



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LE MICROBIOTE VAGINAL :
PROBIOTIQUES ASSOCIÉS ET RÔLE DU PHARMACIEN**

Présenté par Justine DOBROTA

Soutenu le 21 mars 2024 devant le jury constitué de

Pr Pascal WEHRLE, Président du jury

Dr Emmanuel BOUTANT, Directeur de thèse

Dr Alexandra CHAMPERT, membre du jury

Dr Lucile SCHWALLER, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant :	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Léa	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bioalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie bioalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bioalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serqé	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Serqio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Je tiens à transmettre ma profonde gratitude à toutes celles et ceux qui m'ont accompagnée et soutenue durant la préparation de cette thèse et de sa soutenance, mais également pendant mes études de pharmacie. Votre présence et votre bienveillance ont pavé mon chemin jusqu'ici.

Un grand merci à mon directeur de thèse, Emmanuel Boutant. Votre implication, vos conseils et vos retours toujours précis ont facilité mon travail de rédaction et m'ont permis de réaliser un projet dont je suis fière.

Un grand merci également à Pascal Wehrlé, Alexandra Champert et Lucile Schwaller d'avoir accepté de prendre part à ma soutenance, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe pédagogique et administrative de la faculté de pharmacie de Strasbourg pour les années d'études qui m'ont menée jusqu'à aujourd'hui.

Mille mercis à mes parents pour m'avoir donné les moyens de faire des études sereinement. Votre soutien et vos sacrifices m'ont permis de devenir Docteur en Pharmacie. Je vous aime très fort.

Caroline ma marraine adorée, Moran mon grand-pa toujours présent, Mathilde ma fillote et amie avant tout, Anaëlle, Jeffrey, Nath, Guillaume, Laurine et tous les plus anciens et tous les plus jeunes et tous les futurs membres de notre belle famille de faluche : merci pour ces liens créés entre nous tous, qui dépassent à présent le cercle des traditions étudiantes.

A celles et ceux qui était là dès le premier jour en pharma, les *Destroyers*, je n'oublierai ni notre cri de guerre ni les moments passés ensemble, les soirées comme les exams.

A tous mes co-amicalistes des bureaux 2017-2018-2019,
A tous les potes de fac rencontrés à la K'fet ou en amphi,
Aux pharmas que je ne peux tous citer en une page mais qui me donnent le sourire à chaque fois,
A tous les bons souvenirs, les rires, les jeux, les pintes, les paillardes,
Merci merci merci.

Merci à l'AAEPS dite H2S, du haut de tes 130 ans passés tu continues de réunir les étudiants et de faire vivre la faculté de pharmacie. Tu m'as rendue plus dégourdie et polyvalente, m'a présenté bon nombre de belles personnes et m'a aidée à prendre confiance en moi.

Aux *ienclis extés* qui ne le sont plus tant que ça, voyageurs dépensiers, mangeurs de sauce au piment et Danys en puissance, renégats pleins de fromages et cinéphiles aguerris, je sais que les aventures de cette belle équipe ne font que commencer (à bientôt dans les mairies et les aéroports) ! Immense merci à chacun d'entre vous, je suis chanceuse de vous avoir près de moi.

Et enfin à Thomas, mon amoureux, mon soutien indéfectible du quotidien, le plus grand des mercis. Chaque jour est doux et cozy grâce à toi.

Table des matières

I. Introduction.....	11
II. Partie 1 : Le microbiote vaginal	13
A. Présentation du microbiote vaginal	14
1. Tractus reproducteur féminin	14
a) Rappels anatomiques	14
b) Microbiotes du tractus reproducteur féminin.....	14
2. Origine et évolution du microbiote vaginal au cours de la vie et du cycle menstruel	16
a) Evolution du microbiote vaginal au cours de la vie	17
b) Evolution au cours du cycle menstruel.....	18
c) Microbiote et contraception chez la femme adulte	19
d) Variations chez la femme enceinte.....	21
e) Variations ethniques	22
3. Composition du microbiote vaginal chez la femme adulte	25
a) Constituants du microbiote	25
b) Evaluation de l'équilibre de la flore	27
4. Rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes	29
a) Inhibition de l'adhésion	30
b) Inhibition de la croissance	31
c) Inhibition de l'expansion	32
d) Immunité et tolérance	33
5. Obstétrique et pédiatrie	33
B. Déséquilibres du microbiote et pathologies associées.....	35
1. Sources de déséquilibres du microbiote vaginal.....	35
a) Sources comportementales de déséquilibres de l'écosystème	36
b) Déséquilibres du pH : paramètres internes et externes.....	37
2. Les interactions entre les microbiotes vaginal, urinaire et intestinal	37

a) Microbiote du tractus urinaire.....	37
b) Interactions entre les microbiotes urinaire, intestinal et vaginal : le cas des infections urinaires	38
3. Pathologies associées au microbiote vaginal et à son déséquilibre chez la femme adulte	39
a) Infections urinaires : implications du microbiote vaginal	40
b) Vaginoses bactériennes.....	40
c) Candidoses vaginales.....	42
d) Microbiote et I.S.T. : l'exemple de l'infection à Chlamydia trachomatis	43

III. Partie 2 : Les probiotiques associés au microbiote vaginal 46

A. Les probiotiques	46
1. Définition des probiotiques	46
a) Définition et propriétés.....	46
b) Définition des prébiotiques.....	47
c) Identification et sécurité des souches probiotiques	48
2. Production de probiotiques.....	48
3. Législation et contrôles	50
a) Législation de la commercialisation de probiotiques comme compléments alimentaires ...	50
b) La suspension de commercialisation des probiotiques par voie vaginale	52
B. Probiotiques et microbiote vaginal	53
1. Les probiotiques comme alternative aux antibiotiques.....	53
a) Traitements antibiotiques et antibiorésistance	53
b) Les probiotiques : une alternative aux antibiotiques ?	53
2. Etat des lieux du marché français en 2021 et 2024 : évolutions	56
a) Etat des lieux du marché français en 2021	56
b) Etat des lieux du marché français en 2024 et évolutions.....	60
3. Formes galéniques proposées pour l'administration des probiotiques	61
4. Quelle voie d'administration pour les probiotiques composés de bactéries vaginales commensales ?.....	63

5. Pertinence et innocuité	63
a) Pertinence de l'usage des probiotiques dans le cadre des pathologies du microbiote vaginal 63	
b) Innocuité	64

IV. Partie 3 : Rôle du pharmacien d'officine : l'importance des conseils dans la prévention et le traitement des dysbioses vaginales.....65

A. Protection du microbiote vaginal : conseils associés 65

1. Hygiène et recommandations pour la toilette intime	65
2. En cas de mycose vulvo-vaginale et de vaginose bactérienne, quelques conseils	66
3. Administration de probiotiques	67

B. Microbiote vaginal et conseil au comptoir : une courte formation à destination de l'équipe officinale..... 68

1. Création de la formation, expérience personnelle	68
2. Support de formation	68
3. Questionnaire qualité et quiz	74
4. Retour d'expérience après intervention au sein de l'équipe.....	75
5. Retours personnels sur la création et la présentation de la formation.....	76

V. Conclusion77

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la composition d'un microbiome. (1)

Figure 2 : Anatomie de l'appareil reproducteur féminin. (37)

Figure 3 : Composition bactérienne des microbiotes des différentes parties du tractus génital féminin. Le terme « others » correspond aux souches constituant moins de 1% de la composition du microbiote décrit. (2) Les différentes parties du tractus sont ici : CL, tiers le plus bas du vagin ; CU, fornix postérieur ; CV, mucus cervical du canal cervical ; ET, endomètre (utérin) ; FL, trompes de Fallope ; PF, fluide péritonéal des poches de Douglas.

Figure 4 : Evolution du microbiote vaginal au cours de la vie. Infographie personnelle adaptée de (3) (4) (5)

Figure 5 : Evolution hormonale chez la femme durant A) un cycle menstruel, C) la grossesse et E) la périménopause et post-ménopause (6)

Figure 6 : A : Evolution relative des taux d'œstrogènes, de lactobacilles, de glycogène et de la muqueuse vaginale au cours de la vie. (7) B : Evolution de la composition du microbiote vaginal durant la vie de la femme. (8)

Figure 7 : Cycle menstruel, évolutions des taux hormonaux, cycles ovarien et utérin, évolutions des fonctions du microbiote vaginal. Infographie personnelle adaptée de (2)

Figure 8 : Représentation des compositions des microbiotes chez la femme adulte et focus sur la composition du microbiote vaginal en fonction des étapes du cycle et des moyens de contraception. (4)

Figure 9 : Différences de quantités relatives de lactobacilles au sein du microbiote vaginal en fonction de la contraception hormonale (aucune, systémique, locale). (9)

Figure 10 : Evolution de la diversité et de la proportion de lactobacilles au sein du microbiote vaginal durant et après la grossesse. (10)

Figure 11 : Liens entre microbiote vaginal, ethnie et naissance prématurée. Les ethnies représentées sont les suivantes de haut en bas : ancêtres africains (rose), ancêtres hispaniques (bleu) ancêtres européens (vert), ancêtres asiatiques (taupe). (11)

Figure 12 : Cinq phylotypes de microbiotes vaginaux. Infographie personnelle adaptée de (12)

Figure 13 : Représentation des groupes de phylotypes de microbiotes vaginaux en fonction des groupes ethniques. Le nombre de femmes provenant de chaque groupe ethnique figure entre parenthèses. (12)

Figure 14 : Flore de Döderlein, microscopie optique, faculté des sciences et techniques de Fès

Figure 15 : Biologie de *L. crispatus* dans le microbiote vaginal. (13)

Figure 16 : Trois observations microscopiques présentant des flores vaginales avec différents scores de Nugent. (14)

Figure 17 : Observation de *Mobiluncus spp.* (Incurvées) après coloration de Gram. (15) A) *Mobiluncus curtisii* à Gram variable ; B) *Mobiluncus mulieris* Gram-.

Figure 18 : Rôle protecteur du microbiote vis-à-vis des pathogènes. Infographie personnelle adaptée de (53)

Figure 19 : Réponse immunitaire et microbiote vaginal dans le cas A) d'un écosystème dominé par les lactobacilles, B) d'une vaginose bactérienne. Protection face aux pathogènes. (7)

Figure 20 : Equilibre du pH vaginal sous l'influence des œstrogènes. Infographie personnelle adaptée de (53) et (54)

Figure 21 : Formation de biofilms par trois souches de Lactobacilles. (16) A) *L. plantarum* ; B) *L. brevis* ; C) *L. fructovorans*.

Figure 22 : Paramètre sociologiques influençant le microbiote vaginal. (17)

Figure 23 : Interactions entre les trois microbiotes des voies basses, l'exemple de *E. coli*. Infographie personnelle adaptée de (33) et (70)

Figure 24 : Observation de clue cells au microscope optique. (18)

Figure 25 : Coloration de Gram d'un frottis vaginal x1000 où l'on peut apercevoir des filaments et chlamydospores caractéristiques de *Candida albicans*. Les cellules roses sont des cellules épithéliales vaginales. Graham Beards, 2021

Figure 26 : Inclusions vacuolaires de chlamydias sur un frottis vaginal, microscopie optique après coloration HE. Domaine public, 1988

Figure 27 : Risques d'IST en fonction des communautés bactériennes au sein du microbiote vaginal. (17)

Figure 28 : Probiotics vs prebiotics. infographie de vulgarisation par European Food Information Council (EUFIC) (19)

Figure 29 : Conception et production des probiotiques, de la recherche à l'officine. (20)

Figure 30 : Paramètres à respecter lors de la production de probiotiques. (21)

Figure 31 : Emballage de complément alimentaire incluant des probiotiques. Annoté, emballage Sanofi, annotations personnelles

Figure 32 : **Campagne publique 2021 contre l'antibiorésistance.** (87)

Figure 33 : **a) Microbiote vaginal sain acide dominé par les lactobacilles, b) Microbiote vaginal lors d'une vaginose bactérienne, c) Traitement de la vaginose bactérienne par des probiotiques.** (22)

Figure 34 : **Probiotiques et antibiotiques.** *Synthèse personnelle*

Figure 35 : **A : Administration par voie vaginale avec un applicateur. B : Administration d'un ovule vaginal.** (93)

Figure 36 : **Evolution générale de la texture des sécrétions vaginales durant le cycle menstruel.** (23)

Figure 37 : **Diapositives 1 à 10 de la formation « Microbiote Vaginal et conseil au comptoir ».** *Infographie personnelle*

Liste des tableaux

Tableau 1 : **Proportions des phylotypes en fonction des groupes ethniques.** *Infographie personnelle adaptée de* (12)

Tableau 2 : **A : Calcul du score de Nugent. B : Interprétation du score de Nugent.** *Infographie personnelle adaptée de* (14)

Tableau 3 : **Parties A, B, C : Etat des lieux du marché français des spécialités présentant des allégations relatives à la prise en charge du microbiote vaginal en 2021.** *Infographie personnelle adaptée de* (88), (89), (90), (26), (25), (91),(92)

Tableau 4 : **Etat des lieux du marché français des spécialités présentant des allégations relatives à la prise en charge du microbiote vaginal en janvier 2024.** *Infographie personnelle adaptée de* (88) (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31)

Tableau 5 : **Aspect des différentes formes galéniques de probiotiques destinés à la flore vaginale disponibles sur le marché français en 2019.** *Illustrations provenant des laboratoires cités.*

Liste des abréviations

Ac. : Acide

ADN ou **DNA** : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARN ou **RNA** : Acide ribonucléique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

BHR : Bactéries hautement résistantes

BMR : Bactéries multi-résistantes

BV : Bacterial Vaginosis (vaginose bactérienne)

Cp : Comprimé

CSP : Code de la Santé Publique

Ct+ : (ici) Positif aux *Chlamydia trachomatis*

Ct- : (ici) Négatif aux *Chlamydia trachomatis*

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIU : Dispositif intra-utérin

DM : Dispositif médical

E. coli : *Escherichia coli*

EUFIC : European Food Information Council

Gel. : Gélule

HE : coloration à l'hématoxyline et à l'éosine

Ig : Immunoglobuline

IST ou **STI** : Infection sexuellement transmissible

L. (précédant un nom d'espèce bactérienne) : *Lactobacillus*

QPS : Qualified presumption of safety (présomption d'innocuité reconnue)

S. aureus : *Staphylococcus aureus*, ou staphylocoque doré

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

UE : Union Européenne

UFC : Unité formant colonie

VIH ou **HIV** : Virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction

Les surfaces et cavités du corps humain abritent des milliards de micro-organismes constituant des écosystèmes distincts, connectés ou non à l'environnement extérieur. Ces écosystèmes sont peuplés principalement de bactéries mais également d'archées, de fongiques, de protozoaires et de virus. (Figure 1) (1)

Chacun de ces écosystèmes vit en symbiose avec son hôte, l'humain. Leurs compositions dépendent de nombreux paramètres liés à leur localisation anatomique ainsi qu'à l'hôte, ses caractéristiques et son mode de vie. Ces écosystèmes ou microbiomes abritent des communautés microscopiques appelées flores, ou microbiotes : du grec *micro* « petit » et *bios* « vie ». On identifie ainsi notamment le microbiote intestinal, le microbiote cutané, les microbiotes pulmonaire, urinaire, buccal et le microbiote vaginal.

Riche des centaines de millions de microorganismes qui le composent, le microbiote vaginal joue un rôle majeur dans la prévention des pathologies urogénitales chez la femme.

Ce microbiote vaginal est sensible aux variations de son environnement et peut être sujet à des déséquilibres dits dysbioses vaginales, qui peuvent conduire à des pathologies telles que des infections bactériennes ou fongiques.

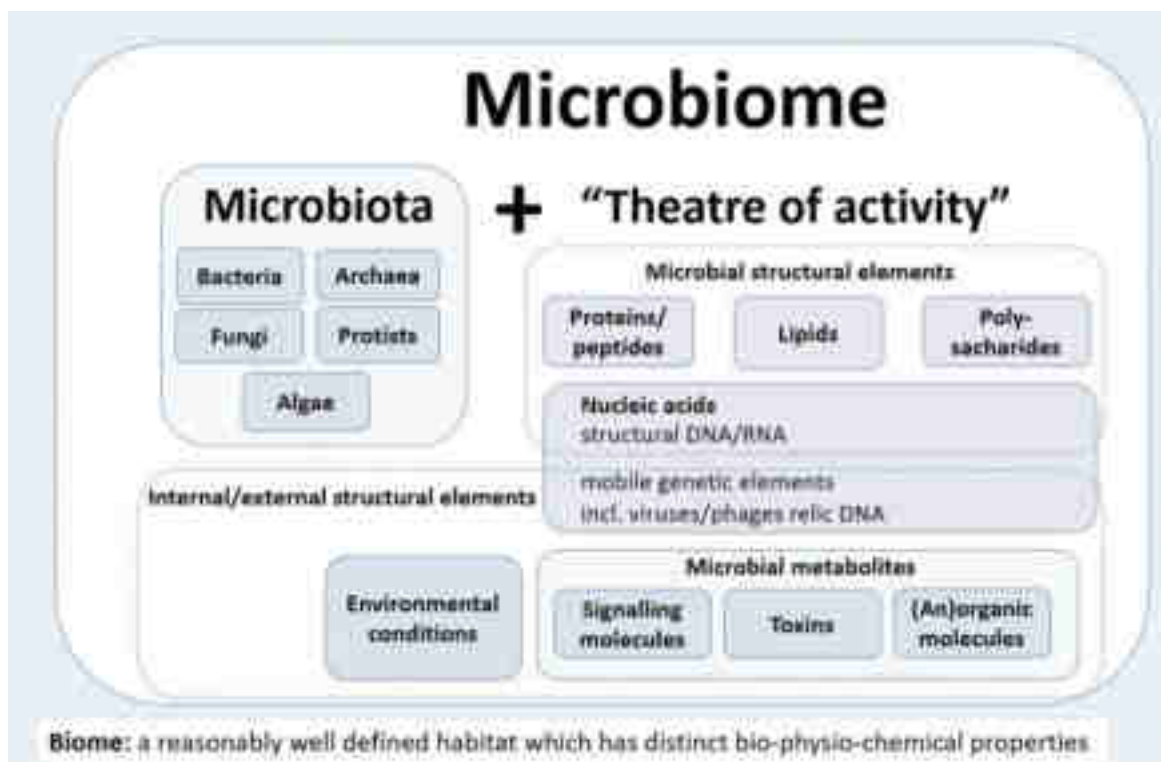


Figure 1 : Représentation schématique de la composition d'un microbiome. (1)

Les probiotiques forment un marché en pleine expansion. Ils représentent une part grandissante au sein des compléments alimentaires. On trouve ainsi aujourd'hui un nombre croissant de

préparations à base de souches bactériennes vivantes, sous de nombreuses formes galéniques et pour des modes d'administration variés.

Les nombreuses études permettent de comprendre l'importance de la symbiose entre l'humain et ses microbiotes. Elles mènent également à réaliser l'impact que ces microbiotes peuvent avoir dans de nombreuses pathologies lorsqu'ils sont déséquilibrés ou au contraire dans la prévention de celles-ci lorsqu'ils sont sains. Les traitements probiotiques apparaissent donc comme une nouvelle voie thérapeutique pour la prévention et pour le traitement de pathologies dont le lien aux microbiotes a été démontré.

Le pharmacien d'officine, interlocuteur de choix pour le patient, peut s'emparer de cette alternative thérapeutique. En proposant son expertise pour savoir dans quels cas employer les probiotiques et de quelle manière, le pharmacien apporte au patient une possibilité de traitement de fond pour de nombreuses pathologies et de multiples désagréments, ainsi qu'une prise en charge préventive en vue d'éventuelles infections ou d'effets indésirables liés à des traitements concomitants. Il délivre également des conseils dans le but de préserver un microbiote sain et équilibré, capable de lutter contre les éventuels pathogènes et donc de limiter la survenue de maladies infectieuses.

Ce travail est orienté spécifiquement sur le microbiote vaginal, les probiotiques qui y sont destinés et le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de la patiente lié à la délivrance de ces probiotiques et à la prise en charge de dysbioses vaginales.

Dans ce mémoire et en dehors des descriptions de cohortes d'études, les termes « patiente » et « femme » évoqueront plus globalement tout individu présentant anatomiquement un appareil reproducteur dit féminin.

Ce mémoire bibliographique est construit autour de plusieurs questions : qu'est-ce que le microbiote vaginal ? Comment évolue-t-il durant la vie ? Quels paramètres influencent la composition de cet écosystème et comment interagit-il avec les autres microbiotes ? Comment un déséquilibre de cet écosystème peut-il mener à un état pathologique ?

Que sont les probiotiques et comment peuvent-ils être employés dans la prévention et le traitement de pathologies urogénitales ?

Quel est le rôle du pharmacien dans la délivrance de probiotiques, la prévention et la prise en charge de pathologies liées au microbiote vaginal ?

Une formation d'une quinzaine de minutes à destination de l'équipe officinale sera également proposée, afin d'accompagner le conseil et la délivrance de probiotiques dans le cadre des pathologies urogénitales.

II. Partie 1 : Le microbiote vaginal

Le tractus génital féminin n'est pas un environnement stérile. On y trouve donc un continuum microbien, avec des flores qui évoluent en fonction de leur localisation anatomique, de l'âge de l'individu et des étapes du cycle menstruel. (2)

Chez la femme adulte en âge de procréer, le microbiote vaginal est un écosystème constitué essentiellement de lactobacilles. Cependant, ce microbiote vaginal présente une grande variabilité inter-individus car sa composition et ses caractéristiques varient non seulement avec les habitudes de vie des patientes, mais également avec l'âge, l'étape du cycle, l'ethnie et les éventuelles pathologies. Les changements hormonaux, physiologiques et externes impactent son écosystème. (12) (32)

Allié du système immunitaire humain, le microbiote vaginal joue un rôle protecteur contre les infections bactériennes et fongiques, tout en protégeant les espèces de bactéries qui le constituent. (33) En effet, il protège la muqueuse des autres micro-organismes, en inhibant leur adhésion aux parois et leur croissance ainsi qu'en empêchant l'expansion des colonies pathogènes. (34) Des déséquilibres de cette flore peuvent au contraire mener au développement d'infections bactériennes et fongiques.

Des pathologies telles que l'endométriose peuvent également avoir un lien avec ces communautés bactériennes. Des marqueurs bactériens potentiels de ces maladies ont été identifiés, tels que la bactérie *Fusobacterium nucleatum*, présente chez 64% des patientes atteintes d'endométriose contre 10% des patientes indemnes. (35) (36)

L'étude des flores vaginale et cervicale, les plus faciles à prélever, peut donc s'avérer utile dans le diagnostic de pathologies localisées plus haut dans le tractus reproductif. (2)

Par la proximité des voies génitales avec les voies basses urinaires et digestives, le microbiote vaginal entre facilement en interaction avec les microbiotes urinaire et intestinal. Cette proximité est à la fois source de richesse bactérienne et de pathogènes.

