

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 191

**LA VAGINOSE BACTERIENNE ET INFECTION
DU LIQUIDE AMNIOTIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed BOUKHECHBA

Né le 01 Mai 1984 à Sefrou

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Vaginose bactérienne – Chorioamniotite – Menace d'accouchement prématuré –
Rupture prématuré des membranes.

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. BELMAKI

Professeur d'Hématologie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNABOUY Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie

146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie

191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie

236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie

281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAB Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila

Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique

331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUI Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra

Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie

429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtiham
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRISS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie

Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

Dédicaces

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général des forces armées royales.
Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV – Rabat.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED EL JANATI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED ATMANI :

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Lt Colonel

AZIZ EL MAHDAOUI :

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance!

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

À mon frère et mes sœurs :

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A tous mes amis les médecins internes CHU Ibn Sina :

*Abdellaoui, Adioui, Slioui, Benbouha, Bouhaba, Karimi,
Belmekki, Fjouji, Jaouade*

et tous les internes de la promotion 2008.

A tous mes amis les EOM de l'ERSSM promotion 2003.

Remerciements

A notre Maîtresse et Président de thèse Madame le
Professeur AICHA KHATBACH
Professeur DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger
notre thèse.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines ont
suscité en nous une grande admiration.*

*Veuillez accepter Maîtresse, l'assurance de mon estime et de
mon profond respect.*

A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur YOUNESS SEKHSOKH
Professeur DE MICROBIOLOGIE

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce travail.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance.

Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et nous vous prions, cher Maitre, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur ABED ALKADER BELMAKI
Professeur d'HEMATOLOGIE

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer.*

*Cher Maître, nos sincères remerciements et notre profonde
reconnaissance.*

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur FATIMA JABOUIRIK
Professeur de PEDIATRIE

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.

La vaginose bactérienne et l'infection du liquide amniotique

Table des matières

Liste des abréviations utilisées	
Introduction	
1- Flore Vaginale Normale	
1-1 Caractéristiques bactériologiques	
1-2 Variation de la flore vaginale.....	
1-3 Flore lactobacillaire vaginale.....	
1-3-1 Espèces retrouvées.....	
1-3-2 Rôle protecteur des lactobacilles	
1-4 Conclusion	
2- Vaginose Bactérienne.....	
2-1 Symptomatologie clinique	
2-2 Modification de la flore vaginale.....	
2-2-1 Diminution de la flore lactobacillaire.....	
2-2-2 Augmentation de la concentration d'autres bactéries.....	
2-2-3 Biofilms	
2-3 Facteurs de risque	
2-3-1 Consommation de Tabac	
2-3-2 Influence des comportements sexuels	
2-3-3 Influence des douches vaginales	
2-3-4 Influence des hormones sexuelles	
2-3-5 Influence des facteurs psycho-socio-économiques	
2-4 Complications associées à la vaginose bactérienne.....	
2-4-1 En dehors de la grossesse	
2-4-2 En cours de grossesse	
2-5 Modifications Biochimiques.....	
2-5-1 Production de substances par les microorganismes	
2-5-2 Réponse de l'hôte	

2-6 Diagnostic	
2-6-1 Critères d'Amsel.....	
2-6-2 Score de Nugent.....	
2-6-3 Autres méthodes	
2-7 Traitement	
2-7-1 Antibiothérapie.....	
2-7-2 Autres traitements.....	
2-8 Conclusion	
3- Infection du liquide amniotique.	
3-1 Mécanismes d'infection	
3-1-1 Contrôle de la stérilité par le col utérin	
3-1-2 Moment de l'infection	
3-1.3 Germes impliqués	
3-2 Modifications provoquées	
3-2-1 Modifications histologiques	
3-2-1-1 Progression de l'infection ascendante.....	
3-2-1-2 Chorioamniotite	
3-2-1-3 Association entre chorioamniotite et infection cervico-vaginale	
3-2-1-4 Implication du fœtus lors de l'infection intra-utérine	
3-2-2 Modifications bactériologiques	
3-2-3 Réponse de l'hôte	
3-2-3-1 Antimicrobiens naturels	
3-2-3-2 Cytokines.....	
3-3 Conséquences	
3-3-1 Conséquences sur la grossesse	
3-3-1-1 Menace d'accouchement prématuré	
3-3-1-2 Rupture prématurée des membranes	
3-3-1-3 Accouchement prématuré	
3-3-2 Conséquences sur le fœtus	

3-3-2-1 Réponse inflammatoire fœtale	
3-3-2-2 Conséquence au niveau cérébral la leucomalacie périventriculaire	
3-3-2-3 Conséquence au niveau pulmonaire : la dysplasie bronchopulmonaire ...	
3-4 Intérêt du traitement chez la femme enceinte	
Bibliographie	

Liste des abréviations utilisées

Cox : Cyclooxygénase

CRH : Corticotropin-releasing hormone corticolibérine

CRP : C-Reactive Protéine

DBP : Dysplasie bronchopulmonaire

HBD: Human beta defensin Défensine-f3

IFN : Interféron

Lg : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LPV : Leucomalacie périventriculaire

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MIP : Maladie Inflammatoire Pelvienne

MMP : Matrix Metalloproteinase: Métalloprotéases de la matrice

PCR : Polymerase Chain Reaction : Réaction en Chaîne par Polymérase

PG : Prostaglandines

RPM : Rupture Prématurée des membranes

SA : Semaines d'aménorrhée

SLPI : Secretory Leukoprotease Inhibitor : Antileucoprotéase

TLR: Recepteur Toll Like

TNF: Tumor Necrosis Factor

UFC: Unité Formant Colonie

VB : Vaginose Bactérienne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La vaginose bactérienne est caractérisée par la prolifération excessive de bactéries majoritairement anaérobies, fréquemment associées à *Gardnerella vaginalis* et à des mycoplasmes génitaux. Cette flore complexe remplace la flore vaginale normale composée principalement de lactobacilles. La vaginose bactérienne est l'infection vaginale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. Dans la moitié des cas, la vaginose bactérienne est asymptomatique, et dans certains cas elle se résout spontanément. La littérature médicale reconnaît de plus en plus l'importance de cette infection vaginale, non seulement comme maladie symptomatique causant des leucorrhées malodorantes, mais plus encore car la vaginose bactérienne a été associée à diverses infections des voies génitales supérieures et complications obstétricales. Lors d'une grossesse, la chorioamniotite, la menace d'accouchement prématuré, la rupture prématurée des membranes et l'accouchement prématuré sont significativement associés à la vaginose bactérienne. La prévention de ces infections constitue un enjeu important dans le domaine de la santé des femmes et de leurs enfants. Dans ce travail nous verrons par quels mécanismes la vaginose bactérienne serait reliée d'une manière de cause à effet à ces complications observées lors de la grossesse. La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour mettre en oeuvre un traitement efficace afin de diminuer les accouchements prématurés liés à cette infection.

1- Flore vaginale Normale

1-1 Caractéristique bactériologique

En général, chez une femme pendant la période post-pubertaire et pré-ménopausée, la flore vaginale normale est composée de 10^7 à 10^8 bactéries par gramme de sécrétions vaginales: 95 % des bactéries composant la flore vaginale normale sont des lactobacilles constituant la microflore de Doderlein, cette prédominance explique l'aspect souvent morphotype du frottis vaginal observé au microscope. Leur concentration peut atteindre 10^7 UFC par mL de sécrétions vaginales. Les 5 % restants sont constitués d'espèces anaérobies et aérobies, avec un rapport anaérobies/aérobies de 2 à 5. Les espèces rencontrées sont reportées dans le tableau I. Dans une flore vaginale normale, il n'est pas rare de rencontrer une dizaine d'espèces bactériennes différentes (5 à 15 types différents de bactéries, à des taux généralement inférieurs à 10^4 bactéries par mL de sécrétions). On peut noter la présence de *Gardnerella vaginalis* chez 5 à 60 % des patientes, la présence de mycoplasmes chez au moins 15 à 30 % des patientes et la présence de *Mobiluncus* chez 0 à 5 % des patientes [1,2,3,4].

Tableau 1 : Espèces bactériennes de la flore vaginale normale (d'après 3).

Bactéries du groupe I Portage habituel	Bactéries du groupe II Portage fréquent	Bactéries du groupe III Portage exceptionnel
Lactobacilles	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Streptocoques α - hémolytiques	<i>Enterococcus</i>	<i>Haemophilus para-influenzae</i>
Corynébactéries (exceptionnellement)	Entérobactéries (<i>Escherichia coli</i> et éventuellement <i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> et <i>Serratia</i>)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	Staphylocoques	Pneumocoques
	Bactéries anaérobies (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Mobiluncus</i>)	Méningocoques
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria</i>
	Certaines corynébactéries	<i>Branhamella</i>
	<i>Mycoplasma hominis</i>	
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
	Certains <i>Haemophilus</i>	

La flore vaginale joue un rôle majeur dans l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin et dans la protection de la muqueuse vis-à-vis des infections génitales et urinaires. La compréhension exacte de la composition de cet écosystème est importante pour comprendre l'étiologie de ces infections. Les méthodes classiques pour la caractérisation de cette flore sont basées sur la culture des populations microbiennes, cependant l'émergence de méthodes

moléculaires permet de mettre en évidence la présence de nouveaux germes associés à la flore vaginale normale.

[Hill et al(3)] ont appliqué une méthode moléculaire pour caractériser la flore microbienne vaginale de 16 femmes saines (absence de *Neisseria.gonorrhoeae*, *Chlamydia.trachomatis*, levures, *Thricomonas.vaginalis*, et flore normale selon le score de Nugent). Il faut noter que par cette méthode, il est possible que des microorganismes rares peuvent ne pas être identifiés (Figure 1).

La majorité des femmes ont une flore composée de lactobacilles acidophiles (*L.crispatus*, *L.gasseri*, *L.jensenii*, *L.iners*). La plupart des femmes ont 1 ou 2 espèces de lactobacilles prédominantes, le plus souvent *L.crispatus* et *L.iners*. On peut noter que parmi les 6 groupes de lactobacilles identifiés il existe une variation dans la taxonomie, chacun des groupes comprenant de 1 à 12 séquences distinctes.

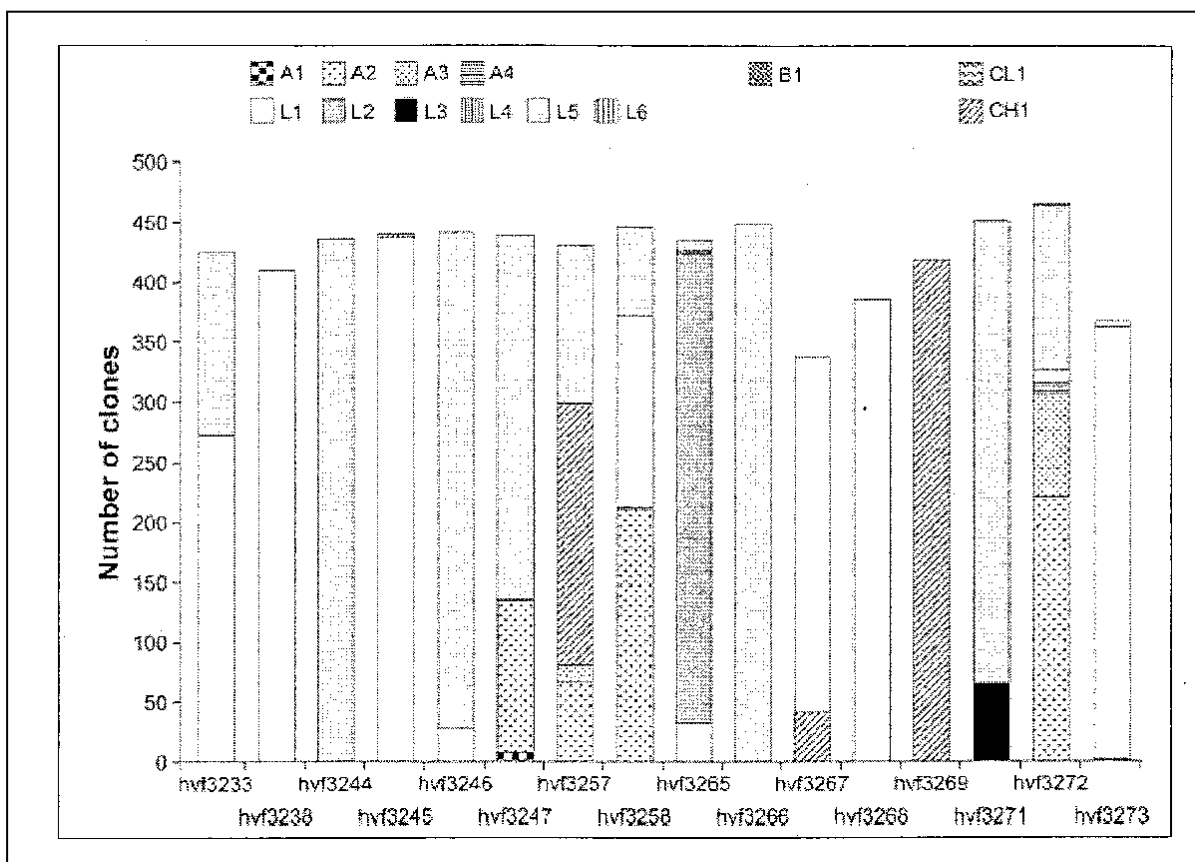
On retrouve la présence de bactéries anaérobies chez certaines femmes (*Porphyromonas levu* ou *Megasphaera elsdeni*). *G.vaginalis* est retrouvée chez certaines patientes, et l'étude identifie une grande variation dans la taxonomie de ce microorganisme. Certaines études suggèrent d'ailleurs que le biotype de *G.vaginalis* associé à la VB est distinct de celui trouvé chez des sujets sains.

Le résultat le plus surprenant de l'étude est la détection de *C.psittaci* chez 3 femmes, cette bactérie n'avait pas été trouvée précédemment dans la flore vaginale et cela suggère que l'application de méthodes moléculaires mènera probablement à l'identification de microorganismes qui n'ont jamais été associés à la flore vaginale dans les études basées sur des cultures.

Figure 1: composition de 16 flores vaginales. Le nombre de clones correspondants à chaque groupe phylogénétique est représenté (5).

L1 : *L.crispatus*, L2 : *L.gasseri*, L3 : *L.jensenii*, L4 : *L.gasseri*, L5 : *L.iners* , L6 : *L. buchneri*, A1, A2, A3,A4 : *G.vaginalis*,

B1 : *Porphyromonas levii*, CH1 : *Chlamydia psittaci*, CL1 : *Megasphaera elsedenii*



1-2 Variation de la flore vaginale

La flore cervico-vaginale est sous la dépendance de l'imprégnation oestrogénique. Elle varie selon l'âge de la patiente en fonction de cette imprégnation[4,7,8]

- Chez le fœtus, la flore vaginale est nulle.
- De la naissance à la puberté, l'imprégnation oestrogénique est insignifiante ou nulle, le vagin est colonisé par des microorganismes d'origine cutanée et digestive avec une prédominance des bactéries anaérobies (staphylocoques, corynebactéries, entérobactéries, *Enterococcus*, *Neisseria spp*, *Bacteroides spp.*). Cependant, au cours des 6 premières semaines de vie, la muqueuse vaginale étant imprégnée d'oestrogènes maternels, la flore vaginale peut comporter des lactobacilles.
- Au moment de la puberté, l'imprégnation oestrogénique débutante s'accompagne de la colonisation progressive du vagin par une flore de femme adulte (lactobacilles, germes anaérobies...).
- Chez la femme adulte, cette évolution se confirme mais va subir des variations liées aux différentes étapes de la vie génitale de la femme.

Plusieurs facteurs influencent la flore vaginale : la concentration oestrogénique, le pH, la concentration de glycogène vaginal, l'état de la vascularisation et le cycle menstruel.

La flore vaginale normale subit des modifications au cours du cycle sous l'influence des changements hormonaux. On a pu ainsi constater que la majorité des changements de la flore vaginale survenaient dans la 1^{ère} partie du cycle,

alors qu'on observait une diminution de la concentration en lactobacilles dans les tous premiers jours des règles.

Parmi les facteurs exogènes, l'activité sexuelle, la méthode contraceptive, les conditions hygiéniques, le stress et l'usage d'antibiotiques influenceront la flore vaginale.

La grossesse, le post-partum constituent aussi des facteurs de variation des flores vaginales.

Durant la grossesse, la flore vaginale varie avec une augmentation importante des lactobacilles au troisième trimestre, due à l'imprégnation oestrogénique, et une réduction des bactéries aérobies et anaérobies.

- Après la ménopause, en l'absence de traitement oestrogénique, la flore s'appauvrit à mesure que l'imprégnation hormonale diminue et qu'un état d'atrophie vaginale s'installe, avec persistance en faible quantité de lactobacilles et la prédominance de bactéries anaérobies et un grand nombre de mycoplasmes. Le traitement oestrogénique maintient sensiblement une flore de femme adulte non ménopausée.

1-3 Flore lactobacillaire vaginale

1-3-1 Espèces retrouvées

La flore commensale vaginale est donc essentiellement composée de lactobacilles, qui constituent environ 95% de cette flore vaginale normale et dont la concentration peut atteindre 10^7 à 10^8 UFC par gramme de sécrétions vaginales chez la femme en âge de procréer.

Les lactobacilles forment un groupe hétérogène de bactéries, ubiquistes et très répandues dans l'environnement végétal, animal et humain. Les espèces en sont nombreuses et relativement difficiles à caractériser et identifier. Ce sont des bacilles Gram positifs réguliers. Ils sont non sporulés. Leur métabolisme est strictement fermentaire : les homofermentaires ne fabriquent que de l'acide lactique, les hétérofermentaires fabriquent plusieurs produits (acide lactique, acide acétique, CO_2). Les lactobacilles sont habituellement aérobies (mais facultativement anaérobies) et il existe aussi des lactobacilles anaérobies stricts.

Bien souvent, une seule espèce de lactobacilles, parfois deux ou trois, domine l'écosystème vaginal. Avant les années 1980, les principales souches identifiées par méthode phénotypique étaient assignées à l'espèce *Lactobacillus acidophilus*. Or depuis, grâce aux méthodes d'analyse génomique, le groupe *L.acidophilus* a été séparé pour former six espèces du complexe *L.acidophilus* (*L.acidophilus* A1, *L.crispatus* A2, *L.amylovorus* A3, *L.gallinarum* A4, *L.gasseri* B1 et *L.johnsonii* B2).

Les trois espèces trouvées le plus fréquemment au niveau vaginal sont *L.jensenii*, *L.crispatus* et *L.gasseri*. D'autres espèces comme *L.fermentum*, *L.mucosae*, *L.paracasei*, *L.rhamnosus*, *L.vaginalis*, *L.plantarum*, *L.brevis*,

L.casei, *L.delbrueckii*, *L.salivarius* ont aussi été trouvés mais de manière non systématique.

La différence entre les flores de lactobacilles retrouvées dans les différentes études peut être attribuée à plusieurs facteurs. Une des suggestions est que la composition de la flore lactobacillaire pourrait différer selon la variation géographique mais Pavlova et al [9] ne trouvent pas de différence significative dans la composition des flores vaginales chez des femmes provenant de différents pays. Cela dépendrait, également de la façon dont les échantillons sont prélevés et traités, du statut vaginal et de l'âge des femmes étudiées et du fait que l'identification est souvent basée sur des méthodes phénotypiques non fiables pour l'identification des différentes espèces de lactobacilles. En effet, les espèces du complexe *L acidophilus* sont étroitement liées et donc assez difficilement, voire parfois impossible, à différencier par les méthodes phénotypiques.

Vasquez et al [10] ont cherché à définir la flore lactobacillaire vaginale de 23 femmes suédoises saines par une méthode génomique utilisant la PCR. *L.crispatus*, *L.gasseri*, *L.iners*, *L.jensenii* sont les espèces les plus fréquemment retrouvées dans le vagin de ces femmes. Les résultats de l'étude montrent également une prédominance des lactobacilles appartenant au complexe *L acidophilus* et qu'en général une ou deux espèces (n = 3 femmes) seulement colonisent le vagin des femmes saines.

Une autre méthode moléculaire [11] portant également sur 23 femmes retrouve les mêmes résultats : les 4 espèces retrouvées sont les mêmes et la majorité des femmes (n= 7) sont colonisées par une seule espèce de lactobacilles. 4 femmes sont colonisées par 2 espèces différentes (*L.crispatus* +

L.jensenii n=2, *L.gasseri*+ *L.jensenii* n=1. *Liners* + *L.jensenii* n=1) et une femme est colonisée par 4 espèces dont *L.vaginalis*, et cette femme bien que non encore ménopausée à 53 ans.

La plupart des sujets ont donc une flore très homogène dominée par un seul type de lactobacilles. Les lactobacilles vaginaux sont un groupe phylogénétiquement homogène

1-3-2 Rôle protecteur des lactobacilles

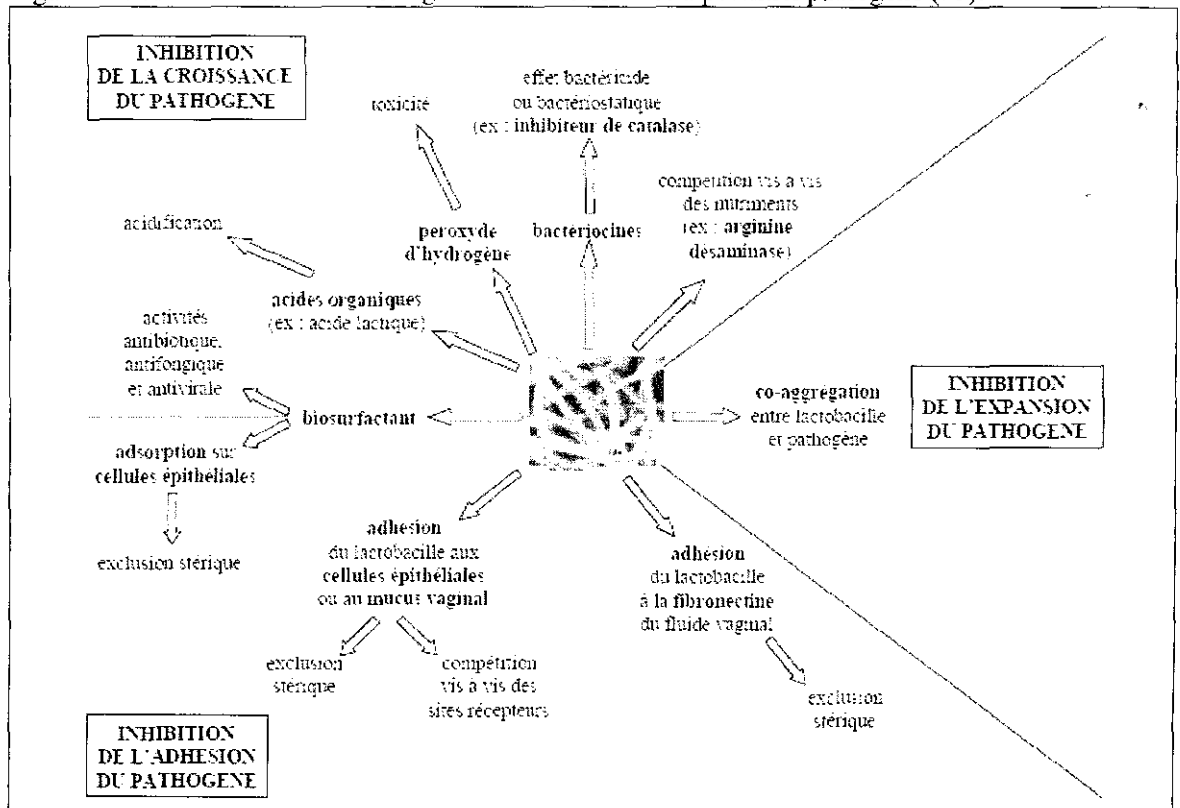
In vitro la capacité de certaines souches de lactobacilles à inhiber la croissance de pathogènes potentiels et d'autres bactéries indésirables a été démontrée [12]. 3 des souches étudiées exercent même un large spectre d'activité contre les bactéries Gram négatif et contre les autres espèces de lactobacilles. Les souches actives pourraient donc dominer dans le vagin en supprimant les espèces relativement proches et d'autres espèces bactériennes. 2 souches montrent également une activité anti-virale

Toutes les souches étudiées sont capables de créer un environnement acide qui protégerait le vagin de la colonisation par des microorganismes indésirables. Ces lactobacilles maintiennent un pH bas grâce à leur activité fermentaire. Toutes les souches de lactobacilles étudiées sont également productrices de H_2O_2 et possèdent ainsi un effet bactéricide sur plusieurs microorganismes, dont les bactéries associées à la vaginose bactérienne. Mais le peroxyde d'hydrogène ne semble pas être le seul produit inhibiteur de ces souches de lactobacilles vaginaux puisque lorsque les effets de l'acide lactique et de l' H_2O_2 sont éliminés, une activité antagoniste est quand même présente, ce qui rend la production d'autres produits microbicides ou de substances bactériocine-like possible.

Les capacités d'adhérence des lactobacilles sont également retrouvées dans cette étude pour la majorité des souches étudiées in vitro. Les lactobacilles semblent capables d'adhérer aux cellules épithéliales, et de s'auto-agréger entre eux, ces propriétés entraîneraient la création d'un biofilm sur l'épithélium vaginal, ce qui empêcherait l'adhérence des pathogènes. Les chercheurs montrent une corrélation entre l'activité contre *Escherichia coli* et la capacité d'adhérence aux cellules épithéliales des lactobacilles. De plus, les lactobacilles sont capables d'agglutiner les érythrocytes, ce qui serait un modèle pour prédire les interactions possibles entre les bactéries indésirables et les lactobacilles.

Les lactobacilles semblent donc jouer un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'écosystème vaginal et dans la prévention de la colonisation par des microorganismes pathogènes. Ils forment une barrière contre les infections de l'appareil urogénital. Ils exercent leur effet protecteur par différents mécanismes : inhibition de l'adhérence des microorganismes aux cellules vaginales par leurs propriétés d'adhérence à ces mêmes cellules et par leur capacité à s'auto-agréger entre eux, auto-agrégation avec les microorganismes pathogènes et production de substances anti-microbiennes : acide lactique, peroxyde d'hydrogène, biosurfactants, bactériocines (Figure 2).

Figure 2 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène (13).



