

Vaginose bactérienne et prématurité

RÉSUMÉ : L'association entre la vaginose bactérienne en début de grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré est établie, mais les mécanismes physiopathologiques impliqués restent imparfaitement compris. Malgré l'association statistique entre vaginose bactérienne et complications obstétricales, le dépistage et le traitement des formes asymptomatiques pendant la grossesse n'ont pas prouvé leur efficacité dans une population à bas risque, et restent controversés dans une population à haut risque. Ces conclusions sont cependant limitées par l'hétérogénéité des outils diagnostiques dans les différentes études.



→ I. CHOUGRANI

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La vaginose bactérienne se définit par un déséquilibre de la flore vaginale aux dépens des lactobacilles, normalement majoritaires. Il s'agit d'une pathologie fréquente qui serait même la première cause de vaginite, avant les mycoses. Sa prévalence pendant la grossesse varie entre 5 et 55 % selon l'origine géographique (entre 5 et 14 % en France) et serait plus importante en début de grossesse. L'association entre cette infection et la survenue de complications obstétricales telles que l'accouchement prématuré ou la fausse couche tardive est bien établie, mais l'intérêt des différentes stratégies de dépistage et de traitement reste controversé.

Critères diagnostiques

La vaginose bactérienne a été décrite pour la première fois en 1955 par Gardner et Dukes. Ces auteurs ont identifié *Gardnerella vaginalis* comme une bactérie associée à une pathologie comportant des pertes vaginales grises, homogènes, abondantes, adhérentes et malodorantes. Par la suite, l'équipe d'Amsel a proposé une définition reposant sur la présence d'au moins 3 des 4 critères suivants :

- pH vaginal supérieur à 4,5 ;

- aspect des sécrétions vaginales ;
- *sniff test* positif (odeur de poisson avarié après mise en contact des pertes vaginales avec l'hydroxyde de potassium à 10 %) ;
- présence d'au moins 20 % de *clue cells* (cellules épithéliales pavimenteuses tapissées par des petits bacilles) à l'examen microscopique direct.

Le caractère subjectif de ces critères et le fait que la vaginose bactérienne reste asymptomatique chez la majorité des patientes [1] ont conduit à la recherche d'outils diagnostiques complémentaires.

Actuellement, le score de Nugent est considéré comme l'examen de référence pour le diagnostic de la vaginose bactérienne. Ce score est fondé sur une évaluation semi-quantitative de trois morphotypes bactériens (correspondant à *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* et *Mobiluncus spp.*) sur un examen microscopique d'un étalement de sécrétions vaginales après coloration de Gram. Ainsi, selon le rapport entre la densité en lactobacilles et celle des deux autres germes, on distingue trois groupes de flore vaginale (normale, intermédiaire et vaginose).

Le score de Nugent dispose d'une bonne reproductibilité inter-opérateur

pour des équipes expérimentées, et d'une bonne corrélation avec les critères d'Amsel pour le diagnostic de la vaginose bactérienne. Cependant, sa complexité et son manque de disponibilité ont imposé le développement de méthodes de diagnostic simplifiées. De plus, les performances du score de Nugent pour la caractérisation des flores vaginales intermédiaires, dont la signification est débattue (flore de transition ou flore hétérogène), restent limitées. Plus récemment, certains auteurs ont proposé l'utilisation de techniques de biologie moléculaire afin de mieux caractériser les déséquilibres de la flore vaginale.

Hypothèses physiopathologiques

Le mécanisme par lequel la vaginose bactérienne induirait un accouchement prématuré reste peu connu. L'hypothèse d'une dissémination ascendante depuis la flore génitale est le plus souvent évoquée. Celle-ci serait en rapport avec une immunité locale inadaptée, entraînant un défaut de production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la vaginose bactérienne.

En outre, les bactéries de la vaginose bactérienne sont capables de produire des enzymes hydrolytiques de type glycosidases et protéases. Celles-ci induiraient la dégradation du mucus vaginal, favorisant ainsi la colonisation de l'épithélium vaginal et la pérennisation de la vaginose. Le mécanisme par lequel ces enzymes conduisent à la prématurité pourrait être expliqué par la modulation du système immunitaire local, impliquant un clivage des immunoglobulines de type IgA. Selon ces hypothèses, on pourrait individualiser deux groupes de pronostic différent face à la survenue d'une vaginose bactérienne pendant la grossesse, selon l'adéquation de la réponse immunitaire qu'elle générerait.

Par ailleurs, l'augmentation du risque de prématurité pourrait s'expliquer par la diminution de l'acide lactique vaginal en rapport avec la relative rareté de lactobacilles dans la vaginose bactérienne. En effet, l'acide lactique aurait un rôle dans la protection contre la propagation microbienne ascendante, par inhibition de métalloprotéinases matricielles fragilisant le mucus cervical (voire induisant directement une rupture des membranes amniotiques) [2].

Conséquences obstétricales de la vaginose bactérienne

L'association entre la vaginose bactérienne et la survenue de complications obstétricales (rupture prématurée des membranes, prématurité, chorioamnionite, naissance d'enfants de petit poids) est connue depuis deux décennies. Dans une méta-analyse portant sur 32 études, Leitich montrait, en 2007, que la vaginose bactérienne asymptomatique doublait le risque d'accouchement prématuré (*Odds ratio* [OR]: 2,16; IC 95 % : 1,56-3,00) et multipliait le risque de fausse couche tardive par 6 [3]. De plus, en cas de menace d'accouchement prématuré, les patientes porteuses d'une vaginose bactérienne ont deux fois plus de risques d'accoucher prématurément (OR: 2,38; IC 95 % : 1,02-5,58). Par ailleurs, le risque de prématurité est d'autant plus important quand le diagnostic de vaginose bactérienne est porté précocement pendant la grossesse, notamment avant 16 semaines d'aménorrhée.