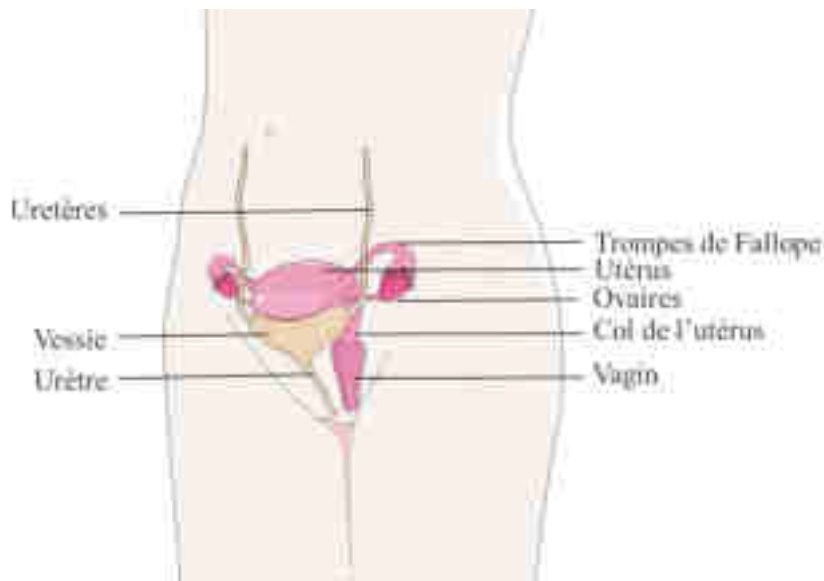
Cette première partie décrira le microbiote vaginal et sa composition, l'évolution de celle-ci au cours de la vie sous l'influence de la production d'œstrogènes. Elle décrira également ses propriétés ainsi que ses variations intra- et inter-individuelles, ainsi que ses interactions avec les autres microbiotes et son implication dans les infections urogénitales les plus courantes.

A. Présentation du microbiote vaginal

1. Tractus reproducteur féminin

a) *Rappels anatomiques*

En anatomie humaine, le vagin fait partie de l'appareil reproducteur féminin interne. C'est un organe tubulaire musculo-muqueux dont l'épithélium est stratifié pavimenteux non kératinisé. Le muscle lisse du vagin est constitué d'une couche externe circulaire et d'une couche interne longitudinale. Ces couches musculaires confèrent à cet organe une grande élasticité. (5)



Le vagin fait le lien entre la vulve, via un orifice appelé ostium et débouchant à l'arrière de l'orifice urétral, et l'utérus via le col de l'utérus ou cervix. La partie inférieure du col de l'utérus fait saillie dans le vagin et est entourée du fornix ou cul-de-sac vaginal. L'utérus est lui-même relié aux ovaires via les trompes de Fallope. (Figure 2) (5)

Figure 2 : Anatomie de l'appareil reproducteur féminin. (37)

Le vagin est lié par son adventice (tissu conjonctif) aux organes qui l'entourent, qui sont le canal anal et le rectum à l'arrière, l'urètre et la vessie à l'avant. Le conduit vaginal est entouré par les parties internes de l'organe bulbo-clitoridien ou clitoris, qui est l'organe érectile de la vulve. Le vagin entre en jeu lors des rapports sexuels et de l'accouchement par voie basse. (9)

b) *Microbiotes du tractus reproducteur féminin*

Le long du tractus reproductif féminin se développent différents microbiotes. Ce tractus n'est pas un environnement stérile et on y retrouve donc un continuum microbien, avec des flores différemment constituées dans l'utérus, les trompes de Fallope, le canal cervical et le vagin. De plus, la composition de ces microbiotes et l'expression de leurs fonctions varient avec le cycle menstruel. La composition de ces flores évolue au cours de la vie, sous l'influence des fluctuations de production d'œstrogènes.

Chez la femme adulte en âge de procréer, les parties hautes du tractus reproducteur présentent une plus grande diversité de bactéries (les plus représentées sont les genre *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Comamonas*, *Vagococcus*, *Sphingobium*) mais une plus petite biomasse que celle du microbiote vaginal, qui se compose essentiellement de lactobacilles. (Figure 3) (2)

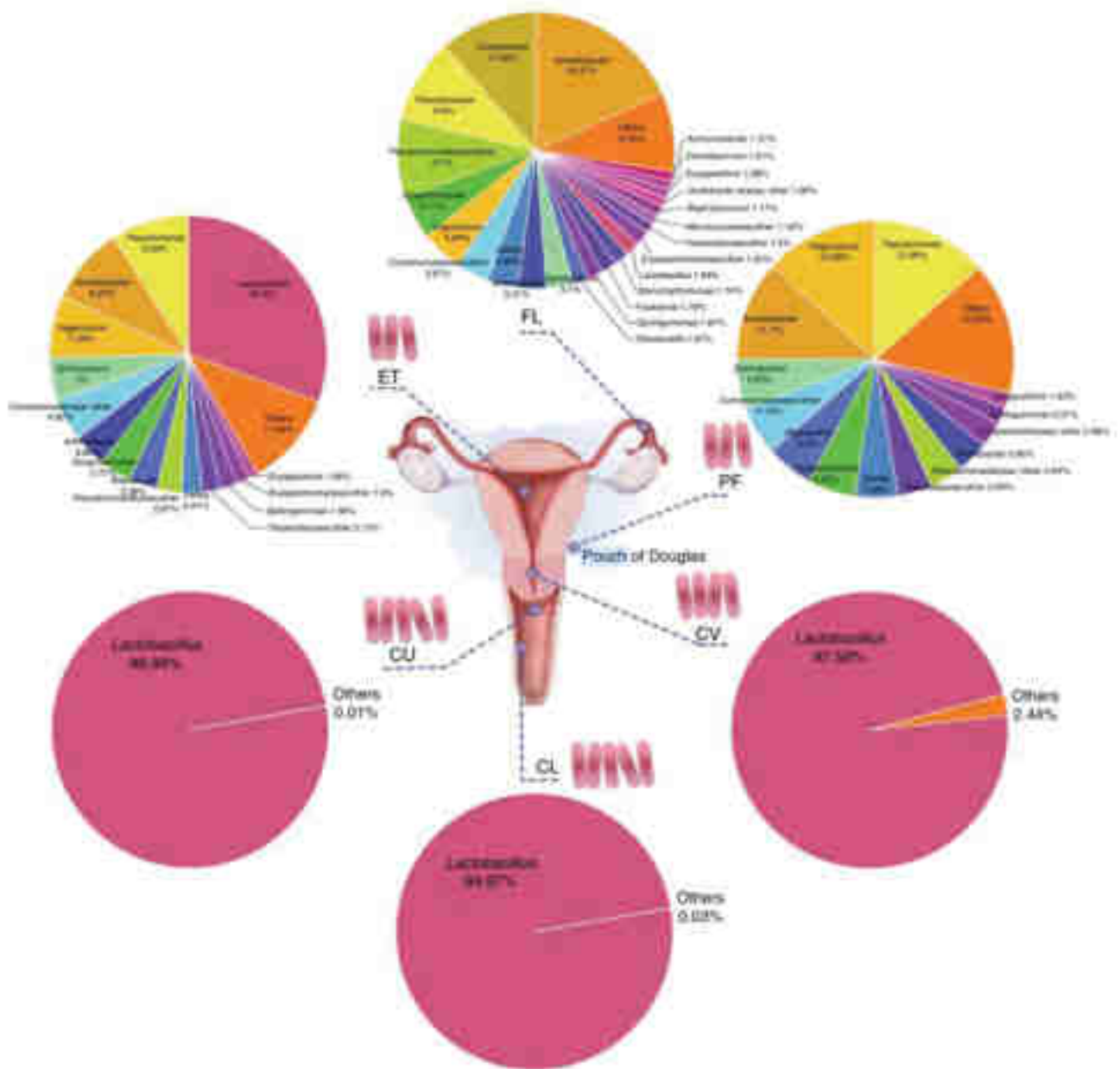


Figure 3 : Composition bactérienne des microbiotes des différentes parties du tractus génital féminin. Le terme « others » correspond aux souches constituant moins de 1% de la composition du microbiote décrit. (2) Les différentes parties du tractus sont ici : CL, tiers le plus bas du vagin ; CU, fornix postérieur ; CV, mucus cervical du canal cervical ; ET, endomètre (utérin) ; FL, trompes de Fallope ; PF, fluide péritonéal des poches de Douglas.

2. Origine et évolution du microbiote vaginal au cours de la vie et du cycle menstruel



Figure 4 : Evolution du microbiote vaginal au cours de la vie. *Infographie personnelle adaptée de (3) (4) (5)*

Le microbiote vaginal est un écosystème dont la composition et l'équilibre fluctuent durant la vie de son hôte, notamment sous l'influence des œstrogènes (Figures 4 et 5). Ainsi, la composition de cet écosystème évolue de l'enfance à la puberté, puis atteint une relative stabilité chez la femme adulte en âge de procréer, avant d'évoluer à nouveau lors de la ménopause. Des variations mineures sont également observées durant la grossesse et le cycle menstruel ; elles sont également liées aux variations de sécrétions hormonales. Une contraception hormonale pourra ainsi exercer une influence sur la composition du microbiote. (4) (6)

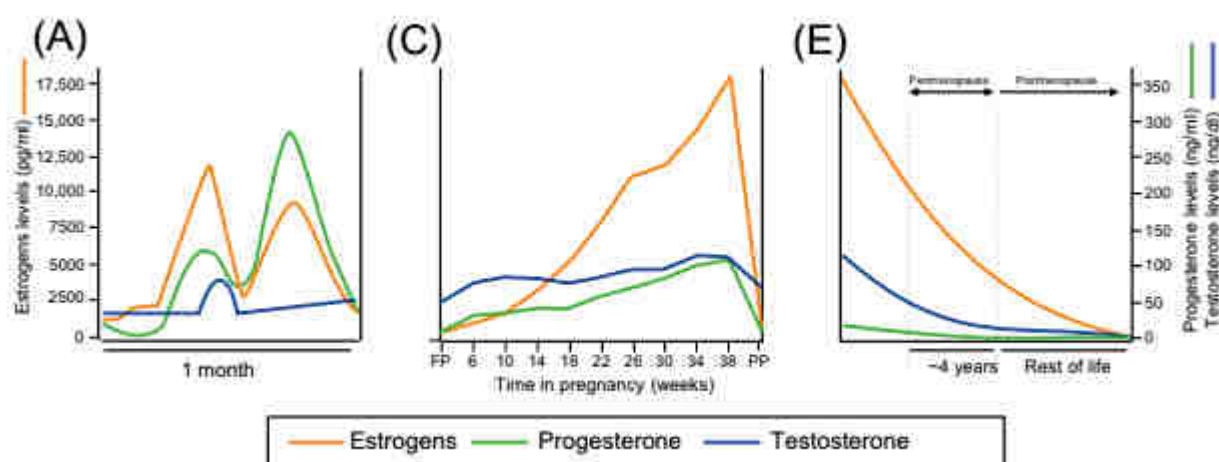


Figure 5 : Evolution hormonale chez la femme durant A) un cycle menstruel, C) la grossesse et E) la pérимénopause et post-ménopause (6)

a) Evolution du microbiote vaginal au cours de la vie

Le microbiote vaginal du nouveau-né présente un pH acide dû aux œstrogènes transmis de manière transplacentaires par la mère. On y trouve donc des lactobacilles, mais cet écosystème acide ne s'observe que très brièvement : il n'y a plus aucun apport en œstrogènes, le taux de glycogène diminue donc dans le milieu, le pH augmente et les lactobacilles cessent de s'y développer (Figure 6A). (8)

Durant l'enfance et avant la puberté, en l'absence de sécrétion d'estrogènes, la flore vaginale est composée de bactéries d'origine fécale et cutanée. C'est une flore équilibrée où l'on trouve un mélange de bactéries aérobies, anaérobies et anaérobies stricts. Les souches les plus retrouvées sont *Staphylococcus epidermidis*, *S. diptheroids*, *S. bacteroides*, *S. peptococci* et *Bacteroides lelaniogenicus*. (38) Le pH est basique et la muqueuse vaginale est fine.

A la puberté, la sécrétion des œstrogènes par les ovaires va non seulement conduire à un épaissement de la muqueuse mais va également entraîner une production de glycogène et attirer les lactobacilles depuis la flore intestinale (Figure 6B). Le pH vaginal augmente et devient propice au développement des lactobacilles. (8)

A la ménopause, la diminution des œstrogènes entraîne une diminution de la proportion en lactobacilles au sein de la flore vaginale et l'augmentation du pH en l'absence de traitements oestrogéniques substitutifs.(39) (40) L'écosystème vaginal est semblable à celui que l'on observe avant la puberté, avec une atrophie des muqueuses (Figures 6A et 6B). (41)

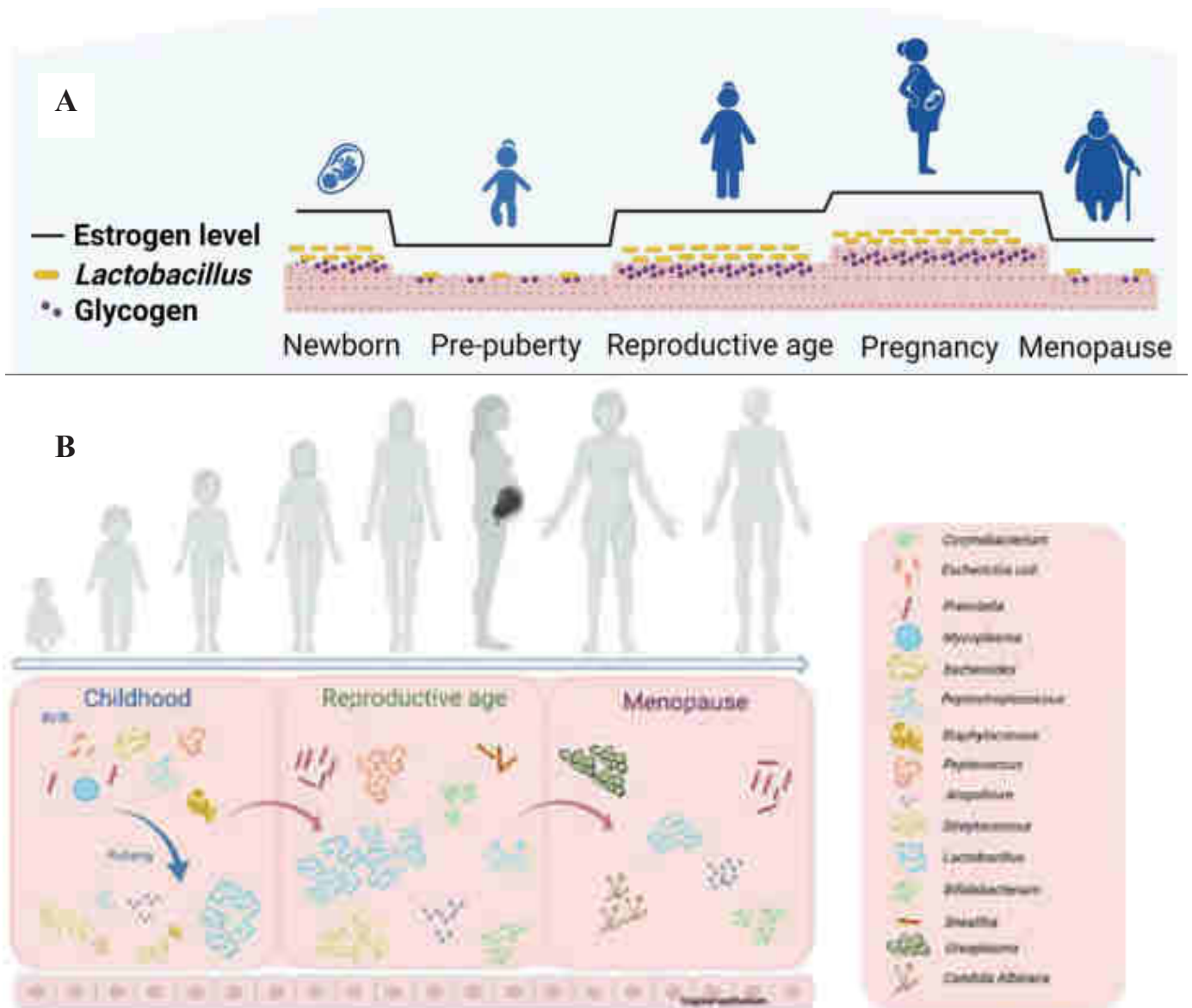


Figure 6 : A : Evolution relative des taux d'œstrogènes, de lactobacilles, de glycogène et de la muqueuse vaginale au cours de la vie. (7) B : Evolution de la composition du microbiote vaginal durant la vie de la femme. (8)

b) Evolution au cours du cycle menstruel

Le microbiote vaginal, tout comme le microbiote utérin, présente des variations mineures liées aux phases du cycle menstruel car il est sensible aux taux d'hormones et notamment d'œstrogènes (Figure 7). La phase proliférative est associée à une augmentation de la prolifération bactérienne mais également à une augmentation du métabolisme de pyrimidines et de purines, de biosynthèse d'ARNt-aminoacyl et de biosynthèse de peptidoglycanes.

La phase sécrétoire quant à elle, est associée à une augmentation du métabolisme de porphyrine, d'arginine et de proline, de dégradation du benzoate et du nitroluène, et de la biosynthèse de sidérophores (chélateurs du fer sécrété par les micro-organismes). (2)

Le contact des muqueuses avec le sang menstruel entraîne une augmentation passagère du pH vaginal, dans la mesure où le sang est plus alcalin (pH 7,4) que le milieu vaginal. Durant les règles, le microbiote peut donc présenter une composition plus diversifiée avec une diminution de la proportion de lactobacilles. Ce déséquilibre est naturellement réajusté avec la diminution du pH après les règles et la proportion de lactobacilles retrouve son état initial une dizaine de jours après le début des règles. (9)

Les modifications du microbiote causées par les fluctuations hormonales durant les neuf premiers jours du cycle (correspondant à la période de règles et les jours suivants durant lesquels l'acidité et la proportion de lactobacilles dans le milieu vaginal retournent à leur état d'origine) entraînent une augmentation du risque de vaginoses. (42)

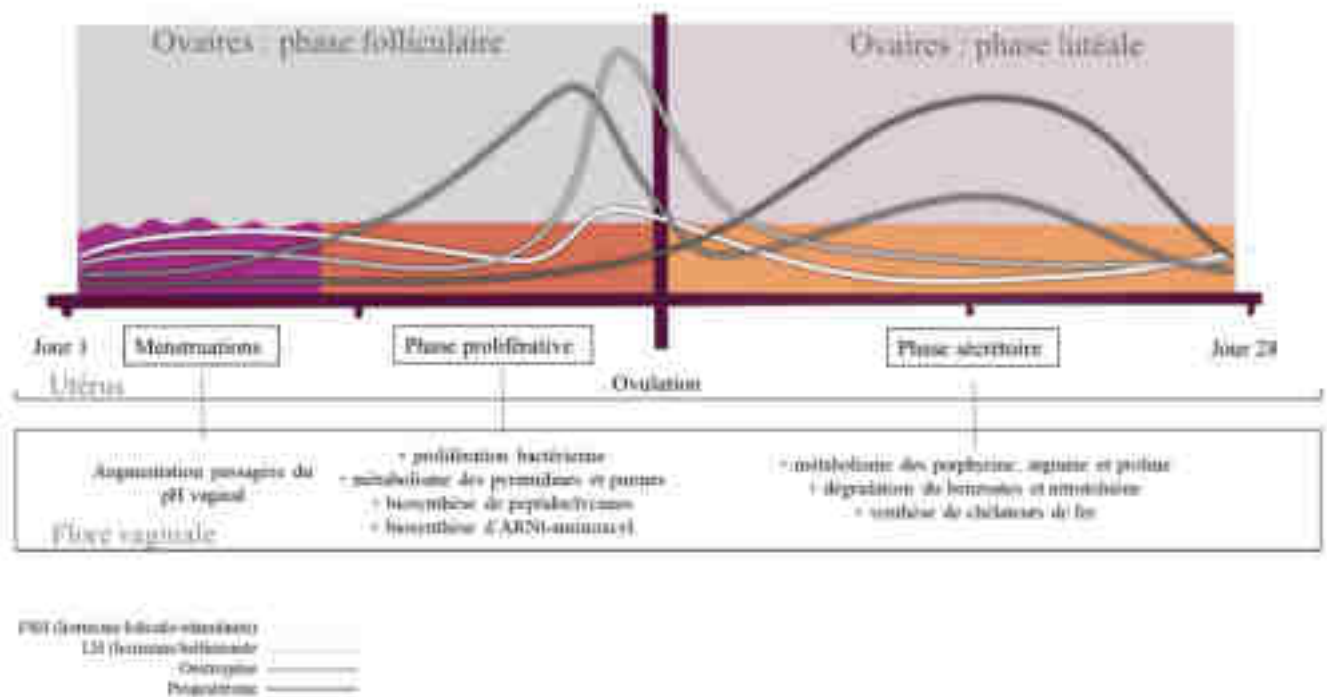


Figure 7 : Cycle menstruel, évolutions des taux hormonaux, cycles ovarien et utérin, évolutions des fonctions du microbiote vaginal. Infographie personnelle adaptée de (2)

c) Microbiote et contraception chez la femme adulte

Si le microbiote est sensible aux variations hormonales physiologiques, sa composition est également influencée par les traitements hormonaux (Figure 8).