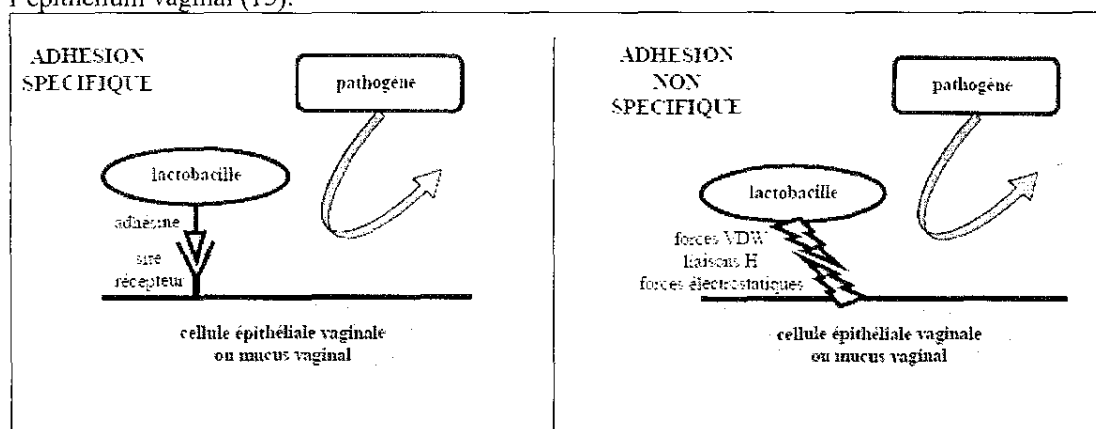
- **Inhibition de l'adhérence de microorganismes pathogènes**

La colonisation du vagin par des microorganismes requiert l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales. L'adhérence aux cellules vaginales se fait soit de manière non spécifique par des interactions électrostatiques ou hydrophobes, soit de manière spécifique par des récepteurs. Les lactobacilles ont la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales vaginales, cependant les mécanismes moléculaires de cette adhérence sont peu connus. La variété des structures de surfaces de ces bactéries implique que de nombreux mécanismes d'adhésion pourraient exister. De plus, les lactobacilles ont la capacité de

s'agréger entre eux. Ces deux mécanismes, auto- agrégation et adhérence aux cellules épithéliales, favorisent la colonisation de l'épithélium vaginal par ces lactobacilles par la formation d'un bio film qui contribue à l'exclusion des pathogènes en jouant un rôle de barrière, le plus souvent par encombrement stérique mais également dans certains cas par liaisons à des récepteurs qui seraient nécessaires à certains microorganismes pathogènes pour se fixer aux cellules épithéliales (Figure 3).

L.acidophilus interfère avec la colonisation par *G.vaginalis* par un mécanisme de compétitivité pour les récepteurs des cellules vaginales. L'affinité des lactobacilles pour ces récepteurs étant supérieure à l'affinité de *G.vaginalis*. Il y a également une diminution de l'adhérence de *C.albicans* aux cellules vaginales en présence de *L.acidophilus*, dans ce cas ça serait plus probablement dû à un mécanisme d'encombrement stérique [14,15].

Figure 3 : Mécanismes d'inhibition de l'adhésion des pathogènes due à l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal (13).

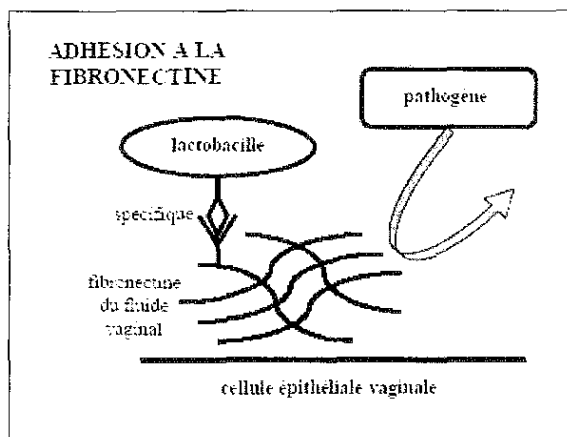


Soledad et al [15] ont cherché à comprendre plus précisément quels étaient les mécanismes moléculaires de l'auto-agrégation et de l'adhérence aux

cellules épithéliales de 3 souches de lactobacilles. Les 3 souches étudiées sont capables de s'auto-agréger par un processus médié par des protéines (pour *L. gasseri*) ou des lipoprotéines de surface (pour *L. acidophilus* et *L. jensenii*). De plus, les 3 souches adhèrent fortement à l'épithélium vaginal. Les récepteurs impliqués à la surface des cellules épithéliales sont des glycolipides, alors que les composants moléculaires impliqués à la surface cellulaire bactérienne semblent être des carbohydrates et des protéines pour *L. acidophilus* et *L. gasseri*, et des carbohydrates uniquement pour *L. jensenii*. Des cations divalents (probablement Ca^{2+}) semblent également être impliqués dans l'adhérence de *L. gasseri* et *L. jensenii* aux cellules épithéliales.

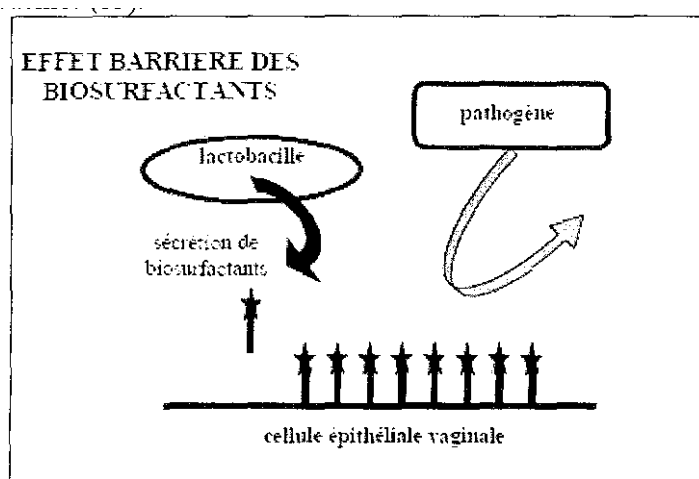
L'adhésion des lactobacilles aux cellules épithéliales vaginales peut également se faire sur une matrice de fibronectine, qui est une glycoprotéine présente sous forme soluble dans le liquide vaginal et qui forme à la surface de l'épithélium des polymères, structure de base pour l'attachement des microorganismes. Des souches de lactobacilles vaginaux ont montré des capacités à adhérer de façon spécifique à la fibronectine, empêchant ainsi les pathogènes de s'installer par encombrement stérique (Figure 4).

Figure 4 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par adhésion des lactobacilles à la fibronectine (13).



Par ailleurs, certains lactobacilles sont capables de synthétiser des biosurfactants qui s'accumulent à la surface des cellules épithéliales empêchant ainsi, par compétition, l'adhésion de certains pathogènes (Figure 5). Les biosurfactants, les plus fréquemment isolés sont des glycolipides, d'autres sont des lipopeptides ou des phospholipides. De plus ils seraient impliqués dans l'adhérence des bactéries qui les produisent aux cellules épithéliales [13,14].

Figure 5 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles [13].



- **Inhibition de l'expansion des pathogènes**

L.acidophilus, *L.gasseri*, et *L.jensenii* sont capables, par un mécanisme de co-agrégation, de se lier à différents microorganismes (*G.vaginalis*, *C.albicans*, *E.coli*), limitant ainsi leur accès à la surface des cellules vaginales et inhibant ainsi leur expansion. Ce mécanisme paraît être spécifique puisque ces 3 souches de lactobacilles ne co-agrègent pas avec *S.agalactiae* [15].

- **Inhibition de la croissance des pathogènes par production d'acides organiques**

Le pH bas vaginal semble être le mécanisme le plus important pour contrôler la composition de la flore vaginale. Le pH vaginal chez les femmes en âge de procréer est d'environ 4-4,5. Ce pH est dû à la présence d'espèces acidophiles comme les espèces de lactobacilles.

Les lactobacilles hydrolysent le glycogène (dont la genèse est oestrogéno-induite) contenu dans les cellules vaginales et cervicales en acides lactiques et en autres acides organiques.

Cette acidité favorise la multiplication d'une flore dominante composée de lactobacilles acidotolérants et va limiter la prolifération de certaines espèces bactériennes qui rencontrent un pH acide qui leur est le plus souvent défavorable. De plus, les lactobacilles entrent en compétition avec certains microorganismes consommateurs de glycogène comme *Candida* (qui n'est sensible à un pH acide) [1,2,7,14].

In vitro, l'acidification produite par la croissance de lactobacilles inhibe la prolifération de microorganismes pathogènes comme *C.albicans*, *E.coli*, *U vaginalis*, *Mobiluncus spp*, et d'autres bactéries cultivées à partir de sécrétions vaginales de femmes ayant une vaginose bactérienne. Glycogène et acide lactique sont donc indispensables au maintien de l'équilibre écologique vaginal et le pH est un bon indicateur de cet équilibre.

La flore lactobacillaire n'est pas l'unique responsable de l'acidité vaginale, les acides gras produits par les cellules épithéliales vaginales

participent également à son maintien bien que les lactobacilles soient la première source d'acide lactique dans le vagin.

Aroutcheva et al [16] montrent qu'in vitro le pH diminue lorsque la croissance des lactobacilles augmente, cette diminution de pH serait donc sous la dépendance du nombre de bactéries, ce nombre de bactéries étant corrélé avec la quantité d'acide organique produite. Une relation entre production d'acide lactique et autres acides organiques et le pH semble exister, bien que la relation ne soit pas significative statistiquement. Ainsi, la seule présence des lactobacilles et leur capacité à produire de l'acide lactique et d'autres acides organiques n'est pas le seul facteur important pour maintenir un écosystème vaginal sain, la croissance et l'augmentation du nombre de lactobacilles sont également important.

On observe des différences dans la vitesse de croissance entre les différentes souches de lactobacilles. Plus les souches de lactobacilles ont un fort taux de croissance, plus le pH est abaissé. Les différentes souches de lactobacilles ne sont donc pas égales en ce qui concerne la production d'acide lactique in vitro, la plupart étant de forts producteurs et d'autres des producteurs plus faibles. Il est possible que des différences similaires de vitesse de croissance existent dans le vagin, et que la réduction de croissance des lactobacilles entraîne une augmentation du pH vaginal ce qui pourrait faciliter la croissance d'autres bactéries comme *G.vaginalis* conduisant à un déséquilibre de la flore microbienne vaginale.

L'acide lactique n'est pas le seul responsable de l'abaissement du pH. Les souches abaissant le pH jusqu'à 4 génèrent des quantités différentes d'acide lactique, ce qui implique la production et la sécrétion d'autres acides organiques

comme l'acide acétique. L'acide acétique et l'acide lactique semblent agir en synergie pour inhiber la croissance bactérienne.

- **Inhibition de la croissance des pathogènes par production de peroxyde d'hydrogène.**

En plus de la production d'acides organiques, la production de peroxyde d'hydrogène par certains lactobacilles joue également un rôle dans l'inhibition de la croissance de bactéries pathogènes et dans le maintien d'un écosystème vaginal sain. Ce peroxyde d'hydrogène peut être toxique pour certaines bactéries particulièrement pour celles ne possédant pas le système catalase-peroxydase, soit par action directe de la molécule H_2O_2 soit à travers un système peroxydase qui transforme l' H_2O_2 produit par les lactobacilles en métabolites toxiques (OH et O_2). Par contre, l'autodestruction des lactobacilles est évitée pour ceux possédant une NADH peroxydase qui transforme le peroxyde d'hydrogène. Il semble que les flores les plus stables contiennent des souches productrices d' H_2O_2 [1,4,7,14].

La colonisation du vagin par des espèces de lactobacilles producteurs d' H_2O_2 est associée avec une diminution de la fréquence de vaginose bactérienne. 96% des espèces de lactobacilles retrouvées dans un écosystème vaginal sain produisent de l' H_2O_2 alors que seulement 6% des lactobacilles retrouvés chez des femmes ayant une vaginose bactérienne en produisent [17].

De plus, certaines études ont rapporté la participation de l' H_2O_2 dans l'inhibition du développement de *G.vaginalis*, *Prevotella bivia*, *N.gonorrhoeae*, *C.albicans*, *HIV-1*, *E.coli*.

L. erispatus et *L. jensenii* sont les espèces les plus fréquentes dans le vagin et 94 à 95% de ces espèces sont productrices d' H_2O_2 .

Selon Aroutcheva et al [16] 81,8% des souches de lactobacilles isolées de femmes saines produisent de l' H_2O_2 (en général les études rapportent des taux de 79 à 96%). Il faut noter que les souches ne produisent pas toutes la même quantité d' H_2O_2 et certaines souches productrices d' H_2O_2 n'ont pas d'effets inhibiteurs sur la croissance de bactéries pathogènes.

Les espèces de lactobacilles qui produisent du peroxyde d'hydrogène prédominent donc dans le vagin de femmes saines et régulent la croissance des autres bactéries présentes dans la flore.

L' H_2O_2 généré par les lactobacilles contribue donc à la défense antimicrobienne non spécifique de l'hôte dans le vagin.

• Inhibition de la croissance des pathogènes par production de bactériocines et de biosurfactants

Les bactériocines sont des substances protéiques antimicrobiennes élaborées par des souches bactériennes qui ont un spectre d'activité étroit. Les substances assimilées aux bactériocines (bactériocine-like) sont des substances qui ne sont pas complètement définies ou qui ne correspondent pas aux critères typiques des bactériocines. Elles ont un spectre d'activité plus important que les bactériocines. Certains lactobacilles produisent un grand nombre de ces substances, qui inhibent une large gamme de pathogènes, comme des levures, des bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Les biosurfactants peuvent également avoir une activité antimicrobienne contre certains microorganismes [13,14].

L'étude d'Aroutcheva et al [16] menée in vitro sur 22 souches de lactobacilles vaginaux, cherche également à évaluer la capacité des bactériocines des lactobacilles à inhiber la croissance de *G.vaginalis*. Les résultats révèlent que ces lactobacilles peuvent être divisés en 3 groupes forts producteurs, producteurs modérés et non producteurs de bactériocines. 73% des souches étudiées sont productrices de bactériocines (Tableau 3). On peut noter également que les 4 souches de *G.vaginalis* testées n'ont pas la même sensibilité à ces bactériocines : 1 des souches est très sensible, 2 sont modérément sensibles et 1 souche est résistante à l'action des bactériocines. Cela pourrait expliquer la plupart des cas de vaginoses bactériennes résistantes. Cette étude ne montre pas de corrélation entre l'activité bactériocine et la production d'acide lactique ou de peroxyde d'hydrogène, des souches peuvent présenter la même production d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène et montrer une production de bactériocines complètement vaginale différente.

Tableau 3 : Lactobacilles producteurs d'acide lactique (d'après 16).

Forts producteurs	Producteurs modérés	Non producteurs
4 souches de <i>L.acidophilus</i>	1 souche de <i>L.casei</i>	2 souches de <i>L.plantarum</i>
3 souches de <i>L.gasseri</i>	1 souche de <i>L.vaginalis</i>	2 souches de <i>L.pentosus</i>
4 souches de <i>L.casei</i>		1 souche de <i>L.paracasei</i>
1 souche de <i>L.paracasei</i>		1 souche de <i>L.acidophilus</i>
1 souche de <i>L.jensenii</i>		
1 souche de <i>L.bif fermentum</i>		

- 60% des souches étudiées par Aroutcheva et al [16] présentent les 3 mécanismes d'antagonisme de croissance des bactéries (production d'acides organiques, d'H₂O₂ et de bactériocines). Les autres souches présentent 1 ou 2

mécanismes seulement. Ces 3 substances agissent probablement en synergie pour inhiber la croissance des bactéries pathogènes et sont des facteurs importants pour le maintien d'un écosystème vaginal sain.

• Inhibition de la croissance des pathogènes par compétition nutritionnelle vis-a-vis de l'arginine consommée par les lactobacilles

Les lactobacilles peuvent inhiber certains pathogènes (flore anaérobie de la vaginose autre que *G vaginalis*) par compétition nutritionnelle. Dans le cas des souches de lactobacilles possédant l'activité arginine désaminase, cette enzyme catalyse la transformation irréversible de l'arginine en citrulline et ammonium apportant ainsi du carbone, de l'azote et de l'énergie aux cellules. Cette enzyme réduit donc la disponibilité en arginine dans le milieu pour les pathogènes qui la métabolisent normalement via l'arginine décarboxylase en polyamines caractéristiques de la vaginose bactérienne. Ces lactobacilles inhiberaient donc par ce mécanisme, la croissance et la prolifération de ces bactéries. [13]

1-4 Conclusion

Le milieu vaginal est un écosystème complexe. Les avancées dans les méthodes moléculaires ont permis une meilleure connaissance de la flore microbienne vaginale dont la composition varie en fonction de nombreux paramètres. Pour une femme saine, la flore est principalement constituée de différents lactobacilles exerçant un rôle protecteur de la muqueuse. Les études in vitro permettent de mieux comprendre par quels mécanismes cette flore vaginale endogène joue ce rôle protecteur contre les infections génitales et urinaires. L'importance relative de ces différents mécanismes reste à démontrer in vivo.

En cas d'infection, les lactobacilles sont remplacés peu à peu par des microorganismes pathogènes. Les mécanismes et les facteurs exogènes ou endogènes qui initient ce déséquilibre de la flore ne sont cependant que partiellement compris.

2- Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne (VB) est une altération poly microbienne où les lactobacilles, qui prédominent habituellement dans le vagin des femmes saines sont remplacés par une flore complexe composée principalement de bactéries anaérobies fréquemment associées à *G vaginalis* et à des mycoplasmes génitaux. Ces bactéries étaient déjà présentes en faibles quantités dans le vagin ou ont migrées de la flore fécale. L'altération de la flore vaginale est considérée comme un continuum, la flore passant de normale à intermédiaire puis à l'état de VB. Dans certains cas, la VB se résout spontanément. Pendant la VB, la concentration totale de bactéries dans la plupart des cas est de 100 à 1000 fois supérieure aux concentrations retrouvées chez les sujets sains, atteignant donc

des concentrations de 10^9 à 10^{12} UFC par gramme de sécrétions. On peut donc noter, non seulement un changement qualitatif mais également un changement quantitatif de la flore vaginale. La composition exacte de la flore vaginale et la concentration relative de chaque microorganisme présent en cas de VB varie selon les femmes affectées [18, 19-21].

La pathogenèse de la VB n'est pas totalement comprise. On ne sait pas s'il existe des microorganismes associés à la VB qui sont essentiels pour le développement et le maintien de la VB ou si un seul microorganisme pourrait être le facteur étiologique, les autres microorganismes accompagnant simplement cet agent. Les facteurs conduisant au déclin des lactobacilles et à l'augmentation des anaérobies et de *G.vaginalis* restent inconnus. Le rôle exact des facteurs de l'hôte et des facteurs exogènes dans la pathogenèse de la VB reste donc à décrire.

2-1 Symptomatologie clinique

Bien que les patientes atteintes de VB puissent présenter des symptômes, on considère qu'environ la moitié d'entre elles sont asymptomatiques, cependant cette proportion semble très variable selon les études. La symptomatologie peut également être discrète et n'entraîner aucune gêne chez la patiente. De plus certaines femmes n'ayant pas de VB peuvent également rapporter ces mêmes symptômes [20-21].

- Les patientes atteintes de VB se plaignent généralement de sécrétions vaginales anormalement abondantes et nauséabondes. La VB est la cause la plus importante de pertes vaginales chez les femmes en âge de procréer. Les brûlures et le prurit vulvaire sont des caractéristiques inconstantes. Les sécrétions vaginales sont typiquement fluides, homogènes, de couleur grisâtre. Bien souvent elles sont spontanément malodorantes (odeur de poisson). Les bactéries anaérobies (mais pas *G.vaginalis*) produisent des carboxylases qui convertissent les acides aminés vaginaux et d'autres composés en amines volatiles qui sont responsables de cette odeur de poisson. Ces amines sont d'autant plus volatiles que le pH s'élève. C'est ainsi que la mal odeur se renforce souvent après les rapports sexuels en raison de l'alcalinité du sperme (pH de 7 approximativement).

Klebanoff et al [22] ont cherché à estimer la prévalence des symptômes de la VB chez des femmes atteintes comparativement à des femmes non atteintes. Les 2 symptômes les plus fréquemment associés à la VB sont l'écoulement vaginal et l'odeur, cependant ils ne sont rapportés que par une minorité de femmes ayant une VB et ne sont que légèrement plus prévalents que parmi les femmes sans VB. 58 % des femmes ayant une VB avaient noté une odeur, un

écoulement et/ou une sensation d'humidité au cours des 6 derniers mois, comparativement à 57 % des femmes sans VB.

- Au cours des VB, le pH dépasse 4,5 pour se situer habituellement entre 5 et 6. L'acidité de la biosphère vaginale induit une décarboxylation parmi les bactéries anaérobies, des amines sont libérées par la lyse d'acides aminés. Ceci, avec la production d'acides gras par les bactéries anaérobies, entraîne une élévation du pH du vagin (qui à son tour conduit à la croissance des espèces anaérobies).

- Lors de l'examen microscopique à fort grossissement des sécrétions vaginales provenant de femmes ayant une VB on observe la plupart du temps la présence de clue-cell. Les clue-cells sont des cellules épithéliales desquamées dont la surface est recouverte de bactéries dont l'abondance estompe les contours de la cellule.

- En cas de VB, on observe une absence de réponse inflammatoire, les enzymes et les produits du métabolisme de la flore anormale entravant significativement la réponse des cellules sanguines de la lignée blanche à l'infection. Le frottis vaginal présente donc peu de leucocytes dans les sécrétions vaginales. L'irritation, le prurit et la dysurie qui sont tous 3 des signes d'infection sont des symptômes moins fréquents chez les femmes avec une VB que chez les femmes sans VB (Tableau 4).

Tableau 4 : Pourcentage de femmes n'ayant pas relevé de symptômes au cours des 6 derniers mois (d'après 22).

Symptômes jamais relevé au cours des 6 derniers mois	Femmes avec VB	Femmes sans VB	
Odeur vaginale	75%	82%	p < 0,001
Sensation d'humidité	63%	65%	p = 0,02
Ecoulement vaginal	58%	57%	p = 0,65
Irritation	91%	86%	p = 0,004
Prurit	88%	85%	p = 0,64
Dysurie	96%	94%	p = 0,002

2-2 Modification de la flore vaginale

La vaginose bactérienne n'est pas due à un seul microorganisme. La VB représente un changement complexe de la flore vaginale normale caractérisé par une diminution de la concentration des lactobacilles, qui deviennent peu nombreux ou inexistantes, et une augmentation de la concentration d'autres microorganismes et spécialement des anaérobies.

La concentration totale de bactéries dans la plupart des cas est de 100 à 1000 fois supérieure aux concentrations retrouvées chez les sujets sains. Le changement de la flore vaginale paraît être progressif et une flore anormale peut revenir à la normale spontanément. La VB se résout spontanément dans environ 1/3 des cas. Le profil microbiologique de la VB varie selon les femmes. Les mécanismes par lesquels ce déséquilibre de la flore apparaît restent incertains, voire inconnus.

2-2-1 Diminution de la flore lactobacillaire

Dans la plupart des cas, des lactobacilles persistent, Mijac [23] isole des lactobacilles chez 86% des femmes sans et chez 58% des femmes avec une VB,

Rosenstein [24] chez 91% des femmes sans et chez 38% avec une VB, et on peut même parfois observer un taux d'isolation similaire chez les femmes avec et sans VB [25].

La concentration réelle en lactobacilles peut être plus basse en cas de VB comparée à la concentration en lactobacilles retrouvée chez des femmes saines, mais chez une certaine proportion de femmes ayant une VB (54% selon Mijac [23], 38% selon Lohenstein [24], la concentration de lactobacilles reste élevée, similaire à celle retrouvée généralement en cas de flore vaginale normale. Cependant, une diminution relative statistiquement significative de leur quantité dans la flore vaginale comparée à la quantité relative retrouvée chez les femmes saines est observée [26].

La complète disparition des lactobacilles est observée chez certaines femmes ayant une VB, ce qui pourrait représenter le dernier stade de la transition de la flore vaginale normale en flore anormale.

Des études considèrent que la production d' H_2O_2 pourrait avoir un rôle important en protégeant l'écosystème vaginal de l'invasion par les bactéries associées à la VB et que l'absence de lactobacilles producteurs d' H_2O_2 pourrait donc être la cause de la croissance des autres microorganismes associés à la VB. Eschenbach [17] rapporte que des lactobacilles producteurs d' H_2O_2 sont retrouvés chez 96% des femmes saines et seulement chez 6% des femmes ayant une VB, alors que des souches non productrices d' H_2O_2 sont présentes chez 4% des femmes saines et chez 36% des femmes ayant une VB. Al-Mushrif[25] quant à lui rapporte que les concentrations d' H_2O_2 trouvées dans les sécrétions vaginales de femmes saines sont significativement plus élevées que celles trouvées chez les femmes ayant une VB et que chez les femmes saines, 75% des

souches de lactobacilles produisent de l' H_2O_2 alors que chez les femmes ayant une VB, 14% des souches de lactobacilles seulement en produisent. Mijac [23] trouve que 80% des lactobacilles produisent de l' H_2O_2 chez les femmes saines et 26,5% chez les femmes ayant une VB.

La diminution des lactobacilles producteurs d' H_2O_2 en cas de VB a donc été confirmée par plusieurs auteurs, cependant, des données opposées existent dans la littérature. Rosenstein [24] rapporte que des bactéries associées à la VB peuvent être isolées en même temps qu'un grand nombre de lactobacilles, et il semble, que dans certains cas au moins, que les espèces anormales commencent à apparaître et à augmenter en nombre avant la disparition des lactobacilles, et que la cause de la croissance de ces bactéries n'est pas, dans ces cas là, la disparition des lactobacilles producteurs d' H_2O_2 .

2-2-2 Augmentation de la concentration d'autres bactéries

Parmi les espèces classiquement associées à la VB par les méthodes basées sur les cultures on peut citer [8,21]:

- *Gardnerella vaginalis* : la presque totalité des femmes atteintes de VB sont porteuses de *G.vaginalis*, mais aussi environ 40% des femmes saines. Cependant des concentrations vaginales élevées en *G.vaginalis* $> 10^5$ UFC/ml sont détectées uniquement chez les femmes atteintes de VB [27]. L'augmentation de la prévalence et de la concentration en *G.vaginalis* chez les patientes atteintes de VB suggère que cette bactérie joue un rôle dans la VB même s'elle n'est pas le seul agent étiologique. Sa présence pourrait être un pré requis au développement de la VB.

- Des bactéries anaérobies : *Mobiluncus* a été isolé chez 40 à 80% des femmes ayant une VB. *Mobiluncus mulieris* a été également isolé dans certains cas en absence de VB. *Mobiluncus curtisii* semble spécifique de la VB. En ce qui concerne les autres bactéries anaérobies, des espèces de *Prevotella* sont toujours présentes, les espèces les plus fréquemment rencontrées étant *P.bivia*, *P.melaninogenica* et *P.disiens*. Des espèces de *Peptostreptococcus* sont également toujours isolées, *P.anaerobius* étant presque toujours présent et *P.assacharolyticus* étant fréquent. Des espèces appartenant au genre *Fusobacterium*: *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* sont également isolés ainsi que *Bacteroïdes*.

- On peut également isoler *Corynebacterium sp*, des streptocoques du groupe *viridans*, des staphylocoques à coagulase négative et *Enterococcus faecalis*.

- Parmi les mycoplasmes génitaux, *Mycoplasma hominis* serait associé à la VB et est présent dans 50 à 75% des cas. Ce mycoplasme peut être retrouvé en grand nombre dans le vagin de la plupart de femmes ayant une VB et moins souvent chez les femmes saines, de plus quand il est présent chez les femmes saines, c'est habituellement en moins grand nombre que chez les femmes ayant une VB. *M.hominis* pourrait agir en synergie avec les autres bactéries associées à la VB ou en tant que seul pathogène. Le rôle d'*Ureaplasma urealyticum* est incertain dans la VB, selon les études il est ou non associé à la flore vaginale retrouvée en cas de VB. Bien qu'il ne soit peut-être pas indépendamment associé à la VB, la prévalence de sa colonisation vaginale pourrait augmenter de 2 fois et sa concentration être augmentée par 100 en cas de VB. *M.genitalium* par contre n'est pas associé à la VB [8,28].

