

VAGINOSE ET GROSSESSE

Dr Anna Ramos, Maternité, CHR Orléans

INTRODUCTION

Depuis l'identification des lactobacillus par le Pr Doderlein en 1892 comme étant l'organisme prédominant de la flore vaginale [1], beaucoup de progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de ces lactobacillus et essentiellement ces dernières années grâce à l'apport de la biologie moléculaire [2].

En effet ce sont plus de 120 espèces de lactobacillus qui ont déjà été rapportées dont une vingtaine pour le vagin essentiellement dominées par *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* et *L. gasseri*.

L. iners était inconnu jusqu'en 1999 car il ne pousse que sur de la gélose au sang et non sur d'autres milieux de cultures habituels. On sait maintenant qu'il joue un rôle important dans la vaginose bactérienne car il est le seul lactobacillus présent dans les vaginoses [3]. Les mécanismes physiopathologiques de protection des infections par le lactobacillus reposent avant tout sur l'inhibition de la croissance, de l'adhésion et de l'expansion des agents pathogènes. Parmi ces différents mécanismes citons la production d'acide organique, de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), bactériocines, de biosurfactants, la compétition vis-à-vis des nutriments, l'adhésion à la fibronectine... [4].

Lorsque le déséquilibre de la flore vaginale se produit avec la disparition quantitative ou qualitative des lactobacillus au profit de bactéries jusque-là minoritaires et de bactéries anaérobies cela conduit à la vaginose bactérienne qui est une pathologie fréquente.

METHODES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de vaginose bactérienne repose toujours sur la clinique avec les **critères d'Amsel**. Dans les années 50 Gardner et Dukes ont réalisé la première description clinique de la vaginose bactérienne et ont identifié le *Gardnerella Vaginalis* comme une bactérie associée à la vaginose bactérienne. A la suite de leurs travaux Amsel a proposé en 1983 de retenir le diagnostic de vaginose bactérienne si 3 des 4 critères suivants étaient présents : pH vaginal >4.5, odeur de poisson pourrit « fish smell » au contact de quelques gouttes d'hydroxyde de potasse à 10 %, pertes classiques grisâtres, homogènes et adhérentes à la paroi vaginale et présence de « clue cells », au moins 20% à l'examen microscopique des sécrétions à l'état frais. [2].

Le critère le plus sensible (moins de faux positifs) est le pH >7.5 avec une sensibilité à 97% et le plus spécifique (moins de faux négatifs) est la présence de « clue cells » avec une spécificité de 86%. L'association de deux critères simplement au lieu de 3 retrouve une sensibilité variant de 83 à 93% avec une spécificité de 82 à 94 % et toujours avec une valeur prédictive négative excellente entre 95 et 98% [5].

Cependant le caractère inconstant et subjectif des critères cliniques a conduit à la recherche d'un examen complémentaire plus fiable mais de nombreuses études conservent les critères d'Amsel pour le diagnostic de VB.

C'est Spiegel en 1983 qui a réalisé les premiers diagnostics de VB à l'examen au microscope d'un étalement sur lame des sécrétions vaginales après coloration de Gram et c'est Nugent qui en a tiré un score diagnostique fondé sur une évaluation semi-quantitative de 3 morphotypes bactériens : lactobacillus, gardnerella vaginalis et Mobiluncus. : score ≤ 3 : flore normale, score entre 4 et 6 : flore intermédiaire et score ≥ 7 : vaginose bactérienne [6]. Le score de Nugent est considéré actuellement comme l'examen de référence pour le diagnostic de VB. Ce score dispose d'une reproductibilité inter-opérateur bonne avec un coefficient kappa >0.6 et un % d'accord aux alentours de 80% pour la présence ou l'absence d'une vaginose bactérienne. En revanche il semble être moins performant pour les flores intermédiaires [7].

D'autres méthodes diagnostiques existent et sont plus simplifiées mais apparaissent peu dans la littérature [8].

PREVALENCE

La prévalence de la VB varie entre 6 et 28% des femmes enceintes en Europe mais peut avoisiner les 50% en Iran, Tibet, Jamaïque, Afrique du Sud (femmes noires) [9].

En France (Nord-Pas de Calais) 7.1% des femmes enceintes présentent une vaginose bactérienne avant 14 SA [10].

La prévalence de la VB est plus élevée en début qu'en fin de grossesse puisqu'il existe une résolution spontanée de l'ordre de 30%, à l'inverse environ 6.1% des femmes enceintes avec une flore normale en début de grossesse développeront une VB sur une population de 148 patientes dont 48.6% avaient une VB au premier trimestre de la grossesse [11].

FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risques sont bien connus : âge <20 ans (OR=1.39 [1.01-1.93], le tabac (OR=1.38 [1.19-1.61], le niveau socio-économique [10], les douches vaginales (OR=2 [1-3.9], partenaires multiples (OR=1.8 [1.1-2.9], les vêtements serrés (OR=1.5 [1-2.2]), la prise d'antibiotiques (OR=1.7 [1.1-2.6]),

l'antécédent de vaginose bactérienne (OR=2.4 [1.8-3.2]) et les antécédents d'infection vaginales (OR=1.5 [1.1-2]) [12].

COMPLICATIONS OBSTETRIQUES

Pendant la grossesse, la présence d'une vaginose bactérienne est corrélée à un risque d'accouchement prématuré avant 37 SA (OR=2.19 [1.54-3.12]) sans menace d'accouchement prématuré mais pas si il existe une MAP (OR=1.96 [0.37-10.29]) mais cela porte sur un sous-groupe avec peu de patientes sur une méta-analyse en 2003 reprenant 18 études pour 20232 patientes. Le risque est surtout important si la découverte de la VB a eu lieu avant 16 SA (OR=7.55 [1.8-31.65]) ou avant 20 SA (OR=4.2 [2.11-8.39]). Par contre après 20 SA le risque est légèrement augmenté (OR=1.53 [1.29-1.82]). C'est aussi un facteur de risque de fausse couche spontanée (OR=9.91 [1.99-49.34]), de d'infection maternelle du post-partum (OR=2.53 [1.26-5.08]). Mais ce n'est pas un facteur de risque pour la mortalité périnatale ni l'infection néonatale. Par contre ce n'est significatif pour les accouchements prématurés avant 34 et 32 SA : c'est certainement parce que la majorité des études incluses spécifient la prématurité mais peu ces bornes de 34 et 32 SA [13].

Le même auteur en 2007 a refait une autre méta-analyse portant toujours sur des patientes asymptomatiques avec les études précédentes en rajoutant 14 nouvelles études pour un total de 30518 patientes. Il retrouve à peu près les mêmes OR pour les mêmes complications obstétricales avec une augmentation de fausse couche tardive avant 20 SA (OR=6.32 [3.65-10.94]), par contre ils ne retrouvent plus une augmentation du risque d'accouchement prématuré corrélé avec la précocité du diagnostic. Leititzch réfute donc cette hypothèse de gravité avec le moment du dépistage de la vaginose bactérienne. De même il n'a pas retrouvé d'association significative entre flore intermédiaire et accouchement prématuré ou fausse couche tardive mais c'est certainement lié au manque de patientes car les tendances étaient positives [14]. Et effectivement d'autres auteurs retrouvent une association entre flore vaginale intermédiaire et accouchement prématuré que ce soit avant 37 SA, 35 SA ou fausse couche tardive avant 25 SA [15].

La vaginose bactérienne est aussi incriminée dans la survenue de chorioamniotite (OR=2.7 [1.4-5.1]) [8] et de petit poids des enfants < 2500 gr (OR=2 [1.3-2.9]) [8,16]. On retrouve aussi un risque d'indice d'Apgar <5 à 5 minutes [16].

La vaginose bactérienne est souvent incriminée comme facteur de risque de rupture prématurée des membranes dans quasi tous les articles traitant de la vaginose bactérienne. Cependant les références se rapportant à la RPM sont des articles écrits dans les années 1990-1996. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre RPM et vaginose bactérienne dans la littérature récente (OR= NS [8, 16])

La vaginose bactérienne dans la sous population de patientes présentant une MAP a une sensibilité de 12.8%, spécificité de 95%, VPP de 35.3% et VPN de 84.3% pour la prédiction de l'accouchement

prématuré avant 33 SA : il existe donc de nombreux faux positifs mais peu de faux négatifs. Compte tenu de sa faible valeur prédictive positive il est évident que l'on ne peut pas utiliser la vaginose bactérienne comme marqueur d'accouchement prématuré [17].

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

- HAS 2001 : Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce

En 2001 l'HAS recommandait de dépister les femmes à haut risque d'accouchement prématuré et de traiter toute femme enceinte présentant une vaginose bactérienne [18].

- CNGOF 2002 : La menace d'accouchement prématuré à membranes intactes. Recommandations pour la pratique clinique

Pas d'arguments pour traiter une vaginose bactérienne même accompagnée d'une menace d'accouchement prématurée [19].