Il a été observé qu'une contraception hormonale par voie orale (pilule contraceptive) ou une contraception hormonale intra-utérine (DIU, anneau vaginal) vont lisser les variations de composition du microbiote qui surviennent habituellement durant le cycle en l'absence de contraception hormonale. Ces variations restent néanmoins mineures. (4)

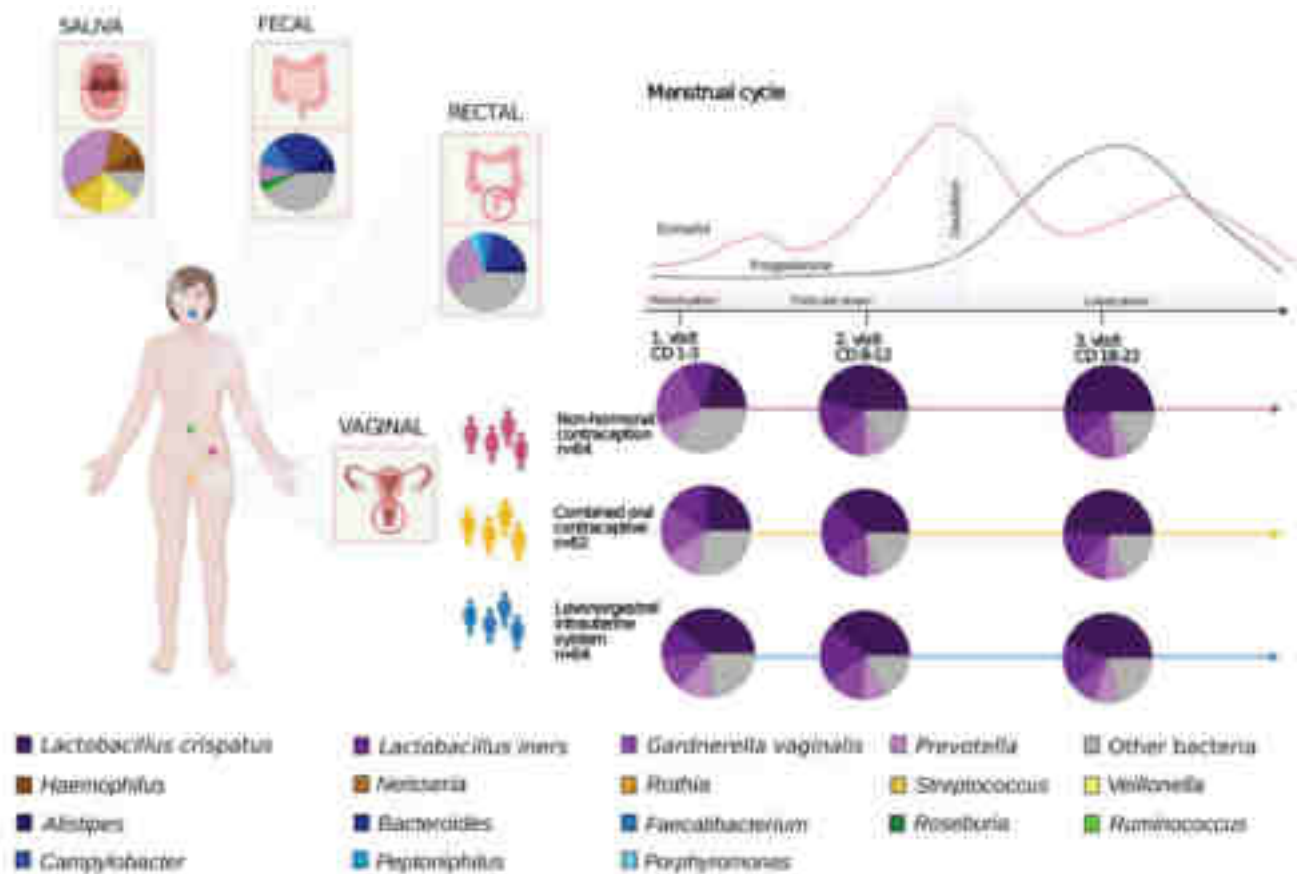


Figure 8 : Représentation des compositions des microbiotes chez la femme adulte et focus sur la composition du microbiote vaginal en fonction des étapes du cycle et des moyens de contraception. (4)

Il a également été observé qu'en moyenne durant le cycle, les femmes avec une contraception hormonale intra-utérine présentent une proportion de lactobacilles moins élevée au sein de leur microbiote vaginal, en comparaison aux femmes sans contraception hormonale ou sous contraception hormonale par voie orale (Figure 9). (9)

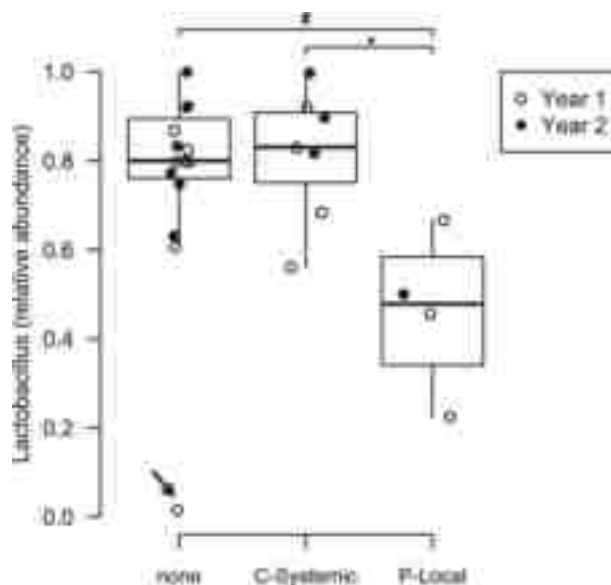


Figure 9 : Différences de quantités relatives de lactobacilles au sein du microbiote vaginal en fonction de la contraception hormonale (aucune, systémique, locale). (9)

d) Variations chez la femme enceinte

Des différences de composition et de stabilité de la flore vaginale ont été observées entre les femmes enceintes et non-enceintes. En effet, la grossesse entraîne une plus grande stabilité dans la composition du microbiote : la diversité déjà limitée des constituants de l'écosystème diminue au profit d'une proportion augmentée de lactobacilles. Une diminution des lactobacilles et donc une augmentation de la diversité au sein de l'écosystème ont été immédiatement observés après l'accouchement (Figure 10). (10)

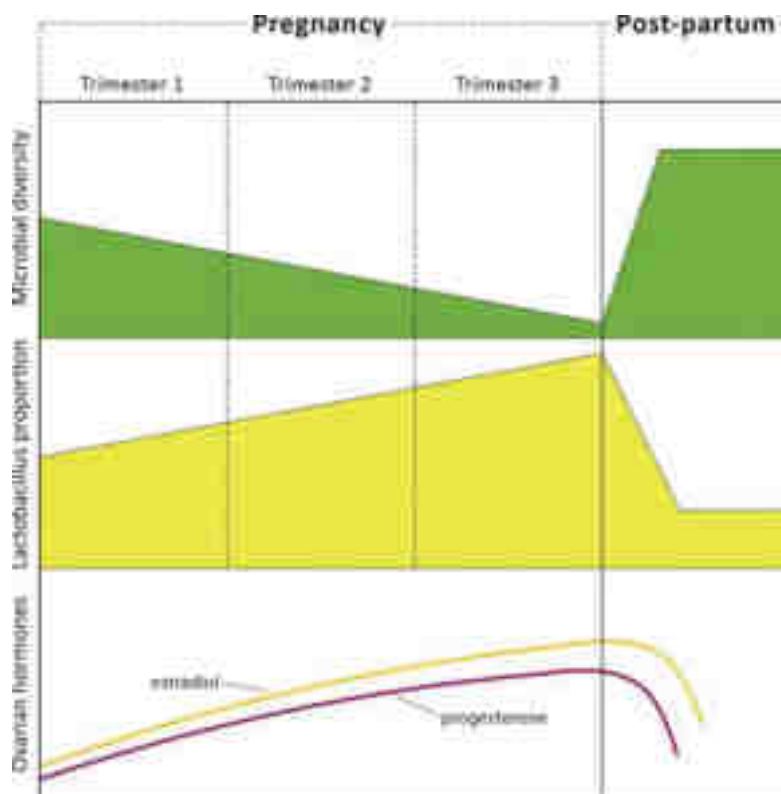


Figure 10 : Evolution de la diversité et de la proportion de lactobacilles au sein du microbiote vaginal durant et après la grossesse. (10)

Chez la femme enceinte, on trouve une plus grande proportion de *Lactobacillus vaginalis*, *L. crispatus* et *L. jensenii*, et une proportion plus faible de 22 autres souches, en comparaison avec les femmes non enceintes.

La production d'hormones augmentée durant la grossesse entraîne en effet une plus importante production de glycogène, favorable au développement des lactobacilles, mais également au pathogène *Candida Albicans*. (43)

L'étude plus poussée de l'évolution de la composition du microbiote vaginal chez la femme enceinte pourrait permettre de diagnostiquer la survenue d'événements indésirables apparaissant durant la grossesse. (43) En effet, une grande diversité au sein du microbiote vaginal pendant la grossesse est liée à une augmentation du risque de naissance prématurée. (11) (44) (45) (46) De plus, des études ont montré qu'environ 25% des naissances prématurées impliquaient une infection intra-utérine chez la mère. (8)

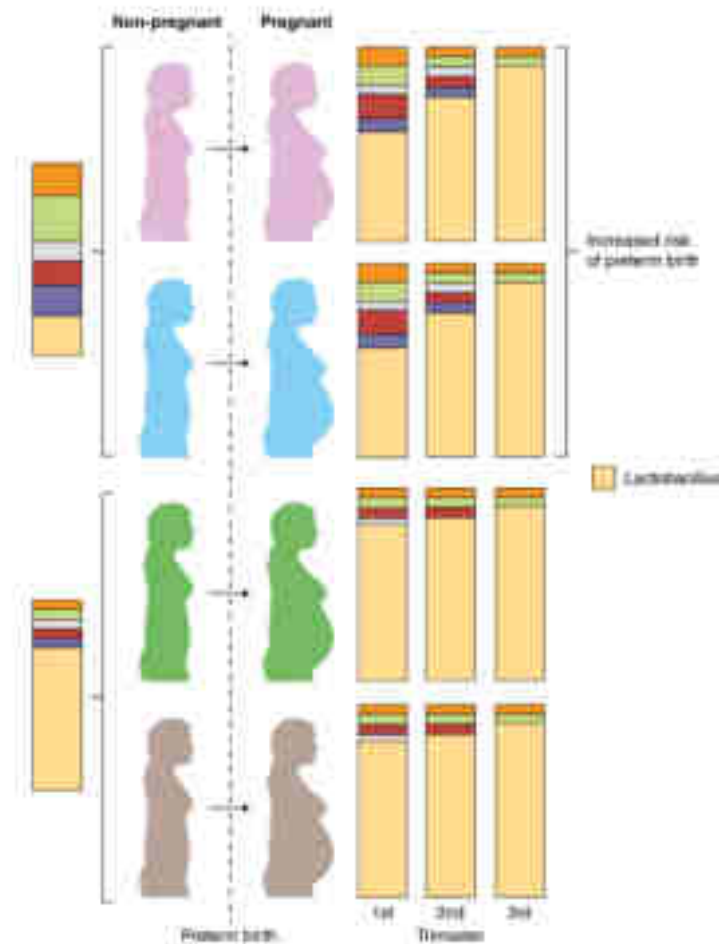


Figure 11 : Liens entre microbiote vaginal, ethnie et naissance prématurée. Les ethnies représentées sont les suivantes de haut en bas : ancêtres africains (rose), ancêtres hispaniques (bleu) ancêtres européens (vert), ancêtres asiatiques (taupe). (11)

Il est intéressant de constater que l’ethnie entraîne des différences de composition du microbiote vaginal, durant la grossesse mais également avant. (Figure 11). (11) (12)

e) Variations ethniques

Une étude américaine a comparé la composition des microbiotes vaginaux de 396 femmes nord-américaines asymptomatiques. Ces femmes provenaient de quatre groupes ethniques : ancêtres d’origines caucasiennes, afro-américaines, hispaniques et asiatiques. Le but de cette étude était d’identifier d’éventuelles variations de la flore vaginale en fonction de l’ethnie, de mieux comprendre ce qu’est une flore saine et ainsi de permettre dans le futur une prise en charge individuelle plus adaptée.

L'étude a permis d'identifier et séquencer cinq phylotypes de communautés microbiennes en fonction des espèces bactériennes qui les constituent et de leurs proportions relatives (Figure 12), d'évaluer les liens entre composition et pH, et de calculer le score de Nugent associé à chaque phylotype. (12) Le score de Nugent permet d'évaluer l'équilibre d'une flore vaginale. Son calcul et l'interprétation de ses résultats seront détaillés dans le chapitre 3) Composition du microbiote vaginal.

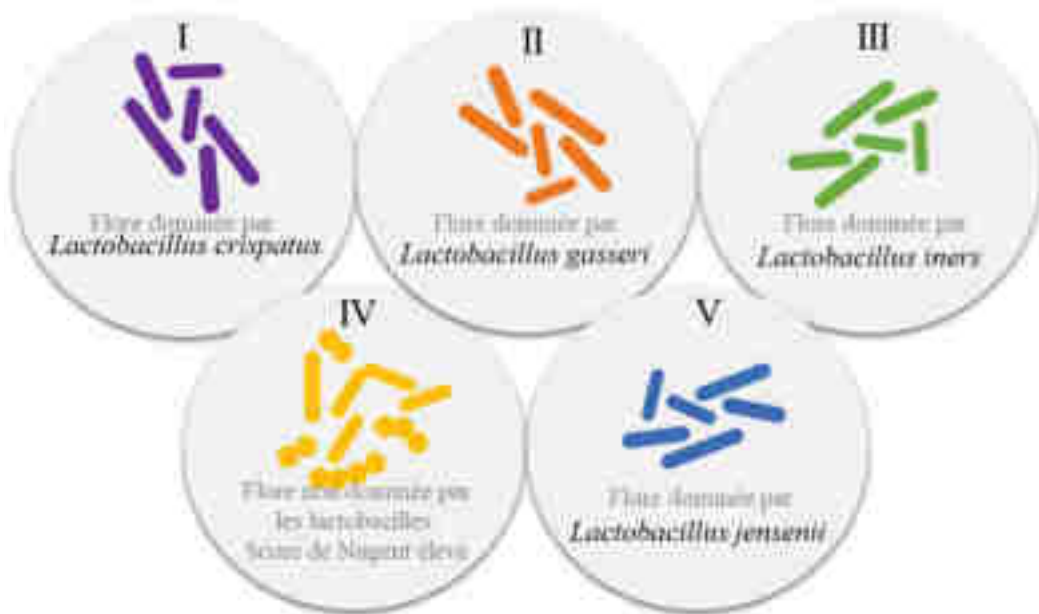


Figure 12.: Cinq phylotypes de microbiotes vaginaux. Infographie personnelle adaptée de (12)

Les cinq phylotypes ont été déterminés en fonction de deux critères. Le premier critère est la dominance ou non par des lactobacilles. Le second critère est l'espèce de lactobacilles dominante. Les groupes I, II, III et V présentent plusieurs types de bactéries productrices d'acide lactique avec des différences en termes de proportions entre elles. Ces groupes sont donc associés à des scores de Nugent bas, tandis que le groupe IV est associé à des scores élevés. Les phylotypes des groupes I et II sont souvent retrouvés ensemble tandis que les III, IV et V sont souvent associés. Cela montre des relations antagonistes ou compétitives entre les groupes I, II et les groupes III, IV, V.

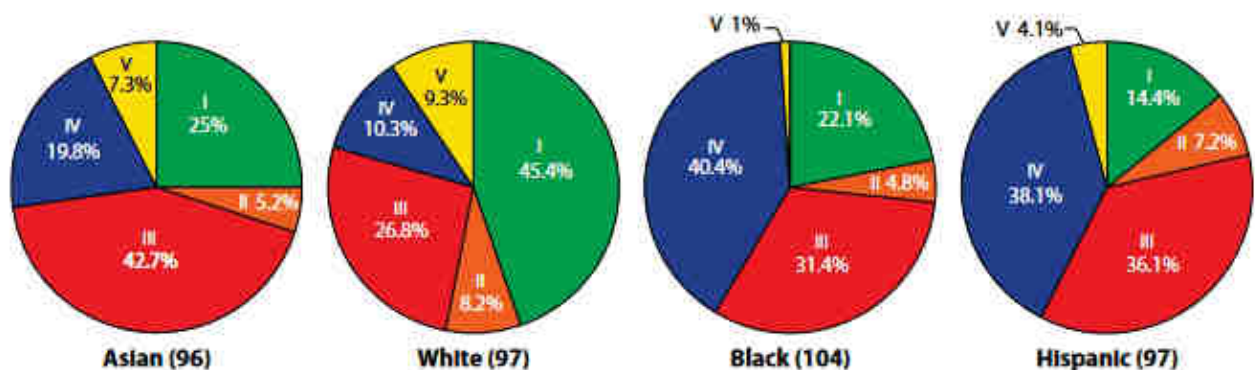


Figure 13.: Représentation des groupes de phylotypes de microbiotes vaginaux en fonction des groupes ethniques. Le nombre de femmes provenant de chaque groupe ethnique figure entre parenthèses. (12)

Les proportions de ces cinq groupes de phylotypes varient significativement en fonction des groupes ethniques (Figure 13 et Tableau 1). Les groupes de flores vaginales dominées par les lactobacilles (I, II, III, V) ont été retrouvés chez 80,2% des femmes asiatiques et 89,7% des femmes caucasiennes, et seulement chez 59,6% des femmes hispaniques et 61,9% des femmes afro-américaines. Le pH vaginal médian des femmes hispaniques et afro-américaines (pH 5 et 4,7), plus élevés que la moyenne caucasienne, illustrent la forte proportion de colonies bactériennes n'étant pas dominées par des lactobacilles (groupe IV). Au contraire, les femmes asiatiques et caucasiennes présentaient un pH vaginal moyen de 4,4 et 4,2.

Un fort taux de lactobacilles et un pH inférieur à 4,5 sont généralement associés à un microbiote « sain ». Cela suggérerait que les femmes hispaniques et afro-américaines asymptomatiques présentent un microbiote vaginal qui ne serait pas sain. Ces résultats soulèvent la question de ce qui doit être considéré « normal » en termes de composition du microbiote, et en termes de microbiote chez les femmes afro-américaines et hispaniques.

Le groupe IV était retrouvé plus souvent dans le groupe de femmes hispaniques et afro-américaines (34,3% et 38,9%) que dans celui des femmes asiatiques et caucasiennes (17,6% et 9,3%).

Tableau 1 : Proportions des phylotypes en fonction des groupes ethniques. *Infographie personnelle adaptée de (12)*

Groupes de femmes	% de flores dominées par les lactobacilles (I, II, III, V)	% de flores non dominées par les lactobacilles (IV)	pH vaginal moyen
Femmes d'origine caucasienne	89,7%	9,3%	4,2
Femmes d'origine asiatique	80,2%	17,6%	4,4
Femmes d'origine hispanique	59,6%	34,3%	5
Femmes d'origine afro-américaine	61,9%	38,9%	4,7

Les raisons exactes de ces différences interethniques sont inconnues mais les études laissent penser à une explication génétique pour ces variations de composition.

Ces variations génétiques entraîneraient également des différences au niveau des sécrétions vaginales en termes de composition et de quantité. Des études précédentes ont également montré que ces variations de microbiotes et de sécrétions avaient également des causes comportementales telles que l'hygiène, la contraception et la sexualité des patientes. (32)

Cette étude a permis de regrouper les microbiotes vaginaux en cinq groupes. Ce petit nombre évoque une sélection forte de la part de l'hôte, afin d'avoir un nombre limité d'espèces bactériennes. De plus, il peut être lié aux interactions entre les espèces bactériennes. Il faut garder à l'esprit que ces cinq groupes de communautés bactériennes n'ont pas les mêmes moyens de défense et de prévention contre tous les types de pathogènes ; connaître la composition du microbiote d'une patiente a donc une

importance dans l'évaluation du risque de développer des pathologies distinctes, mais aussi dans la prévention et le traitement des pathologies liées au microbiote. (12)

3. Composition du microbiote vaginal chez la femme adulte

Un arsenal de méthodes d'analyse permet de comprendre les composants du microbiote vaginal et leurs propriétés.

Le séquençage des ARNr 16s permet de caractériser les espèces bactériennes présentes et d'établir des profils de microbiotes qui peuvent être associés à des ethnies particulières, des étapes du cycle menstruel ou encore des états physiopathologiques tels que l'inflammation. Une mise en culture des souches bactériennes issues du microbiote peut également permettre d'observer les interactions entre les micro-organismes et les mécanismes de cohabitation. (47) De plus, il est possible de comprendre quels sont les produits métaboliques issus d'un microbiote sain et d'un microbiote en dysbiose, grâce à des analyses métaboliques et protéiniques. La composition du microbiote peut donc être déterminée par la taxonomie, mais aussi par les fonctions qu'il exerce.

Des analyses génétiques permettent également de comprendre la composition et la structure du microbiote et le rôle des micro-organismes qui le constituent, notamment grâce au catalogue VIRGO, qui recense 0,95 millions de gènes issus du microbiote vaginal. (48) Ce catalogue est une base de données qui couvre plus de 95% du microbiote vaginal humain indépendamment de l'ethnie des femmes. C'est cependant un catalogue essentiellement bactérien qui est pour l'instant peu représentatif des gènes fongiques et viraux. (49)

Ces méthodes permettent de comprendre la variété de constituants du microbiote vaginal.

a) Constituants du microbiote

Si le microbiote vaginal de la femme adulte est essentiellement constitué de lactobacilles (Figure 14), il n'en reste pas moins un écosystème. Cet écosystème se développe dans un fluide constitué de sécrétions vaginales issues de l'épithélium. C'est un mucus qui se compose d'eau, d'urée, d'acide lactique, d'acide acétique, de glycogène, de sels ainsi que de complexes biochimiques d'alcools et de glycols. (50) Si ce sont majoritairement des lactobacilles qui évoluent dans ce milieu, cet écosystème comporte aussi, dans des proportions moins importantes, d'autres bactéries telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* et *Prevotella spp*, (8) des bifidobactéries telles que *B. bifidum*, *B. breve* et *B. longum* ainsi que des fongiques tels que *Candida albicans*. (34) (21)

Les principaux lactobacilles constituants de cette flore sont *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* et *L. iners*. (33) Cette flore composée de lactobacilles est appelée flore de Döderlein, du nom d'Alfred Döderlein, un gynécologue qui fut le premier à la décrire en 1892.

Ce microbiote peut être décrit en s'appuyant sur le *Walker's driver-passenger model*, qui qualifie de *drivers* les espèces qui ont des fonctions déterminantes dans la structure et le développement d'un écosystème, tandis que les espèces *passengers* sont celles qui ont un impact moindre sur l'écosystème. Dans le cas du microbiote vaginal et à cause de leur prédominance mais surtout de l'impact qu'elles ont sur le pH vaginal, les colonies de lactobacilles peuvent être considérées comme *drivers* dans l'écosystème vaginal (12). Les autres bactéries et les fongiques sont les espèces *passengers* car elles influent peu sur leur environnement.

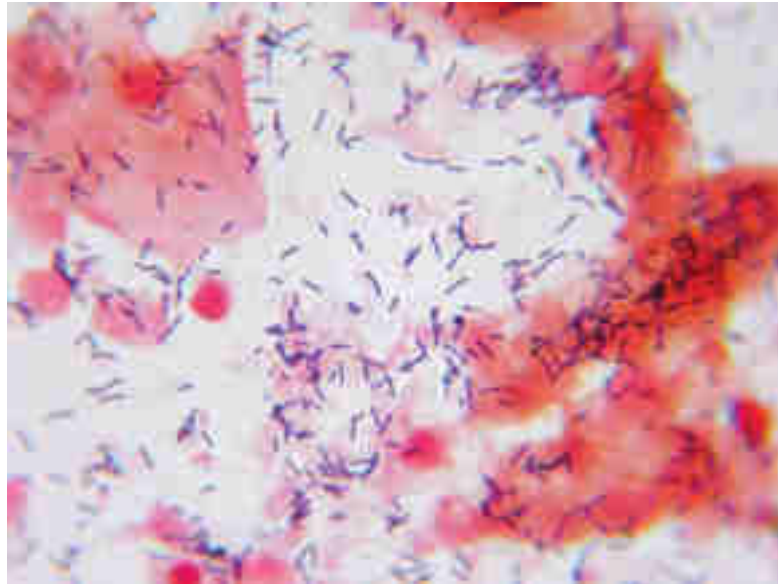
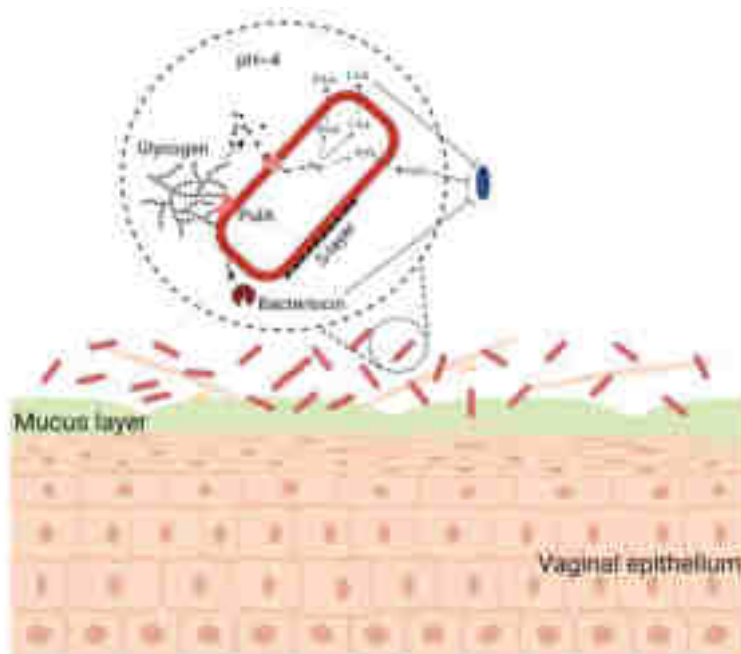


Figure 14 : Flore de Döderlein, microscopie optique, faculté des sciences et techniques de Fès



Ce microbiote produit du peroxyde d'hydrogène, des biosurfactants et des bactériocines, qui sont des substances antimicrobiennes. Il entre également en compétition avec les autres micro-organismes, que ce soit pour les nutriments, pour l'adhésion à l'épithélium et pour la coaggrégation bactérienne (Figure 15). (34)

Figure 15 : Biologie de *L. crispatus* dans le microbiote vaginal. (13)

Il est important de comprendre que, contrairement à celui de la flore intestinale qui repose sur une grande diversité, l'équilibre de la flore vaginale repose sur un nombre relativement restreint

d'espèces bactériennes. Cela permet de maintenir un pH acide stable propice au développement des lactobacilles.