Les études utilisant les méthodes de culture ont donc montré une diminution des lactobacilles et en même temps une surcroissance des bactéries anaérobies dans le vagin. Plusieurs bactéries ont été fortement impliquées dans la VB comme *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides* et *Prevotella* mais ces espèces sont également retrouvées chez les femmes qui n'ont pas de VB et ne sont donc pas des marqueurs spécifiques de cette pathologie. Cependant, seulement une petite fraction de bactéries présentes dans la plupart des écosystèmes bactériens est capable d'être cultivée. Les bactéries des communautés bactériennes complexes peuvent être identifiées par la caractérisation de leur ARN 16S, une approche qui a l'avantage de détecter des organismes difficilement ou résistants à la culture.

Les études basées sur l'utilisation de PCR fournissent la confirmation moléculaire des observations basées sur cultures [26,30]

- Les femmes sans VB présentent une flore vaginale stable au cours du temps en absence d'évènements pathologiques, avec une faible diversité microbienne, 5 à 6 espèces bactériennes (3,3 en moyenne) selon Fredericks et al. [30]. Les lactobacilles représentent la population bactérienne dominante, et *G.vaginalis* peut être présent chez les femmes saines, sa présence n'est donc pas toujours associée à un état pathologique.

Les femmes ayant une VB montrent une diminution relative statistiquement significative des lactobacilles, accompagnée par une forte augmentation de la quantité et de la diversité de bactéries. Les femmes ayant une VB ont une diversité microbiologique considérable avec une moyenne de 12,6 espèces bactériennes par sujet (9 à 17 espèces) et la flore vaginale est dominée par les bactéries anaérobies.

2-2-3 Biofilms

Swidsinski et al[27]) ont conduit une étude pour évaluer les structures des communautés bactériennes et l'organisation spatiale de la flore microbienne vaginale à la surface de l'épithélium vaginal prélevé par biopsie.

Chez les femmes ayant une VB, un biofilm bactérien dense et hautement organisé adhère à au moins 50% de la surface épithéliale dans 90% des échantillons prélevés. Le biofilm paraît dans ce cas d'une apparence hautement caractéristique. La concentration en bactéries peut atteindre 10^5 bactéries par ml dans le biofilm. Ce biofilm adhérent est composé principalement de *Gardnerella* qui compose 60 à 95% du biofilm. *Atopobium* est retrouvé dans 80% des cas et compose jusqu'à 40% du biofilm. La fréquence d'autres espèces bactériennes dans le biofilm en cas de VB est nettement plus élevée que dans les cas sans biofilm mais ces espèces sont présentes de manière irrégulière et ne paraissent pas être organisées spatialement. Par contre, chez les femmes saines, un biofilm adhérent n'est pas observable.

In vitro, l'étude du biofilm de *G.vaginalis* a montré qu'il était plus résistant et tolérait des concentrations en H_2O_2 4 à 5 fois plus élevées et des concentrations en acide lactique 4 à 6 fois plus élevées que des bactéries de la même espèce en suspension (non organisées en biofilm) [37]. La croissance de *G.vaginalis* est normalement inhibée par la croissance de lactobacilles, cependant en cas de phénotype biofilm, *G.vaginalis* pourrait contribuer à la colonisation du vagin même en présence de lactobacilles producteurs d' H_2O_2 et d'acide lactique.

La présence de ce biofilm est donc spécifique de la VB et joue probablement un rôle dans la colonisation bactérienne en cas de VB, dans la résistance à l'antibiothérapie et dans les récurrences.

2-3 Facteurs de risque

2-3-1 Consommation de Tabac

La consommation de tabac est très souvent associée à la VB. Une étude suédoise (41) rapporte que la consommation de tabac est fortement associée à la présence d'une VB (OR 2,53), et également que la fréquence de VB est plus élevée parmi les femmes ayant arrêté de fumer juste, avant leur grossesse ou rapidement après le début de leur grossesse par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé. La prévalence de la VB était de 18,4% parmi les femmes qui fumaient avant et pendant le début de leur grossesse, de 13,2% chez les femmes ayant arrêté de fumer avant leur grossesse et de 7,6% parmi les femmes n'ayant jamais fumé (Tableau 11).

Smart [42] trouve également que la consommation de tabac est un facteur indépendamment associé à la VB (OR 1,9), et que le risque de VB est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour. Dans une population de femmes enceintes, Wasiela [43] rapporte un risque relatif de VB ou de flore intermédiaire de 1,38 chez les fumeuses (non significatif).

La consommation de tabac pourrait avoir un lien de causalité avec la VB ou les femmes qui fument pourraient avoir plus de comportements à risque qui prédisposent à l'apparition d'une VB que les femmes non fumeuses. L'étude suédoise, rapportant que la prévalence de la VB est plus élevée parmi les

femmes ayant arrêté de fumer que parmi les femmes n'ayant jamais fumé, donne un certain poids pour le lien de causalité qui pourrait exister entre consommation de tabac et VB. Les constituants chimiques du tabac (dont la nicotine) ont été retrouvés dans le mucus cervical et pourraient altérer directement la flore vaginale en diminuant le nombre de lactobacilles ou indirectement en entraînant une immunosuppression locale [42-44].

Tableau 11 : Corrélation entre consommation de tabac et VB (41).

	BV			No BV			Missing	Total
	Yes	All BV	%	Yes	All No BV	%		
Smoker 3 mos before 1 st visit	278	764	36.4	1437	7404	19.4	623	OR 2.4 (95% CI 2.0-2.8)*
Smoker at 1 st antenatal visit	181	774	23.4	802	7577	10.6	440	OR 2.6 (95% CI 2.2-3.1)*
Smoker 1-9 cig/day at 1 st visit	116	774	15.0	575	7577	7.6	440	OR 2.2 (95% CI 1.8-2.7)*
Smoker >10 cig/day at 1 st visit	65	774	8.4	227	7577	3.0	440	OR 3.0 (95% CI 2.2-3.9)*

2-3-2 Influence des comportements sexuels

Des études ont trouvé qu'une activité sexuelle précoce, un nombre élevé de partenaires sexuels, les femmes ayant un nouveau partenaire sexuel et les femmes ayant une IST ont un risque augmenté de VB [40,45]. Smart [42] rapporte, après analyse multi variable, un risque augmenté de VB chez les femmes ayant eu plus de 3 partenaires sexuels dans l'année précédant le prélèvement (OR 1,60) ainsi qu'une diminution de ce risque en cas d'utilisation de préservatif (OR 0,5). Une étude [46] ayant suivi des femmes sans VB sur une période de 6 à 12 mois montre également qu'une absence de monogamie ainsi que des antécédents de gonorrhée et de chlamydia sont des facteurs de risque pour l'acquisition d'une VB. Pendant la grossesse, des rapports sexuels fréquents au cours du premier trimestre sont également associés à un risque augmenté de VB au 2 trimestre [47]. Ces facteurs de risque sont également

associés aux IST, ce qui pose la question d'une probable transmission sexuelle de la VB.

Morris et al [48] ont comparé les facteurs de risque associés aux IST et ceux associés à la VB. Les résultats montrent que certains facteurs de risque associés à la VB sont communs aux facteurs de risque pour les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*, comme avoir en plus d'un partenaire sexuel dans les 3 mois précédents, être de race noire, avoir des antécédents d'IST et vivre dans un quartier défavorisé. Par contre, certains facteurs de risque de la VB ne sont pas associés à ces 2 IST. La VB est plus fréquente chez les femmes âgées de 35 à 44 ans alors que les femmes ayant une gonorrhée ou une chlamydie ont le plus souvent moins de 30 ans. De plus, la VB est plus fréquente chez les lesbiennes et il n'y a pas d'association entre la VB et le fait d'avoir un partenaire sexuel avec une IST ce qui est différent des autres IST. La VB ne peut donc pas être considérée comme une IST dans le sens traditionnel du terme.

Les lesbiennes auraient un risque augmenté de 2,45 fois comparé aux femmes hétérosexuelles, et on observe une grande concordance entre les flores vaginales entre les partenaires lesbiennes [49]. Bien que la transmission de la VB ne semble pas se faire comme pour les autres IST, une transmission sexuelle reste quand même envisageable par les sécrétions vaginales.

Par contre d'autres données ne sont pas en accord avec cette transmission sexuelle. Tout d'abord, la VB est retrouvée chez des femmes vierges. Yen [50] rapporte une prévalence de VB de 28% chez les femmes ayant eu des relations sexuelles et de 18% chez les femmes vierges. Allsworth [40] rapporte également une prévalence de 15% chez les femmes vierges. De plus, le traitement du

partenaire sexuel masculin, ne réduit pas la récurrence de VB chez le partenaire féminin [45].

Le caractère sexuellement transmissible de la VB a été largement discuté, et un consensus s'est fait pour dire que la VB n'avait pas un mode de transmission exclusivement sexuel.

2-3-3 Influence des douches vaginales

Parmi une population d'adolescentes pratiquant des douches vaginales, celles qui pratiquent des douches vaginales après les règles ont un risque fortement augmenté de VB (OR 5,11) comparé aux adolescentes qui n'ont pas de VB [51]. Celles qui ont pratiqué une douche vaginale la semaine précédant le prélèvement ont également un risque accru de VB (OR 1,84).

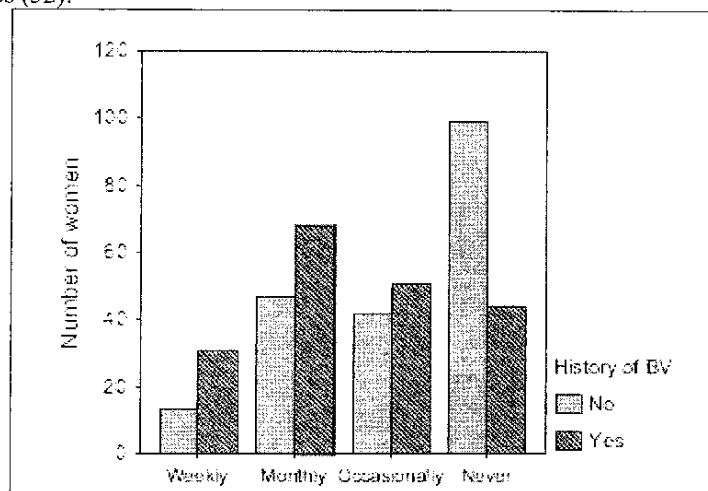
Une autre étude (52) menée en Floride, montre que les femmes qui pratiquent une douche vaginale mensuelle et les femmes pratiquant une douche vaginale chaque semaine ont déjà eu plus fréquemment une VB (OR 2,5 et 2,75 respectivement) que les femmes n'ayant pas cette pratique (Figure 6).

Enfin, une étude [53], rapporte que la pratique d'au moins une douche vaginale par mois est associée avec une augmentation de la fréquence de VB ou de flore intermédiaire (OR 1,4), surtout pour les femmes ayant eu cette pratique dans la semaine précédant le prélèvement (OR 2,1). Il existerait aussi une association entre la présence de *G.vaginalis*, *M.hominis*, et la diminution des lactobacilles avec la pratique de douches vaginales.

Chez des femmes enceintes africaines, une analyse multivariable [47] montre que la présence d'une VB au cours du 2^{ème} trimestre est associée à la pratique de douches vaginales pendant la grossesse, alors que la pratique de

douches vaginales avant la grossesse n'augmente pas le risque de VB au 2ème trimestre (pas de données sur la présence de VB au premier trimestre).

Figure 6 : Nombre de femmes ayant déjà eu une VB ou non en fonction de la fréquence des douches vaginales pratiquées (52).



De nombreuses études montrent donc une association entre la présence d'une VB et la pratique de douches vaginales, cependant il est difficile de mesurer les effets des douches vaginales sur la flore vaginale indépendamment de l'activité sexuelle. La relation de cause à effet reste également difficile à apprécier. Il est possible que les douches vaginales aient un effet direct sur la flore vaginale, entraînant une diminution des lactobacilles et une augmentation des bactéries associées à la VB, mais il est également possible que les femmes pratiquent des douches vaginales en raison des symptômes vaginaux provoqués par la VB.

2-3-4 Influence des hormones sexuelles

Des études ont identifié que le cycle menstruel pourrait avoir un impact sur l'apparition de la VB. Parmi une population de femmes sans VB, on constate une faible augmentation de la quantité de lactobacilles au cours du cycle ainsi qu'une diminution des espèces microbiennes autre que les lactobacilles, dont *Prevotella* sp, et *Bacteroides fragilis* [57]. Parmi les femmes ayant une VB, la tendance était la même mais l'augmentation des lactobacilles au cours du cycle est le seul résultat significatif. Pendant les premiers jours du cycle, la flore vaginale normale serait donc moins stable. Une autre étude [58] a montré que la VB semble le plus souvent se déclarer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel, et se résout spontanément à la moitié du cycle. Chez les femmes ayant des épisodes de VB récurrents, la VB semble se déclarer le plus souvent au moment des règles et se résoudre spontanément au milieu du cycle. Des résultats semblables sont rapportés par une étude sur des femmes en Afrique rurale, la VB est également plus fréquente dans la première moitié du cycle [59].

L'utilisation d'une contraception hormonale apparaît diminuer l'incidence de la VB dans certaines études. Dans des analyses multivariées, Yen [50] et Smart [42] rapportent une relation inverse significative entre VB et utilisation d'une contraception hormonale (OR 0,78 et 0,60 respectivement).

Ces résultats suggèrent que les hormones sexuelles pourraient aider à maintenir des concentrations élevées en lactobacilles et illustrent le potentiel qu'auraient ces hormones à influencer la composition de la flore microbienne vaginale, cependant les mécanismes d'une telle influence ne sont pas connus.

2-3-5 Influence des facteurs psycho-socio-économiques

Les femmes ayant un faible niveau socio-économique et les femmes ayant un niveau élevé de stress auraient également un risque accru de VB. Les résultats d'une étude [43] montrent, bien que ceux-ci n'atteignent pas la significativité statistique, l'échantillon de population étant trop petit, que parmi une population de femmes enceintes, un risque accru de VB ou de flore intermédiaire est trouvé chez les femmes ayant un faible niveau éducationnel (RR 1,54), qui sont célibataires (RR 1,29) et qui sont au chômage (RR 1,39). Ness et al. (46) ont suivi des femmes pendant 3 ans et rapportent également qu'un faible niveau éducationnel est un facteur de risque pour le développement d'une VB. Ces facteurs socio-économiques seraient des facteurs de risque potentiels pour le développement d'une VB.

Culhane et al [54] ont recherché le rôle du stress chronique maternel et ont trouvé qu'indépendamment des facteurs sociodémographiques et comportementaux, ce stress restait un facteur prédictif significatif de VB dans une population de femmes enceintes. Les femmes rapportant un stress modéré ou élevé ont 2,3 et 2,2 fois plus de risque d'avoir une VB que les femmes rapportant un bas niveau de stress. De plus, le niveau de stress paraît être le facteur de risque le plus important parmi tous les facteurs étudiés dans cette étude. Ces résultats suggèrent donc qu'au moins en partie, la variation de susceptibilité à la VB pourrait être attribuée aux changements physiologiques engendrés par un niveau élevé de stress chronique maternel.

Cependant une étude menée en Afrique rurale sur une population de femmes enceintes [47] ne retrouve pas d'association entre aucun des facteurs psycho-socio-économiques testés (éducation, stress, statut économique...) et la VB.

2-4 Complications associées à la_vaginose bactérienne

Précédemment la vaginose bactérienne était considérée comme un état inoffensif, cependant des travaux ont relié la vaginose bactérienne à de nombreuses complications des voies génitales supérieures ainsi qu'à des complications au cours de la grossesse, mais la vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une pathologie inquiétante dans la majorité des cas.

L'importance de la vaginose bactérienne en santé publique reste ambiguë, les associations retrouvées dans les études ne suffisent pas pour démontrer avec certitude un lien de cause à effet entre la VB et les complications qui lui sont associées [19,21, 44].

2-4-1 En dehors de la grossesse

- La principale complication de la VB est la récurrence. La VB peut devenir récurrente, ce qui peut conduire à une escalade dans la prise d'antibiotiques et entraîner une sélection des souches résistantes, l'apparition de mycoses, un risque accru d'infections urinaires.

- La VB entraînerait une augmentation du risque d'acquérir des infections sexuellement transmissibles : VIH, herpes génital, gonorrhée, chlamydie, papillomavirus.

- Une forte association est retrouvée entre la présence de VB et les infections à *C.trachomatis* et *N.gonorrhoeae*. Parmi une population de femmes à risque pour l'acquisition récente d'une IST, les femmes ayant une VB sont positives 4,1 fois plus pour une gonorrhée et 3,4 fois plus pour une chlamydie que les femmes sans VB. 48% des femmes ayant une VB sont également positives pour l'une de ces infections, comparé à 23% des femmes sans VB. Les

femmes colonisées par des lactobacilles producteurs d' H_2O_2 paraissent être moins à risque d'acquisition de l'une de ces IST que les femmes sans lactobacilles, les femmes ayant une flore vaginale altérée même sans VB semblent donc aussi à risque pour les IST. Cette étude favorise donc l'hypothèse selon laquelle les lactobacilles producteurs d' H_2O_2 sont une défense importante contre les IST [60].

- **Herpès génital**

Dans une analyse multivariable prenant en compte les autres facteurs de risque identifiés, la VB est associée à un risque accru d'acquisition de HSV-2. La présence d'une VB 4 mois avant l'apparition d'anticorps anti HSV-2 est un facteur de risque indépendant de l'infection à HSV-2. Dans cette étude, le risque de séroconversion pour la population ayant une VB est de 21% [61].

- **VIH**

Spear et al dans une revue publiée en 2007 [62], rapportent plusieurs études montrant une augmentation de l'incidence du VIH chez les femmes ayant une VB par rapport aux femmes sans VB. Ces études ne prouvent pas de relation de cause à effet, cependant une des études montre que la présence d'une VB et l'absence de lactobacilles sont tous 2 associés significativement à l'acquisition du VIH par la suite.

La VB est associée à une augmentation de la susceptibilité à des autres IST (gonorrhée, chlamydie, herpès génital, trichomonose). Ces mêmes IST augmenteraient le risque d'acquisition du VIH. La VB serait donc, directement ou indirectement, en augmentant le nombre de femmes porteuses d'IST, un facteur de risque pour l'acquisition du VIH.

- **Papillomavirus**

Une étude [63] portant sur 2056 femmes VIH+ ou VIH- mais à haut risque d'infection par le VIH, montre que VB est associée avec une augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'infection à HPV. Cette association persiste après ajustement pour les variables confondantes, ce qui suggère que cette association n'est pas seulement le résultat de facteurs de risque d'acquisition. La VB pourrait donc augmenter le risque d'acquisition ou de réactivation de ce virus. Par contre, la VB n'est pas associée avec la persistance de l'HPV, ce qui pourrait expliquer que la présence de lésions intraépithéliales squameuses n'est pas associée à la VB. Une autre étude (64) portant sur des femmes enceintes montre également que les femmes ayant une infection à papillomavirus ont une prévalence significativement plus importante de VB que les femmes HPV- (53,8 vs 15,4%). Cependant, l'association entre VB et HPV est controversée dans la littérature.

Les mécanismes par lesquels la flore vaginale normale protège des IST et de la VB ne sont pas bien connus. La diminution des lactobacilles semble jouer un rôle dans l'acquisition d'IST, mais les produits bactériens pourraient également altérer la défense de l'hôte contre l'infection. L'acide succinique produit par certaines bactéries présentes en cas de VB altère les fonctions leucocytaires et pourrait donc compromettre la défense de l'hôte. De plus des enzymes (sialidases, mucinases) produites également par les bactéries associées à la VB altèrent la muqueuse vaginale et faciliteraient ainsi les infections par des pathogènes génitaux. L'association entre la VB et les IST implique donc probablement l'altération de la défense de l'hôte contre l'infection due à la diminution des lactobacilles et à la production de ces produits bactériens.

Dans la plupart des études il est cependant difficile de savoir avec certitude si la VB était présente avant l'acquisition de l'IST, ou si la flore vaginale est altérée à la suite de l'acquisition de l'IST [60,63, 65].

- La VB augmenterait également le risque de transmission du VIH : Sha et al [65] montrent chez des femmes VIH-1-, que la charge virale du VIH est augmentée dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB, ainsi les partenaires sexuels de ces femmes auraient un plus grand risque d'acquérir le VIH. Dans cette étude, la charge virale du VIH est également corrélée positivement avec la présence de *M.hominis* et inversement corrélée avec la quantité de lactobacilles

Spear [62] rapporte également des études in vitro qui ont montré que les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB peuvent augmenter l'expression du VIH par des cellules de différentes lignées cellulaires. Certaines bactéries associées à la VB auraient également cette capacité (*G.vaginalis*, *P asaccharolyticus*, *P bivia*, *M hominis*, *Streptococcus*).

- Les femmes ayant une VB auraient peut être un risque augmenté d'endométrite et de maladie inflammatoire pelvienne (MIP).

De nombreuses études ont rapportées une association entre VB et endométrite et entre VB et MIP. *C.trachomatis* et/ou *N.gonorrhoeae* sont la cause d'un tiers à la moitié des cas de MIP. La majorité des cas a donc une autre étiologie. Haggerty et al [66] ont isolé fréquemment des bactéries associées à la VB parmi des femmes ayant une MIP suspectée cliniquement et trouvent une forte association entre ces bactéries et la présence d'une endométrite aigue. De plus ils trouvent une association entre VB et endométrite aigue indépendante de la présence de *C.trachomatis* et/ou *N.gonorrhoeae* (OR 2,4). La présence de

lactobacilles est négativement associée à la présence d'une endométrite aigue. (Ces résultats ne s'appliquent pas en cas d'endométrite chronique)

Cependant, Ness et al [67] ne trouvent pas d'association entre La VB et la MIP après ajustement pour les facteurs de risque démographiques et comportementaux, sauf dans un sous groupe de femmes ayant eu de multiples partenaires sexuels dans les 2 mois précédents l'étude. Dans leur étude, l'absence de lactobacilles et des concentrations élevées en *G.vaginalis* n'augmentent pas non plus le risque de développer une MIP. Par contre, une infection aigue par des bacilles pigmentés anaérobies Gram- (*Bactéroides*, *Prevotella*) pourrait provoquer une MIP (mais pas quand c'est un portage chronique).

Il paraît donc possible que les bactéries associées à la VB puissent faciliter l'ascension de *N.gonorrhoeae/ C.trachomatis*, alors qu'en absence d'IST, la VB n'augmente pas le risque de MIP.

- La VB augmente le risque d'infections post-opératoires gynécologiques et obstétriques.

Larsson [68] rapporte les résultats de 3 études montrant un risque augmenté d'inflammation pelvienne post opératoire après une hystérectomie abdominale parmi les femmes ayant une VB diagnostiquée avant l'opération par rapport aux femmes sans VB (RR de 3,4 4,4 et 3 selon l'étude), ainsi que les résultats d'une étude montrant une augmentation du risque d'infection post opératoire après une chirurgie gynécologique dans le cas où les patientes avaient un diagnostic de VB avant l'opération. De plus, un traitement par métronidazole réduit significativement les infections post opératoires chez les femmes ayant une VB ou une flore intermédiaire [69].

Des études ont également montrées que parmi les femmes qui subissent un avortement chirurgical, celles ayant une VB ont un risque accru d'infection post opératoire par rapport aux femmes ayant une flore vaginale normale. Larsson [68] a mis en commun les résultats de 3 études et il en ressort un risque relatif de 2,7. D'autres études montrent également une diminution du risque d'infection en cas d'antibiothérapie préventive.

2-4-2 En cours de grossesse

- Fausse couche : plusieurs études ont associé la VB avec les fausses couches au cours du 2^{ème} trimestre. La relation entre VB et fausse couche du 1er trimestre parait moins claire, les études ayant des résultats contradictoires[68,7].

Les autres complications associées à la VB en cours de grossesse sont:

- Infection du liquide amniotique
- Chorioamniotite
- Menace d'accouchement prématuré
- Rupture prématurée des membranes avant terme
- Accouchement prématuré
- Naissance d'enfants de petits poids

2-5 Modifications biochimiques

2-5-1 Production de substances par les microorganismes

• Production d'amines

Certaines bactéries anaérobies associées à la VB, dont *Mobiluncus* (mais pas *G.vaginalis*) sont productrices d'amines. Ces amines sont des produits de décarboxylation des acides aminés présents dans le vagin et sont présentes dans le vagin sous forme non volatile. A pH alcalin, elles prennent une forme volatile, responsable de l'odeur de poisson observée dans la VB. Ces amines sont également responsables en partie de l'augmentation du pH qui favorise la croissance des microorganismes anaérobies.

Wolrath et al [71] ont utilisé une chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse pour identifier les amines présentes dans les sécrétions vaginales. Les résultats de l'étude montrent que la putrescine, la cadavérine et la tyramine sont présentes à des concentrations élevées chez les femmes ayant une VB. Ces amines sont soit absentes des sécrétions vaginales de femmes sans VB, soit présentes à de très faibles concentrations, et pour les femmes ayant une flore intermédiaire, la concentration en amines est un peu plus élevée que chez les femmes sans VB. Il y a donc une forte association entre la VB et la présence de ces 3 amines en grandes concentrations dans les sécrétions vaginales.

L'odeur caractéristique de la VB est due à la présence de triméthylamine et non pas à la présence de putrescine, cadavérine ou tyramine [72]. Presque toutes les femmes ayant une VB ont des concentrations élevées en

triméthylamine dans les sécrétions vaginales, et la triméthylamine est absente ou présente à de faibles concentrations chez les femmes sans VB. Des concentrations élevées en triméthylamine semblent donc également spécifiques de la VB. Il faut noter que la présence de triméthylamine est retrouvée chez certaines femmes ayant un sniff test négatif, ce qui pourrait être dû à la différence de capacité du personnel à reconnaître l'odeur.

De nombreuses amines peuvent être présentes dans les sécrétions vaginales mais 4 amines plus spécifiques de la VB ont été détectées : la putrescine, la cadavérine, la tyramine et la triméthylamine, cette dernière étant responsable de l'odeur caractéristique en cas de VB.

• **Productions d'acides organiques**

La comparaison des concentrations en acides organiques dans les sécrétions de femmes ayant ou non une VB montre que l'acide lactique est présent à de fortes concentrations chez les femmes saines et que cette concentration diminue chez les femmes ayant une VB. Au contraire, des concentrations significativement plus élevées en acide succinique et en acide acétique sont trouvées chez les femmes ayant une VB [73] (Tableau 12).

Tableau 12 : Concentrations en acides organiques volatiles (VFA) et non volatiles (NVFA) dans les sécrétions vaginales de 100 femmes avec ou sans VB (73).

Acid	Mean concentration (mM) in vaginal fluid from women with microscopy grading			
	Normal (n = 71)	All BV (n = 29)	Intermediate (n = 8)	BV grade (n = 21)
Lactic acid	6.21 (0-31.4)	0.714 (0-11.1)	2.34 (0-11.1)	0.09 (0-2)
Succinic acid	0.02 (0-0.61)	10.13 (0.02-21.9)	5.4 (0.02-12.8)	11.93 (2.36-21.9)
Acetic acid	1.54 (0-28.4)	18.58 (0-65)	15.37 (5-36.6)	19.81 (0-65)
Other NVFAs	0.32 (0-3.17)	0.31 (0-3.4)	0.27 (0-1.11)	0.32 (0-3.4)
Other VFAs	0	0.03 (0-1.04)	0	0.05 (0-1.04)

Figures in parentheses indicate the range of acid concentrations found in each group of women tested.