- SOGC (Canada) 2008 : Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy

Traitement des femmes symptomatiques par antibiotiques par voie orale ou vaginale. Pas de traitement en systématique si patiente est non symptomatique et à bas risque. Dépistage de la vaginose bactérienne chez les femmes à hauts risques d'accouchement prématuré. Traitement par clindamycine ou métronidazole PO (et non vaginal pour les patientes à hauts risques) et contrôle à 1 mois [20].

- ACOG (USA) 2008 : Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnancy to Prevent Preterm Delivery: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Pas de dépistage chez les patients à bas risque et pas de preuves suffisantes pour le recommander dans le groupe à hauts risques. Ne traiter que les patientes asymptomatiques. Traitement par clindamycine PO ou en crème vaginale ou métronidazole PO ou ovules car le traitement optimal n'est pas connu. [21].

Toutes ces recommandations sont hétérogènes.

Récemment une meta-analyse de la Cochrane est parue en janvier 2013 sur l'antibiothérapie pour traiter la vaginose bactérienne pendant la grossesse. Ils ont repris 21 études soit 13209 patientes asymptomatiques parmi lesquelles 7847 femmes présentaient soit une vaginose bactérienne soit une flore vaginale intermédiaire. Ils ont trouvé que le traitement antibiotique éradiquait 2 fois plus la vaginose bactérienne qu'un placebo (RR= 0.42 [0.31- 0.56]) mais pas de diminution de la prématurité (RR 0.88 [0.71 to 1.09]) que ce soit avant 34 SA ou 32 SA. Il n'y a pas de différence de poids de naissance des enfants (RR= 0,99 [0,82-1,2]) ni au niveau de la RPM (RR = 0,74 [0,30 à 1,84]). Il n'y a pas non plus de diminution du risque d'accouchement prématuré si le traitement est commencé avant 20 SA, ni de diminution de la prématurité dans le sous-groupe à risque. Par contre il y a une diminution du risque de fausse couche tardive (RR = 0,20 [0,05- 0,76]) et deux études suggèrent une

prévention de la prématurité par le traitement de la vaginose bactérienne mais sont noyées au milieu des autres. La conclusion de cette meta-analyse est qu'il n'y a pas de preuve suggérant un bénéfice à dépister et à traiter les femmes enceintes qu'elles soient à risque ou non. Cependant il ne faut pas oublier que toutes ces études sont hétérogènes avec des critères diagnostiques et de traitement parfois très différents. De plus ces données ne concernent que les femmes asymptomatiques [22].

En 2007 une même meta-analyse de la Cochrane sur le même sujet suggérait peut-être un bénéfice à introduire un traitement avant 20 SA pour diminuer la prématurité (OR =0.63, [0.48-0.84]) et diminuer le risque de RPM (OR=0.14 [0.05-0.38]) et de petits poids de l'enfant (OR = 0.31 [0.13-0.75]) chez les patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré mais cela ne concernait que deux études et une centaine de patientes. Dans sa conclusion la Cochrane renouvelait le peu de preuves existant sur l'avantage éventuel à dépister et à traiter toutes les patientes pour diminuer la prématurité [23].

Par contre en 2003 la Cochrane suggérait que le dépistage et le traitement des patientes à risques pouvait diminuer le risque de RPM et de faible poids de l'enfant à la naissance [24].

Entre 2000 et 2013 il y a eu 4 meta-analyse portant sur ce sujet : le nombre de patientes incluses est passé de 1504 patientes (5 études) en 2000 [25] à 13209 (21 études) en 2013 [22] et l'on pas encore fait la preuve que le traitement de la vaginose bactérienne prévenait la prématurité.

Cependant une autre meta-analyse de 2011 regroupant 2346 patientes (5 études) avec un traitement par clindamycine pris précocement avant 20 SA versus placebo retrouve une diminution du risque de prématurité (OR=0.6 [0.42-0.86]) et de fausse couche tardive (OR=0.20 [0.05-0.76]) mais est sans effets sur le poids de l'enfant, l'hospitalisation en néonatalogie ou sur l'infection maternelle du post-partum. [26].

TRAITEMENT

Les patientes symptomatiques doivent être traitées. La Cochrane suggère que ce sont ces patientes qui peut-être sont le plus à risque de prématurité [22].