Prévention de la prématurité

Le traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse repose sur le métronidazole, par voie orale ou vaginale, et la clindamycine par voie orale, avec une efficacité bactériolo-

gique comparable dans la littérature [4]. En revanche, des études basées sur des techniques de biologie moléculaire indiquent que, parmi les bactéries impliquées dans les déséquilibres de la flore vaginale, une majorité serait plus sensible à la clindamycine. Par ailleurs, aucun effet tératogène n'a été retrouvé avec ces traitements [5].

L'histoire naturelle de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte montre une résolution spontanée durant la grossesse dans environ 50 % des cas [6]. Ainsi, malgré le lien statistique entre vaginose bactérienne et prématurité, l'intérêt préventif du dépistage et du traitement potentiellement répété pendant la grossesse reste à prouver. Les premières études thérapeutiques, publiées il y a 20 ans, montraient que l'antibiothérapie orale permettait de réduire le taux de prématurité chez les patientes dépistées et traitées pour la vaginose bactérienne en début de grossesse [7, 8]. Cependant, les conclusions des méta-analyses qui ont suivi ont été plus réservées. En effet, ces études ne retrouvaient pas de bénéfice significatif en termes de réduction de la prématurité en population générale, et suggéraient un intérêt du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne pour un sous-groupe de patientes à haut risque d'accouchement prématuré [9, 10].

Ainsi, les différentes sociétés savantes, notamment en France, préconisent une stratégie de dépistage systématique des patientes à haut risque. Plus récemment, des méta-analyses ont mis en échec cette distinction entre groupes à haut et à bas risque, estimant que les données étaient encore insuffisantes pour préconiser un dépistage et un traitement des patientes asymptomatiques, quel que soit leur risque de prématurité [11, 12]. En revanche, ces données retrouvaient une diminution du risque de prématurité dans la population générale lorsque le dépistage incluait les flores vaginales intermédiaires [12].

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

L'ensemble de ces résultats doit être interprété avec précaution. Même si le bénéfice du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne est infirmé par les méta-analyses, les résultats d'études isolées plaident en faveur du dépistage des patientes à haut risque. En effet, les données des méta-analyses sont limitées par l'hétérogénéité des études retenues concernant les modalités de dépistage (terme, critères diagnostiques), les schémas thérapeutiques (début, durée et fréquence du traitement), la détermination du risque de prématurité (groupes ethniques, inclusion de facteurs de risque non infectieux).

Des investigations supplémentaires sont donc nécessaires pour améliorer le dépistage des déséquilibres de la flore vaginale associés à la prématurité et reconsidérer la prise en charge de la vaginose bactérienne. L'application récente de techniques de biologie moléculaire a permis d'identifier de nouvelles bactéries, comme *Atopobium vaginae* et BVAB (*Bacterial vaginosis-associated bacteria* ou bactérie associée à la vaginose bactérienne), et d'améliorer le diagnostic de la vaginose bactérienne. En effet, il a été démontré que l'utilisation de la PCR quantitative en temps réel présentait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 99 % [13]. Par ailleurs, ces critères moléculaires permettent une meilleure caractérisation de la flore vaginale intermédiaire, dont le rôle dans l'augmentation du risque de prématurité chez les patientes à risque a été établi [14].

Conclusion

Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité est établi. Mais les données de la littérature sont contradictoires quant aux bénéfices du dépistage et du traitement des patientes asymptomatiques pendant la grossesse. L'interprétation de ces données doit être

POINTS FORTS

- ↳ Le risque d'accouchement prématuré est multiplié par deux en cas de survenue de vaginose bactérienne pendant la grossesse.
- ↳ Le dépistage de la vaginose bactérienne asymptomatique chez les patientes à bas risque d'accouchement prématuré n'est pas recommandé.
- ↳ L'utilisation des techniques de biologie moléculaire devrait permettre de mieux comprendre le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré, afin de proposer des stratégies de dépistage pertinentes.

prudente et prendre en considération les nombreux biais méthodologiques en rapport avec la grande hétérogénéité des études. Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les complications obstétricales en rapport avec les déséquilibres de la flore vaginale. Des essais reposant sur des techniques de biologie moléculaire sont en cours (PREMEVA, AUTOP), et devraient aider à évaluer l'intérêt du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse.

Bibliographie

1. KLEBANOFF MA *et al.* Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 2004;104:267-272.
2. WITKIN SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*, 2015;122:213-218.
3. LETTICH H *et al.* Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007;21:375-390.
4. FIORILLI A *et al.* Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005;120:202-205.
5. LAZAR PA. Does oral metronidazole prevent preterm delivery in normal-risk pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis? *J Fam Pract*, 2000;49:495-496.
6. KLEBANOFF MA *et al.* Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:363-370.
7. McDONALD HM *et al.* Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1994;84:343-348.
8. HAUTH JC *et al.* Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 1995;333:1732-1736.
9. BROCKLEHURST P *et al.* Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;CD000262.
10. Guise JM *et al.* Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med*, 2001;20(3 Suppl):62-72.
11. NYGREN P *et al.* Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008;148:220-233.
12. BROCKLEHURST P *et al.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD000262.
13. MENARD JP *et al.* Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*, 2008;47:33-43.
14. MENARD JP *et al.* High vaginal concentrations of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in women undergoing preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2010;115:134-140.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.