Plusieurs microorganismes présents en cas de VB sont responsables de la production de ces acides organiques. Quand on compare les concentrations retrouvées in vitro dans les surnageants de cultures d'espèces de lactobacilles, *Prevotella*, *Mobiluncus* et *G vaginalis*, les souches de lactobacilles produisent significativement plus d'acide lactique comparé aux autres espèces étudiées. Les espèces de *Prevotella* et *Mobiluncus* produisent significativement plus d'acide succinique que les souches de *G.vaginalis* et de lactobacilles, alors que les souches de *Prevotella* produisent plus d'acide acétique que les autres espèces et de grandes quantités d'autres acides organiques volatiles sont produites par les souches de *Mobiluncus* (Tableau 13).

Tableau 13.: Acides organique volatiles (VFA) et non volatiles (NVFA) générés dans les surnageants des cultures de microorganismes associés à la VB (73).

Acid	Mean (range) of FAs (mM) in culture supernates of			
	<i>G. vaginalis</i> (n = 11)	<i>Prevotella</i> spp. (n = 10)	<i>Mobiluncus</i> spp (n = 5)	<i>Lactobacillus</i> spp. (n = 11)
Lactic acid	3.43 (0-12)	2.45 (0-5.9)	1.53 (0-7)	17.03 (9.2-35.2)
Succinic acid	10.2 (4-18.8)	19.97 (12-32.4)	19.76 (16.2-24)	3.3 (0-9.2)
Acetic acid	6.3 (0-15.4)	39.5 (1-128)	13.42 (0.6-26)	4.3 (0-9.2)
Other NVFAs	0.5 (0-0.5)	1.05 (0-4)	3.88 (0.04-9.96)	2.2 (0-13.5)
Other VFAs	0.11 (0-0.47)	19.72 (0.08-70)	26.48 (0-63.4)	1.4 (0-10.8)

Figures in parantheses indicate the range (mM) of acids generated by all the organisms of each strain.

In vitro, l'acide succinique est un inhibiteur important du chimiotactisme des cellules de la lignée monocyttaire. L'acide acétique montre également une inhibition significative de ce chimiotactisme mais cette inhibition est moins forte que celle provoquée par l'acide succinique. L'acide lactique (majoritaire chez les femmes saines) quant à lui ne montre pas de pouvoir d'inhibition du chimiotactisme. Les surnageants des cultures de *Prevotella* sp et de *Mobiluncus* sp sont de forts inhibiteurs de ce chimiotactisme alors que *G.vaginalis* est moins inhibiteur et les souches de lactobacilles ne sont pas inhibitrices de ce chimiotactisme.

Les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB inhibent également ce chimiotactisme.

La production de ces acides organiques, et surtout l'acide succinique serait un facteur de virulence des bactéries associées à la VB. En inhibant le chimiotactisme des monocytes et des neutrophiles, les microorganismes pourraient se multiplier suffisamment afin de dépasser les capacités de phagocytose des cellules de l'immunité et établir l'infection. Ce mécanisme pourrait être important dans la pathogenèse de la VB, et montre que les microorganismes pourraient agir en synergie, en produisant de grandes quantités d'acides organiques.

- **Production d'enzymes bactériennes**

Il a été mis en évidence que de nombreuses bactéries associées à la VB sont capables de produire des enzymes (sialidases, mucinases, collagénases, élastases, phospholipases A2 et C).

La fréquence et les médianes des concentrations des bactéries produisant des enzymes dégradant les mucines sont plus élevées dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB que chez les femmes ayant une flore vaginale normale [74] (Tableau 14). De même, les femmes ayant une flore intermédiaire ont des concentrations en bactéries productrices d'enzymes dégradant les mucines plus élevées et plus fréquemment que les femmes ayant une flore vaginale normale. Ces enzymes seraient responsables des leucorrhées fines présentes en cas de VB, en effet en dégradant le mucus vaginal, elles rendent les sécrétions plus aqueuses et plus homogènes. Robertson [75] trouve que l'activité glycosulfatase, une autre enzyme dégradant les mucines, est également significativement plus élevée dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB comparé aux femmes sans VB. Cauci et al [76] rapportent le même résultat concernant les concentrations vaginales de prolidase, une enzyme protéolytique, qui est produite par *G.vaginalis*, *Mobiluncus sp*, *Peptostreptococcus sp*, *Streptococcus intermedius*, *Bifidobacterium sp*.

L'enzyme hydrolytique la plus étudiée est la sialidase. Plusieurs études montrent que la fréquence de retrouver une activité enzymatique sialidase et la concentration vaginale en sialidase sont significativement plus élevées dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB que chez les femmes sans VB. La présence de cette activité enzymatique serait une méthode spécifique et sensible pour le diagnostic de la VB [75,77,79]. Les espèces de *Prevotella* et particulièrement *P.bivia* et les espèces de *Bacteroides* seraient les principales sources de cette production. Certaines souches de *G.vaginalis* ont également la capacité de produire cette enzyme [77,78]. Culhane et al [76] montrent que les concentrations vaginales en sialidase sont plus importantes chez les femmes

ayant une VB avec la présence de *Mobiluncus* que chez les femmes ayant une VB mais sans *Mobiluncus*.

Tableau 14 : Prévalence et médiane des concentrations vaginales des enzymes bactériennes dégradant le mucus (74).

Enzyme	Normal (n = 68)		Intermediate (n = 19)		Bacterial vaginosis (n = 66)		P ^d	P ^e
	n (%) ^a	Median ^b	n (%) ^a	Median ^b	n (%) ^a	Median ^b		
Sialidase	34 (50)	10 ^{3.3}	15 (79)	10 ^{5.5}	65 (98)	10 ^{7.3}	<0.001	<0.001
α -fucosidase	34 (50)	10 ^{3.5}	14 (74)	10 ^{5.2}	58 (88)	10 ^{7.1}	<0.001	<0.001
α -galactosidase	27 (40)	10 ^{3.5}	14 (74)	10 ^{5.2}	60 (91)	10 ^{7.2}	<0.001	<0.001
β -galactosidase	36 (53)	10 ^{3.5}	16 (84)	10 ^{5.5}	65 (98)	10 ^{7.3}	<0.001	<0.001
N-acetyl-glucosaminidase	36 (53)	10 ^{3.5}	16 (84)	10 ^{5.4}	65 (98)	10 ^{7.3}	<0.001	<0.001
Arginine aminopeptidase	29 (34)	10 ^{3.5}	11 (58)	10 ^{4.1}	47 (71)	10 ^{7.1}	<0.001	<0.001
Glycine aminopeptidase	24 (35)	10 ^{3.5}	12 (63)	10 ^{5.4}	48 (73)	10 ^{7.2}	<0.001	<0.001

^aNumber (%) of women with bacteria producing that enzyme.
^bGeometric median concentration of vaginal isolate producing that enzyme.
^cChi-square test for trend for frequencies.
^dKruskal-Wallis test for differences in median concentrations.

Plusieurs études montrent donc que les activités enzymatiques de plusieurs enzymes hydrolytiques et protéolytiques sont significativement plus élevées dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB par rapport aux femmes sans VB et que ces enzymes sont bien produites par les bactéries associées à la VB. La sialidase et la prolidase sont de plus positivement corrélées avec la présence des clue-cells, elles semblent donc contribuer à l'exfoliation et au détachement des cellules épithéliales vaginales [83].

La détection de cette grande variété d'enzymes produites par les bactéries associées à la VB indique que des relations complémentaires existent entre les différentes espèces bactériennes et que ces activités enzymatiques synergiques sont probablement requises pour effectuer le contrôle de l'environnement vaginal par ces bactéries. En effet, ces enzymes semblent agir en synergie, chacune ayant une spécificité qui est corrélée aux différentes étapes de dégradation des mucines composantes du mucus vaginal, celui-ci jouant un rôle de barrière à la surface de l'épithélium vaginal. La dégradation de ce mucus

vaginal permettrait aux bactéries de rentrer en contact direct avec l'épithélium vaginal, ce qui favoriserait donc leur adhésion à cet épithélium, une augmentation de la colonisation du vagin par ces bactéries ainsi que le maintien de cette colonisation. Cette diminution d'efficacité de la barrière mucosale pourrait également faciliter l'infection vaginale par d'autres microorganismes comme *C.trachomatis* ou *N.gonorrhoeae*. La dégradation du mucus au niveau du col de l'utérus pourrait également permettre le passage des bactéries pathogènes dans l'endomètre, augmentant ainsi le risque d'infection ascendante comme la maladie inflammatoire pelvienne ou en cas de grossesse, une infection intra-utérine.

En plus de leur action directe sur le mucus vaginal, les sialidases et les prolidases sont capables d'altérer les mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Ces enzymes ont divers substrats comme les mucines, les cytokines, les immunoglobulines, des molécules antimicrobiennes (SLPI, lactoferrine) et des récepteurs cellulaires. La synergie entre ces enzymes nuit donc aux mécanismes de défense de l'hôte.

Certaines bactéries associées à la VB produisent également de la phospholipase A2. (*Fusobacterium sp*, *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus sp*, *M.hominis*, *U.urealyticum*, *P.bivia*, *B.fragilis*...) (21). In vitro, des cultures de *Bacteroides sp* et de *G.vaginalis* produisent de la phospholipase A2, les souches de *Bacteroides* montrant une activité phospholipase plus élevée que *Gardnerella*.

De plus, l'activité phospholipase est plus élevée chez les femmes ayant une VB que chez les femmes sans VB, ce qui suggère que les microorganismes associés à la VB sont responsables de cette augmentation [80] (Tableau 15).

Tableau 15 : Niveau d'activité de phospholipases A2 dans les sécrétions vaginales de femmes avec ou sans VB (80).

	Non-pregnant women (n = 103) Normal	BV
No. of samples tested	83	20
No. having PLA ₂	34 (41%)	18 (90%)
PLA ₂ level range	2-255	0-179
PLA ₂ mean level (U/mg)	21	97

G.vaginalis produit une toxine bactérienne, une hémolysine, ayant une activité contre les érythrocytes, les cellules endothéliales et les neutrophiles (8).

2-5-2 Réponse de l'hôte

Les mécanismes de l'immunité vaginale en réponse aux perturbations microbiennes provoquées par la VB sont mal compris mais pourraient être cruciaux dans la protection envers les complications associées à la VB, et les différences de réponse entre les femmes pourraient expliquer pourquoi une minorité de femmes seulement développent des complications associées à la VB.

Bien que, contrairement aux femmes ayant d'autres infections génitales, chez la plupart des femmes ayant une VB les signes inflammatoires sont peu présents, le nombre de neutrophiles n'augmentant pas par rapport aux femmes saines chez environ la moitié des femmes ayant une VB, la présence d'une VB est accompagnée par des changements immunologiques dans l'environnement vaginal :

- **Production de cytokines**

Le changement le plus frappant dans cet environnement vaginal est l'induction de cytokines pro-inflammatoires. Les microorganismes sont reconnus par des récepteurs trans-membranaires situés sur les cellules épithéliales vaginales les ToU-like récepteurs (TLR), ce qui entraîne une séquence d'évènements conduisant à la production de ces cytokines.

L'IL1 est le chef de file de cette réponse inflammatoire, elle est produite par les cellules épithéliales vaginales et cervicales et/ou par les leucocytes. En règle générale l'IL3 stimule la sécrétion d'autres cytokines (dont l'IL8 qui est une chémokine) ce qui entraîne une amplification des réponses immunitaires : innée par l'accumulation des neutrophiles et adaptative. L'augmentation de l'IL1 devrait donc être parallèle à l'augmentation de ces autres cytokines inductibles, dont IL8.

Quelque soit le statut des femmes pour la VB, le nombre de neutrophiles vaginaux est corrélé avec les concentrations d'IL3 et d'IL8 et les concentrations d'IL3 et d'IL8 sont également corrélées entre elles.

Chez les femmes ayant une VB, on observe une forte augmentation des concentrations en IL1 dans les sécrétions vaginales (concentrations multipliées par 20 environ par rapport aux femmes saines). Les concentrations en IL8 sont également globalement plus élevées chez les femmes ayant une VB, cependant chez environ 50% des femmes, les concentrations en IL8 et le nombre de neutrophiles ne sont pas augmentés par rapport aux femmes saines, les concentrations relativement basses en IL8 étant probablement responsables du nombre peu important de neutrophiles et de l'absence de signes cliniques

inflammatoires chez la plupart des femmes ayant une VB [81,82] (Tableau 16 et 17, Figure 7).

Ces concentrations élevées en IL1 seraient corrélées avec un score de Nugent 4 pour les morphotypes de *G.vaginalis* et de *Prevotella sp*, par contre ces concentrations en IL3 ne semblent pas affectées par le nombre de lactobacilles ni par le nombre de morphotypes de *Mobiluncus* [81].

Tableau 17 : Fréquence et médiane des concentrations en cytokines dans les sécrétions vaginales de femmes selon leur flore vaginale (d'après 81).

		Flore normale (n=44)	Flore intermédiaire (n=30)	Vaginose bactérienne (n=88)
IL1 β	> 0 pg/mL	57% n=25	94% n=30	97% n=88
	Médiane des concentrations	17	89	91
IL8	> 0 pg/mL	75% n=33	78% n=25	82% n=75
	Médiane des concentrations	65	126	169
TNF α	> 0 pg/mL	45% n=20	41% n=13	44% n=40
	Médiane des concentrations	0	0	0
IL6	> 0 pg/mL	61% n=27	63% n=20	71% n=65
	Médiane des concentrations	73	186	170

Parmi les femmes ayant une VB, plusieurs profils immunologiques sont donc observés [81-83] (Figure 7):

- Certaines femmes ayant une VB ont un nombre élevé de neutrophiles vaginaux et dans ce cas elles ont des concentrations en cytokines vaginales 10 fois plus élevées que les femmes ayant une VB mais avec un faible nombre de neutrophiles vaginaux. Un nombre élevé de neutrophiles vaginaux chez les femmes ayant une VB est corrélé avec des concentrations importantes d'IL1, contrairement aux femmes saines chez qui un nombre élevé de neutrophiles ne correspond pas à des concentrations élevées en IL1. Cependant, un nombre

élevé de neutrophiles vaginaux entraîne des concentrations élevées en IL8 chez le même pourcentage de femmes saines et avec VB. Le nombre de neutrophiles vaginaux est corrélé inversement avec les activités enzymatiques sialidase et prolidase.

- Certaines femmes ayant une VB ont des concentrations élevées en IL8, bien que la médiane de ces fortes concentrations et le nombre de femmes ayant ces fortes concentrations ne soient pas différents entre les femmes avec VB et les femmes sans VB. Par contre, quand de telles concentrations sont présentes chez les femmes ayant une VB, on observe également des concentrations très élevées en IL1. Alors que 25% seulement des femmes saines ayant des concentrations élevées en IL8 montrent également des concentrations élevées en IL1.

- Les concentrations en IL1 dans les sécrétions vaginales varient également très largement selon les femmes qui ont une VB, une concentration très élevée en IL1 est un bon indicateur d'un événement altérant l'écologie vaginale, puisque de telles concentrations sont retrouvées chez 49% des femmes ayant une VB mais seulement chez 5% des femmes sans VB. (Cependant, des concentrations très élevées en IL 3 ne sont pas toujours associées à des concentrations élevées en IL8). Les concentrations en IL1 sont corrélées positivement avec les activités sialidase et prolidase. La mesure des concentrations en IL1 dans les sécrétions vaginales de femmes ayant une VB permettrait donc de diviser les femmes en 2 sous-groupes : celles ayant des concentrations très élevées en IL1 qui ont donc une forte activation de leur système immunitaire inné et celles ayant des concentrations plus basses en IL1 qui ont une réponse immunitaire réduite.

En ce qui concerne les autres cytokines pro-inflammatoires, l'IL6 et le TNF α sont présentes chez la même proportion de femmes qu'elles aient une

flore normale, intermédiaire ou une VB. Les concentrations en $\text{TNF}\alpha$ sont basses chez toutes les femmes, alors que des concentrations élevées en IL6 semblent plus fréquentes (non significatif) chez les femmes ayant une flore intermédiaire ou une VB que chez les femmes ayant une flore normale (Tableau 17, Figure 7)). Cependant la corrélation entre les concentrations d'IL6 et le statut pour la VB n'est pas retrouvée dans toutes les études [81].

Les bactéries associées à la VB produisent probablement des facteurs de virulence qui inhibent spécifiquement la production d'IL8. Cet échec à augmenter les concentrations vaginales en IL8 chez environ 50% des femmes ayant une VB conduit à la réduction des défenses vaginales, ce qui faciliterait l'ascension des bactéries dans l'appareil génital supérieur. Les sialidases et les prolidases, enzymes bactériennes, contribuent probablement à la réduction de la réponse pro- inflammatoire, attendue après l'augmentation des concentrations en IL3 chez les femmes ayant une VB et de faibles concentrations en IL8 et un faible nombre de leucocytes vaginaux, on observe des concentrations élevées en sialidase et en prolidase, ces enzymes pourraient agir directement en dégradant' IL8.

Des autres hypothèses seraient que d'autres facteurs de virulence bactériens pourraient endommager les cellules productrices de cytokines (la toxine de *G.vaginalis* par exemple), ou qu'une diminution de l'expression des récepteurs TLR à la surface des cellules épithéliales vaginales entrainerait une diminution de la cascade des cytokines. Cette diminution de l'expression des TLR pourrait être causée par des facteurs de virulence bactériens ou par des prédispositions génétiques [83-85].

Chez les femmes enceintes, on observe des résultats similaires concernant les variations d'amplitude des concentrations en cytokines et les associations retrouvées entre cytokines, neutrophiles et enzymes bactériennes entre les femmes enceintes ayant une VB et les femmes enceintes sans VB [83]. On peut noter que parmi les femmes enceintes ayant une VB, celles ayant la présence de *Mobiluncus* dans leurs sécrétions vaginales auraient des concentrations en IL3 et en IL8 plus basses que celles n'ayant pas cette bactérie dans leurs sécrétions vaginales [76].

Cependant, en absence d'infection, des concentrations supérieures en IL1 endocervicale ont été retrouvées chez les femmes enceintes comparées aux femmes non enceintes, ces concentrations augmentant avec l'âge de la grossesse. Egalement, quand on compare des femmes ayant une VB, celles qui sont enceintes ont des concentrations en cytokines pro-inflammatoires endocervicales (IL1, IL6, IL8) plus élevées par rapport aux femmes non enceintes [86].

La réponse immunitaire à l'infection paraît donc être influencée par la grossesse.

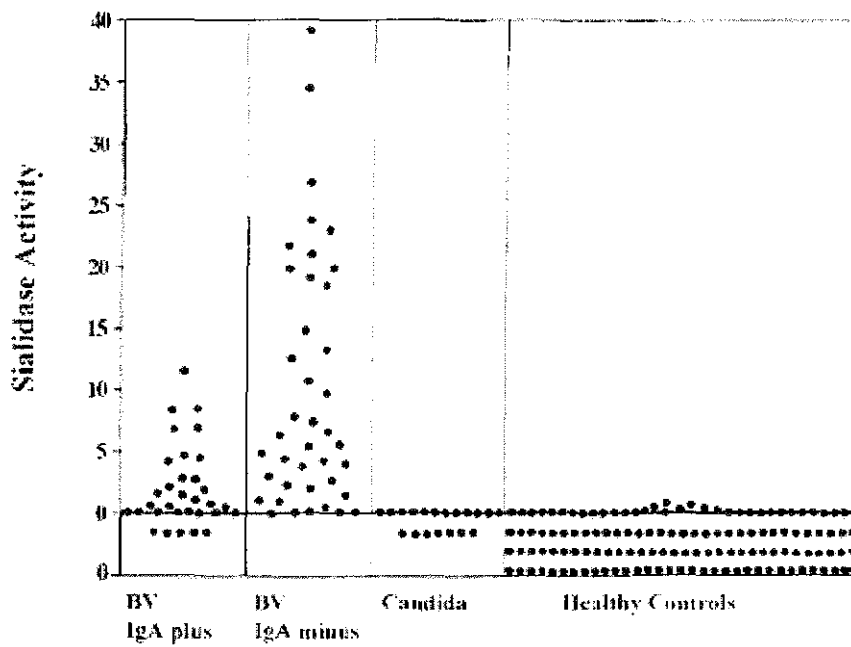
- Les variations entre les profils cytokiniques parmi les femmes ayant une VB ou une flore intermédiaire, montrent qu'il existe des différences dans l'amplitude de la réponse immunitaire contre les microorganismes associés à la VB. Les femmes ayant une faible réponse immunitaire, pourraient être plus à risque pour les infections ascendantes comme la maladie inflammatoire pelvienne ou si la femme est enceinte, pour une infection du liquide amniotique.

• Production d'anticorps IgA anti-Gvh

En cas de VB, l'immunité innée vaginale est fortement corrélée à une réponse spécifique adaptative: la production d'immunoglobuline A contre la toxine produite par *G.vaginalis* (IgA anti-Gvh). Environ la moitié des femmes ayant une VB montre une telle réponse IgA anti-Gvh. Parmi les femmes ayant une VB on ne distingue pas les 2 sous groupes de femmes (réponse IgA anti-Gvh positive et négative) par les critères de diagnostic de la VB.

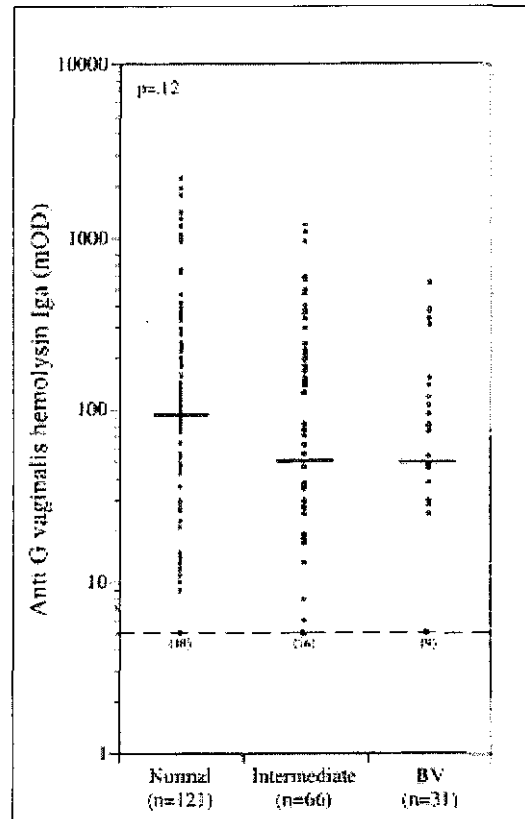
Cependant ces 2 sous groupes diffèrent significativement par leur concentration en sialidase dans les sécrétions vaginales. La valeur moyenne de l'activité sialidase dans le sous groupe de femmes ne présentant pas de réponse IgA anti-Gvh est 5 fois plus élevée que pour le sous groupe de femmes ayant une réponse IgA anti-Gvh. 25% des femmes ayant une VB ne montrent pas d'activité sialidase: 12,5% dans le sous groupe de femmes ne présentant pas de réponse IgA antiGvh et 41% dans le sous groupe de femmes ayant une réponse IgA anti-Gvh positive. L'activité sialidase pour chaque sous groupe est également significativement plus élevée que pour les femmes des 2 groupes de contrôle (femmes avec candidose sans VB et femmes saines) [87] (Figure 8).

Figure 8 : Niveau d'activité enzymatique sialidase mesuré à pH 5 dans les sécrétions vaginales de 4 groupes de femmes: (1) patientes avec VB et réponse IgA anti-Gvh, (2) patients avec VB sans réponse IgA anti-Gvh, (3) patientes ayant une candidose sans VB, (4) groupe de contrôle de femmes saines [87].



Chez les femmes enceintes ayant une VB, on observe également que la production et la concentration d'IgA en réponse à la toxine Gvh varie. Bien que les résultats n'atteignent pas la significativité statistique, Cauci et al (79) rapportent que les femmes enceintes ayant une VB ou une flore intermédiaire ont des concentrations en IgA anti-Gvh plus basses que les femmes ayant une flore vaginale normale. De plus, les femmes enceintes ayant une VB ou une flore intermédiaire et une réponse IgA anti-Gvh faible ont des concentrations en sialidase et en prolidase significativement plus élevées que les femmes ayant une VB ou une flore intermédiaire et une réponse IgA anti-Gvh normale (Figure 9).

Figure 9: Concentrations en IgA anti-Gvh selon le statut de la flore vaginale chez des femmes enceintes [79].



Un niveau élevé d'activité sialidase est donc associé avec l'absence de réponse immune IgA anti-Gvh.

Cauci et al (88) montrent que parmi les femmes ayant une VB, la réponse immune adaptative mucoale de l'hôte est altérée avec des degrés de sévérité différents. 45% d'entre elles ont une forte dégradation des IgA dans les sécrétions vaginales, cette dégradation est associée à des concentrations élevées en sialidase et avec une réponse IgA anti-Gvh indétectable. Les résultats de cette étude permettent donc de dire que l'absence d'IgA anti-Gvh est due

principalement au clivage de ces immunoglobulines par les enzymes microbiennes. Les sialidases seraient responsable du clivage de l'acide sialique terminal des molécules d'immunoglobulines, rendant celles-ci plus vulnérables à l'action des protéases.

Les sialidases pourraient donc promouvoir la virulence des microorganismes non seulement en détruisant les mucines et permettant l'adhésion des bactéries mais également en réduisant la réponse spécifique IgA contre des facteurs de virulence tels que la toxine produite par *G. vaginalis*.

La colonisation par *G.vaginalis* chez des femmes saines sans multiplication de bactéries anaérobies est asymptomatique, le système immunitaire de l'hôte serait probablement capable de contrecarrer les effets de cette toxine en produisant des IgA anti-Gvh. Lorsque les microorganismes anaérobies se multiplient, des facteurs microbiens comme des enzymes hydrolytiques nuisent à la réponse de l'hôte, permettant ainsi à la toxine d'échapper à sa destruction et d'exprimer son potentiel de virulence. Des relations synergiques entre les bactéries associées à la VB semblent donc bien exister.

- **Autres composants de l'immunité innée**

- Les sécrétions vaginales contiennent des peptides anti-microbiens qui contribuent également à la prévention de l'invasion par des microorganismes exogènes (calprotectine, lysozyme, lactoferrine, SLPI : secretory leukoprotease inhibitor, défensines).

Les défensines- α 1 à 3 (HNP) sont sécrétées par les neutrophiles et leur présence reflèterait une réponse inflammatoire aiguë. La défensine- α 5 (HD-5) et les défensines- β 1 et 2 (HBD) proviennent des cellules épithéliales. La

synthèse et la sécrétion de HD-5 et de HBD-2 sont induites par des stimuli inflammatoires. Les lysozymes sont relargués par les neutrophiles et par les cellules épithéliales et agissent synergiquement avec les autres peptides anti-microbiens. La calprotectine est sécrétée par les cellules épithéliales squameuses mais est également contenue dans les macrophages et les neutrophiles. Elle est anti-microbienne et fongistatique et peut empêcher les bactéries de se lier aux cellules épithéliales mucosales. La SLPI est sécrétée par les cellules épithéliales, inhibe l'élastase des neutrophiles et la cathepsine G, contribuant ainsi à la protection des tissus contre la réaction inflammatoire, elle exerce également une activité anti-microbienne et interfère avec l'infection au VIH.