Les apports extérieurs à cet écosystème, qu'ils proviennent de l'environnement, du microbiote intestinal ou d'un individu extérieur lors d'un rapport sexuel, peuvent donc être source de dysbiose : un déséquilibre du microbiote.

b) Evaluation de l'équilibre de la flore

Le score de Nugent permet d'évaluer l'équilibre ou le déséquilibre du microbiote vaginal, en évaluant le taux de *Lactobacillus*, de *Gardnerella vaginalis* et de *Mobiluncus*. Il est utilisé pour diagnostiquer une vaginose bactérienne (Figure 16).

Pour calculer ce score, un frottis sur lame est réalisé à partir d'un prélèvement vaginal. Ce frottis est fixé à l'éthanol à 90% puis une coloration de Gram est réalisée en vue d'une observation microscopique. Le score sera établi en calculant une moyenne des observations réalisées sur dix champs microscopiques à objectif 100.

Il s'agit d'un score compris entre 0 et 10. Quatre points sont donnés selon la quantité de lactobacilles. Une absence de lactobacilles correspond à quatre points, tandis qu'une quantité supérieure à 30 lactobacilles observés par champ correspond à zéro point (Tableau 2). Quatre autres points sont donnés en fonction de la quantité des morphotypes anaérobies et *Gardnerella*. Ici, c'est l'absence de ces types bactériens qui correspond à zéro point tandis que le nombre de points augmente avec la quantité de bactéries. Enfin, les deux derniers points sont donnés en cas d'observation du morphotype *Mobiluncus*.

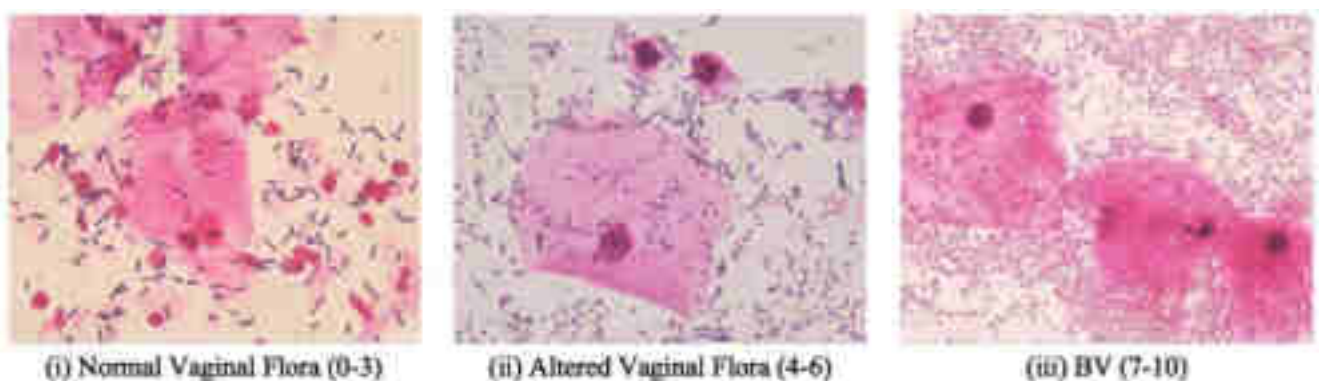


Figure 16. Trois observations microscopiques présentant des flores vaginales avec différents scores de Nugent. (14)

En observation microscopique avec immersion à l'objectif 100, le morphotype lactobacilles correspond à des bactéries à Gram +, donc colorées en violet à la suite de la coloration de Gram, allongées et à bords droits et parallèles (partie (i) sur la figure ci-dessus).

Le morphotype anaérobies et *Gardnerella* s'observe par la présence de nombreux coccobacilles et bacilles Gram+ et Gram-, apparaissant donc en violet et en rose, généralement de petite taille (visibles sur les parties (ii) et (iii) sur la figure 16).

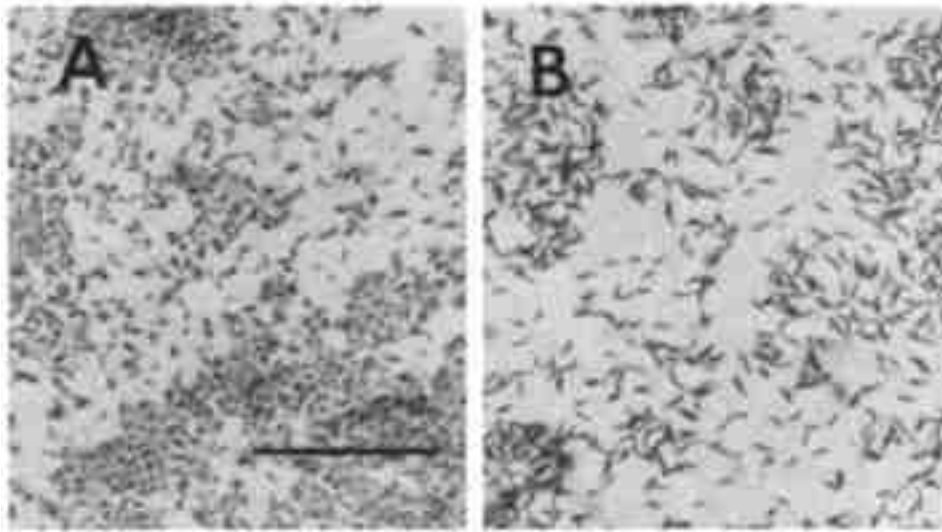


Figure 17 : Observation de *Mobiluncus spp.* (Incurvées) après coloration de Gram. (15)
 A) *Mobiluncus curtisii* à Gram variable ; B) *Mobiluncus mulieris* Gram-.

Enfin, des bacilles incurvés évoquent le morphotype *Mobiluncus* (figure 17). Le test n'est pas réalisable si l'échantillon ne contient aucun lactobacille et qu'il présente un morphotype n'entrant pas dans l'établissement du score. (14) (51)

A

Score	Lactobacillus spp	Gardnerella et Bacteroides	Mobiluncus
Nombre de bacilles par champ			
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	
4	0	>30	

B

Total	Interprétation
<3	Pas de vaginose
4-6	Flore intermédiaire, suspicion de vaginose
>7	Vaginose bactérienne

Tableau 2 : A : Calcul du score de Nugent.

B : Interprétation du score de Nugent.

Infographie personnelle adaptée de

(14)

Un score compris entre 0 et 10 est ainsi établi (Tableau 2) : entre 0 et 3, l'hypothèse d'une vaginose bactérienne est écartée. Entre 4 et 6, une vaginose peut être suspectée, on parle de flore intermédiaire. Au-delà de 7 la patiente présente une vaginose bactérienne.

Un score bas correspondra à un microbiote dit sain : riche en lactobacilles variés et pauvre en *Gardnerella* et *Bacteroides*. (52)

Si un microbiote à prédominance de lactobacilles est dit normal ou sain, de nombreuses femmes présentent des flores vaginales très variées, sans ou avec très peu de lactobacilles, sans pour autant présenter un état pathologique. Ce score de Nugent doit donc être interprété avec attention, et mis en relation avec les caractères physiologiques et ethniques de la patiente. (33)

4. Rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes

Le microbiote vaginal dispose d'un arsenal de moyens mécaniques et chimiques pour lutter contre les infections (Figure 18). Ces moyens de défense peuvent être regroupés en trois missions distinctes :

- L'inhibition de l'adhésion des pathogènes (à l'épithélium et aux sécrétions)
- L'inhibition de la croissance des pathogènes
- L'inhibition de l'expansion des pathogènes

La variété des lactobacilles composant la flore permet ainsi une variété de moyens de lutte contre les pathogènes car toutes les espèces de lactobacilles n'ont pas les mêmes propriétés. Un écosystème vaginal qui comporte plusieurs types de lactobacilles présentera ainsi un arsenal plus développé de moyens de défense contre les pathogènes.

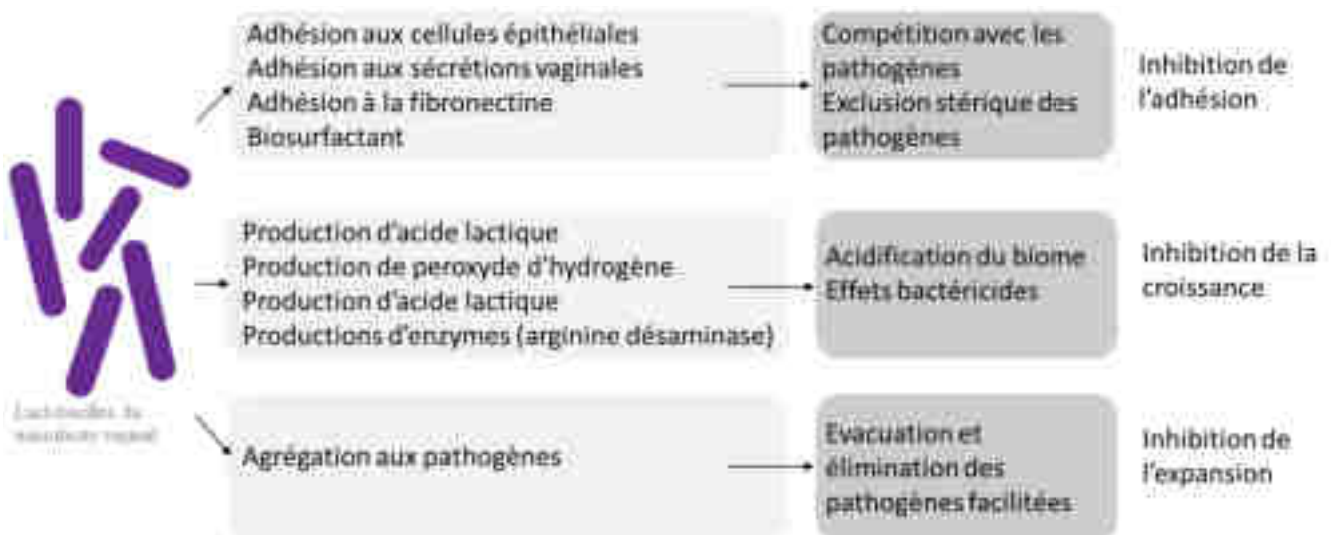


Figure 18 : Rôle protecteur du microbiote vis-à-vis des pathogènes. Infographie personnelle adaptée de (53)

Les mécanismes antibiotiques sont également contrôlés par la sécrétion d'œstrogène et de glycogène, qui vont notamment maintenir ou rétablir l'acidité du milieu, afin de favoriser le développement des lactobacilles et empêcher la prolifération des pathogènes.

Cette acidification est complétée par la production de peroxyde d'hydrogène, de bactériocines et de biosurfactants, ainsi que par une inhibition compétitive du contact physique entre les pathogènes et l'épithélium vaginal. De plus, les cellules épithéliales infectées seront détruites par autophagie. L'œstrogène et le glycogène vont également stimuler les réponses immunitaires au niveau de la muqueuse, en entraînant une production de mucines, d'immunoglobulines (IgA et IgG), de beta-défensines et de protéines favorisant l'action des neutrophiles et des leucocytes impliqués dans les réponses immunitaires face aux pathogènes (Figure 19). (54)

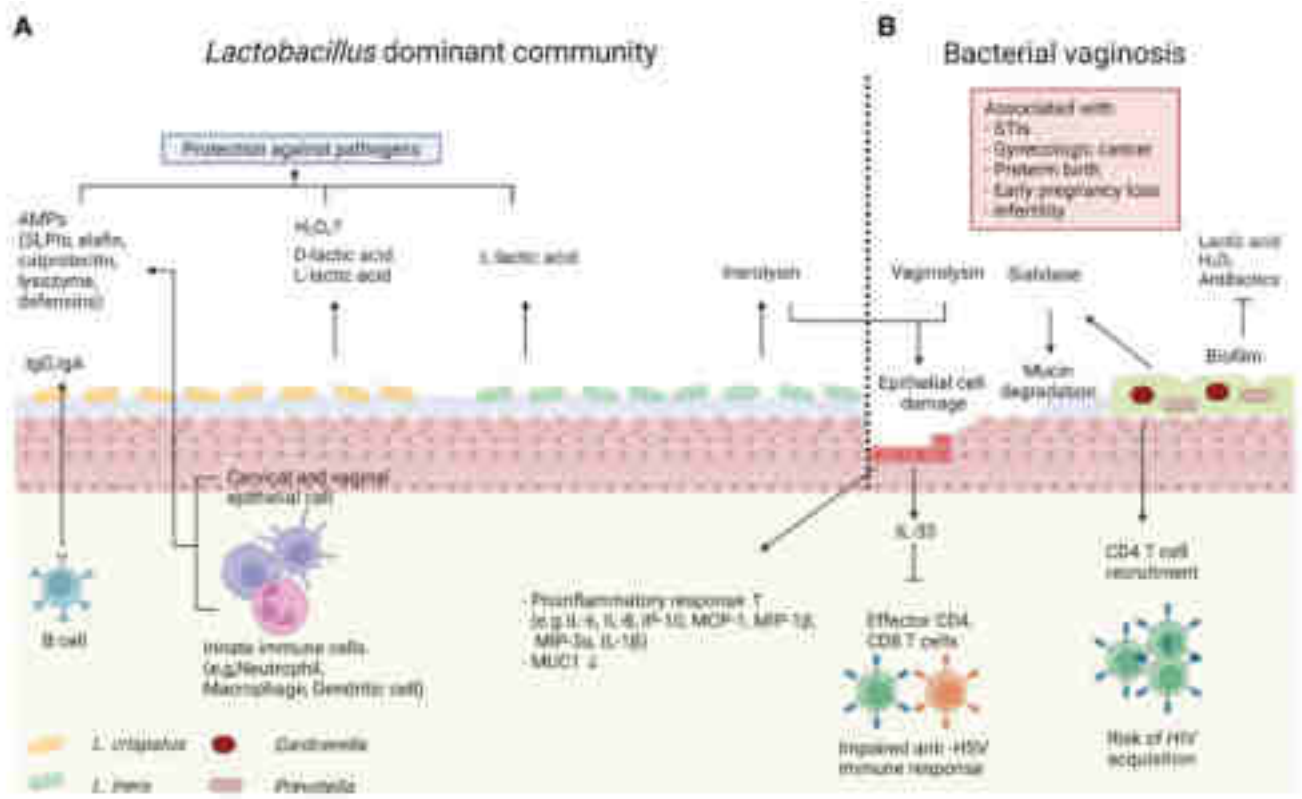


Figure 19 : Réponse immunitaire et microbiote vaginal dans le cas A) d'un écosystème dominé par les lactobacilles, B) d'une vaginose bactérienne. Protection face aux pathogènes. (7)

a) Inhibition de l'adhésion

La première ligne de défense du microbiote vaginal consiste à inhiber l'adhésion des pathogènes aux tissus et aux substances présentes dans l'écosystème.

Des adhésines présentes sur la membrane des lactobacilles, telles que des protéines filamenteuses, leur permettraient de se lier à des glycoprotéines de la membrane des cellules épithéliales vaginales et du mucus afin de générer un encombrement stérique qui entre en compétition avec l'adhésion des pathogènes.

Au niveau des cellules épithéliales, les lactobacilles forment un biofilm qui joue un rôle de barrière. Ils vont également se fixer à la fibronectine qui entre dans la composition des sécrétions vaginales, afin d'entrer en compétition avec les pathogènes qui pourrait s'y fixer en l'absence de lactobacilles.

Enfin, ces bacilles inhibent biochimiquement l'adhésion des pathogènes en produisant des biosurfactants. Ce sont des tensioactifs tels que la surlactine, à la fois hydrophiles et lipophiles, qui facilitent l'adhésion des lactobacilles tout en inhibant l'adhésion des pathogènes. (55) (54)

b) Inhibition de la croissance

Le deuxième moyen de défense du microbiote vaginal est d'inhiber la croissance des pathogènes par diverses méthodes.

Le métabolisme du glycogène en acide lactique par l'alpha amylase entretient un pH vaginal acide peu propice à la prolifération de nombreux pathogènes. Ce métabolisme est rendu possible par les lactobacilles et un grand nombre d'entre eux est indispensable au maintien du pH vaginal physiologique.

Le pH vaginal, hors périodes de menstruations, est proche de 4. Il s'agit d'un pH acide. Pour comparaison, le pH des urines, du sang ou encore du sperme est neutre, aux alentours de 7. Cette acidité du pH vaginal est due à la production d'acide lactique mais aussi à l'hydrolyse du glycogène par les lactobacilles et le tissu épithélial. Cette hydrolyse est activée par les œstrogènes, ce qui explique les variations de pH vaginal au long de la vie de la femme et du cycle. Cette acidité varie donc en fonction du taux d'œstrogènes (Figure 20). (2)

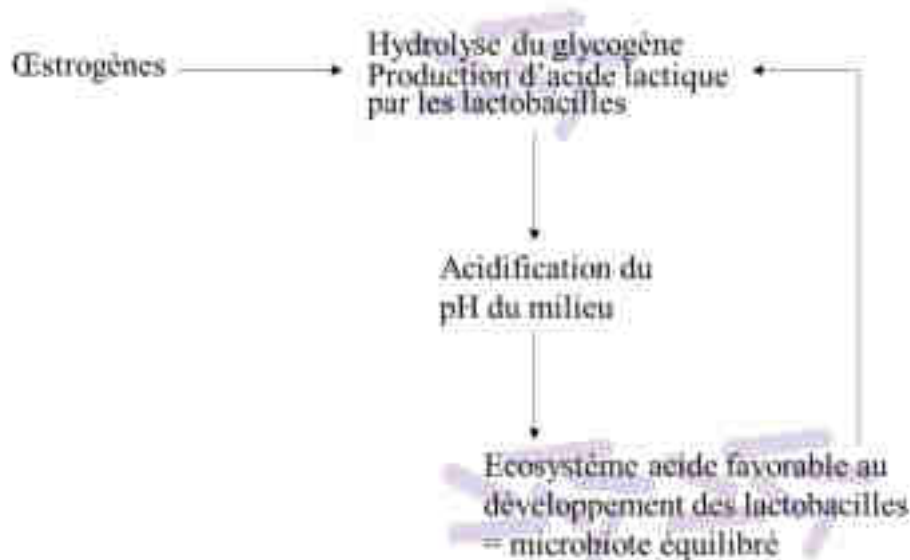


Figure 20. **Equilibre du pH vaginal sous l'influence des œstrogènes.** *Infographie personnelle adaptée de (53) et (54)*

L'acide lactique permet de maintenir un pH vaginal bas entre 3,5 et 4,5 ; cette acidité limite le développement de bactéries potentiellement pathogènes. (2) Il permet également d'accentuer la

réponse immunitaire en cas d'infection en agissant directement sur l'épithélium vaginal dans le but de le faire produire des interleukines qui sont les messagers du système immunitaire.

Le microbiote produit également du peroxyde d'hydrogène, qui est toxique pour les pathogènes grâce à son pouvoir oxydatif. Ils inhibent la croissance d'*E. coli* et de *S. aureus* notamment. (56) (57) C'est une oxydase flavoprotéinique, présente chez les lactobacilles, qui permet cette synthèse de peroxyde d'hydrogène par réduction du dioxygène en milieu aérobie. L'enzyme NADH-peroxydase, qui transforme le peroxyde d'hydrogène en eau, fournit au lactobacilles une protection contre le peroxyde d'hydrogène. (56)

Les lactobacilles ont également la capacité de synthétiser des bactériocines. Les bactériocines sont des protéines de petite taille qui ont un pouvoir antimicrobien : elles se fixent sur la membrane cytoplasmique des pathogènes et y forment des pores, entraînant une mort cellulaire de la bactérie. Leur action est à la fois bactériostatique et bactéricide.

Certains lactobacilles produisent également l'enzyme arginine désaminase. Elle est toxique pour les bactéries anaérobies impliquées dans les vaginoses bactériennes, dont le métabolisme nécessite de l'arginine. En effet, un milieu privé d'arginine ne sera plus propice au développement des pathogènes en question. Ces pathogènes décarboxylent l'arginine, produisant notamment de la putrescine. Cette putrescine est responsable d'une odeur désagréable caractéristique des vaginoses bactériennes, d'une augmentation du pH vaginal propice au développement des pathogènes et d'une réduction de la réponse immunitaire de l'hôte. (55)

c) Inhibition de l'expansion

Enfin, les lactobacilles du microbiote peuvent limiter l'accès des pathogènes aux tissus en s'agréant à ceux-ci et facilitant leur évacuation via les sécrétions vaginales. Ces coaggrégation entre pathogènes et lactobacilles permettent également de renforcer l'efficacité des substances anti-croissance détaillées ci-dessus. Les lactobacilles peuvent également créer des coaggrégations entre eux et renforcer ainsi leur rôle de bouclier microbien. Cette coaggrégation est également nommée adhérence interbactérienne (homotypique ou hétérotypique, selon la similitude ou la différence entre l'espèce des bactéries impliquées). C'est un mécanisme à l'origine de la formation de biofilms bactériens (Figure 21) tels que le biofilm présent ici sur l'épithélium vaginal ou, bien plus loin chez l'hôte, le biofilm dentaire. (34)

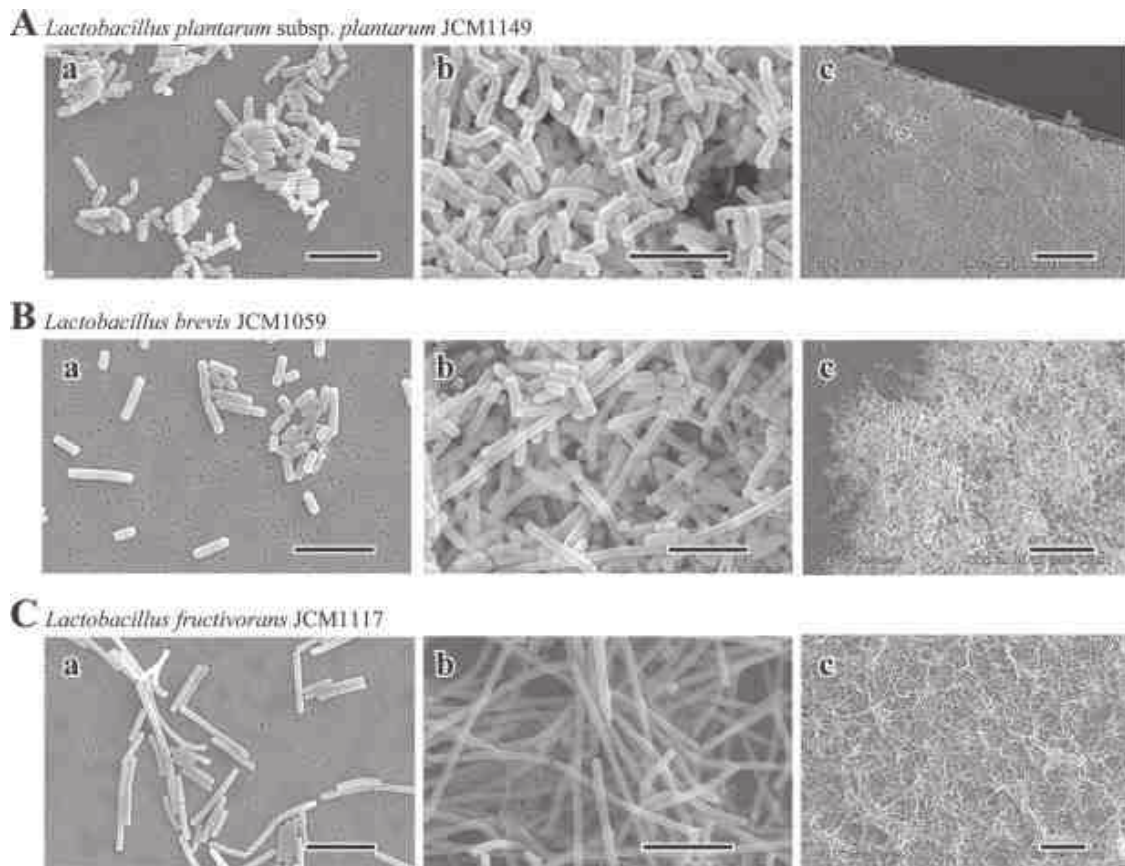


Figure 21 : **Formation de biofilms par trois souches de Lactobacilles.** (16) *A) L. plantarum* ; *B) L. brevis* ; *C) L. fructivorans*.

d) Immunité et tolérance

Au sein du microbiote vaginal sont représentés les acteurs de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, qui permettent une réaction immunitaire vis-à-vis des pathogènes.