Depuis quelques années on sait que l'adjonction de probiotiques diminue le taux de récurrence de la vaginose bactérienne [27]. Ces probiotiques sont sans danger pendant la grossesse mais on n'a pas encore démontré une efficacité sur la prévention de la prématurité.

Une étude retrouve une diminution du pH vaginal dans le bras traité par probiotiques versus non traité ainsi qu'un col utérin qui serait plus stable aussi bien en longueur qu'en dilatation pendant toute la grossesse [28].

D'autres auteurs suggèrent l'adjonction de N Acetyl Cystéine à la dose de 0.6g/j après une semaine de traitement de la vaginose bactérienne en association avec un traitement par progestérone IM chez les patientes à hauts risques (accouchement à 37.4 SA vs 34.1 SA sans N Acetyl cystéine, p<0.05) [29].

Enfin traiter un déficit en vitamine D peut aussi être tenté puisque un taux de 25 OHD < 75 nmol/l est associé à une augmentation de vaginose bactérienne (OR=2.87 [1.13-7.28] [30]).

CONCLUSION

La vaginose bactérienne est une entité extrêmement complexe qui ne peut être simplement rattachée à la présence ou non de Gardnerella. Les mécanismes physiopathologiques sont encore flous mais des progrès sont réalisés grâce essentiellement à la biologie moléculaire. Le diagnostic se fait toujours soit sur la clinique soit sur le score de Nugent qui reste actuellement l'examen de référence. C'est un facteur de risque de prématurité incontestable ainsi que de fausse couche tardive.

Certaines notions que l'on pensait acquises ne le sont plus vraiment. Cependant la même certitude demeure : une patiente symptomatique doit être traitée.

L'adjonction de probiotiques doit faire ses preuves d'efficacité pendant la grossesse.

Collège de Gynécologie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Kimberlin DF and Andrews WW.** Bacterial Vaginosis: Association With Adverse Pregnancy Outcome. *Seminars in Perinatology*, Vol 22, No 4 (August), 1998: pp 242-250.
- [2] **Hay P.** Bacterial vaginosis. *Medicine*, Volume 33, Issue 10, 1 October 2005, Pages 58-61.
- [3] **Lamont R & Al.** The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118:533–549
- [4] **J.-P. Lepargneur, V. Rousseau.** Rôle protecteur de la flore de Doderlein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002 ; 31 : 485-494.
- [5] **J.A. Simoes & Al.** Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2006) 94, 28—32
- [6] **J.-P. Menard & Al.** Vaginose bactérienne et accouchement prématuré. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 48–54.
- [7] **Zarakolu P & al.** Reliability of interpretation of gram-stained vaginal smears by Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004;48:77-80
- [8] **Svare JA & Al.** Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG*. 2006 Dec;113(12):1419-25.
- [9] **Chris Kenyon & Al.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **In Press, Corrected Proof**, Available online 6 May 2013
- [10] **D. Desseauve & Al.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 163, Issue 1, July 2012, Pages 30-34
- [11] **Waters TP & al.** Longitudinal trajectory of bacterial vaginosis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:431.e1-431.e5.
- [12] **F. Chiaffarino & Al.** Risk factors for bacterial vaginosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 117 (2004) 222–226
- [13] **Harald Leitich & AL,** Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47

[14] **Leitch H & Al.** Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Jun;21(3):375-90.

[15] **Donders GG & al.** Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG sep 2009; 116 (10): 1315-24.*

[16] **R. Tripathia & Al,** Bacterial vaginosis and pregnancy outcome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 83 (2003) 193–195

[17] **F. Goffinet & Al,** Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 108 (2003) 146–151

[18] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272118/en/antenatal-prevention-of-the-risk-of-early-neonatal-bacterial-infection

[19] <http://www.cngof.asso.fr/>

[20] **SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE,** Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy, *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(8):702–708

[21] **U.S. Preventive Services Task Force,** Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnancy to Prevent Preterm Delivery: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:214-219

[22] **Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ.** Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1

[23] **McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A.** Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000262

[24] **McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R.** Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000262

[25] **Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H.** Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):. CD000262

[26] **Lamont RF & Al.** Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;205(3):177-90

[27] **Wang Ya & Al.** Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:120.e1-6.

[28] **Nemanja StojanoviT & Al.** Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* (2012) 286:325–332

[29] **Ahmed Y. Shahin & Al.** Effect of oral N-acetyl cysteine on recurrent preterm labor following treatment for bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 104 (2009) 44–48

[30] **HENRIK T. CHRISTESEN & Al.** The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1357-1367

Collège de Gynécologie CML