Le liquide de lavage vaginal des femmes ayant une VB montre une diminution de la concentration de ces peptides anti-microbiens de 2 à 4 fois par rapport aux femmes ayant une candidose vaginale et par rapport aux femmes saines. Ces peptides provenant de différents sites et de différents types cellulaires, leur diminution en cas de VB suggère que la VB est associée avec une réduction des multiples trajets de l'immunité innée.

La diminution des concentrations en peptides microbiens pourrait être due à des facteurs génétiques, cependant, les femmes traitées efficacement pour la VB sont capables de produire des concentrations en peptides microbiens semblables aux femmes saines, ce qui suggère que ces femmes sont génétiquement compétentes pour la production de ces peptides.

La flore associée à la VB apparaît donc comme moins stimulatrice que la flore vaginale normale pour la production de ces autres médiateurs de l'immunité innée. En diminuant cette immunité innée, la VB pourrait entraîner un statut d'immunosuppression qui pourrait augmenter la susceptibilité aux IST.

Notamment, la diminution des concentrations en SLPI serait impliquée dans le risque accru d'acquisition du VIH, ce qui pourrait en partie expliquer comment la VB est un facteur de risque d'acquisition de ce virus [89].

- La lectine liant le mannose (MBL) est un autre composant du système immunitaire inné et possède une activité anti-microbienne, anti-fongique et anti-virale. Cette protéine est également présente dans les sécrétions vaginales, où elle joue probablement un rôle important dans la défense anti-microbienne dans le vagin et dans la prévention d'une infection ascendante par les bactéries colonisant le vagin. Une diminution des concentrations en MBL augmenterait la possibilité de prolifération bactérienne et la migration des bactéries vers l'appareil génital supérieur. Les protéases bactériennes pourraient dégrader cette protéine, mais il existe également un polymorphisme génétique du gène codant pour la MBL et certaines femmes produisent une protéine instable et rapidement dégradée [85].

- La protéine de choc thermique hsp70 est également un composant du système immunitaire inné. Sa synthèse est augmentée sous des conditions non physiologiques comme une infection, une inflammation, une ischémie, l'exposition à des toxiques chimiques. En intracellulaire, la hsp empêche la dégradation de protéines et inhibe également le mécanisme de l'apoptose. La hsp est également sécrétée dans le milieu extracellulaire en réponse à un stress. Ces fonctions sont alors d'initier une réponse pro-inflammatoire non spécifique pour combattre l'infection en se liant aux récepteurs TLR, et d'induire la production d'oxyde nitrique (NO), composant qui a une activité anti-microbienne contre de nombreux microorganismes.

La hsp est retrouvée dans le liquide vaginal de certaines femmes ayant une VB et pas chez d'autres, les raisons de cette différence de production étant inconnues. Des études ont montré que la présence de cette protéine est associée à des concentrations augmentées en NO. En activant les récepteurs TLR et en stimulant la production de NO, les femmes ayant une VB et produisant la hsp70 seraient plus efficace pour lutter contre la présence anormale des bactéries associées à la VB. Ces femmes auraient donc un risque diminué pour les complications associées à la VB [85].

La VB englobe donc toute une gamme non seulement de microorganismes mais également de substances produites par ces microorganismes. On constate aussi une grande hétérogénéité dans la réponse locale immune à la VB. Les changements dans l'écosystème vaginal provoqués par les bactéries associés à la VB semblent altérer les mécanismes de défenses locaux comme les mucines, les anticorps, les cytokines et autres composants de l'immunité innée. De plus des facteurs génétiques pourraient également expliquer certaines différences de réponse immune selon les femmes. Un risque inégal pour l'acquisition et/ou la récurrence de la VB pourrait donc provenir des différences de capacité du système immunitaire local (polymorphisme des gènes codant pour les cytokines ou les TLR par exemple) et/ou de la capacité des microorganismes à produire des facteurs qui inactivent les défenses immunes locales.

Les perturbations des défenses au niveau de l'appareil génital inférieur pourraient de plus :

- favoriser la capacité des bactéries et/ou des facteurs de virulence à pénétrer dans l'appareil génital supérieur, causant ainsi une infection

ascendante, pouvant conduire à une maladie inflammatoire pelvienne, une endométrite ou une infection du liquide amniotique en cas de grossesse,

- faciliter l'installation d'IST.

Le rôle de l'immunité vaginale pourrait donc être un facteur important pour expliquer pourquoi seulement une minorité de femmes parmi celles ayant une VB développent des complications associées à cette VB. L'identification de différents profils de femmes pourraient différencier celles qui sont à haut risque pour ces complications et auraient donc besoin d'être traitées. De plus amples études sont nécessaires pour évaluer le risque de complications associées à la VB selon la réponse de l'hôte au niveau vaginal et afin de déterminer si parmi les femmes ayant une VB, celles ayant une plus grande altération des défenses immunes vaginales sont plus à risque pour ces complications.

2-6 Diagnostic

2-6-1 Critères d'Amsel

Le diagnostic clinique utilise des critères qui ont été développés par Amsel et al en 1983. Le diagnostic de VB peut être posé lorsque 3 des 4 critères suivants sont présents :

- pH des sécrétions vaginales supérieur à 4,5 La mesure du pH doit se pratiquer à partir des sécrétions vaginales et non cervicales recueillies sur les parois vaginales.

- Présence de clue-cells à l'examen microscopique direct des sécrétions vaginales. Les clue-cells sont des cellules épithéliales desquamées sur lesquelles adhèrent des bactéries les contours des cellules s'estompent et le cytoplasme prend un aspect clouté parfois difficile à observer. Les clue-cells sont présentes uniquement en cas de pathologie.

- Leucorrhées homogènes, grisâtres, fines.

- Test à la potasse ou « sniff test » positif, odeur caractéristique de poisson après ajout d'une goutte d'hydroxyde de potassium à 10% (alcalinisation) aux sécrétions vaginales. Cette odeur est imputable à la libération d'amines entraînées par l'alcalinisation du milieu par l'hydroxyde de potassium.

2-6-2 Score de Nugent

Le second diagnostic fréquemment utilisé repose sur l'examen microscopique après coloration de Gram d'un frottis de prélèvement du cul-de-sac vaginal postérieur ou latéral et l'utilisation du score de Nugent [92]. Cette méthode est hautement reproductible et est actuellement plus sensible et

spécifique que le diagnostic clinique. Le score de Nugent est le diagnostic le plus souvent utilisé dans les études épidémiologiques comme dans les études à large cohorte. Cependant, ce diagnostic requiert un personnel expert pour procéder à la lecture au microscope et ne peut donc pas être utilisé facilement dans la pratique courante.

La quantité de 3 morphotypes (Lactobacilles, *Mobiluncus* et *Gardnerella* - Bacteroides) est recherchée (quantité par champ microscopique en immersion x 100) et attribuée à un score. Pour les lactobacilles, le score varie de 0 à 4, 0 indiquant la présence de 30 microorganismes ou plus et 4 indiquant qu'aucun lactobacille n'est présent. Au contraire pour Gardnerella + Bacteroides, un score de 0 indique l'absence de ces microorganismes et le score le plus élevé, 4, indique qu'au moins 30 microorganismes ont été retrouvés. Pour Mobiluncus, le score varie de 0 à 2, le score de 2 indiquant qu'au moins 5 microorganismes ont été identifiés dans l'échantillon.

Le score total du frottis est calculé en pratiquant la somme des scores obtenus pour les différents morphotypes bactériens observés et est donc compris entre 0 et 10. A partir du score calculé, on peut catégoriser la flore vaginale en trois groupes différents :

- score compris entre 0 et 3 : flore normale. Prédominance de lactobacilles parfois associés à d'autres morphotypes bactériens mais présents en petite quantité.

- score compris entre 4 et 6: flore intermédiaire. Les lactobacilles sont peu abondants associés à d'autres morphotypes peu diversifiés présents en quantité relativement limitée. Il s'agit d'une flore vaginale altérée mais dont l'aspect bactériologique n'est pas en faveur d'une vaginose bactérienne.

- score compris entre 7 et 10: flore évocatrice d'une vaginose bactérienne. Disparition des lactobacilles au profit d'une flore de type anaérobie abondante et polymorphe, avec présence éventuelle de clue-cells .

2-6-3 Autres méthodes

Le score de Hay/Ison peut également être utilisé, il classe la flore vaginale bactérienne en 3 grades par examen microscopique après coloration de Gram d'un frottis vaginal :

- Grade I, flore normale : les morphotypes de lactobacilles prédominent
- Grade 2, flore intermédiaire : flore plus complexe, lactobacilles présents mais présence également de morphotypes de Gardnerella ou Mobiluncus
- Grade 3, vaginose bactérienne: les morphotypes de Gardnerella et/ou Mobiluncus prédominent, les lactobacilles sont peu nombreux ou absents.

Il n'existe pas actuellement de diagnostic considéré comme un «gold standard ». Les études portant sur la VB utilisent donc des diagnostics différents, ces variations rendant difficile la comparaison des résultats entre les différentes études.

2-7 : Traitement

2-7-1 Antibiothérapie (94-96,98)

Les bénéfices avérés du traitement de la VB chez les femmes non enceintes sont : soulager les symptômes vaginaux et les signes d'infection, réduire le risque de complications infectieuses après un avortement ou une hystérectomie. Les autres bénéfices potentiels incluent une diminution du risque de survenue d'autres infections (VIH et autres IST) mais les preuves ne sont pas assez nombreuses pour recommander le traitement de la VB pour éviter ces IST [97].

Le traitement est recommandé pour

- les femmes symptomatiques
- les femmes qui vont subir une hystérectomie ou un avortement. Le traitement est mis en place avant la procédure (diminution du risque d'endométrite et de maladie pelvienne inflammatoire post-chirurgical).

• Schémas thérapeutiques

- Métronidazole (Flagyl®): 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 7 jours ou 2g en dose unique à répéter 48h après ;
- Métronidazole ovules vaginales 1 g par jour pendant 7 jours ;
- Tinidazole (Fasigyne®) : 2 g par voie orale en une seule prise ;
- Clindamycine (Dalacine®) : 300mg par voie orale 2 fois par jour pendant 7 jours.

• Efficacité des traitements

Une revue d'études menée entre 1983 et 2004, [99] porte sur le taux de réussite du traitement de la VB estimé 1 mois après le traitement. Pour le métronidazole par voie orale ou vaginale, le taux d'efficacité est d'environ 60 à 70%. Les traitements par voie vaginale, par métronidazole ou clindamycine semblent avoir le même taux d'efficacité (clindamycine crème, métronidazole gel, métronidazole ovules). L'efficacité de ces molécules utilisées par voie vaginale pourrait être limitée par leurs effets sur la flore lactobacillaire normale, la clindamycine semble particulièrement concernée car in vitro elle montre une activité contre les lactobacilles alors que le métronidazole non. Cependant in vivo il n'y aurait pas de différence significative sur le nombre de lactobacilles (qui augmente) après traitement par clindamycine ou par métronidazole par voie vaginale [100].

L'utilisation d'une seule dose de métronidazole 2g le premier et le troisième jour aurait le même taux d'efficacité que le métronidazole par voie orale pendant 7 jours [99].

Sanchez et al [101] ont comparé l'efficacité d'un traitement par ovules de métronidazole + nystatine à un traitement par gel de métronidazole, le taux de guérison après 6 semaines était de 83% pour les ovules, comparé à 62% pour le gel. Les auteurs ne savent pas si c'est la dose de métronidazole ou si c'est l'association avec la nystatine qui a permis d'augmenter le taux d'efficacité du traitement.

Le tinidazole est également utilisé en France. Les études démontrent que cette molécule utilisée à une dose unique de 2g est active sur la VB et qu'elle aurait même certains avantages quoique mineurs comparé au métronidazole:

meilleure tolérance et moindre toxicité. Le taux d'efficacité entre ces 2 molécules ne semble pas significativement différent. Cette molécule paraît donc être un bon alternatif au métronidazole. Une seule dose de 2g de tinidazole serait aussi efficace que 7 jours de clindamycine vaginale [102]. De plus, l'association de cette dose de tinidazole avec l'utilisation d'un gel vaginal acide paraît plus efficace que la clindamycine. Le secnidazole à une dose unique de 2g paraît également aussi efficace pour le traitement de la VB qu'une dose de tinidazole ou de 7 jours de métronidazole et a également une bonne tolérance. Une dose de 1g de secnidazole suffirait même pour traiter la VB [103].

Le métronidazole reste la molécule de référence, les autres molécules disponibles semblent elles aussi efficaces, il ne semble donc pas y avoir d'arguments scientifiques pour recommander un traitement particulier. Cependant, dans la plupart des cas, il y a trop de variables différentes entre les différentes études publiées pour être capable de faire des recommandations bien fondées, spécialement en ce qui concerne les traitements par voie vaginale [99].

- **Effets indésirables**

- Le métronidazole provoque un effet antabuse, la consommation d'alcool est donc à proscrire pendant le traitement et pendant 24 heures après la dernière prise. Il n'y a pas de données sur le risque de la prise d'alcool lors d'un traitement par métronidazole vaginal mais cette consommation n'est pas recommandée. Les autres effets indésirables sont principalement digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, goût métallique.

En cas d'intolérance au métronidazole par voie orale, on pourra l'utiliser par voie vaginale, mais pas en cas d'allergie, dans ce cas on utilisera la clindamycine par voie vaginale.

- La clindamycine peut provoquer des nausées, diarrhées, vomissements, rash cutané. La clindamycine intravaginale fragilise les préservatifs et les diaphragmes, ils ne devraient donc pas être utilisés au cours du traitement et jusqu'à 5 jours après l'arrêt de celui-ci. Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées sous traitement par clindamycine par voie orale et par voie vaginale.

En cas d'allaitement: Le métronidazole passe dans le lait et peut affecter son goût. De petites quantités de clindamycine passe également dans le lait. Il est donc plus prudent d'utiliser un traitement par voie vaginale dans le cas où la femme allaite.

- Le dépistage et le traitement des partenaires masculins ne sont pas recommandés. Il n'y a pas d'études sur l'intérêt du traitement en cas de partenaire féminin.
- **Suivi :** Si les symptômes disparaissent un nouveau test de dépistage n'est pas requis. Les femmes doivent cependant être averties que les récurrences ne sont pas rares, (environ 30% dans les 3 mois) en cas de réapparition des symptômes elles doivent à nouveau consulter.
- **Récidives:** Il y a peu d'études évaluant la meilleure approche thérapeutique en cas de VB récurrente. La plupart des auteurs conseillent un changement de molécule en cas de récurrence et plusieurs études ont cherché à proposer des traitements alternatifs. Certains auteurs ont montré une diminution de la fréquence des récurrences par la prise de métronidazole par voie vaginale 2 fois par semaine pendant 4 à 6 mois, après le traitement classique [104]. Un traitement par métronidazole par voie vaginale pendant les règles et les 3 jours suivants un rapport sexuel non protégé ou par métronidazole par voie vaginale après les règles

pendant 2 mois a été également proposé, et une étude [105], mais portant sur un seul cas, a montré qu'une dose unique de tinidazole permettait de prolonger la période sans VB comparée à un traitement par métronidazole. D'autres études cherchent à connaître le bénéfice des probiotiques et autres traitements restaurateurs de la flore vaginale surtout pour ces cas de VB récurrentes.

Les récurrences sont fréquentes, dans environ 30% des cas, en général dans les 3 mois, généralement après un rapport sexuel non protégé ou après les prochaines règles. Ce fort taux de récurrence reflète la connaissance imparfaite de la pathogenèse et l'échec à élucider la cause de ce syndrome. On ne sait pas si la récurrence de la VB est la conséquence de la persistance de l'infection qui serait mal traitée, une réinfection par voie sexuelle ou un déséquilibre de la flore vaginale provoquée par d'autres facteurs exogènes. Il est possible que des microorganismes persistent en dessous du seuil de détection des tests effectués après le traitement, ou que des agents pathogènes non encore identifiés persistent ; si c'est le cas, la VB pourrait réapparaître par la suite chez certaines femmes, et peut être que des facteurs immunologiques pourraient empêcher la récurrence chez les autres. Cependant la plupart des auteurs favorisent l'hypothèse selon laquelle la rechute serait due à la difficulté de rétablir une flore normale lactobacillaire, plutôt que cette persistance de microorganismes.

La présence d'*Atopobium vaginae* est un indicateur de risque de récurrence de la VB [31], et forme un biofilm avec *G.vaginalis* en cas de VB [27]. De plus, Swidsinski et al [106] ont montré qu'après un traitement de la VB par métronidazole par voie orale, la flore vaginale étant redevenue normale ou intermédiaire, le biofilm caractéristique de la VB était supprimé par le

métronidazole de façon temporaire uniquement, et qu'il se reformait à l'arrêt du traitement. Cette étude montre donc que malgré un traitement efficace de la VB, l'altération de l'écosystème vaginal persiste. Il est possible que la persistance de ce biofilm contribue à la récurrence de la VB et à l'efficacité mitigée du métronidazole. Les recherches d'un traitement plus efficace devraient donc apparemment s'orienter vers une thérapeutique capable d'éradiquer le biofilm de la vaginose bactérienne.

La résistance de certaines bactéries après le traitement pourrait également expliquer en partie les récurrences chez certaines femmes. En dépit de l'équivalence d'efficacité pour le métronidazole et la clindamycine par voie vaginale, ces 2 molécules n'entraînent pas le même taux de résistance parmi les bactéries présentes après traitement de la VB [107]. L'utilisation de la clindamycine par voie vaginale est associée à une résistance des bactéries anaérobies après traitement chez 80% des femmes, alors que les anaérobies ne semblent pas développer de résistances au métronidazole.

- **Grossesse :** La molécule la plus utilisée en cas de grossesse est le métronidazole. Seule la forme orale est utilisée chez la femme enceinte. Chez les femmes enceintes les recommandations sont
 - Traiter les femmes symptomatiques
 - Le traitement des femmes asymptomatiques ne paraît pas diminuer le risque de prématurité .Cependant, certains auteurs rapportent un bénéfice du traitement dans le cas de femmes à risque d'accouchement prématuré

2-7-2 Autres traitements

- Lactobacilles (Gynophilus®) (gélules vaginales) matin et soir pendant 7 jours ;
- Acide ascorbique (Prevegyn®) (comprimés vaginaux), le soir pendant 6 jours ;
- Acide lactique + glycogène (Geliofil®) (gel intravaginal), le soir pendant 7 jours ;
- Lactobacilles + Acide ascorbique (Bactigyn®) (gélules vaginales) le soir pendant 5 jours ;
- Lactobacilles (Florgynal®) sous forme de tampons à utiliser pendant les règles à la place des tampons habituels pendant au moins 2 cycles consécutifs. Il est conseillé de faire des cures régulières.

Chez les patientes carencées en œstrogènes (ménopausées ou non)

- Association de lactobacilles + estriol + progestérone (Florgynal®, Trophigil®) (gélules vaginales)

Un traitement oestrogénique local en plus 2 à 3 fois par semaine pendant 3 mois peut être prescrit :

- Estriol (Trophicreme® Gydrelle®) (crème vaginale), (Physiogyn®) (ovules ou crème vaginales) ;
- Promestriène (Colpotrophine) (capsules vaginales ou crème vaginale).

Le traitement antibiotique est indispensable mais pas toujours efficace et il ne suffit pas toujours à éviter les récurrences. Les traitements cherchant à restaurer une flore microbienne vaginale normale offrant une perspective intéressante, surtout dans la prévention des récurrences. Ces traitements peuvent donc être associés à l'antibiothérapie classique.

2-8 Conclusion

La VB est la première cause de pertes vaginales dans les pays industrialisés. Cependant en raison d'une grande proportion de cas asymptomatiques, la véritable prévalence de la VB dans la population générale est difficile à déterminer.

La VB est un syndrome polymicrobien due à une altération de la flore vaginale endogène. De nombreux microorganismes sont associés à ce déséquilibre de la flore vaginale mais le rôle exact de chacun de ces microorganismes n'est pas connu.

Sa pathogenèse reste incomprise principalement à cause de la complexité et de la variabilité de la flore microbienne vaginale.

Les facteurs qui conduisent d'une flore vaginale normale à une flore caractéristique de la VB ne sont pas bien définis. La perte des lactobacilles producteurs d' H_2O_2 paraît importante pour le développement de la VB, cependant les facteurs influençant cette diminution ne sont pas bien compris, de même qu'on ne sait pas si la disparition de ces lactobacilles précède ou est secondaire à l'augmentation des concentrations des bactéries associées à la VB.

L'origine de la VB pourrait être variable: endogène, le développement de la VB pourrait être dépendant des changements hormonaux et certaines femmes

pourraient physiologiquement avoir une flore vaginale pauvre en lactobacilles producteurs d' H_2O_2 , ou exogène, des associations ont été observées entre l'acquisition d'une VB et des facteurs comme les relations sexuelles, la pratique de douches vaginales, des facteurs de stress.

Pendant le développement de la VB et son maintien, des interactions semblent exister entre les différentes espèces bactériennes présentes, les facteurs microbiens pourraient agir en synergie pour perturber l'homéostasie de la flore vaginale. La réponse de l'hôte dans le vagin est variable selon les femmes, influencée par la capacité des microorganismes à réduire cette réponse et par des facteurs génétiques. La diminution des réponses immunes innée et adaptative chez certaines femmes serait responsable de l'échec du système immunitaire local à prévenir des infections par des IST et permettrait l'ascension des microorganismes vers l'appareil génital supérieur pouvant entraîner une endométrite, ou une infection du liquide amniotique en cas de grossesse. Cette altération des défenses immunitaires expliquerait en partie pourquoi certaines femmes développent des complications associées à la VB et d'autres pas.

Il est donc important de reconnaître que des variations microbiologiques, cliniques et biochimiques existent parmi les femmes ayant une VB, cette population de femmes n'est donc pas une population homogène et toutes les femmes n'ont donc pas forcément les mêmes risques de complications. Les études sont donc limitées par cette grande hétérogénéité parmi les femmes ayant une VB mais également par l'utilisation de différentes méthodes diagnostiques de la VB.

Au vue du taux d'efficacité des traitements qui n'excède pas 60 à 70%, du nombre important de récives et de l'importance des complications associées à

la VB notamment chez la femme enceinte et en terme d'acquisition du VIH, les études doivent se poursuivre pour approfondir les connaissances de la flore vaginale normale, de l'immunité locale du vagin et des interactions hôte pathogène afin que les groupes de femmes à haut risque de complications soient mieux pris en charge. De larges études épidémiologiques semblent également nécessaires pour déterminer la réelle prévalence de la VB dans la population générale, rechercher les différences relatives aux groupes ethniques et savoir si ces différences sont génétiques ou socialement déterminées, et pour déterminer exactement les facteurs comportementaux, hormonaux, environnementaux et/ ou les co-morbidités qui augmentent le risque de VB.

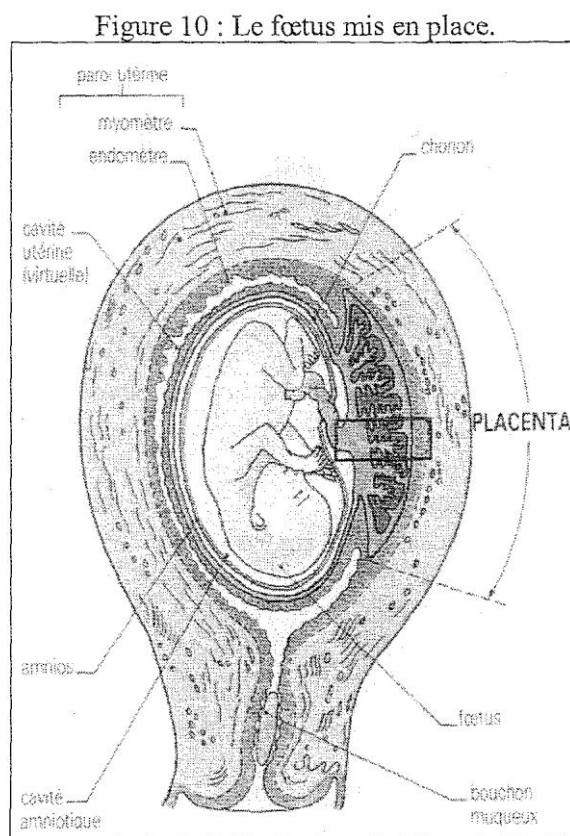
3 Infection du liquide amniotique

3-1 Mécanismes d'infection

Chez les femmes enceintes qui ne sont pas en travail et qui ont des membranes intactes, le liquide amniotique, les membranes foetales et la décidua sont normalement stériles. Les microorganismes peuvent atteindre la cavité amniotique par plusieurs voies [113]:

- par voie ascendante à partir du vagin et du col de l'utérus,
- par voie hématogène transplacentaire.
- par introduction accidentelle de microorganismes lors de procédures invasives (amniocentèse, prélèvement de villosités choriales, prélèvement de sang fœtal),
- par propagation rétrograde à partir de la cavité abdominale à travers les trompes de Fallope.

De nombreux arguments existent pour dire que la voie la plus fréquente d'infection de la cavité amniotique est la voie ascendante: une chorioamniotite histologique est plus fréquemment retrouvée au site de la rupture des membranes qu'au niveau du cordon ombilical ou qu'au niveau de la face foetale du placenta, l'infection materno-foetale est associée à une chorioamniotite histologique, les bactéries identifiées dans les cas d'infections congénitales sont similaires à celles présentes dans le vagin et en cas de grossesse gémellaire, une chorioamniotite histologique est plus fréquente chez le premier jumeau que chez le second [114, 115].



3-1-1 Contrôle de la stérilité par le col utérin

L'un des rôles du col utérin au cours de la grossesse est un rôle de protection contre l'infection ascendante

Cette protection est assurée par la fonction de fermeture mécanique du col de l'utérus et également par le rôle antibactérien du bouchon muqueux. Les situations qui entraînent des modifications au niveau du col utérin sont donc des situations à risque pour une infection ascendante.

Le col protège mécaniquement le pôle inférieur de l'œuf, l'endomètre et les membranes. La protection contre l'infection ascendante est assurée en partie par cet effet de sphincter. Le rôle de protection mécanique est altéré quand le col utérin est faible. Cette incompétence cervicale peut être d'origine congénitale ou traumatique (conation, dilatations cervicales répétées, manœuvres obstétricales). Quand le col s'ouvre par l'altération de sa qualité mécanique, le risque d'infection ascendante augmente nettement [116]. L'importance du col de l'utérus comme barrière aux infections ascendantes est également suggérée par l'augmentation de la fréquence de chorioamniotite en cas de dilatation prématurée du col avec ou sans cerclage. Le travail prolongé induisant une modification du col utérin est également lié à un risque d'infection intra amniotique, et le risque d'infection augmente en cas de col court [118]. L'infection ascendante du liquide amniotique est donc une complication fréquente chez les femmes enceintes pendant le travail et après une rupture des membranes. On admet facilement que les microorganismes présents au niveau vaginal passent aisément dans le liquide amniotique lorsqu'il y a eu rupture des membranes et que plus la durée de la rupture des membranes augmente plus le risque d'infection augmente. Les touchers vaginaux répétés, le cerclage, les

électrodes internes de monitoring sont également des facteurs favorisant l'infection ascendante.

- **Rôle antimicrobien du bouchon muqueux :**

Le mucus cervical, après la conception subit un changement, sous l'influence de la progestérone, qui modifie son apparence et ses propriétés physico-chimiques. Il devient épais, collant, opaque et gélatineux et forme un bouchon qui obstrue le canal endocervical. En se basant sur la similitude des microorganismes présents en cas de chorioamniotite avec ceux présents dans le vagin, on peut penser que ceux-ci atteignent le liquide amniotique et le fœtus à partir du vagin en traversant le col de l'utérus. Le bouchon muqueux, positionné entre le vagin riche en microorganismes et la cavité utérine normalement stérile, n'est pas seulement une barrière physique qui prévient des infections ascendantes par les microorganismes localisés dans le tractus génital, mais il contient également de nombreuses immunoglobulines de surface ainsi que des substances ayant une activité anti-microbienne.