Mais la spécificité du système immunitaire de la muqueuse vaginale réside dans le fait qu'il exerce non seulement une fonction de protection mais également une fonction de tolérance.

Cette tolérance se fait vis-à-vis des spermatozoïdes et de l'unité foëto-placentaire. Ainsi, il n'y aura pas de réactions immunitaires à l'encontre des spermatozoïdes ou de l'unité foëto-placentaire lors d'une grossesse ; réactions qui seraient incompatibles avec les mécanismes de reproduction. (58)

5. Obstétrique et pédiatrie

Une étude danoise de l'université de Copenhague en collaboration avec le *Danish Pediatric Asthma Center* met en lumière un phénomène curieux survenant durant les quatre dernières semaines de la grossesse : le microbiote vaginal de la mère, dont la composition avait évolué durant la grossesse, revient à son état initial, avant de revenir à un état plus diversifié juste avant l'accouchement.

Ces changements pourraient avoir pour objectif la colonisation du nouveau-né par une grande diversité de bactéries lors de son passage par les voies génitales basses lors de l'accouchement.

Cependant, les chercheurs impliqués dans cette même étude font une découverte surprenante en étudiant les microbiotes des intestins et des poumons des nourrissons nés des femmes impliquées dans l'étude : il y aurait bien moins de transfert bactérien entre la mère et l'enfant qu'attendu.

Ces dernières années, l'accouchement par voie basse était fortement privilégié notamment pour ce supposé transfert microbiologique entre la mère et l'enfant. (59) Des études américaines et françaises ont employé une technique consistant à faire incubé pendant une heure une compresse de gaze stérile dans le vagin maternel afin ensuite de la mettre en contact avec la bouche et la peau du nouveau-né. Cette technique ayant pour but de restaurer la flore de l'enfant, notamment cutanée, qui présenterait d'éventuelles carences dû à l'absence de passage par le vagin à la naissance.

L'étude danoise présente toutefois une limite non négligeable : elle n'incluait pas l'analyse du microbiote intestinal des mères, qui pourrait être une source de microorganismes plus importante que la flore vaginale en ce qui concerne le transfert à l'enfant lors de l'accouchement. (59)

En parallèle, une seconde étude danoise a tenté d'analyser le lien entre dysbioses du microbiote vaginal durant la grossesse et risques d'accouchements d'urgence par césarienne. Des dysbioses du microbiote vaginal entraînent un affaiblissement des mécanismes de défense contre les pathogènes et donc une augmentation du risque d'infections et d'inflammation intra-amniotique qui pourrait causer des complications conduisant à un accouchement d'urgence. (60)

Finalement, l'allaitement a un effet protecteur contre les infections du tractus urinaire des nourrissons et des nourrissons prématurés. Cela soutient l'idée d'une origine intestinale des infections urinaires. (33) L'allaitement permet un meilleur développement du microbiote intestinal, qui limite ainsi notamment le développement de pathogènes responsables d'éventuelles infections urinaires.

B. Déséquilibres du microbiote et pathologies associées

Dans cette sous-partie sont d'abord citées les sources de déséquilibre au sein de l'écosystème qu'est le microbiote vaginal. Ensuite sont précisées les interactions entre les microbiotes intestinal, urinaire et vaginal. Cela permet de comprendre les origines et les moyens de prévention et de prises en charge des pathologies associées au microbiote vaginal, qui seront détaillées dans un troisième temps.

1. Sources de déséquilibres du microbiote vaginal

L'équilibre d'un écosystème peut être perturbé par des facteurs externes et internes. Dans le cas du microbiote vaginal, de très nombreux paramètres peuvent influencer la composition de la flore, le pH et les caractéristiques de l'environnement dans lequel elle évolue. Les caractéristiques ethniques et génétiques de la femme peuvent tout d'abord avoir un impact, sur lequel elle ne peut pas avoir de contrôle. Puis son mode de vie général, lié à son environnement et son niveau social, entraînent des comportements pouvant influencer ses microbiotes : qualité de l'alimentation et stress par exemple. Enfin, ses comportements sociaux et choix individuels tels que son lieu de vie, ses habitudes alimentaires, sa consommation d'alcool ou de tabac et ses habitudes d'hygiène, auront un impact direct sur ses microbiotes et donc son microbiote vaginal (Figure 22). (17) (61) (62)

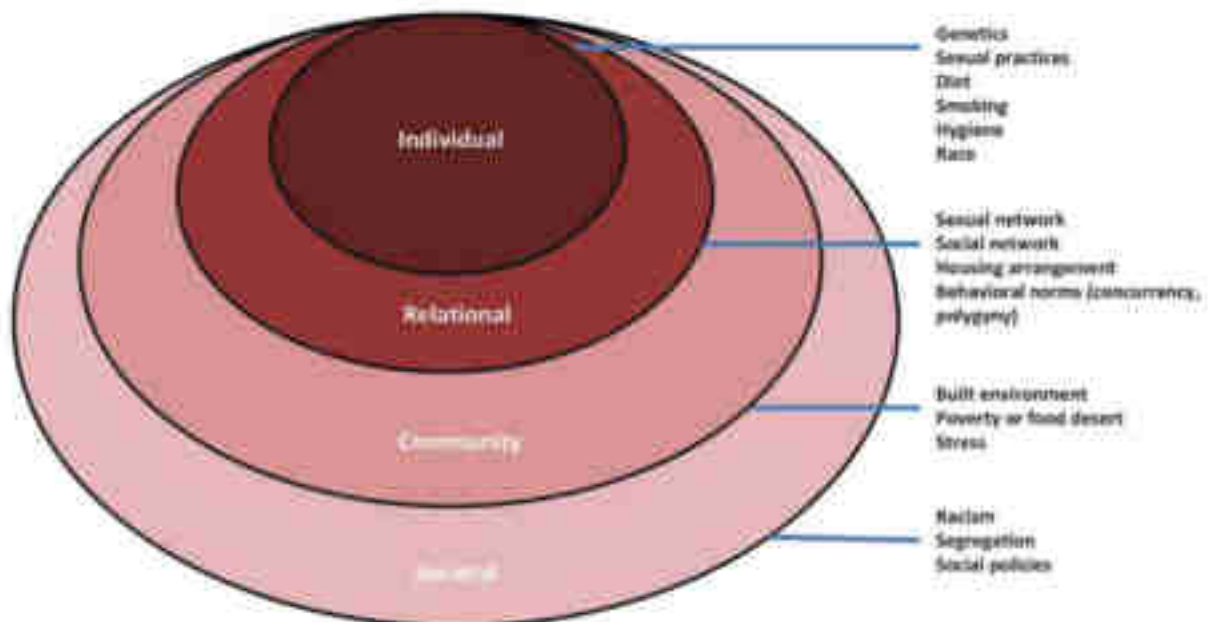


Figure 22 : Paramètres sociologiques influençant le microbiote vaginal. (17)

a) *Sources comportementales de déséquilibres de l'écosystème*

Un bon équilibre du microbiote vaginal est nécessaire à son rôle protecteur. C'est un réel écosystème qui représente la défense de l'organisme contre les infections génitales. Cet équilibre peut être perturbé, notamment par l'usage de substances topiques telles que des spermicides, ou de médicaments antibiotiques, antiseptiques et corticoïdes.

En effet, les lactobacilles sont très sensibles aux antibiotiques macrolides et aux tétracyclines. Les quinolones et le métronidazole ont moins d'effets sur la flore. Les spermicides topiques tels que du nonoxynol, peu utilisé en France, et les ammoniums quaternaires, ont également un impact néfaste sur le microbiote.

Le tabac et le stress impactent également le microbiote de manière négative en induisant notamment une diminution du taux d'estradiol. (61)

Le risque de développer des vaginoses bactériennes est doublé chez les fumeuses de tabac et triplé chez les jeunes fumeuses par rapport aux femmes qui ne fument pas. (63) Une consommation régulière de cannabis entraîne une diminution du taux d'œstrogènes et diminue donc l'équilibre de la flore vaginale. (64)

En termes d'alimentation, un régime alimentaire diversifié, riche en vitamine A, C, D, E, en Bêta-carotène, en fer, zinc, folates (B9) et calcium favorisera un écosystème vaginal riche en lactobacilles et une bonne homéostasie du microbiote. En parallèle, un régime alimentaire riche en acide gras augmentera le risque de dysbioses. (61)

Les vêtements en matériaux synthétiques, le mode de vie sédentaire et la contraception causent également des modifications du microbiote vagino-utérin, (2) tout comme une toilette intime inadaptée, impliquant des savons ou des douches vaginales qui modifient le pH et la température de l'écosystème, abiment le mucus et peuvent irriter les muqueuses.

L'usage de tampons périodiques a d'abord été suspecté d'avoir un effet néfaste sur le microbiote vaginal. Cet effet n'a finalement pas été démontré dans le cadre d'un usage des tampons respectant les recommandations d'utilisation (65) mais l'usage de tampons périodiques pourraient néanmoins être source de risque de dysbiose. (61)

Les habitudes sexuelles ont également un impact sur l'équilibre de la flore. Une fréquence élevée des rapports et des rapports à la fois anaux et vaginaux peut conduire à un déséquilibre du microbiote vaginal. (61) (17)

L'usage de préservatifs masculins lors d'un rapport sexuel n'a pas d'effet négatif sur l'équilibre de la flore. Une étude chinoise a au contraire montré une augmentation de lactobacilles au sein de la flore lors d'un usage régulier de ces préservatifs. Cette augmentation n'a néanmoins pas été expliquée. (66) Elle n'a pas été observée lors de l'usage de préservatifs féminins, qui n'ont toutefois pas d'effet déséquilibrant non plus sur la flore vaginale.

Enfin, des causes d'ordre pathologique peuvent être sources d'un déséquilibre du microbiote : diabète, dérèglements thyroïdiens, immunodéficience.

b) Déséquilibres du pH : paramètres internes et externes

La ménopause est accompagnée d'une diminution du taux d'œstrogènes, de la quantité de lactobacilles et donc d'acide lactique sécrété, ce qui entraîne une augmentation du pH vers une valeur plus proche de la neutralité.

Plus généralement, une diminution de la quantité de lactobacilles dans la composition de l'écosystème entraînera une augmentation du pH.

La majorité des pathogènes vaginaux sont sensibles à l'acidité, ce qui fait du pH un indicateur de l'équilibre de cet écosystème. En cas de vaginose bactérienne, de vaginite à *Trichomonas* ou à lactobacilles, un pH de 4,5 ou supérieur sera observé.

L'usage de produits d'hygiène présentant un pH trop élevé peut modifier le pH du vagin. Les diaphragmes et DIU peuvent causer une augmentation du pH vaginal et donc une augmentation des vaginoses et des infections urinaires à *E. coli*. (67)

2. Les interactions entre les microbiotes vaginal, urinaire et intestinal

a) Microbiote du tractus urinaire

Contrairement à ce que laisse penser l'idée commune des urines stériles, les urines de patients sains et asymptomatiques présentent de nombreuses espèces de bactéries. Des études récentes laissent penser que le microbiote urinaire joue un rôle important dans de nombreuses pathologies du système urinaire, telles que l'incontinence et le cancer de la vessie. De plus, le microbiote urinaire est sans aucun doute impliqué dans les infections du tractus urinaire. (33)

Une étude a répertorié la composition habituelle de la flore retrouvée dans le tractus urinaire humain. Elle se compose de 35,6% de protéobactéries, 31,3% de firmicutes (Cocci gram+), 22,4% d'actinobactéries (filamenteuses gram+), 6,4% de bactérioidètes et 4,4% d'autres bactéries. Cette étude montre également que la majorité des bactéries pathogènes appartiennent à la flore commensale urinaire, et que leur pathogénicité exceptionnelle est due à des déséquilibres dans les proportions des types bactériens composant cette flore. (68)

Les patients qui développent des infections urinaires lors d'expositions à des uropathogènes sont ceux avec la moins grande diversité au sein de leur microbiote urinaire. (33)

b) Interactions entre les microbiotes urinaire, intestinal et vaginal : le cas des infections urinaires

Chaque année, environ 150 millions de personnes sont atteintes d'infections du tractus urinaire ; c'est une des pathologies bactériennes les plus fréquentes. Elle est majoritairement due à l'uropathogène *Escherichia coli*, qui est responsable de plus de 80% des infections en ville. Elles sont plus fréquentes chez les femmes et cette incidence augmente avec l'âge (50% à 60% des femmes adultes). Cette fréquence d'infections du tractus urinaire plus élevée chez les femmes que chez les hommes est liée à la petite taille de l'urètre féminin et sa proximité avec les voies génitales et digestives. Cette proximité facilite les migrations de microorganismes de l'intestin vers l'urètre et le vagin et la colonisation de ceux-ci. (33)

Une quantité plus importante d'*Enterobacter* est mesurée dans le microbiote intestinal des enfants avec des infections urinaires récurrentes que chez les enfants sains. Cela suggère que chez les enfants également, la composition du microbiote intestinal est liée au risque d'infections urinaires.

Les microbiotes anal et vaginal présentent plus de 60% d'espèces bactériennes communes, dans des proportions différentes. Cela montre l'importance des échanges entre les deux écosystèmes, échanges pouvant être au bénéfice du bon équilibre des flores mais aussi être source d'un accès facilité à la muqueuse vaginale pour des pathogènes d'origine anorectale. (69)

Magruder et al. ont montré que la quantité augmentée d'*E. coli* dans les intestins étaient associés avec un développement futur de bactériuries à *E. coli* et d'infections du tractus urinaire à *E. coli*. De plus, une grande ressemblance entre les souches d'*E. coli* dans les urines et les intestins d'un même sujet soutient également l'idée que le microbiote intestinal est source de pathogènes colonisant le tractus urinaire.(70)

Le microbiote intestinal est en effet la source majoritaire de souches bactériennes impliquées dans les cystites et pyélonéphrites. Une dysbiose du microbiote intestinal peut donc mener à un développement pathologique d'*Escherichia coli* et causer des infections répétées du tractus urinaire. Les infections du tractus urinaire débutent généralement par la contamination de l'espace péri urétral par les uropathogènes issus de l'intestin. Puis ces pathogènes colonisent l'urètre et remontent à la vessie. (33) Cette contamination est facilitée par la proximité anatomique des différents écosystèmes concernés. Elle peut également être facilitée artificiellement lors d'une contamination mécanique (essuyage de l'arrière vers l'avant, rapports sexuels).

E. coli a également la capacité de développer un réservoir intracellulaire au niveau vaginal, où le pathogène est à l'abri des facteurs de défense extracellulaires, avant de causer une infection urinaire en migrant vers l'urètre.

De plus, *E. coli* a non seulement la capacité d'adhérer et d'envahir les cellules vaginales, mais également de retourner à son réservoir vaginal après une infection urinaire et ainsi renforcer le risque d'infections chroniques répétées du tractus urinaire (Figure 23). (33)

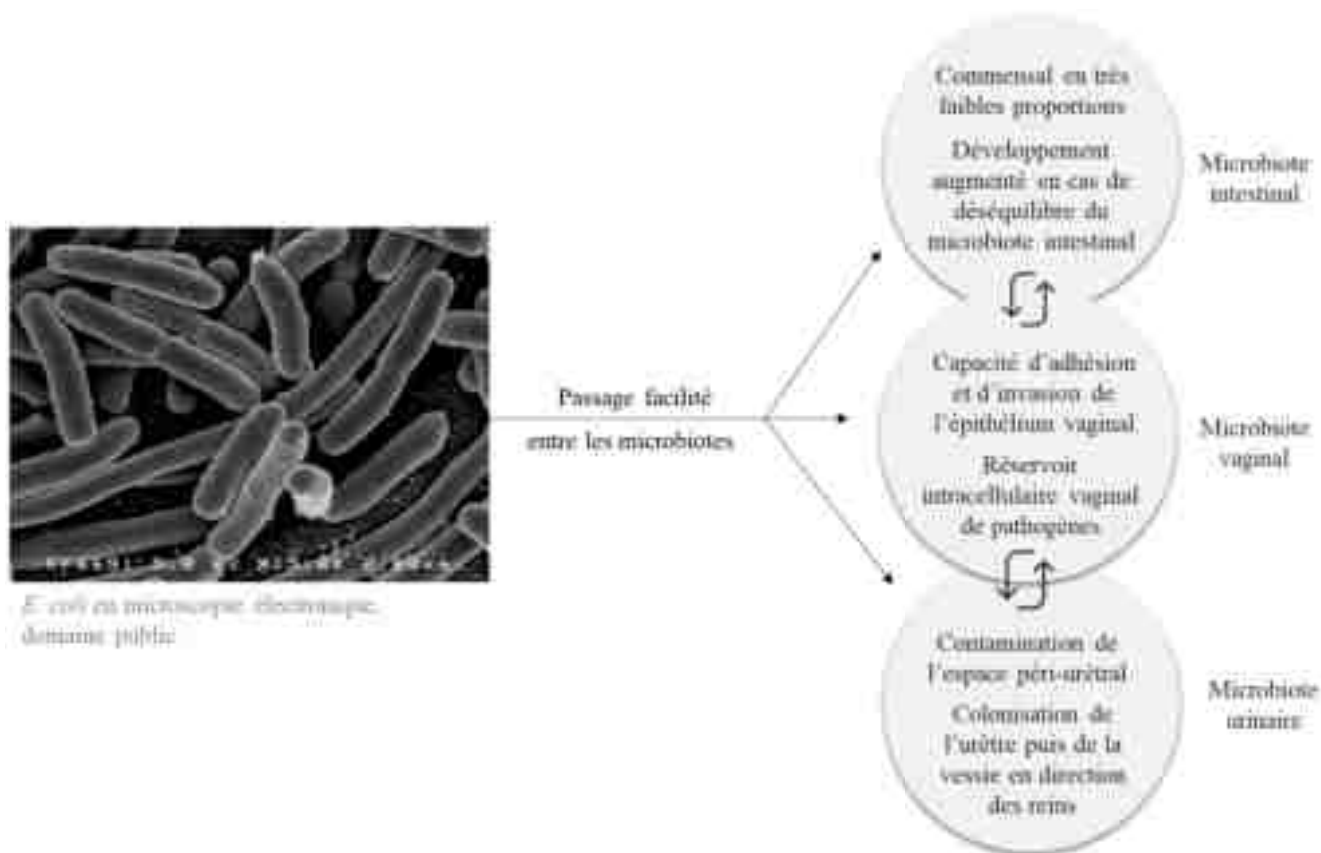


Figure 23 : Interactions entre les trois microbiotes des voies basses, l'exemple de *E. coli*. Infographie personnelle adaptée de (33) et (70)

3. Pathologies associées au microbiote vaginal et à son déséquilibre chez la femme adulte

Souvent, la maladie infectieuse vaginale s'explique par la présence anormale de bactéries intestinales au niveau des tractus urinaire et vaginal. De nombreuses études récentes ont su démontrer l'importance des microbiotes vaginal, intestinal et urinaire dans l'incidence et la protection contre ces maladies. Il est donc important de comprendre les paramètres qui influencent le microbiote vaginal et le microbiote intestinal, afin de comprendre les différentes infections, leur origine et les moyens de les prévenir.

Des traitements antibiotiques existent et ont fait preuve de leur efficacité. Néanmoins ils contribuent de manière significative au développements d'antibiorésistances. Des alternatives thérapeutiques axées sur la prise en charge des microbiotes et de leur déséquilibre permettraient de limiter ces infections sans participer au développement de résistances aux antibiotiques.

a) Infections urinaires : implications du microbiote vaginal

Des espèces de bactéries vaginales sont souvent détectés dans les cultures urinaires mais sont sous-estimées en tant qu'uropathogènes. *Gardnerella vaginalis* par exemple, issu du tractus urogénital, peut être impliqué dans des infections urinaires et rénales. Une étude montre que la bactériurie en *Gardnerella vaginalis* concernait des patients avec des antécédents d'infections du tractus urinaire ou de pyélonéphrites, présentant une pyurie (présence de pus, de leucocytes dans les urines) pour la plupart.

De plus, certaines bactéries vaginales, qui ne sont pas considérées comme des uropathogènes, peuvent être présentes dans le tractus urinaire et perturber les interactions hôte-pathogène et ainsi accélérer l'infection sans pour autant en être responsables. Plusieurs études confirment cette hypothèse sur modèle murin. Il a notamment été montré que la présence de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque de groupe B) contribuait à la survie de *E. coli* dans la vessie durant les premières heures de l'infection malgré la clairance urinaire. Une seconde étude a démontré un effet similaire produit par *Gardnerella vaginalis*.

Enfin, les hormones féminines ont un impact sur le développement des infections du tractus urinaire car elles peuvent être responsables de changements dans la composition du microbiote vaginal. La diminution de production d'œstrogènes durant la ménopause entraîne une diminution de la proportion de Lactobacilles, qui entraîne une augmentation des infections du tractus urinaire. Une étude sur 463 femmes ménopausées a montré une incidence plus élevée de colonisation par *E. coli* chez les patientes sans traitement oestrogénique substitutif. De plus, la fréquence de ces infections à *E. coli* était inversement liée à la présence de Lactobacilles en grand nombre. Les femmes avec des antécédents d'infections urinaires chroniques présentent plus d'*E. coli* dans leur vagin que les patientes-contrôle. (33) Les déséquilibres de la flore vaginale ont été observés comme facteurs prédisposants aux infections du tractus urinaire.

