	2 (7.7)	0.598 ϕ
Vaginal pH >4.5	2 (6.9)	1 (3.8)	>0.999 ϕ
Nugent BV score	0 (0.0)	2 (7.7)	0.219 ϕ
Results are expressed as absolute numbers and percentages respectively*.			
*For proportions a chi-square test was used except where noted by ϕ . For these, Fisher's exact two-tailed test was used.			

REÇU le
17 MAI 2018
Rép: _____

3, rue du Professeur Laquesse - B.P. 85 - 59006 LILLE CEDEX
T. 03 20 96 40 40 - Télécopie 03 20 96 43 64
http://www.univ-lille.fr



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : F. BATTON Chaire INE 0900066633X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 / 05 / 2018 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : STANDAERT

Prénom : ANNIE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 23/04/2018

Signature :

Standaert

Avis du Président de Jury

Nom : ALLOUATI

Prénom : EL Moulkhsar

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 23/04/18

Signature :

[Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



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

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : MATTON

Prénom : Emilie

Titre de la thèse : **Traitements, prévention et conseils à l'officine dans la prise en charge des candidoses vulvovaginales**

Mots-clés : Candidose vulvovaginale, vaginite, écoulements vaginaux, démangeaisons, *Candida*, lactobacilles, antifongiques, azolés, huiles essentielles, probiotiques, facteurs de risques, prévention.

Résumé :

La candidose vulvovaginale (CVV) est une infection génitale basse touchant 75% des femmes au moins une fois dans leur vie. Cette pathologie se traduit par la présence de leucorrhées blanchâtres, d'un prurit, de dyspareunies et de brûlures. Elle est, dans la plupart des cas, causée par *Candida albicans*. *Candida* est un germe commensal qui, dans certaines conditions, peut devenir pathogène. De nombreux facteurs de risques sont relatés dans la CVV (hormonaux, antibiothérapie, diabète, hygiène...). Chez certaines femmes, la CVV peut devenir récidivante, avec plus de 4 épisodes par an. Le traitement de la CVV fait appel à l'utilisation d'antifongiques azolés, prescrits par le médecin ou délivrés sur avis du pharmacien d'officine. Ce dernier possède une place de choix, il est le professionnel de santé le plus accessible. Lors de la délivrance, il pourra prodiguer les recommandations nécessaires à la bonne observance du traitement, les conseils d'hygiène et évoquer les facteurs de risques. De plus, les probiotiques, les huiles essentielles ou l'homéopathie, sont d'autres outils que le pharmacien possède pour traiter ou éviter les récurrences de CVV.

Membres du jury :

Président : M. Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités en parasitologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Assesseur(s) : Mme Standaert Annie, Maître de conférences en parasitologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Mme Lepers Sybeline, Docteur en pharmacie, Tourcoing