La présence d'une vaginose bactérienne pourrait augmenter la possibilité d'infection ascendante via le col cervical, les membranes fœtales, le placenta et le liquide amniotique. Cette invasion ascendante sans qu'il y ait rupture des membranes serait possible lorsque de fortes concentrations de bactéries existent dans le vagin et le col cervical, comme cela se produit dans la vaginose bactérienne où les concentrations en bactéries dans le vagin sont 100 à 1000 fois supérieures par rapport aux femmes saines.

Nous avons vu que les bactéries présentes dans le vagin en cas de VB produisent des enzymes (mucinases, sialidases, protéases...) capables de dégrader les mucines. Une forte concentration en ces enzymes pourrait donc

altérer les mucines du bouchon muqueux et faciliter ainsi leur dégradation par des protéases. De plus ces enzymes seraient capables d'altérer la réponse immunitaire vaginale de l'hôte. Ces 2 mécanismes faciliteraient le passage des bactéries vaginales vers la cavité amniotique.

La pratique de douches vaginales est un facteur de risque pour l'acquisition d'une VB, mais ce serait également un mécanisme facilitant l'accès des microorganismes pathogènes à l'appareil génital supérieur, conduisant à une colonisation bactérienne chronique intra-utérine. Le liquide utilisé lors de ces douches vaginales ainsi que la pression, pourrait fournir un véhicule pour le transport des pathogènes vaginaux dans la cavité intra-utérine. Les femmes ayant une VB et pratiquant des douches vaginales auraient un risque augmenté d'infection intra-utérine comparé aux femmes ayant une VB mais ne pratiquant pas de douches vaginales. La pratique de douches vaginales avant ou pendant la grossesse chez des femmes qui ont une flore vaginale altérée faciliterait ainsi l'ascension des microorganismes dans l'appareil génital supérieur [118]

3-1-2 Moment de l'infection

La plupart des auteurs pensent que l'infection ascendante se produit durant le 2ème trimestre de la grossesse, mais le moment exact de l'ascension des microorganismes dans la cavité intra-utérine est en fait inconnu. L'infection intra-utérine peut rester asymptomatique pendant des semaines, et se manifester cliniquement bien plus tard après l'ascension des germes dans la cavité intra-utérine.

Des études montrent également que certaines femmes ont une colonisation asymptomatique de l'endomètre avant la grossesse et que l'infection ascendante pourrait donc se produire avant la conception.

3-1-3 Germes impliqué

Les cultures microbiologiques de liquide amniotique pratiquées chez les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré sont positives dans 10 à 15 % des cas où les membranes sont intactes et dans environ 35 % des cas lorsqu'intervient une rupture des membranes.

Les germes les plus communément isolés de la cavité amniotique des femmes en travail prématuré à membranes intactes sont *U urealyticum*, *Fusobacterium sp* et *M hominis*. D'autres microorganismes ont été identifiés dans le liquide amniotique:

Streptococcus agalactiae, *Peptostreptococcus sp*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus viridans*, *Bacteroides sp*. Occasionnellement on retrouve également *Lactobacillus sp*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Peptococcus sp*. Et plus rarement *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga sp*, *Stomatococcus sp* et *Clostridium sp*.

On isole plus d'une espèce bactérienne chez la moitié des femmes ayant une invasion microbienne intra-utérine. La taille de l'inoculum varie considérablement selon les femmes, et dans 71% des cas plus de 10⁵UFC/ml sont retrouvés. Le rôle de *C trachomatis* ainsi que le rôle des virus en tant que pathogènes intra-utérins ne sont pas clairement établis.

Les bactéries les plus fréquemment isolées de la cavité amniotique sont des bactéries de basse virulence, ce qui expliquerait probablement la chronicité de l'infection intra-utérine et l'absence fréquente de signes francs d'inflammation [113,114, 124].

Il existe une grande analogie entre les bactéries retrouvées dans le liquide amniotique et celles retrouvées dans la flore cervico-vaginale, spécialement chez les femmes ayant une vaginose bactérienne, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle les infections intra-utérines seraient majoritairement dues à une infection ascendante.

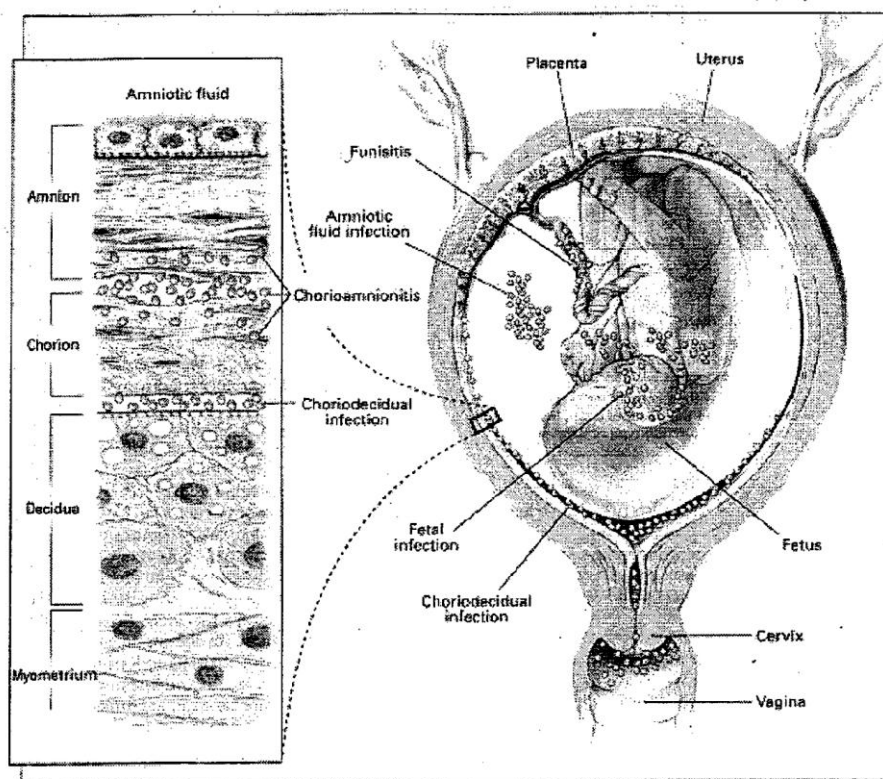
Chez des femmes en travail prématuré, les mêmes microorganismes sont isolés dans le liquide amniotique et dans le vagin pour 82% des femmes ayant une culture positive du liquide amniotique [125]. De plus, 72% des femmes ayant une culture positive du liquide amniotique ont des bactéries associées à la VB isolées du liquide amniotique, ce qui souligne l'importance de la VB dans la pathogenèse de l'infection du liquide amniotique.

3-2 Modifications provoquées

3-2-1 Modifications histologiques

3-2-1-1 Progression de l'infection ascendante

Figure 12 : Sites potentiels d'infection bactérienne dans l'utérus (133).



L'infection ascendante intra-utérine à membranes intactes comporte 4 étapes

- **Etape 1** : La première étape consiste en un changement de la flore microbienne vaginale/cervicale ou la présence de microorganismes pathogènes dans le col de l'utérus.

- **Etape 2** : Une fois que les microorganismes accèdent à la cavité intra-utérine, ils peuvent résider dans la déciduale et/ou dans l'espace chorio-déciduel.

Une réaction inflammatoire localisée entraîne une inflammation de la décidua. Les microorganismes peuvent également atteindre le chorion et l'amnios, la réaction inflammatoire à ce niveau entraîne une chorioamniotite avec une infiltration de neutrophiles d'origine maternelle.

- **Etape 3** : L'infection peut ensuite atteindre le cordon ombilical et/ou traverser l'amnios conduisant à une infection du liquide amniotique. L'inflammation du cordon ombilical se traduit par une infiltration de neutrophiles dans les vaisseaux du cordon et/ou dans la gelée de Wharton provoquant une vascularité et/ou une funiculite du cordon ombilical. L'inflammation du cordon ombilical reflète la réponse inflammatoire fœtale. Le liquide amniotique normal ne contient pas de cellules sanguines de la lignée blanche mais en cas d'infection les neutrophiles présents dans le liquide amniotique seraient également d'origine fœtale et reflèteraient donc également la réponse immunitaire fœtale contre l'infection,

- **Etape 4** : Une fois les microorganismes dans la cavité amniotique, les bactéries peuvent atteindre le fœtus par différentes portes d'entrée. L'aspiration du liquide amniotique infecté par le fœtus peut entraîner une pneumonie congénitale. Une otite, une conjonctivite et une funiculite du cordon ombilical peuvent être provoquées par diffusion directe des microorganismes à partir du liquide amniotique infecté. Des microorganismes peuvent également atteindre le système digestif du fœtus par déglutition du liquide amniotique infecté. A partir de ces sites peuvent survenir une bactériémie fœtale et une septicémie (131-133).

3-2-1-2 Chorioamniotite

Le diagnostique de chorioamniotite peut se faire selon plusieurs définitions:

- la chorioamniotite histologique se définit après l'accouchement par la présence de neutrophiles (marqueurs d'une inflammation) dans les membranes fœtales et/ou dans le cordon.

- la chorioamniotite bactériologique se définit par la présence de germes dans les membranes fœtales et/ou dans le liquide amniotique et/ou dans le cordon. Ces germes peuvent être mis en évidence avant ou après la naissance. Comme lors des cultures du liquide amniotique, les cultures placentaires permettent de trouver la même concordance bactériologique avec les germes du vagin.

- les critères de diagnostic d'une chorioamniotite clinique diffèrent selon les auteurs. Pour Yoon et al (137), le diagnostic repose sur une fièvre maternelle $> 37,8^{\circ}\text{C}$ et 2 ou plus des critères suivants : tension utérine, pertes vaginales malodorantes, hyperleucocytose maternelle (> 15000 cellules/mm³), tachycardie maternelle (> 100 battements par minute), tachycardie fœtale (> 160 battements par minute). Pour d'autres auteurs, 2 des signes cités suffisent. Aucun de ces signes pris séparément n'est spécifique ou sensible d'une inflammation placentaire.

3-2-1-3 Association entre chorioamniotite et infection cervico-vaginale

Nous avons vu que les infections vaginales pourraient constituer le point de départ des infections génitales hautes. Plusieurs études rapportent l'existence d'une association entre chorioamniotite et modifications de la flore vaginale

dont la VB : Sherman et al (139) rapportent une association entre des cultures anormales des sécrétions vaginales et la présence d'une chorioamniotite histologique. Dans 27% des cas seulement où des cultures anormales des sécrétions vaginales sont retrouvées, les mêmes bactéries sont présentes dans les membranes fœtales, ce qui laisse à penser que la présence de germes anormaux au niveau vaginal n'est pas suffisant pour entraîner une chorioamniotite bactériologique. Cependant, dans 88% des cas de chorioamniotite bactériologique, les bactéries isolées dans les membranes fœtales sont les mêmes que celles présentes dans le vagin, ce qui supporte l'hypothèse selon laquelle la chorioamniotite est associée à un changement de la flore vaginale et qu'elle est la conséquence d'une infection ascendante. Cette étude rapporte également une association entre VB et chorioamniotite ou histologique ou bactériologique.

- La chorioamniotite serait donc l'expression de la colonisation ascendante des membranes fœtales par des germes de la flore vaginale et de la réaction inflammatoire induite par cette colonisation.

3-2-1-4 Implication du fœtus lors de l'infection intra-utérine

L'infiltration des vaisseaux du cordon ombilical par des cellules inflammatoires est considérée comme étant la réponse inflammatoire du fœtus alors que l'inflammation du chorion et/ou de l'amnios reflète la réponse inflammatoire maternelle.

Une funiculite du cordon ombilical est plus fréquente chez les nouveau-nés après une rupture prématurée des membranes avant terme, et chez ceux présentant des cultures positives du liquide amniotique, une chorioamniotite clinique et une chorioamniotite histologique. De plus les nouveau-nés présentant

des signes de funiculite ont des taux plus élevés de septicémie néonatale et sont nés à un âge gestationnel plus bas que ceux ne présentant pas de funiculite. Une funiculite est plus fréquente en cas de chorioamniotite histologique et l'inflammation du cordon ombilical est très rare en absence de chorioamniotite histologique. Les concentrations en IL6 dans le sang du cordon sont significativement plus élevées en cas de funiculite, ce qui suggère que cette lésion est associée à la réponse inflammatoire fœtale. La présence d'une funiculite pourrait être d'origine non infectieuse, mais la plupart des auteurs pensent que dans la majorité des cas elle est associée à un processus infectieux [115]

3-2-2 Modifications bactériologique.

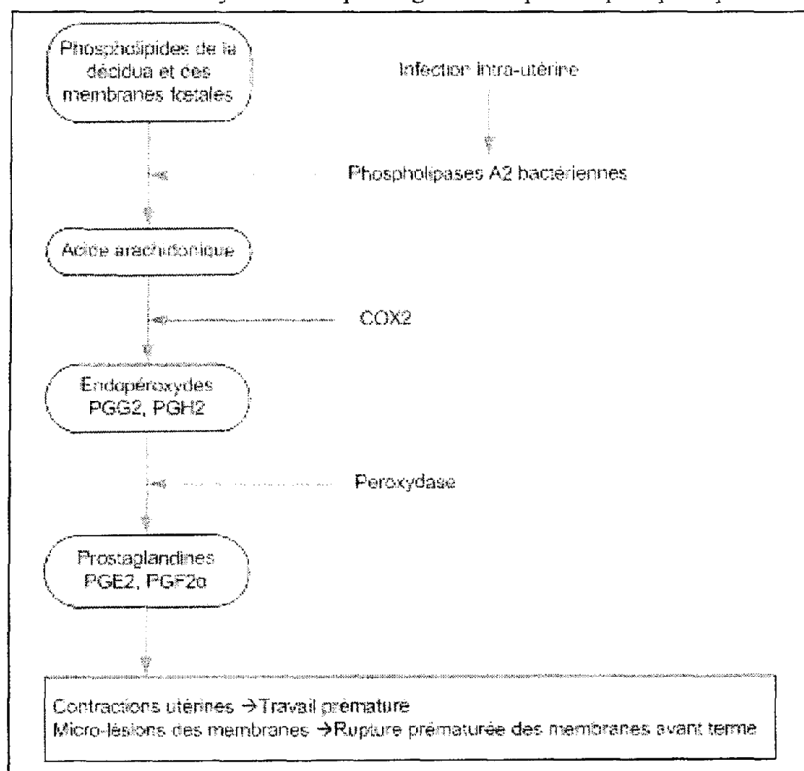
La présence d'une VB pendant la grossesse est donc associée à la présence de germes dans les membranes fœtales et le liquide amniotique. La présence de ces microorganismes, par leur production enzymatique, peut avoir des effets néfastes sur la grossesse tels qu'une rupture prématurée des membranes avant terme, une menace d'accouchement prématuré, un accouchement prématuré.

- **Phospholipases bactériennes**

Nous avons vu que certaines bactéries dont celles associées à la VB produisent de la phospholipase A2 : *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium sp*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus A et B*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pneumococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* (21, 102). Il faut noter cependant qu'une autre étude (114) n'a pas pu mettre en évidence une activité phospholipase A2 pour des souches de *M .hominis*.

Lorsque ces germes sont présents dans la cavité intra-utérine, cette production de phospholipase A2 est responsable de la production de l'acide arachidonique, précurseur de la synthèse des prostaglandines à partir des phospholipides des membranes des cellules de la décidua et des membranes fœtales. Cette libération de prostaglandines (PGE2 et PGF2E) entraîne la survenue de contractions utérines ainsi que des micro-ruptures des membranes en diminuant la synthèse de collagène dans les membranes (Figure 13). Les phospholipases bactériennes seraient ainsi impliquées dans les mécanismes pouvant conduire à un travail prématuré, une rupture prématurée des membranes avant terme et à un accouchement prématuré en cas d'infection intra-utérine [103].

Figure 13 : Mécanismes de synthèse de prostaglandines par les phospholipases bactériennes.



- **Enzymes mucolytiques**

Les bactéries associées à la VB produisent également des enzymes mucolytiques (mucinases, sialidases) qui permettraient l'ascension des bactéries dans la cavité utérine en dégradant le bouchon muqueux et en diminuant la réponse immunitaire de l'hôte au niveau vaginal. Ces enzymes, secrétées dans la cavité amniotique, détruisent le tissu mucosal, permettent l'adhérence des microorganismes à la décidua et aux membranes fœtales et facilitent ainsi leur maintien et leur multiplication intra-utérine. Ces enzymes fragilisent également les matrices extracellulaires et joueraient donc un rôle dans la rupture prématurée des membranes avant terme.

- **Protéases**

Plusieurs microorganismes fréquemment présents dans le vagin comme des streptocoques du groupe B, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis* et les bactéries associées à la VB secrètent également des protéases (IgAse, collagénase, élastase) qui peuvent dégrader le collagène et ainsi affaiblir les membranes fœtales et la décidua.

Certaines espèces bactériennes, comme les espèces de Bactéroïdes, fortes productrices de protéases, pourraient produire une quantité de protéases suffisante dans le col de l'utérus, à proximité des membranes pour affaiblir les membranes fœtales et entraîner une rupture prématurée des membranes et l'invasion intra-utérine par d'autres microorganismes vaginaux [115,116]

Les bactéries associées à la VB pourraient donc être les précurseurs d'une rupture prématurée des membranes avant terme, d'un travail prématuré et d'un accouchement prématuré, soit par production de quantités importantes

d'enzymes au niveau vaginal et au niveau du col de l'utérus ou par une production de ces mêmes enzymes dans la cavité intra-utérine dans le cas où les bactéries y accèdent. Cependant, ces mécanismes paraissent moins importants que les mécanismes engendrés par la réponse de l'hôte intra-utérine qui elle-même peut entraîner les mêmes conséquences sur la grossesse.

3-2-3 Réponse de l'hôte

Au cours des dernières années, il a été découvert que les microorganismes interagissent avec une famille de toll-like récepteurs (TLRs), qui appartiennent à l'immunité innée, et déclenchent l'activation intracellulaire du facteur nucléaire kappa B (NFKB), et diverses kinases, conduisant à la production et la libération de cytokines et de peptides anti-microbiens. L'infection a donc pour conséquence non seulement les effets néfastes dus à l'invasion microbienne elle-même (production d'enzymes bactériennes pouvant entraîner une lésion des tissus) mais aussi la réponse de l'hôte qui se traduit par une production de médiateurs de l'inflammation produits pour lutter contre l'infection mais pouvant eux-mêmes avoir des effets négatifs sur la grossesse l'apparition d'un travail prématuré, une rupture prématurée des membranes et/ou un accouchement prématuré. L'infection est souvent subclinique, sans signes d'infection avant l'apparition du travail prématuré ou la rupture prématurée des membranes.

De nombreux médiateurs de l'inflammation sont mis en cause lors d'une infection du liquide amniotique, les mécanismes conduisant à leur production et les conséquences liées à leur présence sont encore sujets à de nombreuses études.

3-2-3-1 Antimicrobiens naturels :

- **défensines**

En plus de leurs propriétés anti-microbiennes, les défensines ont d'autres propriétés dont une activité chimiotactique, permettant le recrutement d'autres cellules (lymphocytes T, cellules dendritiques, monocytes) dans le tissu utérin on peut noter également que les défensines étant cytotoxiques, leur synthèse et leur sécrétion en hautes concentrations pourraient potentiellement endommager les membranes fœtales et jouer un rôle dans la rupture des membranes [103]

- **SLPI et élafine**

Les protéines SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) et élafine font partie des protéines WAP (whey acidic protein). Leurs localisations et leur activité anti-microbienne suggèrent qu'elles jouent un rôle dans la défense immunitaire innée contre l'infection intra-utérine. De plus ces 2 protéines possèdent une activité anti-protéase contre les sérines protéase comme l'élastase des neutrophiles elle-même impliquée dans la dégradation des membranes fœtales. Par cette propriété, l'élafine et la SLPI sont impliquées dans le contrôle de la réponse inflammatoire pendant la grossesse et le travail et dans le maintien de l'intégrité des membranes fœtales. On constate une diminution des concentrations en SLP1 et en élafine lors des RPM avant terme et une diminution des concentrations de SLPI en cas de RPM à terme. Cette diminution de leurs concentrations entraîne une diminution de leur activité anti-protéase conduisant à la fragilisation des membranes mais également à une diminution de leur activité antimicrobienne ce qui augmente la probabilité d'infection utérine. La SLP1 et l'élafine moduleraient également la réponse immunitaire adaptative [99,100].

- **Lactoferrine**

La lactoferrine est une glycoprotéine qui a des propriétés antimicrobiennes. Elle est détectée pendant la grossesse dans le liquide amniotique, les sécrétions cervicales et le vernix caseosa. Elle est produite par l'amnion, le chorion et la décidua. Elle est également contenue dans les granules des neutrophiles et pourrait donc être sécrétée pendant l'activation de ceux-ci au cours d'une infection. La lactoferrine n'est pas détectable dans le liquide amniotique en début de grossesse mais elle est détectée dans tous les échantillons de liquide amniotique à terme. De plus sa concentration augmente avec l'âge gestationnel [101].

3-2-3-2 cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle central dans la pathologie des accouchements prématurés de façon certaine en cas d'infection amniotique. Ces médiateurs de l'inflammation sont les interleukines : IL1, IL6, IL8 le TNF (tumor necrosis factor) et de nombreuses autres cytokines et chémokines. Ils sont produits par les macrophages et l'endomètre en réponse aux bactéries, ainsi que par les tissus fœtaux et le placenta qui sont des sources de cytokines inflammatoires dans les grossesses normales.

Ces cytokines stimulent la production de prostaglandines qui sont les initiateurs principaux du travail en étant responsable des contractions utérines et de la maturation du col utérin.

- Les cytokines pro-inflammatoires sont donc des facteurs importants dans la réponse de l'hôte à l'infection intra-utérine. Leur activation entraîne une

cascade inflammatoire qui peut dans certains cas conduire à un accouchement prématuré, une RPM ou une MAP [111,112 ,113].

3-3 Conséquences

3-3-1 Conséquences sur la grossesse

3-3-1-1 Menace d'accouchement prématuré

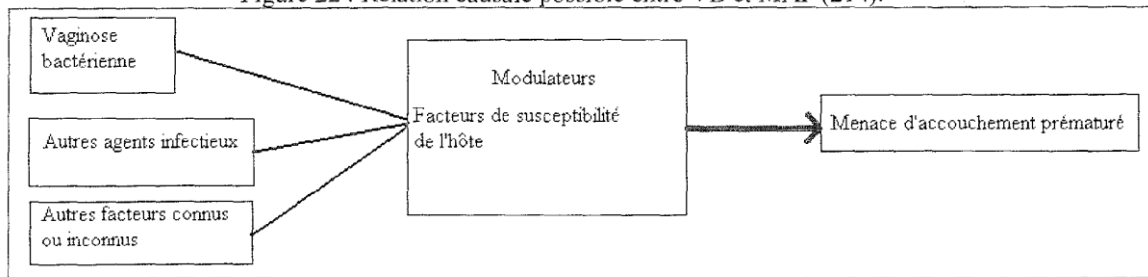
La menace d'accouchement prématuré (MAP) est une complication de la grossesse définie par un risque d'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée. Le terme normal d'une grossesse étant de 41 semaines après les dernières règles [198].

On parle de menace d'accouchement prématuré lorsqu'il y a association des contractions utérines fréquentes et régulières (au moins 3 en 30 minutes), de modifications cervicales significatives, (col court ou orifice interne perméable) [199].

On affirme la MAP par une échographie du col, le toucher vaginal, la pose d'un tocographe externe pour l'enregistrement des contractions utérines.

Les études semblent donc suggérer une association entre VB et MAP. Le fait que toutes les femmes ayant une VB ne développent pas une MAP montre que la VB n'est pas un facteur causal suffisant. De plus, une MAP peut apparaître chez des femmes qui n'ont pas de VB, ce qui suggère que la VB n'est pas nécessairement l'unique facteur étiologique de la MAP. La capacité de la VB à induire une MAP semble modulée par d'autres facteurs. Ces facteurs sont probablement endogènes et sont probablement liés aux différences dans les facteurs impliqués dans la réponse de l'hôte à l'infection.

Figure 22 : Relation causale possible entre VB et MAP (214).



L'invasion microbienne de la cavité amniotique conduit à la production de cytokines, qui en activant les enzymes responsables de la synthèse de PG et en inhibant les enzymes responsables de leur dégradation, entraînent une augmentation de la production de PG. Les phosphohpases bactériennes, en dégradant les phospholipides membranaires, peuvent également être à l'origine de la production de PG. Enfin les cytokines pourraient entraîner l'activation de la production de CRH et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus conduisant également à la production de PG et à la diminution du niveau de progestérone.

3-3-1-2 Rupture prématurée des membranes

La rupture des membranes (RPM) à terme fait partie du processus normal de l'accouchement et intervient après l'apparition des contractions utérines. Elle est attribuée au stress physique associé au travail et également à des processus biochimiques touchant les membranes fœtales perturbation du collagène de la matrice extracellulaire et mort cellulaire programmée des cellules.

La rupture prématurée des membranes se définit, comme la rupture de l'amnios et du chorion se produisant avant le début du travail. La période de latence, délai entre rupture et début du travail, retenue pour définir la RPM, est extrêmement variable. Certains auteurs considèrent comme prématurée toute

rupture survenant avant le début des contractions, alors que pour d'autres, le diagnostic nécessite une phase de latence supérieure à 1, 12 ou 24 heures avec une tendance à un consensus de 12 heures. Ces différences de définition expliquent les variations dans les fréquences rapportées. La plupart se situent entre 1 18% des grossesses, 6% pour un délai supérieur ou égal à 12 heures et jusqu'à 31% si aucun délai n'est pris en compte.

La RPM à terme est observée dans environ 8% des naissances alors que la RPM avant terme (< 37 semaines d'aménorrhée) concerne 0,5 à 7,2% des naissances.

La RPM avant terme concerne 30 à 40% des accouchements prématurés et est une des causes de la prématurité. La majorité des femmes ayant une RPM avant terme débutent un travail spontané dans les jours qui suivent mais une petite proportion de femmes n'accouche pas avant des semaines voire des mois.

- La RPM avant terme a été considérée comme étant due à l'action directe des bactéries sur les membranes fœtales, actuellement il est clair que dans la majorité des cas la présence de bactéries est associée à la RPM avant terme mais ne joue pas un aussi grand rôle causal que ce qu'on supposait au départ.

A l'heure actuelle, on pense que l'infection pourrait être l'initiateur de la RPM avant terme et que la réponse de l'hôte en est le réel agent causal. L'hypothèse régnante est que la RPM avant tenue est un mécanisme endogène auto toxique dans lequel la réponse inflammatoire de l'hôte active des cytokines, des métallo protéases de la matrice et la voie de l'apoptose, conduisant à une dégradation de la matrice extracellulaire et prédisposant à une rupture des membranes fœtales [113,114].