En effet, les lactobacilles jouent un rôle non négligeable dans la protection du tractus urogénital contre les pathogènes. Ils sont notamment à l'origine d'une acidification du pH vaginal, avec une moyenne de pH 4. Cet environnement à pH acide permet d'inhiber notamment le développement de *E. coli*. Les femmes avec une plus haute proportion de lactobacilles dans leur flore vaginale sont moins souvent colonisés par *E. coli* que celles avec de bas taux de lactobacilles.

b) Vaginoses bactériennes

Les flores présentes dans les parties haute et basse du tractus reproductif présentent des bactéries aérobies et anaérobies facultatives. En cas de vaginose bactérienne, on observe un développement anormal d'anaérobies obligatoires. (2)

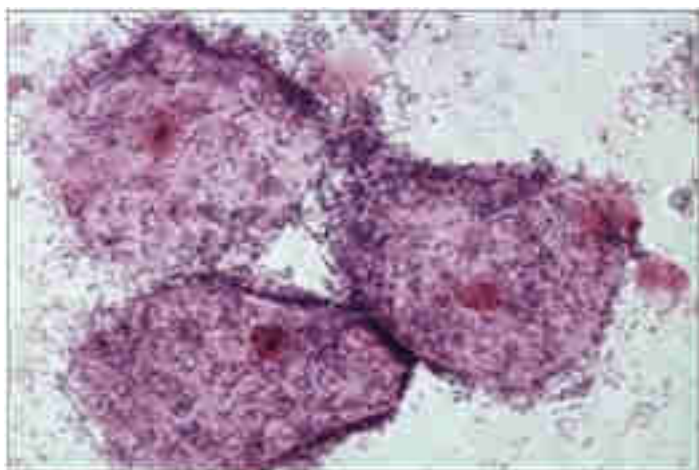
Une partie des lactobacilles qui peuplent habituellement la flore est alors remplacée par des bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, que l'on observe chez 90% des femmes atteintes de vaginoses.

Cette infection bactérienne du vagin se manifeste par des sécrétions fluides inhabituelles en termes d'abondance, de couleur (du jaune-vert au gris selon le pathogène) et d'odeur.

Cette odeur parfois comparée à celle du poisson avarié est due à la putrescine, issue de la décarboxylation de l'arginine par les bactéries anaérobies responsables de la vaginose. Outre son odeur désagréable, cette putrescine entraîne non seulement une augmentation du pH vaginal, mais réduit également la réponse immunitaire de l'hôte face à l'infection et réduit le transport des antibiotiques. Certains lactobacilles produisent l'enzyme arginine désaminase, qui prive le milieu d'arginine qui ne pourra donc pas être décarboxylée ni être source de putrescine. (55)

Un test au papier pH colorimétrique révèle un pH supérieur à 4,5 en cas de vaginose bactérienne. Des tests rapides d'orientation diagnostiques ou TROD sont vendus en pharmacie. Leur diagnostic repose cependant uniquement sur le pH et ils orientent vers une suspicion de mycose en cas de symptômes accompagnés d'un pH inférieur à 4,5 ou vers une vaginose bactérienne ou infection à trichomonas en cas de symptômes accompagnés d'un pH supérieur à 4,5. (71)

Un frottis des sécrétions au niveau du col de l'utérus permet d'établir le diagnostic de vaginose, qui entraîne un traitement par antibiotique (généralement métronidazole, clindamycine ou secnidazole) par



voie orale ou vaginale. Sur le frottis, on cherche à observer des Clue-cells (Figure 24), qui sont des cellules épithéliales vaginales que l'on va observer violettes après coloration de Gram, contrairement aux cellules épithéliales habituellement observées en rose. Ces Clue-cells apparaissent violettes car elles sont tapissées de bactéries Gram- (*Gardnerella*, *Mobiluncus*).

Figure 24 : Observation de clue cells au microscope optique. (18)

Une vaginose bactérienne est généralement bénigne chez la femme adulte. Néanmoins, chez la femme enceinte, une vaginose bactérienne peut entraîner des complications. En effet, les prostaglandines synthétisées lors de l'infection favorisent les contractions de l'utérus et peuvent donc conduire à un accouchement prématuré. (72) C'est pourquoi un dépistage trimestriel des vaginoses bactériennes est recommandé par la Haute Autorité de santé à toutes les femmes enceintes présentant des antécédents de vaginoses bactériennes ou d'accouchement prématuré. (73) (74)

De multiples études sur femmes enceintes et non-enceintes ont montré une augmentation du risque de colonisation vaginale par *E. coli* et d'infections du tractus urinaire chez les patientes atteintes

de vaginose bactérienne, qui entraînent une diminution de lactobacilles et donc de leurs actions protectrices.

c) *Candidoses vaginales*

Candida albicans (Figure 25) est un fongique commensal saprophyte que l'on trouve dans les muqueuses humaines (bouche, vagin, système digestif), dans le tractus digestif et sur la peau. Il forme des filaments mycéliens et des chlamydozoïdes qui lui sont caractéristiques, qui peuvent adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse vaginale et ainsi proliférer, s'étendre et coloniser la muqueuse, passant d'une relation saprophyte à un état pathogène.



Figure 25 : Coloration de Gram d'un frottis vaginal x1000 où l'on peut apercevoir des filaments et chlamydozoïdes caractéristiques de *Candida albicans*. Les cellules roses sont des cellules épithéliales vaginales. Graham Beards, 2021

Un microbiote déséquilibré permet le développement du fongique *Candida albicans*, qui va coloniser la muqueuse et qui cause une mycose vulvo-vaginale dans 90% des cas. Sans gravité, la candidose vaginale est néanmoins une pathologie contagieuse et pénible pour la patiente à cause de ses symptômes : brûlures et démangeaisons au niveau de la vulve et du vagin, rougeurs, pertes épaisses et abondantes éventuellement malodorantes, ainsi que irritations rendant les rapports sexuels douloureux.

Cette mycose peut entraîner une acidification du pH vaginal (pH 3,8), des mictions douloureuses, un œdème vulvaire voire une ulcération vulvaire.

Ces mycoses sont traitées par des antifongiques imidazolés (tels que l'éconazole) dont la forme galénique dépend de la zone à traiter : des crèmes pour les muqueuses externes et des ovules par voie vaginale ou encore une prise per os.

Candida albicans entrainerait une baisse du pH jusqu'à pH 4 en cas de développement pathogène. Une étude belge a cependant observé en 2020 des résultats contradictoires avec cette affirmation. En effet, une diminution du pH et une augmentation des taux de *Lactobacilli spp.*, permettant à ces paramètres de revenir à la normale physiologique, ont été observées durant un

traitement par fluconazole (antifongique imidazolé) chez des patientes atteintes de candidoses vaginales.(75)

d) *Microbiote et I.S.T. : l'exemple de l'infection à Chlamydia trachomatis*

La maladie bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue à l'échelle mondiale est l'infection à *Chlamydia trachomatis* (Figure 26). Le taux d'incidence des cas diagnostiqués était en 2021 de 1,7 pour 1000 (sur des personnes de 15 ans et plus), avec un taux particulièrement élevé chez les jeunes femmes de moins de 25 ans avec une incidence de 5,2 pour 1000. (76) Ces incidences sont à interpréter en gardant à l'esprit que cette infection est très souvent asymptomatique et ne conduit pas systématiquement à un dépistage.

La transmission de l'infection à *Chlamydia trachomatis* se fait par contact sexuel non protégé avec une personne ou des sécrétions vaginales ou du sperme présentant cette bactérie. Cette infection, si elle n'est pas correctement prise en charge, peut conduire à des séquelles et complications tels qu'une maladie inflammatoire pelvienne, des grossesses extra-utérines et une infertilité. Le manque de prise en charge de cette maladie peut s'expliquer par sa clinique souvent asymptomatique et ses symptômes peu spécifiques : elle est dite « silencieuse » dans 70% des cas. (77) En tant qu'infection urogénitale, elle est également associée à une augmentation du risque de transmission et d'acquisition du VIH. (17)

Le diagnostic et la prise en charge de cette maladie sont donc des enjeux économiques et de santé publique.

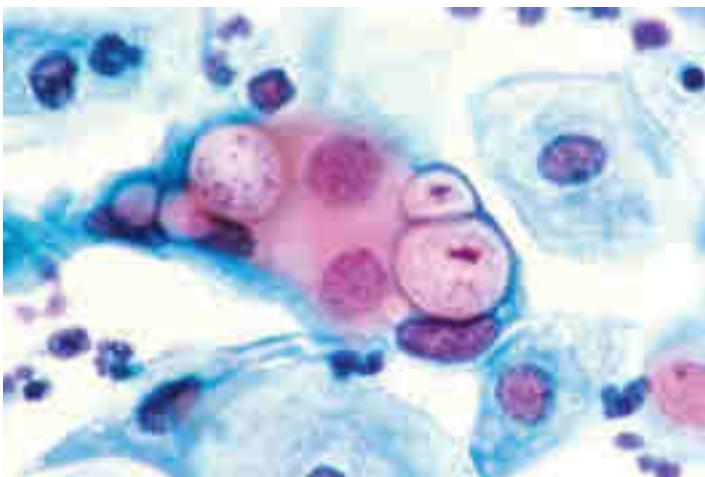


Figure 26 : Inclusions vacuolaires de chlamydias sur un frottis vaginal, microscopie optique après coloration HE. Domaine public, 1988

Une étude italienne a comparé (par 16S rRNA gene profiling) les écosystèmes des flores anales et vaginales de 26 jeunes femmes caucasiennes sexuellement actives, dont 10 présentant une infection vaginale et anorectale à chlamydias.

Dans les deux groupes de femmes, parmi les lactobacilles, les plus représentés sont *L. crispatus* et *L. iners*.

L. crispatus est marqueur d'une eubiose et d'une bonne santé vaginale pour ce type de composition microbiotale, tandis que *L. iners* est considéré comme une espèce de transition qui colonise l'écosystème vaginal après que celui-ci a subi des perturbations. Parmi les femmes d'âge reproductif, ce sont les jeunes femmes qui ont le plus tendance à présenter un microbiote vaginal dominé par la présence de *Lactobacillus iners*.

Une dysbiose est observée dans les microbiotes vaginal et rectal chez les patientes Ct+ (positives aux chlamydias). De plus, des lacunes en lactobacilles sont observées chez ces patientes, accompagnées d'une augmentation des bactéries généralement associées aux dysbioses, telles que *Sneathia*, *Parvimonas*, *Megasphaera*. On y trouve également un taux plus élevé d'autres bactéries associées aux vaginoses bactériennes telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* En parallèle, le microbiote anal des femmes Ct+ présente des quantités anormalement hautes de *Parvimonas* et *Pseudomonas*, et des quantités plus basses qu'habituellement d'*Escherichia* et d'entérocoques qui sont présentes en plus grandes quantités chez les patientes Ct- (négatives aux chlamydias).

Les dysbioses observées dans ces deux écosystèmes peuvent être dus à l'infection à Chlamydias ou bien être des facteurs prédisposant à la survie et la réplication des Chlamydias.

Il est important de noter que les microbiotes anaux et vaginaux observés présentent de nombreuses similitudes, avec plus de 60% d'espèces communes aux deux écosystèmes, montrant l'existence d'échanges bactériens entre les deux écosystèmes. Ces échanges potentiellement pathogènes sont facilités lors de l'infection à chlamydias, avec une inoculation du rectum par les sécrétions cervicales infectées.

Les chlamydias peuvent entraîner une réponse inflammatoire capable de déséquilibrer le microbiote anal. De ce déséquilibre résultent l'augmentation et la diminution de la présence de certaines espèces. Les cellules infectées et les leucocytes pourraient entraîner une plus grande consommation d'oxygène de l'environnement vaginal et donc favoriser la prolifération de bactéries anaérobies.

La présence de chlamydias entraîne donc une sélection des espèces qui se développeront préférentiellement dans le microbiote ainsi déséquilibré, au profit du déséquilibre et du développement des chlamydias.

En parallèle, la diminution de la quantité d'*Escherichia* dans le microbiote anal pourrait précéder une infection à Chlamydias. Ce déséquilibre serait un facteur de risque de réplication de pathogènes dans l'environnement anorectal. Il serait donc possible d'envisager l'administration de souches probiotiques d'*Escherichia* dans le traitement préventif des infections rectales à Chlamydias.

Des préparations probiotiques d'*Escherichia coli* ont été employées avec succès sur plusieurs agents infections : *salmonella*, *E. coli* pathogène, *Shigella*, *Yersinia*, *Listeria* et *Candida*. (69)

D'autres infections sexuellement transmissibles (IST), telles que l'infection par le VIH, pourraient être corrélées à un microbiote vaginal déséquilibré. (78) (79) En effet, le risque de développer une IST augmente avec la diversité des micro-organismes au sein du microbiote vaginal, l'augmentation du pH et la diminution de la proportion de lactobacilles (Figure 27). (17)

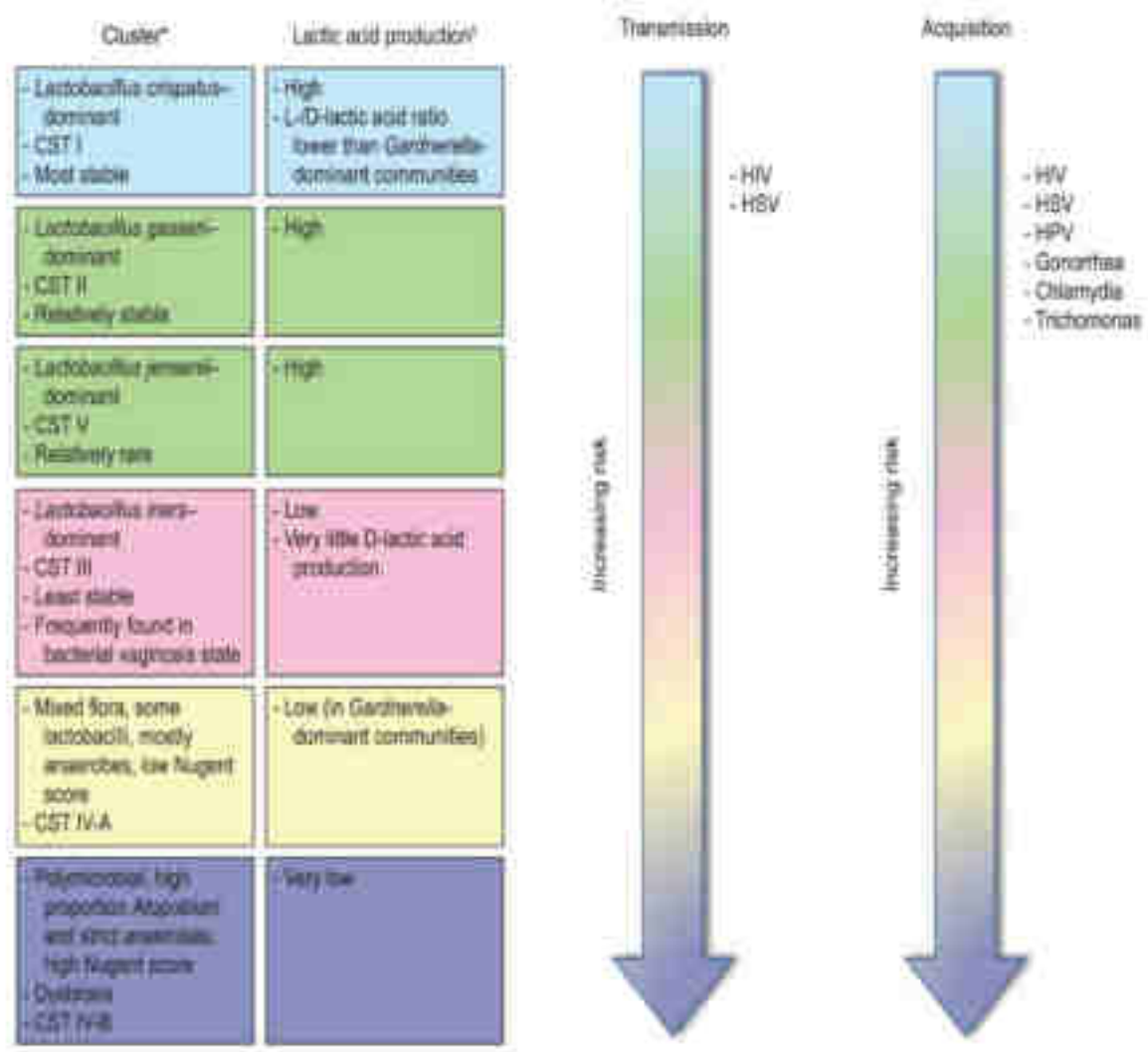


Figure 27 : Risques d'IST en fonction des communautés bactériennes au sein du microbiote vaginal. (17)

Toutes ces données concernant les interactions entre l'écosystème vaginal, les autres microbiotes et les pathogènes suggèrent qu'une prise en charge des microbiotes aurait des effets bénéfiques en réduisant l'apparition, le développement et les récides d'infections du tractus urogénital.

III. Partie 2 : Les probiotiques associés au microbiote vaginal

Dans un contexte de lutte contre l'antibiorésistance, causée notamment par des prescriptions inadéquates d'antibiotiques et de l'automédication inadaptée, il faut trouver des alternatives thérapeutiques aux antibiotiques ou limiter leur usage en évitant les pathologies infectieuses en amont et leurs récurrences en aval. Ce besoin est renforcé par les nombreux effets indésirables et réactions allergiques graves pouvant être causés par les traitements antibiotiques.

Dans une optique de prévention, de traitement et de restauration des microbiotes, les probiotiques semblent une alternative thérapeutique de choix. De nombreux probiotiques affichent notamment des bienfaits pour le microbiote vaginal, ce qui peut conduire à des interrogations sur la pertinence de leur usage en fonction de leur voie d'administration et étant données les diverses interactions entre les microbiotes du corps humain.

Cette seconde partie définira les probiotiques, leur mode de production et leur cadre réglementaire, puis décrira plus précisément les formes que peuvent prendre les probiotiques associés au microbiote vaginal, leurs galéniques, leurs voies d'administration et la pertinence de leur usage.

A. Les probiotiques

1. Définition des probiotiques

a) Définition et propriétés

Les probiotiques sont des souches bactériennes vivantes, d'une espèce définie, trouvées dans l'alimentation ou sous formes de préparations destinées à une voie d'administration précise dans un but préventif ou thérapeutique.

L'organisation mondiale de la santé les définit en 2001 comme suit : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». La diversité de formes galéniques et de voies d'administration que l'on trouve actuellement sur le marché pourrait pousser à une mise à jour de cette définition, dans laquelle on pourrait parler d'administration plutôt que d'ingestion.

Les probiotiques présentent de nombreux bénéfices pour le maintien d'une bonne santé, tels qu'un rôle régulateur de la flore et de l'immunité, une aide à la lutte contre les infections, un soutien pour les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable, une aide dans la prise en charge des diarrhées et de la constipation et même dans la prise en charge des crises de migraines ou les troubles de l'humeur via l'axe intestin-cerveau.

On les trouve naturellement dans les aliments fermentés tels que le yaourt et le kéfir, la choucroute et le kimchi, les légumes verts, les dérivés du soja, mais également dans un nombre croissant de spécialités pharmaceutiques et de compléments alimentaires, pour lesquels le marché est en expansion. (80)

b) Définition des prébiotiques

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires non digestibles présentant la capacité de fermenter dans l'intestin. Ce sont des composants alimentaires comportant généralement des oligosaccharides : fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides. Ils favorisent la croissance des bactéries peuplant les microbiotes et permettent ainsi de maintenir ou d'aider à restaurer l'équilibre de ces écosystèmes.

Consommer des prébiotiques permet donc de maintenir un écosystème intestinal favorable au bon développement d'une flore saine, variée et équilibrée.

On les trouve dans de nombreux aliments d'origine végétale tels que les endives, l'artichaut, l'ail, l'oignon et les poireaux, les asperges, les bananes et les pommes, l'orge et l'avoine, les graines de lin et de cacao, les algues et les racines de konjac.

Les prébiotiques auraient un impact positif sur la santé et notamment via une amélioration du système immunitaire, un rôle protecteur contre le cancer du côlon et une diminution de la pression artérielle (Figure 28). Ils seraient efficaces chez les enfants pour réduire le nombre d'infections bactériennes survenant entre 0 et 24 mois, permettant ainsi de réduire l'usage d'antibiotiques chez les jeunes enfants. (81), (82), (83)

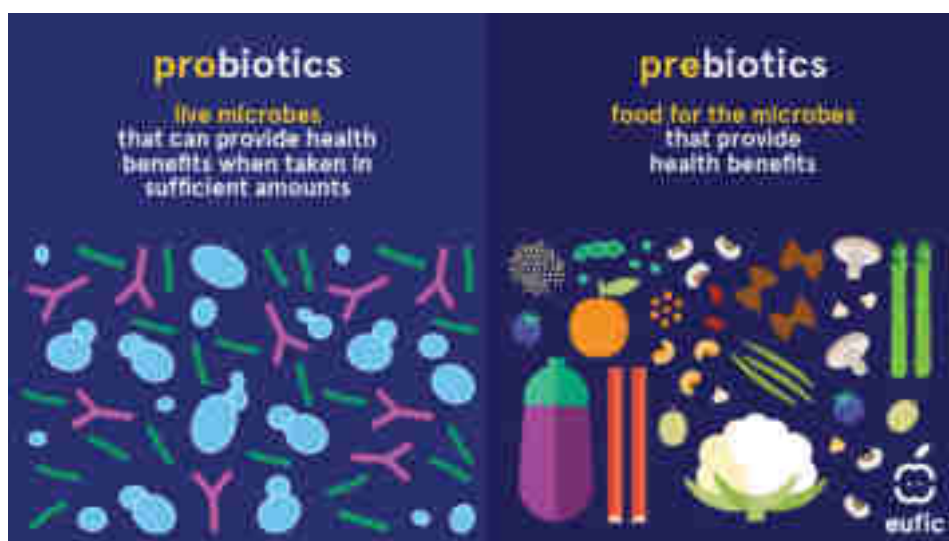


Figure 28 : Probiotics vs prebiotics. infographie de vulgarisation par European Food Information Council (EUFIC) (19)

c) *Identification et sécurité des souches probiotiques*

Une souche probiotique est identifiée par la classification de la bactérie concernée (genre, espèce, sous-espèce) mais également par l'identité précise de la souche.

Par exemple : *Lactobacillus acidophilus LA40*.

Ces souches sont reconnues et répertoriées à l'échelle internationale. Cela permet une nomenclature claire, notamment dans la composition des produits de santé à base de souches probiotiques. Ces nomenclatures ne doivent cependant pas obligatoirement figurer dans la présentation des compléments alimentaires à base de souches probiotiques. Certains laboratoires les font figurer tandis que d'autres affichent uniquement le genre et l'espèce des bactéries entrant dans la composition de leurs produits.

L'utilisation des bactéries dans le domaine alimentaire est régie par la QPS : Qualified presumption of safety, ou encore Présomption d'innocuité reconnue. Il s'agit d'un statut qui garantit la sécurité de l'emploi d'une souche bactérienne pour l'environnement, les animaux et l'Homme. Le statut QPS est également exigé lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). (84) (85)

2. *Production de probiotiques*

La production de probiotiques débute par la sélection de souches bactériennes issues de banques de cellules cryogénisées, où chaque souche est caractérisée et tracée. Un milieu de culture doit ensuite être préparé dans un environnement stérile. Il doit être riche en nutriments : on y inocule les souches bactériennes (inoculi), qui deviennent actives et s'y multiplient. (20)

Les colonies bactériennes sont contrôlées afin de vérifier leur pureté afin de s'assurer qu'il n'y ait qu'une seule souche bactérienne représentée. Ensuite, elles vont subir des étapes de fermentation successives, dans des fermenteurs de taille croissante, puis être séparées de leur milieu de culture par centrifugation. La bonne croissance des colonies et l'absence de contaminants sont strictement contrôlés. (Figure 29)

Les bactéries vont alors être lyophilisées : la pâte résultant des étapes précédentes va être rapidement congelée puis déshydratée. Ainsi on en extrait l'eau afin que les bactéries restent vivantes mais se conservent de manière optimale. On obtient un « gâteau » sec qui sera broyé en fine poudre destinée à être mêlée à des excipients dépendant des formes galéniques que l'on cherche à produire. (20)

PROBIOTIQUES : COMMENT SONT-ILS CONÇUS ?

Un exemple de fabrication



Figure 29 : Conception et production des probiotiques, de la recherche à l'officine. (20)

Durant toutes ces étapes de fabrication, la stérilité de l'environnement ainsi que le pH, la température et la pression de celui-ci sont précautionneusement contrôlés (Figure 30). Cette poudre de bactéries peut alors être mêlée à des excipients (diluants, agents de charge), à d'éventuelles autres souches pulvérisées ou composants de compléments alimentaires, avant d'être conditionnée.

Les formes galéniques peuvent être variées : gélules, comprimés, capsules, sachets, sticks, topiques.

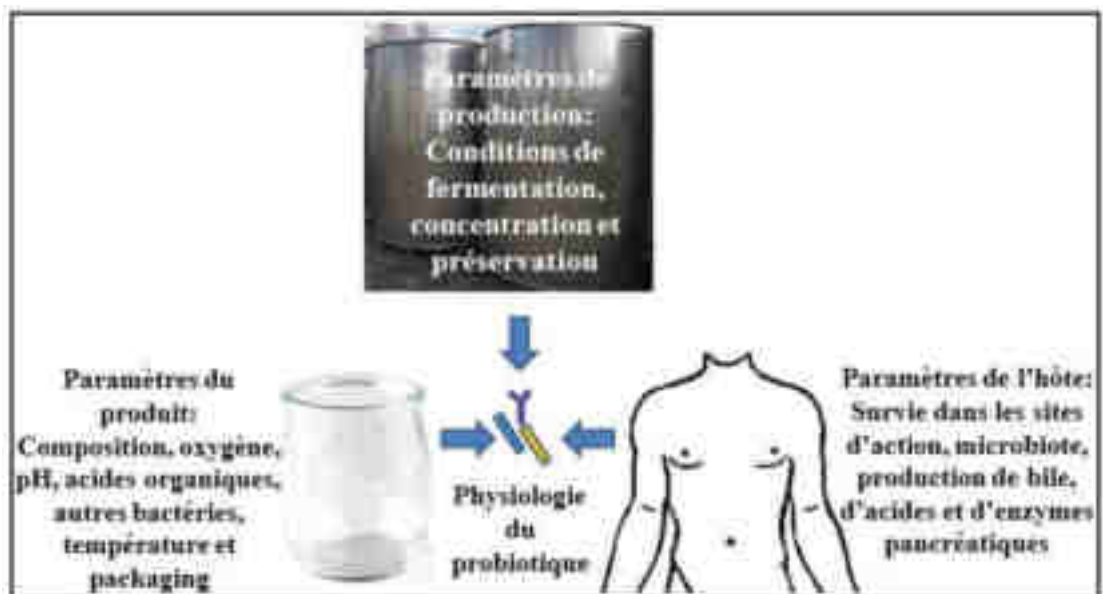


Figure 30 : Paramètres à respecter lors de la production de probiotiques. (21)

3. Législation et contrôles

a) *Législation de la commercialisation de probiotiques comme compléments alimentaires*

Au 1^{er} janvier 2023, les probiotiques par voie orale sont commercialisés dans la catégorie des compléments alimentaires. Ils n'ont ni le statut de médicament ni celui de dispositif médical et leur commercialisation est régie par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes ou DGCCRF.

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ils ne sont pas présentés comme des produits ayant pour vocation de jouer un rôle préventif ou thérapeutique.

Les compléments alimentaires ne relèvent pas du monopole pharmaceutique et peuvent donc être achetés sur internet, en grande surface ou dans des magasins spécialisés.

La mise sur le marché d'un complément alimentaire doit être précédée d'une déclaration de mise sur le marché à la DGCCRF. Il s'agit d'un formulaire de douze pages faisant figurer l'identification du déclarant et du complément alimentaire en question, les conseils d'utilisation et les mises en garde d'emploi, la liste des ingrédients et les détails les concernant (dans le cadre des probiotiques : l'identification des souches et la quantité de chacune d'entre elles) et le pays d'origine des ingrédients ; à ce formulaire doivent être joints des pièces complémentaires telles que les bulletins d'analyse, les fiches de spécifications des matières premières et l'étiquetage du conditionnement (Figure 31).

Le conditionnement des compléments alimentaires doit présenter obligatoirement les informations suivantes :

- Le nom des nutriments et substance entrant dans la composition du produit
- La mention du terme « complément alimentaire »
- La portion journalière recommandée
- Un avertissement concernant le dépassement de cette portion journalière recommandée
- Un avertissement rappelant que les compléments alimentaires ne doivent pas être utilisés comme substitut d'un régime alimentaire varié
- Un avertissement spécifiant que le produit doit être tenu hors de portée des enfants

Le conditionnement peut présenter des allégations de santé mais en aucun cas revendiquer la prévention ou le traitement de maladies, avec des affirmations telles que « permet de lutter contre les candidoses vaginales ».

Une allégation de santé est définie comme un message qui « affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé ». Par exemple : « contribue à réduire la fatigue » ou « contribue à une circulation sanguine normale » sont des allégations de santé.

La DGCCRF autorise l'emploi du terme « probiotiques » dans le secteur des compléments alimentaires dans le courrier de la DGCCRF du 19 décembre 2022. Avant cette date, ce terme ne pouvait pas être associé à un complément alimentaire. Les probiotiques disposaient déjà du statut de compléments alimentaires mais le terme « probiotique » ne pouvait en aucun cas figurer sur l'emballage.

Pour utiliser cette allégation, le produit doit apporter au consommateur au moins 10^7 cellules vivantes d'une souche par jour. La seule autre allégation pouvant figurer sur l'étiquetage d'un probiotique et incluant ce terme est « Les probiotiques contribuent à (ou « participent à » ou « soutiennent ») l'équilibre de la flore intestinale ».

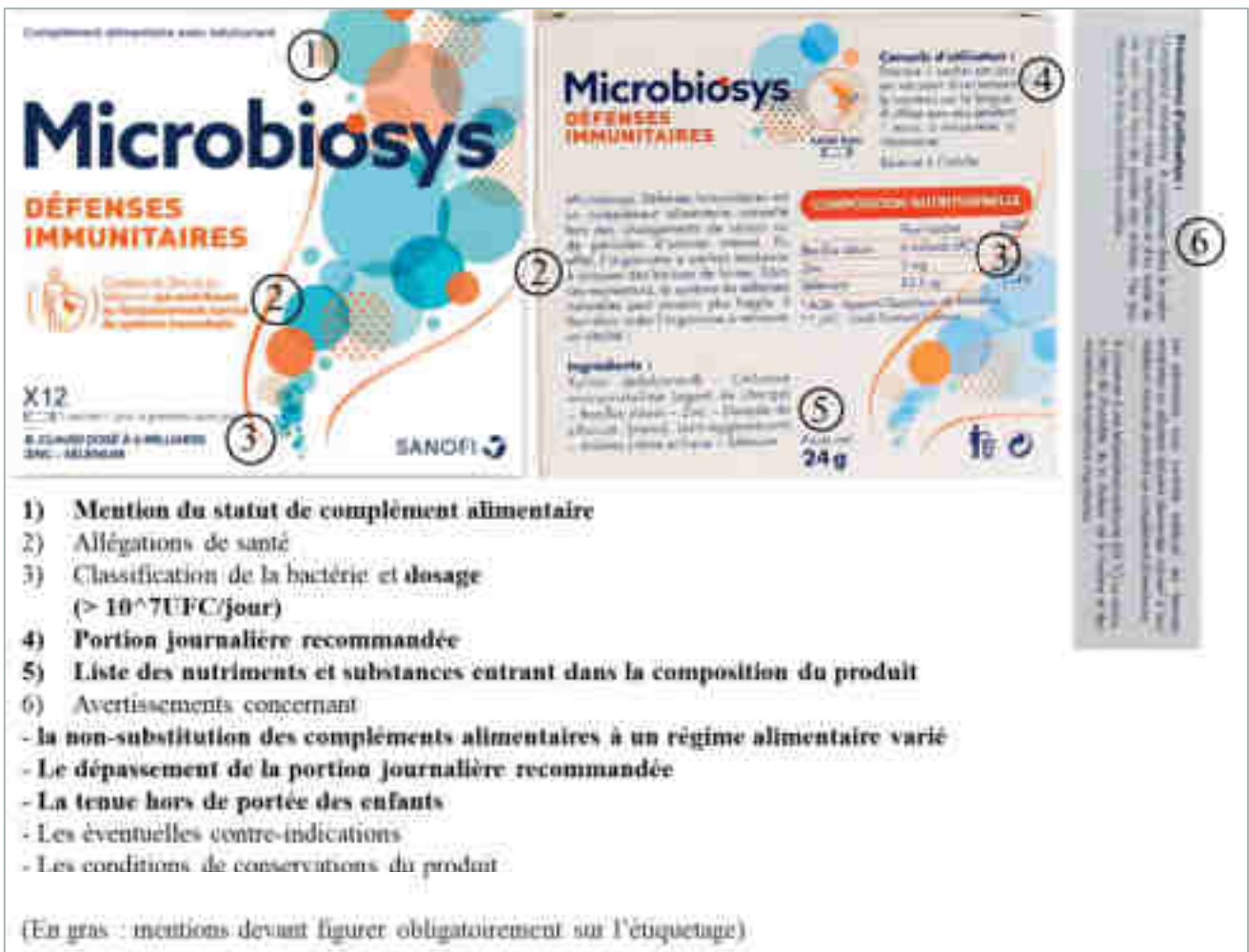


Figure 31 : Emballage de complément alimentaire incluant des probiotiques. Annoté, emballage Sanofi, annotations personnelles

Avant cette date, les probiotiques n'étant pas destinés à la voie orale (crèmes topiques, tampons probiotiques, ovules vaginaux) avaient le statut de dispositifs médicaux.

D'un point de vue législatif global, les dispositifs médicaux ou DM sont définis comme suit par le code de la santé publique (CSP), article L.5511-1. :

« Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ». (86)

Les dispositifs médicaux sont soumis à la Direction Générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et à la matériovigilance, qui recense et analyse les effets indésirables et les incidents survenus à la suite de l'utilisation de dispositifs médicaux.

Dans le cadre bien plus restreint des probiotiques, les dispositifs médicaux sont des produits de santé à base de probiotiques qui ne sont pas alimentaires dont l'usage et l'efficacité n'impliquent pas de passage systémique.

b) La suspension de commercialisation des probiotiques par voie vaginale

En mai 2021, le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux entraîne une interdiction de l'usage de substances d'origine biologique dans la composition des dispositifs médicaux.

Il s'agit plus précisément des règlements suivants :

- Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, applicable depuis le 26 mai 2021
- Règlement (UE) 2017/ 745 du Parlement européen et du conseil - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE

Cette directive entraîne le retrait du marché de nombreux probiotiques classés dispositifs médicaux dont les galéniques sont adaptées à la voie vaginale (ovules, crèmes, comprimés vaginaux, tampons périodiques) en attendant l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) indispensable à la commercialisation d'un produit au statut de médicament.

Cette nouvelle réglementation permettra éventuellement la prescription et la prise en charge par l'assurance maladie des probiotiques.

B. Probiotiques et microbiote vaginal

1. Les probiotiques comme alternative aux antibiotiques



Figure 32 : Campagne publique 2021 contre l'antibiorésistance. (87)

La lutte contre l'antibiorésistance devient un réel enjeu de santé publique (Figure 32) et il devient donc nécessaire de mettre en places des alternatives thérapeutiques pour lutter contre ces infections.

b) Les probiotiques : une alternative aux antibiotiques ?

Le microbiote intestinal et ses déséquilibres étant liés au développement des infections du tractus urogénital, entretenir et traiter ce microbiote pourrait être une stratégie thérapeutique efficace pour prévenir et traiter ces infections. Il a été démontré que l'usage de bactéries commensales comme

traitements probiotiques permettait de restaurer l'homéostasie du microbiote et également de réduire l'abondance de pathogènes (Figure 33).

De plus, un rééquilibrage de la flore lors d'une infection bactérienne permettrait au microbiote d'exercer à nouveau ses propriétés protectrices vis-à-vis des pathogènes (inhibition de leur adhésion, de leur croissance, de leur expansion). Si un traitement antibiotique élimine les bactéries, un traitement probiotique remplacera les bactéries pathogènes par des souches commensales aux propriétés bénéfiques pour l'écosystème. (22)

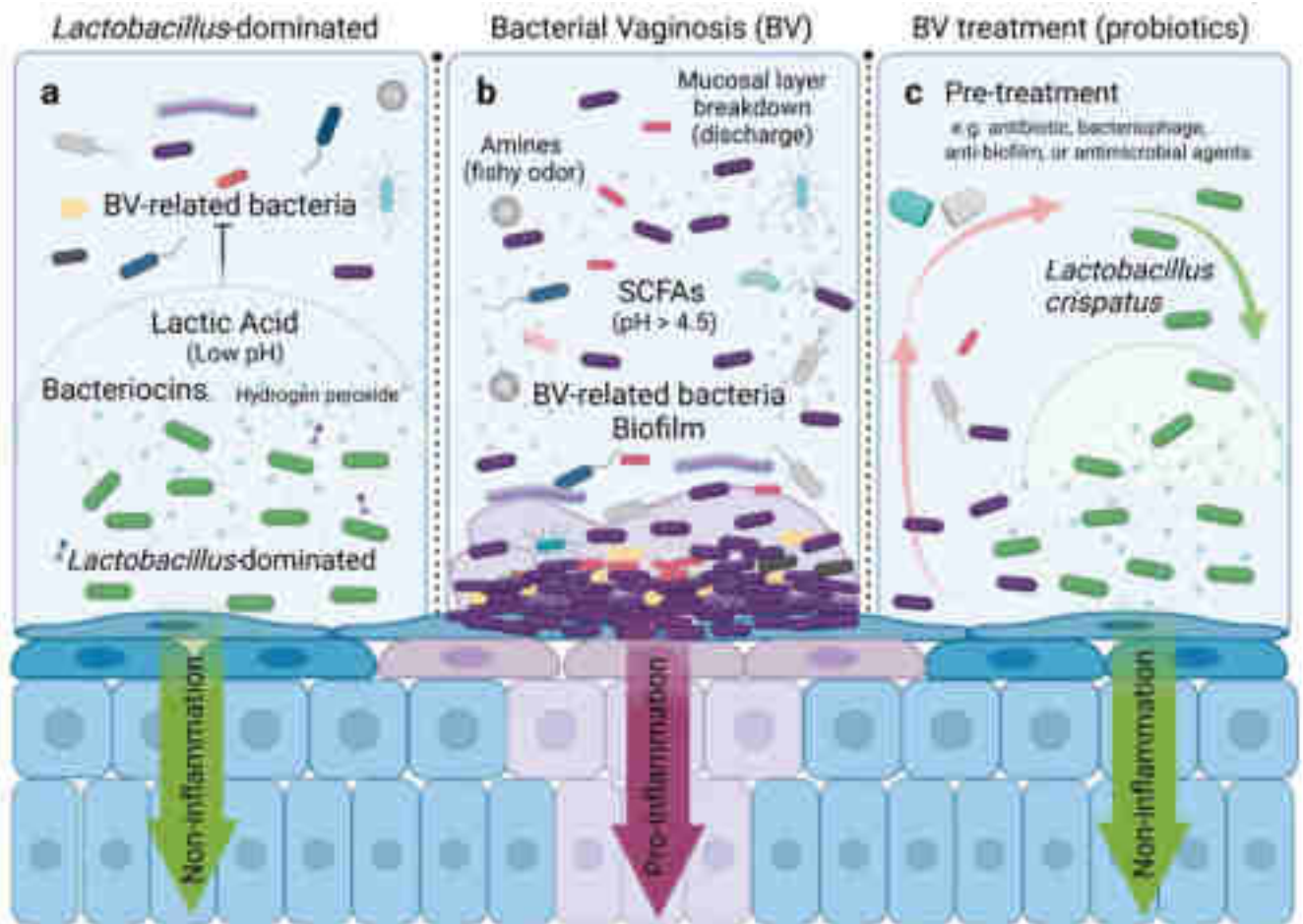


Figure 33 : a) Microbiote vaginal sain acide dominé par les lactobacilles, b) Microbiote vaginal lors d'une vaginose bactérienne, c) Traitement de la vaginose bactérienne par des probiotiques. (22)

Une étude a comparé l'efficacité d'un traitement probiotique à celle d'un placebo chez des enfants ayant présenté un premier épisode d'infection fébrile du tractus urinaire. Le traitement probiotique a présenté une plus grande efficacité que le placebo pour réduire en amont le risque de récurrences d'infections.

Des transplantations de microbiote vaginal de donneuses saines vers des femmes sujettes à des vaginoses bactériennes récurrentes, ont permis de restaurer la flore vaginale des receveuses vers un microbiote dominé par des lactobacilles, entraînant une potentielle diminution de l'incidence des infections du tractus urogénital chez ces femmes par la suite.



Figure 34 : **Probiotiques et antibiotiques.** Synthèse personnelle

Dans une étude comparant les traitements probiotiques par voie orale et les antibiotiques chez des femmes ménopausées présentant des infections urinaires récurrentes, une efficacité supérieure des probiotiques n'a pas pu être démontrée. Cependant, tandis que les antibiotiques renforcent le risque d'antibiorésistance, l'usage des lactobacilles permet d'éviter ce développement d'antibiorésistances (Figure 34). (33)

Si les probiotiques sont conseillés en complément des traitement antibiotiques, afin de protéger et renforcer la flore intestinale des effets de l'antibiothérapie ou encore pour restaurer une flore vaginale altérée par une infection, ils ne sont pour l'instant pas présentés comme une alternative efficace lors d'une infection établie. Cependant, leur intérêt préventif et leur capacité de restauration de la flore ne sont plus à prouver.

2. Etat des lieux du marché français en 2021 et 2024 : évolutions

a) Etat des lieux du marché français en 2021

Cet état des lieux présente les spécialités présentant des allégations liées à la prise en charge du microbiote vaginal, commercialisées sur le marché français avant l'arrêt de commercialisation des probiotiques par voie vaginale sous le statut de compléments alimentaires et dispositifs médicaux (Tableau 3). Ce choix chronologique permet d'illustrer au mieux la variété de formes galéniques que peuvent prendre les probiotiques. Une telle diversité devrait être observée à l'avenir, avec des spécialités relevant du statut de médicament.

Tableau 3 : Parties A, B, C : Etat des lieux du marché français des spécialités présentant des allégations relatives à la prise en charge du microbiote vaginal en 2021. Infographie personnelle adaptée de (88), (89), (90), (26), (25), (91),(92)

A

Laboratoire	Produit	Galénique	Posologie	Composition	Dosage sochps	Conditionnement
Iprad	Fungal tampon probiotique	tampons périodiques	3 par jour pendant 3 jours durant 3 cycles	Lactobacillus 3 sochps		9 à 22 tampons chers formats
Iprad	Médecine	gélules	2 par jour, 7 jours ; entretien 1 par jour, 14 jour	Bifidobacterium animalis ssp lactis, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, vitamine B3	6 milliards UFC pour 2 gélules	14 gélules
Iprad	Physioflor LP	Comprimé vaginal	1 tous les 4 jours ; 2 en tout en cas d'infection isolée. Pour éviter les infections récidivantes ; 8 cp en tout.	Lactobacillus crispatus	1 milliard UFC par comprimé	boîtes de 2 et 8 cp
Iprad	Physioflor AC	Gel vaginal	1 sochps par jour pendant 8 jours, à renouveler tous les mois pendant 6 mois en cas de récidives	glycérol, ac. lactique, Alpha-glucan oligosaccharites (prébiotique des lactobacilles)		8 unidozes de 8 ml
Iprad (Safonelle)	medICYNE	gélules vaginales	1 par jour pendant 8 jour	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus gasseri	100 millions UFC pour une gélule vaginale	10 gélules
Iprad (Safonelle)	FlorGYNelle	crème	une noisette de crème 1 à 2 fois par jour sur le peau de la zone intime externe	L. fermentum, L. rhamnosus et L. gasseri		tube de 15ml
Merck	Femibon intime	Gélules	quotidien : 1 par jour, 28 jours après une période d'inconfort ; 2 par jour, 14-28 jours	Lactobacillus reuteri, Lactobacillus rhamnosus		28 gélules

Laboratoire	Produit	Galénique	Posologie	Composition	Do sage souches	Conditionnement
Nutergo	Erythrène intime	gélules	2 à 4 gélules le matin	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	6 milliards UFC par gélule	60 gélules
Nutricaté	Mantra intime équilibre	Gélules (souches microbiotiques) et capsules (huiles et vitamines)	1 gélule + 1 capsule par jour, 1 mois	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , huile de poissons, huile de bourrache, vit. D, vit. E, vit. B2, B3, B8, Zinc	5 milliards UFC par gélule	boîte de 30 gélules et 30 capsules
Pleje	Feminabiane CBU	Comprimés bicouches (1 couche marron extraits végétaux, 1 couche blanche souches microbiotiques)	2 par jour, 15 jours	<i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>L. plantarum</i> , extr. Carneberge et camelle	5,10 milliards UFC pour 2 comprimés	30 comprimés
Pleje	Feminabiane Périnatal	Gélules blanches (souches microbiotiques) et gélules jaunes (huile de poissons)	1 gel. Blanche et 1 gel. Jaune par jour durant la grossesse et l'allaitement	Huile de poissons (ac. Gras oméga 3 DHA), <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	6,10 milliards UFC pour 1 gélule blanche	26 gélules blanches + 28 gélules jaunes
Pleje	Feminabiane Flore vaginale	Comprimé vaginal + applicateur	1 comprimé 1 jour sur 2, 14 jours	<i>Lactobacillus plantarum</i>	100 millions UFC pour 1 comprimé vaginal	7 comprimés vaginal avec un applicateur
Pleje	Feminabiane Endo/Calm	Comprimés (PEA et extraits végétaux) et gélule (souches microbiotiques)	2 comprimés et 1 gélule par jour, 1 mois	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , Palmitoylethanolamide (PEA), extraits d'ortie et d'achillée	1,10 milliards UFC pour 1 gélule	60 comprimés + 30 gélules

Laboratoire	Produit	Galénique	Posologie	Composition	Dosage souches	Conditionnement
Bayer	HydratmFlora	Capsules vaginales	1 par jour	<i>Lactobacillus plantarum</i>	100 millions UFC par capsule	10 capsules
Betins	gynophilus LP	Comprimés vaginaux	1 fois les 4 jours. Pour restaurer le microbiote : 1cp. Pour éviter les infections récurrentes : 5 cp.	<i>Lactobacillus casei rhamnosus doderleini</i>	976.9mg par comprimé	2 et 6 cp
Betins	gynophilus	Capsules vaginales	phase d'attaque : une capsule deux fois par jour pendant 7 jours ; phase d'entretien : 1 capsule par jour pendant 14 jours	<i>Lactobacillus casei rhamnosus doderleini</i>	341mg par capsule	Fiscon de 14 capsules
Biocodex	Symbiobys intimale	gélules	1 le matin, 30 jours	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus jensenii</i> , D-biotine	5 milliards UFC par gélule	boîte de 30
Biocodex	Ultra-gyn	ovules vaginaux	1 par jour pendant 8 à 10 jours	Levure <i>Saccharomyces boulardii</i>		boîte de 10
Dansmore	Vivagyn	gélules vaginales	1 par jour	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1,5 milliards UFC par gélule	boîte de 10
Iprad	Biprota femme	stick	1 par jour à diluer dans un verre d'eau, 14 à 28 jours	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> ssp <i>helveticus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , extraits de racines de chicorée	5 milliards UFC par stick	boîte de 14 sticks

b) *Etat des lieux du marché français en 2024 et évolutions*

Ce tableau reprend les spécialités contenant des probiotiques vendues en janvier 2024 en France, qui sont présentées comme bénéfiques pour la santé du microbiote vaginal (Tableau 4).