3-3-1 -3 Accouchement prématuré

L'accouchement prématuré se définit comme un accouchement avant les 37 semaines d'aménorrhée. Le taux d'accouchement prématuré est de 12-13% aux Etats-Unis et de 5-9% en Europe et dans les autres pays développés. On parle de très grande prématurité quand la naissance survient avant 28 semaines (5% des naissances prématurées), et de grande prématurité quand elle survient entre la 28^{em} et la 31^{eme} semaine (15% des naissances prématurées). Ces accouchements prématurés peuvent être précédés d'une MAP (40 à 45% des cas), d'une rupture prématurée des membranes avant terme (25-30% des cas) ou être dus à une naissance induite (30 à 35% des cas) du fait d'une pathologie fœtale, maternelle ou obstétricale.

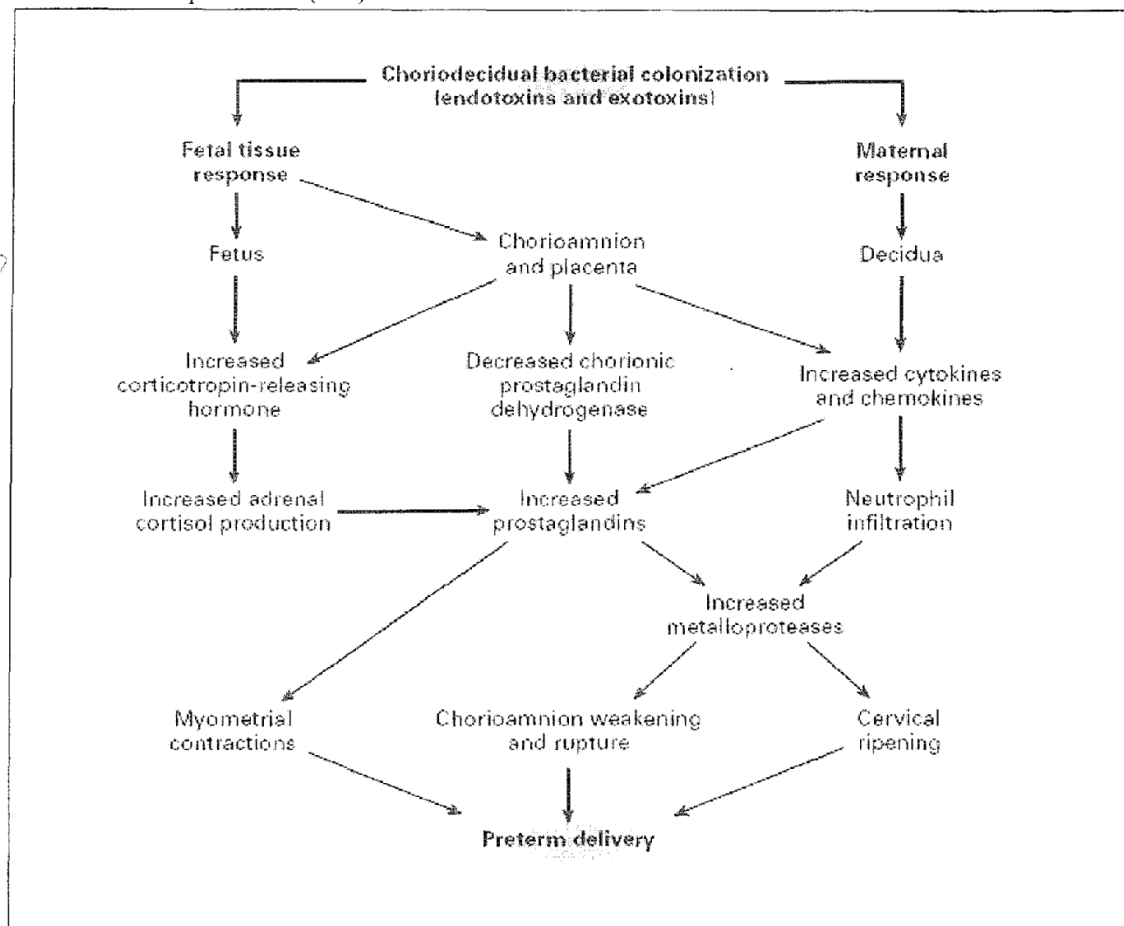
- **Principaux mécanismes avancés de l'accouchement prématuré causé par une infection intra-utérine (Figure 29)**

L'invasion bactérienne de l'espace chorio-décidua active la décidua et les membranes fœtales à produire de nombreuses cytokines dont $TNF\alpha$, IL1, IL6, IL8. Les cytokines et les endotoxines stimulent la synthèse et la sécrétion de PG et initient également la chimiotaxie, l'infiltration et l'activation des neutrophiles qui sécrètent des métalloprotéases (MMP). Les PG stimulent les contractions utérines alors que les protéases bactériennes et les métalloprotéases attaquent les membranes entraînant leur rupture. Les métalloprotéases remodelent également le collagène du col de l'utérus et le ramollisse.

D'autres mécanismes pourraient également jouer un rôle dans l'accouchement prématuré induit par une infection intra-utérine. L'infection du

chorion et de l'amnios diminue l'activité des PG déshydrogénases ce qui entraîne l'augmentation des quantités de PG et cette infection conduit également à la production de cytokines et de chémokines. Le fœtus lui-même pourrait jouer un rôle chez le fœtus infecté, il y a une augmentation de la production de CRH par l'hypothalamus fœtal et par le placenta. La CRH entraîne une augmentation de la concentration en cortisol qui à son tour entraîne une augmentation de la production de PG [111,112].

Figure 29 : Trajets potentiels conduisant de la colonisation bactérienne de la membrane choriociduale à l'accouchement prématuré (133).



3-2-2 Conséquences sur le fœtus

La principale conséquence d'une infection du liquide amniotique pour le fœtus est donc la prématurité dont les conséquences peuvent être importantes. La naissance prématurée est responsable de 70% à 75% de la mortalité périnatale. Celle-ci est estimée à 41 pour 1 000 naissances vivantes chez les enfants prématurés de 24-36 SA. Elle est de 100 % ou presque avant 24 SA. Elle se situe entre 500 et 800 pour 1 000 à 24 SA, à 150 pour 1 000 pour les enfants nés avant 33 SA, 12 pour 1 000 entre 33-36 SA et moins de 1 pour 1 000 à 36 SA [109].

La morbidité néonatale est également élevée chez les enfants prématurés, les naissances prématurées sont responsables de plus de la moitié de la morbidité à long terme [113]. Des données épidémiologiques et divers résultats expérimentaux et cliniques attribuent à l'infection et à la réaction inflammatoire associée, une place importante dans la physiopathologie de plusieurs complications neurologiques et respiratoires de la grande prématurité.

3-3-2-1 Réponse inflammatoire fœtale

L'inflammation systémique fœtale est souvent attribuée à une infection intra-amniotique. Les microorganismes ou les médiateurs de l'inflammation présents dans le liquide amniotique peuvent atteindre le fœtus par des points d'entrée variés comme l'appareil respiratoire (le fœtus aspire le liquide amniotique), la peau, l'appareil gastro-intestinal (le fœtus déglutit le liquide amniotique), les oreilles... Les composants microbiens comme les endotoxines ou les microorganismes peuvent conduire à une réponse inflammatoire locale au site d'entrée (pneumonie, septicémie), ce qui peut progresser en réponse

systémique inflammatoire fœtale, ou le fœtus reçoit les médiateurs inflammatoires contenu dans le liquide amniotique ou dans le chorion.

- **Inflammation du cordon ombilical**

L'inflammation du cordon ombilical est la marque histologique de ce syndrome de réponse inflammatoire fœtale. Cette inflammation du cordon ombilical apparaît plus fréquemment chez les femmes avec une RPM, une MAP, des cultures positives du liquide amniotique, une chorioamniotite clinique et une inflammation histologique de l'amnio-chorions. De plus les nouveau-nés ayant une inflammation du cordon ont un âge gestationnel plus bas à la naissance et un taux plus élevé d'infection à la naissance, L'inflammation du cordon est très rare en absence de l'inflammation des membranes. La médiane des concentrations d'IL6 dans le cordon est significativement plus élevée parmi les nouveaux nés ayant une inflammation du cordon que parmi les nouveaux nés ne présentant pas d'inflammation du cordon, ce qui suggère que cette lésion est associée avec le syndrome de réponse inflammatoire fœtal [115,116].

Une autre étude [107] fait apparaître que la mortalité et la morbidité néonatale sont significativement plus élevées lorsqu'il y a une réponse inflammatoire maternelle et fœtale (inflammation des membranes et des vaisseaux du cordon ombilical) que quand il y a uniquement une réponse inflammatoire maternelle (inflammation des membranes uniquement).

La conséquence directe de cette réponse inflammatoire fœtale est la sécrétion de collagénases. Les neutrophiles du liquide amniotique sont considérés être d'origine fœtale, les produits de sécrétion des neutrophiles devraient donc refléter une réponse fœtale inflammatoire. La MMP-8 est stockée dans les granules des neutrophiles et est relarguée pendant l'inflammation. Il y a

une forte association entre l'augmentation des concentrations de MMP-8 dans le liquide amniotique et l'inflammation du cordon ombilical. Le développement d'une inflammation du cordon chez les femmes ayant une chorioamniotite histologique est associé à une médiane 9 fois plus élevée des concentrations de MMP-8 dans le liquide amniotique [199]. Ces observations suggèrent que la réponse inflammatoire fœtale mesurée par la présence d'une inflammation du cordon joue un rôle majeur en augmentant les concentrations de MMP-8 dans le liquide amniotique. Cette enzyme est responsable de la dégradation de la matrice extracellulaire, ce qui entraîne une fragilisation voire une rupture des membranes.

- **Réponse inflammatoire fœtale et morbidité néonatale**

De nombreuses études ont montré que des concentrations élevées en cytokines dans le plasma fœtal ou néonatal sont associées avec un risque accru de morbidité néonatale [111,114]. En particulier avec la morbidité sur le système nerveux central : leuco-malacie péri-ventriculaire et infirmité motrice d'origine cérébrale. Mais on peut également noter le rôle de l'infection ou de la réponse inflammatoire maternelle et fœtale dans les infections néonatales, les syndromes de détresse respiratoire, les dysplasies broncho-pulmonaire, l'entérocolite nécrosante, les hémorragies intra ventriculaires.

Les conséquences de la naissance prématurée associée à l'inflammation semblent donc être multiples. Au-delà des risques connus de la grande prématurité il paraît évident que l'exposition fœtale à l'inflammation peut avoir des conséquences encore plus graves à court et à long terme: l'inflammation systémique qui peut accompagner l'infection pourrait avoir une action autonome

et jouer un rôle morbide surajouté à celui de la prématurité dans la survenue de complications néonatales.

3-3-2-2 Conséquence au niveau cérébral : la leucomalacie périventriculaire

À moyen terme, les enfants prématurés peuvent développer des déficiences, notamment motrices. Elles sont secondaires à des lésions cérébrales constituées avant la naissance ou en période néonatale. Plus de la moitié de ces paralysies cérébrales touchent des enfants nés avant terme. Leur prévalence se situe entre 85 et 95 pour 1 000 naissances vivantes avant 28 SA, 50 et 60 pour 1 000 entre 28 et 31 SA, 3 et 6 pour 1 000 entre 32 et 36 SA et à 1 pour 1000 à terme [118].

Les lésions cérébrales rencontrées chez le prématuré comportent les hémorragies intraventriculaires de grade 1 à 4 et la leucomalacie périventriculaire. L'incidence des formes graves d'hémorragie intraventriculaire (stade III et IV) a fortement diminué grâce à une meilleure prise en charge anté et post-natale (instauration de la corticothérapie anténatale). Par conséquent, la leucomalacie périventriculaire est devenue aujourd'hui le principal facteur étiologique de l'infirmité motrice cérébrale liée à la grande prématurité [118]. Sa fréquence est variable selon les études: jusqu'à 30 % dans les séries autopsiques de prématurés, comprise entre 4 et 15 % chez les enfants vivants, nés avant 33 semaines, exceptionnelle chez les enfants nés à terme, [115] et chez 7 à 26 % des enfants nés avec un poids de naissance <1500g [190].

C'est dans les cas d'accouchements prématurés associés à une infection que les risques sont les plus élevés pour les leucomalacies périventriculaires néonatales avec séquelles neurologiques.

- **Leucomalacie périventriculaire (LPV)**

La leuco malacie péri ventriculaire est définie par des lésions de nécrose et/ou de gliose plus ou moins diffuses de la substance blanche, au niveau de l'anneau péri-ventriculaire cérébral survenant durant la vie prénatale ou néonatale, entre la 20 et la 34 semaine d'aménorrhée, exceptionnellement même jusqu'au terme.

Une atteinte des axones a déjà été décrite depuis plusieurs années. Une perturbation de la dendritogenèse, des mécanismes de stabilisation du nombre des neurones et des synapses ainsi que de la mise en place des autres types cérébraux encore en phase de prolifération et de différenciation (astrocytes et oligodendrocytes) est très probable [115].

Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique, par une lyse cellulaire (résultat conjoint d'un processus de nécrose, de coagulation et de phénomènes apoptotiques) de la substance blanche périventriculaire non encore myélinisée à ce stade du développement. L'évolution de ces lésions se fait soit vers une cicatrisation gliale (prolifération astrocytaire), soit à une détersion complète donnant lieu à des kystes (dans ce cas on parle de leucomalacie périventriculaire cavitaire), les deux aspects étant souvent associés. Ce sont principalement les fibres motrices et les fibres d'association qui sont touchées, ce qui explique la dominance de l'atteinte motrice observée chez les survivants [116].

Les facteurs de risque associés à la LPV sont : la prématurité. L'asphyxie, la détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, la septicémie, ainsi que des facteurs prénatals comme la rupture prématurée des membranes, la menace d'accouchement prématuré et la chorioamniotite.

- La réponse inflammatoire médiée par les cytokines semble reliée à la perturbation du développement neuronal, cela pourrait expliquer pourquoi il y a une forte incidence d'infirmité motrice cérébrale chez les nouveaux nés de femmes ayant une infection et prouverait un lien indirect entre VB et infirmité motrice cérébrale.

3-3-2-3 Conséquence au niveau pulmonaire : la dysplasie bronchopulmonaire

- **La maladie pulmonaire chronique du prématuré (dysplasie bronchopulmonaire)**

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), a été décrite initialement (en 1967) comme une atteinte pulmonaire conséquence de l'oxygénothérapie et de la ventilation mécanique. En effet beaucoup de prématurés naissant avec un syndrome de détresse respiratoire, (maladie des membranes hyalines) cela nécessite une ventilation artificielle oxygénothérapie, qui elles-mêmes peuvent engendrer des lésions pulmonaires. Une inflammation pulmonaire chronique s'installe, entraînant une dysplasie broncho-pulmonaire. La pathologie pulmonaire était alors caractérisée par une bronchographie étendue, une fibrose importante, une hyperplasie des fibres musculaires lisses, et la présence de zones emphysémateuses ou atelectasiques. Les progrès apportés au traitement des prématurés (surfactant exogène, corticoïdes anténataux, amélioration des méthodes de ventilation) rendent désormais cette pathologie très rare chez les enfants dont le poids de naissance est supérieur à 1000g.

Le diagnostic est clinique: la maladie pulmonaire chronique du prématuré se définit généralement comme une dépendance à l'oxygène à 36 semaines d'âge post-menstruel ou 28 jours d'âge postnatal.

L'incidence de la DBP se situe autour de 35 % pour les nouveau-nés dont le poids de naissance est compris entre 750 et 1000g et atteint 51% chez ceux de poids de naissance compris entre 500 et 750 g [136]. Sa fréquence est proportionnelle à la prématurité, le risque est élevé jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée, donc élevée dans les cas de très grande et de grande prématurité.

- **Conséquences de la DBP**

La DBP est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les prématurés.

La mortalité d'origine respiratoire représente la moitié de la mortalité chez ces enfants.

- **Conséquences respiratoires**

Les séquelles des lésions ont trois conséquences principales sur l'avenir respiratoire : à court ou moyen terme, une oxygène-dépendance prolongée pouvant conduire suivant les circonstances à une prolongation de l'hospitalisation ou à une sortie sous oxygène: un risque accru de symptomatologie respiratoire à moyen ou long terme dont la sévérité est corrélée à la gravité initiale de la maladie; une augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections respiratoires d'origine virale nécessitant des hospitalisations répétées dans la petite enfance. Au fur et à mesure que l'enfant grandit, les lésions ont tendance à s'estomper dans environ 60% des cas, après la guérison on constate néanmoins une légère perturbation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Cependant il existe des cas pour lesquels l'évolution n'est pas bonne et pour lesquels l'atteinte fonctionnelle pulmonaire peut persister jusqu'à l'âge adulte mais de façon générale, ces anomalies sont peu

importantes. Néanmoins, on ne connaît pas avec exactitude l'évolution à long terme.

- **Conséquences cardiovasculaires**

L'insuffisance respiratoire peut entraîner une hypertension artérielle pulmonaire souvent associée à un cœur pulmonaire chronique (défaillance cardiaque droite).

Cette hypertension artérielle pulmonaire est la conséquence de l'hypoxie chronique, mais aussi des anomalies du développement vasculaire pulmonaire. Cette pression artérielle pulmonaire plus élevée tend à diminuer dans la première année de vie. D'autres complications cardiovasculaires sont possibles, en particulier l'hypertension artérielle.

- **Conséquences sur la croissance**

La croissance de ces enfants est fréquemment altérée pendant l'hospitalisation pour des raisons multiples, et aboutit à tenue à un retard de croissance extra-utérin. Ce problème se poursuit souvent après l'hospitalisation en associant des troubles gastro-intestinaux (régurgitations, vomissements, reflux gastro-œsophagien, œsophagite, fausses routes), insuffisance des apports par mauvaise prise alimentaire (problèmes de succion et fatigue pendant la prise alimentaire) avec parfois une véritable anorexie du nourrisson, augmentation des besoins énergétiques liés à l'état respiratoire, altération du sommeil avec ses conséquences sur l'hormone de croissance.

- **Conséquences neurologiques**

Les complications neurologiques sont peu spécifiques et en grande partie celles de la grande prématurité plusieurs études tendent cependant à mettre en évidence un risque neurologique plus important chez l'enfant dysplasique [114]

- **Mécanismes par lesquels l'inflammation peut entraîner une DBP**

L'inflammation et l'infection anténatale jouent donc un rôle important dans la pathogenèse de la DBP. Les mécanismes précis par lesquels la chorioamniotite et l'inflammation pulmonaire fœtale en résultant conduisent au développement d'une DBP restent à clarifier. Cependant, des interactions complexes entre les cytokines, leurs récepteurs, leurs inhibiteurs et les autres médiateurs de l'inflammation apparaissent prédisposer à la destruction du tissu pulmonaire et à la fibrose pulmonaire.

Les cytokines pro-inflammatoires et autres agents bioactifs présents dans le liquide amniotique peuvent être aspirés pendant la respiration fœtale ou provenir du chorioamnios inflammé et/ou infecté et conduire à une inflammation des poumons entraînant une plus grande susceptibilité de ceux-ci à être altérés par d'autres agressions (barotraumatisme, toxicité de l'oxygène, infections nosocomiales) et ainsi augmenter le risque de DBP. Des endotoxines ou des microorganismes peuvent également atteindre le fœtus, celui-ci peut alors également produire des médiateurs de l'inflammation.

- La dysplasie bronchopulmonaire apparaît avant tout comme étant la conséquence de la grande et de la très grande prématurité. La pathogenèse de la DBP semble multifactorielle, mais les infections anténatales apparaissent avoir un rôle spécifique dans le déclenchement de la réponse inflammatoire dans les poumons fœtaux.

3-4 Intérêt du traitement chez la femme enceinte

Bien que les mécanismes impliqués ne soient pas complètement compris, la VB paraît donc associée à un risque augmenté d'accouchement prématuré, de MAP et de RPM avant terme. Plus que le traitement de la VB elle-même, l'intérêt de traiter la VB au cours de la grossesse est donc la diminution des accouchements prématurés.

- **Choix de l'antibiotique**

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le choix de l'antibiotique pour le traitement de la VB au cours de la grossesse, la meilleure voie d'administration, le meilleur moment pour instaurer le traitement. La clindamycine et le métronidazole sont les antibiotiques les plus utilisés et sont tous deux efficaces pour le traitement de la VB.

Le métronidazole a un spectre d'activité plus étroit, bien qu'il soit actif contre les anaérobies, cette molécule est inactive contre la plupart des aérobies et inactif sur *Mobiluncus*, *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*. Le métronidazole n'altère pas les lactobacilles vaginaux

La clindamycine a un large spectre d'activité antimicrobienne et est active contre la majorité des anaérobies ainsi que sur les streptocoques, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea*. La clindamycine est également active sur *Mobiluncus* et les Mycoplasmes (variable pour *Ureaplasma urealyticum*) contrairement au métronidazole ce qui pourrait la rendre plus efficace que le métronidazole pour le traitement de la VB.

La clindamycine a également une activité immuno-modulatrice : elle facilite la phagocytose des bactéries en facilitant l'opsonisation, et elle facilite la

suppression de la production de toxines bactériennes, ce qui peut être avantageux afin de limiter la réponse inflammatoire de l'hôte. Quelque soit le mode d'administration, la clindamycine est active contre les lactobacilles vaginaux ce qui peut entraîner la colonisation du vagin par des espèces résistantes à la clindamycine[108].

Tout d'abord, l'accouchement prématuré a de multiples étiologies, l'infection est seulement l'une d'entre elles; même en présence d'une VB, celle-ci n'est pas forcément la cause de l'accouchement prématuré.

Une autre explication serait que l'antibiothérapie intervient trop tard, lorsque l'effet de l'infection au niveau des membranes fœtales et maternelles est irréversible par l'antibiothérapie, Cela expliquerait en partie l'efficacité des traitements instaurés tôt dans la grossesse.

Enfin, il est probable que les essais cliniques ne portent pas sur la population de femmes qui retirerait un bénéfice du traitement de la VB. La majorité des femmes ayant une VB accouchent à terme et dans certaines populations la présence d'une VB n'est pas associée à un accouchement prématuré, ce qui suggère que d'autres facteurs pourraient modifier ce risque. L'hypothèse la plus probable est qu'un sous-groupe seulement de femmes ayant une VB à un risque augmenté d'accouchement prématuré. Une meilleure compréhension de la réponse de l'hôte est susceptible d'améliorer l'évaluation des risques et d'identifier les patientes pour qui la thérapie serait un bénéfice. Nous avons vu précédemment que de récentes études ont examiné le rôle de la régulation génétique sur la réponse de l'hôte et comment une interaction gène environnement infectieux pourrait modifier cette réponse et entraîner une plus grande susceptibilité à l'accouchement prématuré. Ces marqueurs génétiques ont

peut être le potentiel de mieux cibler la population de femmes qui a le plus grand risque d'accouchement prématuré dû à une infection et pour qui la mise en place d'un traitement serait le plus profitable.

L'évolution des méthodes d'identification bactériologique dans le liquide amniotique, le placenta et les membranes a amélioré le diagnostic d'infection intra-utérine mais les mécanismes reliant la VB à l'infection intra-amniotique et à ses conséquences sur la grossesse restent mal compris. L'infection intra-utérine interviendrait tôt dans la grossesse ou même peut être avant la conception. Plus que la présence des bactéries elles-mêmes, une mauvaise régulation de la réponse de l'hôte semble être à l'origine des MAP, des RPM et des accouchements prématurés associés à une infection intra-amniotique. Cette réponse est dépendante de facteurs génétiques, ce qui expliquerait en partie pourquoi parmi les femmes ayant une VB, une partie seulement de ces femmes sont à risque d'accouchement prématuré. Les femmes ayant une prédisposition génétique à monter une réponse inflammatoire excessive en cas de VB seraient plus à risque de MAP, de RPM et d'accouchement prématuré. Les femmes qui sont hypo-répondeuses auraient un risque accru d'infections ascendantes et d'accouchements prématurés.

De plus amples études sont nécessaires, comme des études sur les interactions gène- environnement, qui auraient le potentiel de mieux caractériser les femmes qui seraient le plus à risque d'accouchement prématuré et pourraient donc mieux définir les femmes qui retireraient un bénéfice d'une thérapie, ainsi que des études afin de trouver le meilleur moment au cours de la grossesse pour initier le traitement de la VB. Toute amélioration des connaissances sur les mécanismes de l'accouchement prématuré est également fondamentale pour espérer intervenir efficacement. Le but final étant de diminuer la morbidité et la mortalité néonatales associées à l'infection intra-utérine.

RESUME

TITRE: Vaginose Bacterienne Et L'infection Du Liquide Amniotique

AUTEUR : Mohammed Boukhechba

MOTS CLES : - Vaginose Bacterienne - Amnionite

La vaginose bactérienne (VB) est l'infection génitale basse la plus fréquente chez la femme. Relevant d'une altération de l'écosystème vaginal, elle voit le remplacement de la flore normale ou dominant les lactobacilles par d'autres espèces bactériennes de cette flore (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, espèces anaérobies diverses) qui se multiplient anormalement. La cause précise de ce remplacement n'est pas connue, mais le rôle de certains facteurs a été en évidence: disparition des lactobacilles probiotiques (producteurs de H₂O₂) ou perte de la capacité d'adhésion, traitements antibiotiques, antiseptiques et toilette gynécologique drastique. Les conséquences de la vaginose bactérienne, longtemps considérée comme une affection dénuée de toute gravité, aujourd'hui doivent être prises en considération en matière de santé publique. Comme d'autres infections génitales bactériennes, elle peut être à l'origine de complications impliquant le haut appareil génital. Enfin, elle semble être associée à des risques accrus vis-à-vis de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, tant en matière de susceptibilité que d'infectiosité.

SUMMARY

Title : Bacterial Vaginosis And Infection Of Amniotic Fluid.

Author : MOHAMMED BOUKHECHBA

Key words: Bacterial Vaginosis - Infection Of Amniotic Fluid

Bacterial vaginosis (BV) is the lower genital tract infection most common in women. Belonging to an alteration of the vaginal ecosystem, it undergoes a replacement of the normal flora dominated by lactobacilli by other bacterial species of this flora (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, anaerobic various species) that multiply abnormally. The precise cause of this replacement is not known, but the role of certain factors was identified : loss of probiotic lactobacilli (producing H_2O_2) or loss of adhesion capacity, antibiotics, antiseptic and toilet gynecological. Consequences of bacterial vaginosis, a condition long considered devoid of any seriousness, today must be considered in public health. Like other genital infections bacterial, it seems to be associated with increased risk vis-à-vis the infection with human immunodeficiency virus, both in terms of susceptibility that infectivity.

ملخص

العنوان: البكتيريا المهبلية وإمكانية السائل السلوي.

الكاتب: محمد بوخشبة

الكلمات الأساسية: الإلتهاب المهبلي البكتيري . الإلتهاب السائل السلوي.

التهاب المهبل البكتيري المهبلي، هو التهاب المنطق السفلى للمسالك التناسلية، هذا النوع من الإلتهاب أكثر شيوعا عند النساء.

إلتهاب المهبل البكتيري المهبلي ناتج عن تغيير في النظام الإيكولوجي للمهبل الناتج بدوره عن استبدال الفلورا الطبيعية الغنية بالعصيات اللبنية، بأنواع بكتيرية أخرى تنتمي لنفس الفلورا (الغادر نريلة المهبلية، المفطورة البشرية، أنواع اللاهوائية متنوعة) التي تتكاثر بشكل غير طبيعي.

لم يتم التعرف بعد على السبب الدقيق لهذا الاستبدال لكن تم التعرف على بعض العوامل المؤدية لهذا الإلتهاب ك فقدان بروبيوتيك العصيات اللبنية المنتجة ل H_2O_2 أو فقدان القدرة على الالتصاق، المضادات الحيوية.

إن عواقب التهاب المهبل الجرثومي التي لطالما اعتبرت خالية من أي خطورة وجب النظر إليها اليوم باهتمام أكبر كركن أساسي في مجال الصحة العامة وكباقي أنواع العدو الجرثومية التناسلية الأخرى لهاته الأخيرة أن تسبب مضاعفات يمكن أن تشمل الطبقة العلوية للجهاز التناسلي. يتضح أخيرا أن هناك زيادة خطر الإصابة بفيروس فقدان المناعة المكتسبة البشرية من حيث قابلية الموضوع أو عن طريق العدوى على حد سواء.

Bibliographie

1-Philippe Judiin

Infections en gynécologie

Masson 2002 (tôlp)

2-François Denis

Baciédes, champignons et parasites transmissibles de la mère à

I enfant

Edition John Lihhey Eun tcxt 2002

3-Recommandations pour la pratique clinique. Infections cervicovaginales et grossesse.

CNGOF 1997

4-E. Bergogne-Bérézin

Flores vagitiales nonnales. vaginites et vaginoses bactériennes

diagnostic et thérapeutique

Antibiotiques 2007;9:139-44

5-Janes E. Hill, Swee Han Goh. Deborah M. Money. Melissa

Doyle, Andin Li. William L. Croshy, Matthew Links. Amy Lettng,

Debbie Chan. Sean M. Hemmingsen

Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant

women by 16S rDNA sequence-based methods

Am J Obstet Gynecol 2005;193:682-92

6-Xia Zhou, Stephen J. Sent, Maria G. Schneider, Catherine C.

Davis, Mohamm R. Islam, L.any J. Fomev

Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods

Microbiology 2004;150:2565-2573

7-Docteur Jean-Marc BOHBOT L_écosystème cet-vice-vaginal www.tnfogyn.com

8-U. Forsun,, E. Holst. P. G. Larsson, A. Vasquez, T. Jakobsson, I, Mattsby-Baltzer

Bacterial vaginosis — a microbiological and immunological enigma

APMTS 2005;113:81-90

9-SI. Pavtova, A.O. Kitic, S.S. Kilic,J,-S. So.M.E. Nader-Macias, J.A. Simoes, L. Tac

Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women, in different countries based on 16S rRNA gene sequences

J Appl Microbiol 2002;92:451-459

10-Alejandra Vasquez. T. Jakobsson. Siv Ahnlie, Urban Forsum, Goran Molin

Vaginal Lactobacillus Flora of Healthy Swedish Women J Clin Microbiol 2002;40(8):2746-2749

11-Maria Tamberg. T. Jakobsson. Jon Jonasson. Urban Forsum

Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable VI and V3 regions

APMIS 2002;110:802-10

12 -Siljiva P. Dimitrova, Svetla T. Danova. Julia P. Serkcdjieva. Sada V. Bakatov

Antimicrobial activity and protective properties of vaginal

lactobacilli from healthy Bulgarian women

Anaerobe 2007;13:178-184

13-J-P. Lepargneur. V, Rousseau

Rôle protecteur de la flore de Doderlein *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:485-494

14 -Soledad Brais, Covadonga Barbés

Role played by Lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens

Microbes Infect 2000;2(5):543-546

15 -Soledad Brais, Juan E. Suarez, Fernando Vazquez. Covadonga

Barbe

Adherence of Human Vaginal Lactobacilli to Vaginal Epithelial

Cells and Interaction with Uropathogens

Infect Immun 1998;66(5):1985-1989

16-Alia Aroutcheva, Dominique Ganiti. Melissa Simon. Susan Shott. Jonathan Fate, Jose A. Simoes, Alfred Gurguis, Sebastian

Faro

Defense factors of vaginal lactobacilli *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:375-9

17-Eschenhacht D. Davick P, Williams B, Klebanoff S. Young-Sinith K, Critchlow C, Holmes K.

Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species

in normal women and women with bacterial vaginosis

J Clin Microbiol 1989;27:151-256

18-Vivien Pybus, Andrew Onderdonk

Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on

the pathogenesis of bacterial vaginosis

Microbes Infect 1999;1(4):285-292

19- Elyan. A Rund. N

Bacterial vaginosis and pregnancy

ASJOG 2004;1:179-184

20- DeBont F. Kimherlin, William W. Andrews

Bacterial Vaginosis: Association With Adverse Pregnancy

Outcome

Seinin Perinatol 1998;22 (4):242-250

21- Carol A. Spiegel

Bacterial Vaginosis

Clin Microbiol Rev 1991;4(4):485-502

22- Mark A. Klebanoff, Jane R. Schwebke, Jun Zhang, Tonja R.

Nansel. Kai-Fun Yu, William W. Andrews

Vulvovaginal Symptoms in Women with Bacterial Vaginosis

Obstet Gynecol 2004;104(2):267-72

23- Vent D. Mijac. Slobodanka V. Dukic, Natas Z. Opavski, Milan

K. Dukic, Lazar T. Ratiin

Hydrogen peroxide produced by lactobacilli in women with vaginal

infections

Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio) 2006; 129:69-76

24- I. J. Rosenstein, E. A. Fontaine, D. Morgan, M. Shechan, R. E

Latnont. D. Taylor'-Robinson

Relationship between Hydrogen Peroxide-Producing Strains of
Lactobacilli and Vaginosis-Associated Bacterial Species in
Pregnant Women

Eur.J.Clin. Microbiol.Infect.Dis 1997; 6:517-522

25-S. Al-Mushrif, B. M. Jones

A study of the prevalence of hydrogen peroxide generating Lactobacilli in bacterial vaginosis:
the determination of 11202 concentrations generated in vitro by isolated strains and the
levels found in vaginal secretions of women with and without infection J Obstet Gynaecol
1998; 18(1):63-67

26-Beatrice Vitali, Cite Pugliese, Elena Biagi, Marco Candela, Silvia Tunoni, Gert Belten,
Gibbert G. G. Donders, Patrizia Bongiardi

Dynamics of Vaginal Bacterial Communities in Women

Developing Bacterial Vaginosis, Candidiasis, or No Infection.

Analyzed by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and
Real-Time PCR

Appl Environ Microbiol 2007; 73(18):5731-5741

27-Alexander Swidsinski, Werner Mendling, Vera Loening-Baucke, Axel L'udtloff, Sonja
Swidsinski, Laura R Hale, Herberich

Lochs

Adherent Biofilms in Bacterial Vaginosis

Obstet Gynecol 2005; 106(5 Pt 1):1013-23

28-Waites KB, Kat, B. Schelonka RL

Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens

Clin Microbiol Rev 2005; 18(4):757-89 Review

29-A. SEDALLIAN. G. ANTONIOTTI, Si. BLAND

Les gènes responsables des vaginoses bactériennes

Mcd Mal Infect 1995;25:791-5

30-David N. Fredricks, Tina L Fiedler. Jeanne M. Manozzo

Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial
Vaginosis

N Engl J Med 2005;353:1899-911

31-C. S. Bradshaw, S. N. Tabrizi. C. K. Fairley. A. N. Morison. E.

Rudiand. S. M. Garland

The Association of *Atropobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis*
with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole
Therapy

J Infect Dis 2006;194(6):828-36

32-Rita Veithelst. Hans Versintelen. Geert Claeys, Gerda

Verschueren, Ines Delanghe. Leen Van Simaey. Catharine De
Ganck, Marleen Temmenna, Mario Vaneechoune

Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed
vaginal microflora suggests a strong association between

Atropobium vaginae, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis

BMC Microbiology 2004;4:16

33-Michael J Ferris, Alicia Maszlam, Kenneth E Aldridge. J Dennis

Fortenberry, Paul L Fidelin, David N Martin

Association of *Atropobium vaginae*, a recently described

metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis

BMC Infectious Diseases 2004;4:5

34-Tolosa JE, Chaithongwongwasthana S, DaLy S, Maw WW,

Gaitén H. Lumbiganon P, Festin M, Chipato T, Sauvarin J,

Goldenberg RI., Andrews WW, Whitney CG.

The International Infections in Pregnancy (HP) study: variations in

11w prevalence of bacterial vaginosis and distribution of

microbiotypes in vaginal swabs among pregnant women

Am J Obstet Gynecol 2006;195(5):198-204

35-Royce RA, Jackson TP, Thorp JM Jr, Hillier SL, Rabe LIC.

Pastore LM. Savitz DA

Race/ethnicity, vaginal flora patterns, and pH during pregnancy

Sex Transm Dis 1999;26(2):96-102

36-Leonardo Pereira, Jennifer Cullane, Kelly McCollum, Kathy

Agnew, Paul Nyirjesy

Variation in microbiologic profiles among pregnant women with

bacterial vaginosis

Am J Obstet Gynecol 2005;193:746-51

37-Jennifer L Patterson, Philippe H. Girerd, Nicole W. Karjane.

Kimberly K. Jefferson

Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis*

to hydrogen peroxide and lactic acid

Am J Obstet Gynecol 2007;197:170.e1-170.e7

38-P. Bhalla. RohisChawla. S. Garg, MM. Singh. U. Raina, Ruchira Bhalla. Pushpa Sodhani
Douching in relation to bacterial vaginosis. lactobacilli. and facultative bacteria in the vagina
Obstet Gynecol 2002;100(4):765-72

Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India Indian J Med Res
2007;125:167-172

39-Urban Fom-suin, Anders Hallen, R G. Laissoni
Bacterial vaginosis — a laboratory and clinical diagnostics enigma
APMIS 2005;113:153-61

40-Allsworth JE. Peiperl JF
Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and
Nutrition Examination Survey data
Obstet Gynecol 2007;109(1):14-20

41 -Larsson PG, Fåhræus L. Carlsson B, Järnhammar T. Forsgren, U Predisposing factors for
bacterial vaginosis. treatment efficacy and pregnancy outcome among women delivering:
results from a preterm delivery study.
BMC Womens Health 2007;7:20

42-Sniart S. Singal A. Mendel A.
Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis
Sex Transm Infect 2004; 80(1):58-62

43-Wasiela M. Hanke W, Kalinka J
Association between abnormal microbiological flora of the lower genital tract in early
pregnancy and socio-economic, demographic and environmental risk factors
Med Sci Monit 2001;7(6):1250-5

44-Marianne Monisa, Angus Nicolla, Ian Simonsa, Janel Wilsonb,

Mike Catchpole

Bacterial vaginosis: a public health review

BJOG 2001;108:439-450

45-Deborah B. Nelson, George Macones

Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Current Findings and Future
Directions

Epidemiol Rev 2002;24(2):102-108

46-Ness RB, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, Rice P, Richter NE

Variability of bacterial vaginosis over 6-10 12-month intervals

Sex Transm Dis 2006;33(6):381-5

47-Timber B, Misra DP

Risk factors for bacterial vaginosis during pregnancy among

African American women

Am J Obstet Gynecol 2007;197(5):477.e1-8

48-M C Moniz, P A Rogemans and G R Kinghorn

Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection?

Sex Transm Infect 2001;77:63-68

49-Evans AL, Scallan AJ, Wellard SJ, Wilson JD

Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual

women in a community setting

Sex Transm Infect 2007;83(6):470-5

50-Sophia Yen, Mary-Ann Shafer, Jeanne Moncada, Christopher L

Caniphell, Scott D. Flinn, Cherie B. Boyer

Bacterial Vaginosis in Sexually Experienced and Non—Sexually

Experienced Young Women Entering the Military

Obstet Gynecol 2003;102(5):Part.1

51 -Schwebke JR, Deshpande RA, Oh MK

Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche

Sex Transm Dis 2004;31(7):433-6

52-Cottrell EH

Vaginal douching practices of women in eight Florida panhandle
counties

J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2006;35(1):24-33

53-Ness RB, Hillier SL, Richter HE, Soper DE, Stamm C, McGregor, Bass DC, Sweet RL,
Rice P

54-Jennifer F. Culhane, Virginia Rauh, Kelly Farley McCollum.

Vijaya K. Hogan, Kathy Agnew, Pathik D. Wadhwa

Maternal Stress is Associated With Bacterial Vaginosis in Human
Pregnancy

Maternal Child Health J 2001;5(2): 127-134

55-Rajamanoharan S, Lisi N, Jones SH, Poznanski AL

Bacterial vaginosis, ethnicity, and site use of genital cleaning
agents: a case control study

Sex Transm Dis 1999;26(7):404-9

56-Hyatt N, Srinivasan, Lisa M. Bodnar, Marijane A. Krohn

Maternal race and bacterial vaginosis during the first trimester of
pregnancy

Am J Obstet Gynecol 2008; 98:196-196.c4

57-Eschenbach DA, Thwin 55, Fanon DL. Hooton TM. Stapicloti

AF. Agnew K. Winter C, Meier A, Stamni WE

Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue.

discharge. and microflora.

Clin Infect Dis 2000;30(6):901-7

58-Hay PE, Ugwumadu A, Chowns J. Set, thrush and bacterial vaginosis Int J STD AIDS
1997;8(10):603-8

59-Moiisoa L. Ekpo G. West B. Detnba E, Mayaud P. Coleman R, Bailey R. Walraven G

Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle. menstrual protection method, and sexual
intercourse in rural Gambian women

Sex Transm Infect 2005;81(3):242-7

60-Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA. Landes DV, Sweet RL

Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae*
and *Chlamydia trachomatis* infection.

Clin Infect Dis 2003;36 (5):663-8

61-Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, Laine JG. Hillier SL

Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in
women and bacterial vaginosis.

Clin Infect Dis 2003;37(3):319-25

62-Spear GT. Si John E. Zaniiffard MR

Bacterial vaginosis and human immunodeficiency virus infection

AIDS Res J 2007;4:25

63-Watts DB, Fazzari M, Minkoff H. Hillier SL, Sha B, Glesby M, Levine AM, Burk R. Palefsky JM, Moxley M. Ahdieh-Grant L. Sti'ickler HD

Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV- infected and high-risk HIV-I-uninfected women

J Infect Dis 2005;191(7): 1129-39

64-Da Silva CS. Adad SJ, Hazatahedian de Souza MA. Macédo Barcelos AC, Saneta Terra AP. Murta EF

Increased frequency of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis in pregnant women with human papillomavirus infection

Gynecol Obstet Invest 2004;58(4):189-93

65- Sha BE. Zani'fard MR. Wang QJ. Chen HY, Breiner J, Cohen MB. Spear GT

Female genital-tract HIV load correlates inversely with

Lactobacillus species but positively with bacterial vaginosis and

Mycoplasma hominis.

J Infect Dis 2005;191(1):25-32

66-Haggerty CL. Hillier SL. Bass DC. Nets RB

Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis

Clin Infect Dis 2004;39(7):990-5

67-Ness RB. Hillier SL, Kip KE, Soper DE. Stamm CA.

McGregor JA. Bass DC. Sweet RL. Rice P, Richter NE

Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease

Obstet Gynecol 2004;104(4):761-9

68-P.G.Larsson. M.Bergsirom. U.Forsnm. B.Jacohsson. A.Strand,

P. Wolner-Hanssen

Bacterial vaginosis Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma

APMIS 2005;113:233-45

69-Larson PG. Carlsson B

Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis?

Infect Dis Obstet Gynecol 2002;10(3): 133-40

70-Phillip E. Hay

Bacterial vaginosis and miscarriage

Curr Opin Infect Dis 2004;17:41-44

71-H.Wolralh, T.J.Forstini, P.G,Larsson, H.Boren

Analysis of Bacterial Vaginosis-Related Amines in Vaginal Fluid

by Gas Chromatography and Mass Spectrometry

J Clin Microbiol 2001;39(11):4026-4031

72-H.Wolrath, H.Boren, A.Hallén, T.J.Forsum

Trimethylamine content in vaginal secretion and its relation to

bacterial vaginosis

APMIS 2002;110:819-24

73-At-Mushnif S. Eliey A, Jones BM

Inhibition of chemotaxis by organic acids from anaerobes may

prevent a purulent response in bacterial vaginosis

J Med Microbiol 2000;49(11): 1023-30

74-S.Olmsted, L.Meyn, L.Rohan, S.Hillier

Glycosidase and proteinase activity of anaerobic Giant-negative
hactena isolated from women with bacterial vaginosis

Sex Transm Dis 2003;30(3):257-261

75-Anthony M.Roberton, Rebecca Wiggins. Patrick J. Borner,
Roscniaiy Greenwood

Tiieresa Crowley, Annclld Fenianides. Monica Beny, Anthony P.
Corfield

A novel bacterial inuclease, glycosulfatase, is associated with
bacterial vaginosis

J Clin Microbiol 2005;43(11):5504-5508

76-Jennifer F.Culhane, Paul Nyijes, Kelly McCollum, Robert L.Goldenberg. Shani
E,Gelber, Sabina Cauci

Variation in vaginal immunopneumometers and microbial hydrolytic enzymes in bacterial
vaginosis positive pregnant women with and without Mobiluncus species

Ain J Obstet Gynecol 2006;195:516-21

77-Jorgelina Sinayevsky. Liliana Fetitidez Canigia. Alejandra t.anza. Hebe Bianchini

Vaginal microflora associated with bacterial vaginosis in nonpregnant women: reliability
of sialidase detection Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:17-22

78-Ann Marie Bniselden, Bernard Monda. Claire Stevens. Sharon
Hillier

Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial
vaginosis-associated microflora

J Clin Microbiol 1992;30(3):663-666

79-Sabina Cauci, Jane Hitli. Carolyn Noonan, Kathy Agnew,
 Franco Quadri-foglio. Sharon L. Hillier. David K Eschenbach
 Vaginal hydmlvtic enzymes. imniunoglobulin A against
 Gardacrella vaginalis toxin, and risk of early preIenn birth among
 women in pi-elenn labor willi bacierial vaginosis or intennediate
 Ami Obsiet Gynccol 2002;187:877-81

80-B. M. Joncs, S. Al-Mushrif
 The delennination ofphospholipase A2 enzyme aciivity in 11w vaginal secretions of pregnani
 and non-pregnant women with bacterial vaginosis-and in culture exudates of ils causative
 Otganisms
 J Obstet Gynaecol 1997;17(3):290-292

81-Spencer R. Hedges, Frank Banientes, Renee A. Desinond. Jane
 R. Schwebke
 Local sud Systemic Cylokine Levels in Relation b Changes in
 Vaginal Flora
 J Infect Dis 2006;193:556-62

82-Sabina Cauce. Secundo Guaschino, Domenico de Aloysio, Silvia Driussil, Davide De
 Saab, Paola Penacchioni. Franco Quadrifoglio
 Intcnelationships of inierleukin-8 with interleukin-1 h and neutropliils in vaginal fluid
 ofhealthy and hactenal vaginosis positive women
 Mol Hum Reprod2003;9t.1):53-58

83-Sabina Cauci, iennifer Flatow Culhane. Manuela Di Santolo, Kelly McCollum
 Aniong prcgnani wo'nen wiith bacterial vaginosis, 11w hydrolytic enzymes sialidase and
 prolidase are positively associabed with interleukin- I

Ain J Obstet Gynecol 2005;198:132.e1-132.e7

84-Dchni Marcs, Jose A. Simocs. Richard M. Novak, Gregoiy T.

Spear

TLR2-mediated cdl stimulation in bacterial vaginosis

J Reprnd hnmunoi 2008;77:91-99

85- Sbeven S. Witkin, lais M. Linliares. Paulo Gitaldo, William J.

Ledger

An altered iinmunily hypothesis for lthe developnient of

sylnpiomalic bacterial vaginosis

Cliiii Infect Dis 2007;44:554-7

86-Richard H. Beigi, Mark H. Yudin, Lisa Coseniino, Leslie A. Meyn. Sharon L Hillier

Cytokines. pregnancy, and bacterial vaginosis: comparison of levels of cervical cytokines in
pregnanl and nonpregnanl women with baclerial vaginosis

J Infect Dis 2007;196:1355-60

87-Sabina Cauci, Silvia Driussi, Rossella Monte, Paolo

Lanzafame. Einanueie Pitzus, Franco Quadrifoglio

Inimunoglobulin A response againsi Gardnerella vaginalis

hemolysin and sialidase activity ia bacterlal vaginosis

Ami Obstet Gynecol 1998;178:5] 1-5

88-Sabina Cauci, Rossella Monte, Silvia Driussi, Paolo Lanzafame. Franco Quadrifoglio

]mpaimwnt nfthe Mucosal Immune System: IgA and IgM Cleavage Detecied in Vaginal
Washings of a Subgroup of Patients with Bacterial Vaginosis

J Infect Dis 1998;178:1698-1706

89-Enka V. Valore. Dorothy J. Wiley, Tomas Ganz

Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis

Infect Immun 2006;74(10):5693-5702

90-Jane R. Schwebke, Sharon L. Hillier, Jack D. Sobel, Janies A. McGregor, Richard L. Sweet

Validity of the Vaginal Gram Stain for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis

Obstet Gynecol 1996;88(4):573-6

91-J.A. Simoes, M.G. Discacciati - E.M. Brolazo, P.M. Portugal, D.V. Dini, MCM. Dantas

Clinical diagnosis of bacterial vaginosis

Int J Gynaecol Obstet 2006;94:28-32

92-Robert P. Nugent, Marjane A. Krohn, Sharon L. Hillier

Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation

J Clin Microbiol 1991;29(2):297-301

93-J.R. Schwebke

Diagnostic methods for bacterial vaginosis

Int J Gynaecol Obstet 1999;67:S21-S23

94-Centers for disease control and prevention

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006

MMWR 4,2006:55 / No. RR-11

95-Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual

Healths and HIV (BASHH)

National guideline for the management of bacterial vaginosis

London (UK): British Association for Sexual Health and HIV

(BASHH) 2006 14p

96-D. Elia

La Vaginose Bactérienne

Genesis 2004; N°101

97-Ronald S. Gibbs

Atypical bacterial vaginosis: is it time to treat?

Am J Obstet Gynecol 2007;196(6):495-6

98-Vida I 2007

99-P. G. Larsson, U. Forsum

Bacterial vaginosis — a distinct bacterial flora and treatment

enigina

APMIS 2005;113:305-16

100-Paul Nyimjesy, Matthew J. McIntosh, David J. Gartemicir,

Robert J. Schumnachei-, Jans I. Steimuneiz, James L. Joffion

The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy

on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis

Am J Obstet Gynecol 2006;194:1277-82

101 -Sixio Sanchez, Patricia J. Garcia, Kathenne K. Thomas, Mary Catiin. King K. Holmes

Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial

vaginosis: A randomized controlled trial Am J Obstet Gynecol 2004;191:189-906

102-Massirno Milania, Etiana Bantellona. Antonella Agnello Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 109:67-71

103-J.T. Nunez. G. Gomez

Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis Int J Gynecol Obstet 2005;88:281-285

104-Jack D. Sobet. Daron Fenis, Jane Schwabke, Paul Nyimjesy,

Harold C. Wiesenfeld. Jeffrey Peipen, David Soper. Suzanne E.

Ohmmit, Sharon L Hillier

Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole

vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis

105-Zhang Q, Shimoya K, Moriyatna A, Yatnanaka K. Nakajima A, Nohunaga T, Koyatna M. Azuma C. Murnta Y. Production of secretory leukocyte protease inhibitor by human amniotic membranes and regulation of its concentration in amniotic fluid

Mol Hum Reprod 2000;7(6):573-9

106-Heitnig BR. Romero R. Espinoza J, Chaiworapongsa T. Buiold E, Cornez R, Ohisson K. Tjeldhøeg N. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection

J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12(4):237-46

107- Gerard Tromp. Helena Kuivaniemi, Roberto Romero. Tinnakorn Chaiworapongsa, Yeon Mee Kins, Mi Rait Kim. Eh Maynion. Samuel Edwin

Genome-wide expression profiling of fetal membranes reveals deficient expression of proteinase inhibitor 3 in preterm rupture of membranes

Am J Obstet Gynecol 2004;191:133-8

108- Percy Pacora. Lii Maynion, Maria-Teresa Ger'vasi. Rica,do Gomez. Samuel S. Edwin.
Do Hyun Yoon, Roberto Roinero Lactoferrin in intmutenne infection, human parturition, and
rupture of fetal membranes

Ami Obstct Gynecol 2000:183(4):904-h0

62-K. Otsukia. A. Yoda, l-1. Saito. Y. Mitsuhashi, Y. Totna, Y.

S]lirizui, T. Yanaiham

Amniotic Fluid l.actoferrin in Intrauterine Infection

Placenta 1999:20:175-79

109-Yuichi Milsuhashi, Katsufstni Otsuki, Aki Yoda. Yukiko

Shimizu. 1-liroshi Saito, Takumi Yanaihara

Effect of tacioferrin on tipopotysaccharide (LPS) induced
pretermdelivery in mice

Acta Obstet Gynecol Scand 2000:79:355-58

110-Kiein LL, Freitag BC, Gibbs RS, Reddy AP, Nagalta 5k.

Gravert MG

Detection of intra-amniotic injection in a rabhit niodel hy
proteornics-hased amniotic fluid analysis

Ami Ohstet Gynecot 2005:193:1 302-6

111-Michael G. Giaven. Miles J. Novy, Ron G. Rosenfeld, Asliok

R Reddy. Tbomas Jacob,

Mark Tunier. Ashley McCormack. Jodi A. Lapidus. Jane Hitti.

David A. Eschenhach, Charles T. Robetis. Stinivasa R. Nagahla

Diagnosis of Intra-amniotic Infection by Proteomic Profihing and
Identification of Novel Biotiarkers

JAMA 2004;292(4):462-9

112-Chaudrv AN, Travers PJ, Yucnger J, Colletta L. E' aras P.

Zenitman JM, Tummon A.

Analysis of vaginal acetic acid in patients undcrgoing treasmen; ar
bacterial vaginosis

J Clin Microbiol 2004;42(1 fl:5170-5

113-Goldenberg RL, Cu]hane JF, lams JD, Romero R Epideiniology and causes of pt' etetln
bitlh. Review

Lancet 2008;371 :75-84

114-Roberto Rornero, Jiinmy Espinoza, Tinnakorn

Chaiwoiapongsa, Karim Kalache

Infection and prematurity and the t-ole of preventive strategies

Semin l'Jeonatol 2002;7:259-274

115-Expertise collective tnserm.

Grande prétnaturité : dépistage et prévention du risque.

Paris: Edition Inserni 1997: 237p

116-E. Papieniik

Peut-on diminuer les naissances prétnarurées

Publication du CNGOF 1996

117-Hein M, Valore EV. Helniig RB, Uldbjerg N. Ganz T

Antiniicrobial factoa's in the cervical taucus pliig

AmJ Obstet Gynecol 2002;l87(I):137-144

118-Gomez R, Rotnero R, Nies JK, Chaiworapongsa T. Medina L.

Kim YtVJ. Yoon 8H, Carstens M, Espitioza J, lants JD. Gonzalez R

A short cervix in women with preterm labor and intact membranes:

A risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity

Am J Obstet Gynecol 2005;192(3):678-689

119-Hein M, Irgens RB, Skjærland HC, Ganz T, Uldbjerg N An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy

Am J Obstet Gynecol 2000;185(3):586-592

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

الإلتهاب المهبلي البكتيري
وإمكانية إلتهاب السائل السلوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : محمد بوخشبة

المزاد في : 01 ماي 1984 بصفرو

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإلتهاب المهبلي البكتيري – إلتهاب السائل المنوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر بلمي

أستاذ في علم الدم

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

}