Tableau 4 : Etat des lieux du marché français des spécialités présentant des allégations relatives à la prise en charge du microbiote vaginal en janvier 2024. Infographie personnelle adaptée de (88) (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31)

Laboratoire	Nom du produit	Galénique	Souches (informations disponibles sur les sites internet des différents laboratoires pharmaceutiques)
Iprad	Physioflor	Gélules	<i>Lactobacillus crispatus</i> (1 milliard UFC par gélule)
Nutergia	Ergyphilus intime	Gélules	<i>L. acidophilus</i> DSM 21717, <i>L. crispatus</i> DSM 24619, <i>L. gasseri</i> LMG 26661, <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892, <i>L. fermentum</i> AGAL NM02/31704
Pileje	Feminabiane intime	Gélules	<i>L. plantarum</i> LA901, <i>L. helveticus</i> LA401, <i>L. gasseri</i> LA806 (10 milliards UFC par gélule)
Pileje	Lactibiane cnd	Gélules	Ferments lactiques (10 milliards UFC par gélule)
CCD	Bactigyn oral	Gélules	Cultures lyophilisées de : <i>L. rhamnosus</i> Rosell®-11, <i>L. helveticus</i> Lafti® L10, <i>L. brevis</i> HA-112, <i>L. helveticus</i> Rosell®-52. 5 (2 milliards UFC par gélule)
Taïdo	Femiflor	Gélules	<i>L. crispatus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> (5 milliards UFC par gélule)
Besins healthcare	Evabiole flore intime	Gélules	<i>L. acidophilus</i> La-14 (4 milliards UFC par gélule), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 (1 milliard UFC par gélule)
Immubio	Gynophilus oral flore intime	Gélules	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35® (2 milliards UFC par gélule), <i>L. crispatus</i> (2 milliards UFC par gélule)
Bion 3	Femmibion intime	Gélules	<i>L. reuteri</i> -RC 15® ; <i>L. rhamnosus</i> GR-1®
Saforelle	Medigyne microbiotique	Gélules	<i>Bifidobacterium animalis ssp lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> (6 milliards UFC pour 2 gélules)
Procare	Papilocare immunocaps	Gélules	<i>L. Crispatus</i> , <i>L. Rhamnosus</i> , <i>L. Gasseri</i> (15 milliards UFC par gélule)
Hydralin	Intimiflor gélules	Gélules	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. plantarum</i> et <i>L. rhamnosus</i> (4 milliards UFC par gélule)
Manhae	Intima équilibre	Gélules	<i>L. crispatus</i> tyndalisé
Bailleul	Harmolya femilyane	Gélules	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. casei</i> et <i>L. rhamnosus</i> (teneur minimale de 5 milliards UFC par gélule à 24 mois)
Symbiosis	Intimalia	Gélules	<i>L. crispatus</i> LbV88, <i>L. rhamnosus</i> LbV96, <i>L. gasseri</i> LbV150N, <i>L. jensenii</i> LbV116 (Respectivement à 2, 2, 0.6 et 0.4 milliards UFC par gélule)
Densmore	Vivagyn oral confort intime	Gélules	<i>L. plantarum</i> Rosella, <i>L. rhamnosus</i> Rosell-11 (R0011) (6 milliards UFC par gélules)

Les informations concernant les souches composant ces probiotiques sont plus ou moins complètes selon les spécialités présentées et selon les laboratoires (Tableau 4). Il est également intéressant de noter, à propos des quantités de bactéries, que certains laboratoires précisent si ce sont les quantités à la fabrication ou à péremption (par exemple teneur minimale à X mois). De plus, certains laboratoires précisent les quantités d'UFC pour chaque souche tandis que d'autres précisent la quantité totale d'UFC présentes, toutes souches confondues.

À la suite des nouvelles recommandations européennes, on constate une disparition totale de la variété de formes galéniques : seules des gélules per os sont proposées. On perd en variété de modes d'administration.

3. Formes galéniques proposées pour l'administration des probiotiques

Les voies d'administration orales et locales potentielles (celles qui existaient avant la modification de réglementation et qui pourraient potentiellement être de retour sur le marché avec des AMM définies dans un futur plus ou moins proche) de ces probiotiques entraînent une grande variété de possibilités de formes galéniques (Tableau 5).

Concernant la voie orale :

- Gélule : capsule en gélatine d'origine végétale ou animale contenant une poudre, destinée à être avalée avec un liquide (eau).
- Stick : poudre ou granules de poudre comprimée, présentée en emballage unidose, pouvant fondre dans la bouche ou destinés à être mélangés à de l'eau pour être ingérées.
- Comprimé : forme solide obtenue par compression des composants, destinée à être avalée avec un liquide. Les comprimés peuvent être monocouche ou bicouche, dans le cas où certains composants ne peuvent pas être mélangés entre eux ou ne doivent pas être libérés de la même manière (une couche à libération immédiate et une couche à libération prolongée, par exemple).

Concernant la voie locale :

- Ovule vaginal, comprimé vaginal : forme solide ovoïde, obtenue par moulage (ovule) ou compression (comprimé) destinée à une application interne au niveau du vagin, à l'aide éventuellement d'un applicateur ou de la main (Figure 35).
- Gel : forme liquide gélifiée à appliquer sur la peau ou les muqueuses.
- Crème : préparation semi-solide résultant du mélange entre une phase hydrophile majoritaire et une phase lipophile, à appliquer sur la peau ou les muqueuses.

- Tampon périodique : dispositif absorbant jetable destiné à être inséré à l'intérieur du vagin, généralement pour absorber les écoulements menstruels mais pouvant également comporter des probiotiques à leur surface en contact avec la muqueuse vaginale.



Figure 35 : A : Administration par voir vaginale avec un applicateur. B : Administration d'un ovule vaginal. (93)

Tableau 5 : Aspect des différentes formes galéniques de probiotiques destinés à la flore vaginale disponibles sur le marché français en 2019. *Illustrations provenant des laboratoires cités.*

	Forme galénique	Aspect		Forme galénique	Aspect
Voie Orale	Gélule		Voie Locale	Ovule vaginal	
	Stick			Gel	
				Crème	
				Tampon périodique	

4. Quelle voie d'administration pour les probiotiques composés de bactéries vaginales commensales ?

Une étude en double aveugle a comparé les effets de la prise de lactobacilles probiotiques par voie orale et de placebo chez des femmes saines pré-ménopausées, dans le but d'observer un éventuel rééquilibrage des proportions d'uropathogènes et de lactobacilles dans les parties basses du tractus urinaire. Cette étude n'a démontré aucune différence entre le groupe placebo et celui soumis à un traitement probiotique par voie orale. De plus, les espèces présentes dans le traitement probiotique n'ont pas été retrouvées dans les urines.

Les probiotiques pris par voie orale ont donc une action directe au niveau du microbiote intestinal mais n'en auraient pas, dans un cadre thérapeutique, au niveau des microbiotes vaginal et urinaire.

Une approche thérapeutique alternative potentiellement plus efficace serait l'application locale topique d'œstrogènes au niveau vaginal, dans le but d'augmenter ou restaurer le taux de lactobacilles et d'améliorer la composition du microbiote urogénital afin de réduire le risque d'infections. (33)

On pourrait également penser à des probiotiques par voie vaginale, présentant des galéniques variées à usage local telles que des ovules, des tampons ou des crèmes, lorsqu'il s'agit de préparations probiotiques composées de bactéries vaginales commensales.

Si la voie orale ne fait pas ses preuves seule lors d'une infection, quant à la restauration directe des colonies de lactobacilles de la flore urogénitale, elle peut tout de même être employée en faveur de celle-ci, via l'entretien et la restauration de la flore intestinale avec des souches adaptées.

En effet, l'équilibre de la flore intestinale entraîne une diminution des pathogènes au niveau de la flore vaginale et donc une meilleure restauration de celle-ci. Les probiotiques par voie orale agissant sur le microbiote intestinal ont donc un impact positif dans la prise en charge des infections du tractus urogénital : la prise en charge d'un écosystème entraîne des répercussions positives sur l'équilibre du second.

5. Pertinence et innocuité

a) Pertinence de l'usage des probiotiques dans le cadre des pathologies du microbiote vaginal

Des études ont permis de montrer notamment :

- Une réduction significative de la fréquence et du taux de récurrence de vaginoses bactériennes chez des femmes présentant des vaginoses récurrentes par rapport au groupe de femmes ayant reçu un placebo (20,5% de récurrence contre 41%), après un traitement probiotique par *Lactobacillus crispatus* d'une durée de quatre cycles. (94)

- Une réduction des récurrences de candidoses vaginales chez des femmes traitées par un probiotique de *Lactobacillus rhamnosus* en parallèle du traitement classiques par rapport aux femmes ayant uniquement bénéficié du traitement antifongique (43,4% de récurrence contre 71,1%). (95)

Ces études montrent que si les probiotiques par voie orale n'ont pas une efficacité notable lorsqu'ils sont administrés seuls et dans un cadre thérapeutique, ils ont un effet positif sur la prévention de récurrence lorsqu'ils sont administrés à la suite d'une infection ou de manière concomitante avec un traitement antibiotique.

b) Innocuité

La consommation de probiotiques est majoritairement sûre et seuls des cas exceptionnels associent leur administration avec des bactériémies et des fongémies, et ce chez des patients vulnérables. De plus, ces cas proviennent d'études dans lesquels des facteurs peuvent influencer les résultats, notamment le processus de fabrication des probiotiques utilisés et l'imputabilité du probiotique dans la survenue de l'effet indésirable. (96)

Par leur efficacité dans le maintien d'une flore saine et ainsi la prévention d'infection urogénitales, leur innocuité et la grande variété de modes d'administration qu'ils proposent, les probiotiques sont un complément thérapeutique et un traitement préventif à part entière. Les allégations orientées vers le microbiote vaginal ne sont pas toujours à prendre en compte pour la voie orale, car les probiotiques administrés par voie orale agiront d'abord sur le microbiote intestinal avant que celui-ci n'ait un impact sur le microbiote vaginal.

Le pharmacien d'officine peut assurer, par ses conseils, un bon usage des probiotiques, mais aussi une bonne prévention des maladies infectieuses du tractus urogénital et des inconforts liés à un déséquilibre du microbiote vaginal.

IV. Partie 3 : Rôle du pharmacien d'officine : l'importance des conseils dans la prévention et le traitement des dysbioses vaginales

A la suite de ces recherches bibliographiques, cette troisième partie se veut centrée sur l'échange concret avec les patientes dans le contexte du conseil officinal. Celui-ci peut avoir lieu dans deux types de situation distincts : d'une part, lors d'une demande spontanée de conseils ou de produits liés à l'hygiène intime ou à une pathologie liée à la sphère vulvo-vaginale ; d'autre part lors de la présentation d'une ordonnance liée à l'une de ces pathologies.

Une première sous-partie récapitulera les conseils associés à l'hygiène intime, aux différentes pathologies liées au microbiote vaginal et aux probiotiques. Une dernière partie décrira la création et l'expérimentation d'une courte formation à destination de l'équipe officinale portant sur le thème : Microbiote vaginal et conseil au comptoir.

A. Protection du microbiote vaginal : conseils associés

1. Hygiène et recommandations pour la toilette intime

Il est conseillé d'effectuer au maximum une toilette intime par jour. Cette toilette se fait à la main car un gant de toilette peut contenir de nombreux pathogènes potentiels. Les produits à utiliser sont ceux à pH neutre, qui ne vont pas alcaliniser le pH vulvovaginal. Les produits moussants et contenant du savon ou du parfum sont à proscrire à proximité des muqueuses. Seuls la vulve et la région anale sont à laver ; il ne faut introduire ni savon ni eau à l'intérieur du vagin.

Aux toilettes, il est préférable de s'essuyer d'avant en arrière afin de limiter le transport de bactéries de l'anus vers l'urètre et le vagin.

Il est important de rassurer les patientes sur la capacité d'autonettoyage du vagin grâce aux sécrétions vaginales. Une toilette trop agressive pourrait justement abimer le microbiote vaginal et réduire ses capacités protectrices vis-à-vis des développements bactériens et fongiques anormaux. Il en est de même pour les protections périodiques parfumées, les lingettes humides parfumées et le papier hygiénique parfumé.

Les sécrétions vaginales changent d'épaisseur, de transparence et d'odeur durant le cycle (Figure 36) - elles seront notamment plus épaisses, visqueuses et moins transparentes durant l'ovulation - et cela ne doit pas alerter la patiente tant qu'elles ne sont pas désagréables. Il s'agit au contraire d'un signe du bon déroulement du cycle et de la qualité de la flore vaginale.

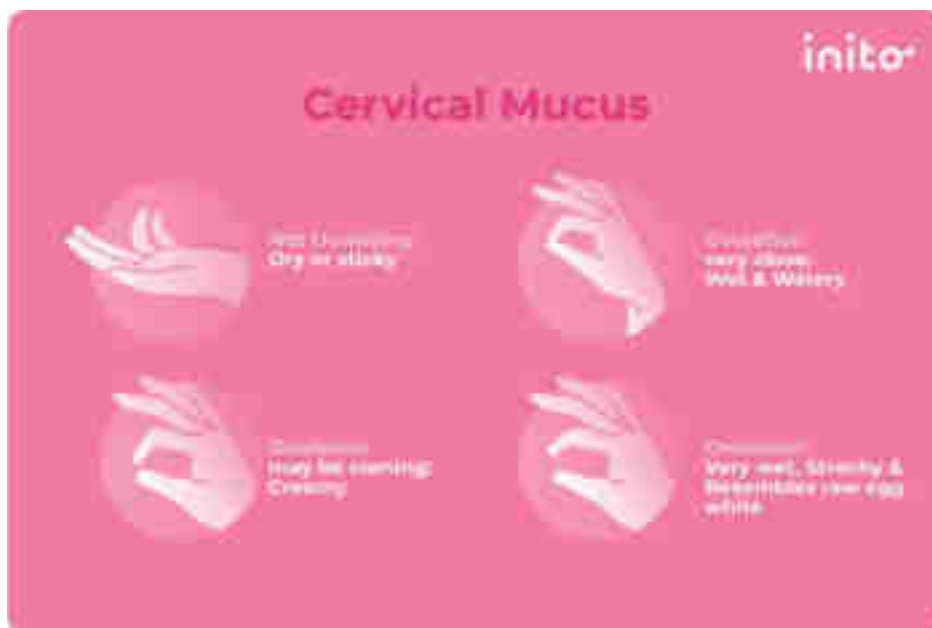


Figure 36 : Evolution générale de la texture des sécrétions vaginales durant le cycle menstruel. (23)

Les rapports sexuels et notamment les rapports fréquents, avec de nombreux partenaires ou entre femmes, peuvent éventuellement créer des irritations, un apport de germes (via le pénis ou des objets utilisés lors des rapports ou encore lors de rapports anaux), ou un déséquilibre de la flore. Il faut dans ces cas, surveiller les éventuels symptômes afin de les prendre en charge.

Pour limiter les risques liés aux rapports sexuels, il peut être important de rappeler aux patientes l'importance de la miction post-coït, notamment aux patientes atteintes de cystites fréquentes. Une bonne hydratation est aussi d'autant plus importante dans ce cas. Boire beaucoup d'eau permet d'éliminer plus fréquemment les éventuelles bactéries pathogènes présentes dans le tractus urinaire, d'éviter ainsi leur développement pathologique et leur remontée vers les reins où elles pourraient causer des infections graves (pyélonéphrites).

L'usage de préservatifs, masculins comme féminins, est la seule protection contre la majorité des IST, même après la ménopause.

2. En cas de mycose vulvo-vaginale et de vaginose bactérienne, quelques conseils

En cas de mycose vulvo-vaginale ou de vaginose bactérienne et en complément du traitement, un soin nettoyant avec un pH alcalin peut être proposé à la patiente. En effet, le développement de

Candida albicans est facilité dans un environnement acide tandis que certaines bactéries pathogènes vont basifier l'écosystème.

La toilette intime doit rester externe et ne doit inclure aucun antiseptique, qui déséquilibrerait le microbiote encore plus qu'il ne l'est déjà lors de la mycose. Les sous-vêtements et protections hygiéniques synthétiques sont à éviter, au profit de matières plus naturelles et respirantes tel que le coton bio.

Durant l'infection fongique, la patiente doit veiller à ne pas avoir une alimentation trop sucrée, qui favoriserait le développement de *Candida Albicans*. Au contraire, elle peut inclure dans son alimentation des aliments riches en prébiotiques qui vont contribuer au bon développement du microbiote vaginal : ail, oignons, topinambour, pissenlit, poireau, asperges, racine de chicorée ; dépendamment de la saison.

Pour éviter les récives, il faut éviter de déséquilibrer à nouveau la flore intime : éviter les toilettes intimes excessives et les douches vaginales, privilégier les sous-vêtements et protections hygiéniques en coton, accompagner les prises d'antibiotiques de probiotiques adaptés.

Dépendamment des patientes, il peut être important de les rassurer sur les causes de mycoses. En effet, par expérience au comptoir, de nombreuses personnes associent à tort les mycoses vaginales à un manque d'hygiène. Celles-ci peuvent au contraire être dues à un déséquilibre causé par de l'eau ou des produits d'hygiène, mais aussi à une contamination par un partenaire ou encore faire suite à un traitement antibiotique ou à un dérèglement de la flore sur le long terme.

3. Administration de probiotiques

La prise de probiotiques par voie orale se fera de manière optimale à distance des repas et des autres prises médicamenteuses, surtout à distance d'une prise d'antibiotiques. Si cette prise nécessite l'ingestion d'un liquide (pour avaler un comprimé ou une gélule, ou pour y diluer une préparation de poudre ou granules par exemple), ce liquide sera préférentiellement de l'eau froide ou tiède, car une boisson chaude pourrait altérer les bactéries présentes dans le probiotiques. En effet, les bactéries sont adaptées à la physiologie humaine et peuvent être endommagées lorsqu'on dépasse les températures physiologiques (35,7-37,3°C).

La prise de probiotiques par voie locale se fera préférentiellement sur peau propre et sèche, avec des mains propres. Les ovules et comprimés intravaginaux se placeront plus facilement soi-même et à la manière d'un tampon périodique, avec ou sans applicateur, en étant couchée sur le dos.

B. Microbiote vaginal et conseil au comptoir : une courte formation à destination de l'équipe officinale

1. Création de la formation, expérience personnelle

Afin de rendre plus humaine et pertinente la transmission de ces connaissances à l'équipe officinale, au profit des patientes, via un conseil plus complet et ciblé, le Dr Boutant m'a proposé de créer une courte formation à destination de l'équipe officinale. En effet, parmi les multiples rôles et responsabilités du pharmacien, la formation de l'équipe officinale occupe une place essentielle, d'autant plus dans le contexte actuel marqué par l'émergence de nouvelles missions telles que les TROD pour l'angine et la vaccination.

J'avais envisagé de réaliser des fiches comptoir mais d'expérience, ces fiches présentes dans une officine ne sont pas toujours partagées et exploitées de façon optimale. Une formation de quelques minutes, au contraire, pourrait être plus impactante et utile à condition d'être interactive. J'ai donc réfléchi à la manière de créer une intervention de 10 à 15 minutes, permettant aux membres de mon équipe de remobiliser leurs connaissances et de les compléter, sur le sujet du microbiote vaginal et des conseils qui lui sont associés en fonction des patientes et de leurs éventuelles pathologies.

L'objectif de cette formation est d'avoir une équipe officinale informée sur les problématiques liées au microbiote vaginal et prête à fournir un conseil au comptoir pertinent et bienveillant.

Mon projet s'articule ainsi :

- Création de la formation et de son support (présentation PowerPoint)
- Création d'un bref questionnaire sur la qualité de la formation et des éventuelles améliorations à y apporter
- Intervention de 10-15 minutes auprès des volontaires au sein mon équipe actuelle
- Distribution du questionnaire qualité et récupération des retours
- Bilan de la formation, des retours, des pistes d'amélioration

Le but serait que cette rapide formation puisse être ensuite partagée à d'autres pharmaciens qui souhaiteraient en faire bénéficier leur équipe.

2. Support de formation

Ce support de formation comporte les diapositives PowerPoint présentées à l'équipe. Sous chaque diapositive sont listés les points à aborder avec celle-ci.

Les points présentés comme des questions servent à interroger l'équipe et il existe donc dans la présentation PowerPoint un état intermédiaire de la diapositive où les réponses ne figurent pas encore.

Les durées sont les estimations de temps passé sur chaque diapositive au moment auquel je crée la formation. Elles sont basées sur le temps que je pense prendre pour expliquer rapidement les points cités et sur la proportion du temps de formation que je souhaite allouer à chaque thème.

Pour l'explication du TROD infections vulvovaginales, j'ai choisi d'expliquer celui du laboratoire Biosynex® car c'est celui qui est proposé dans notre officine.

Diapositives et description des points à aborder :

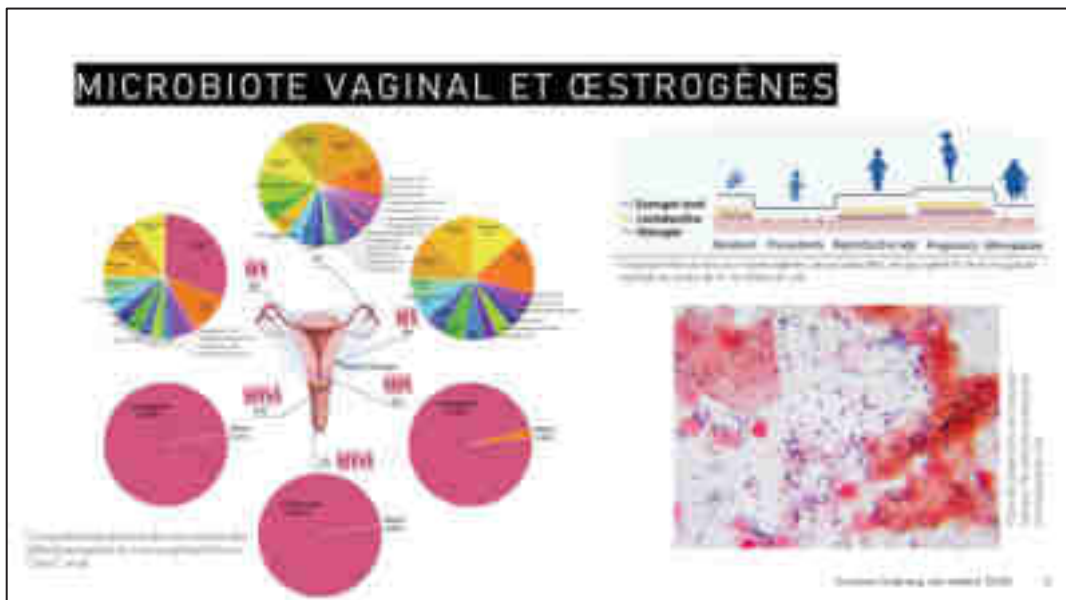
1)



Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 30 secondes et les propos sont les suivants :

- « Nous allons prendre dix à quinze minutes pour faire des rappels sur ce qu'est la flore vaginale ou microbiote vaginal, sur ce qui cause son équilibre ou au contraire son déséquilibre et enfin sur ce qu'on peut dire au comptoir aux patientes qui ont des soucis en rapport avec cette flore. »

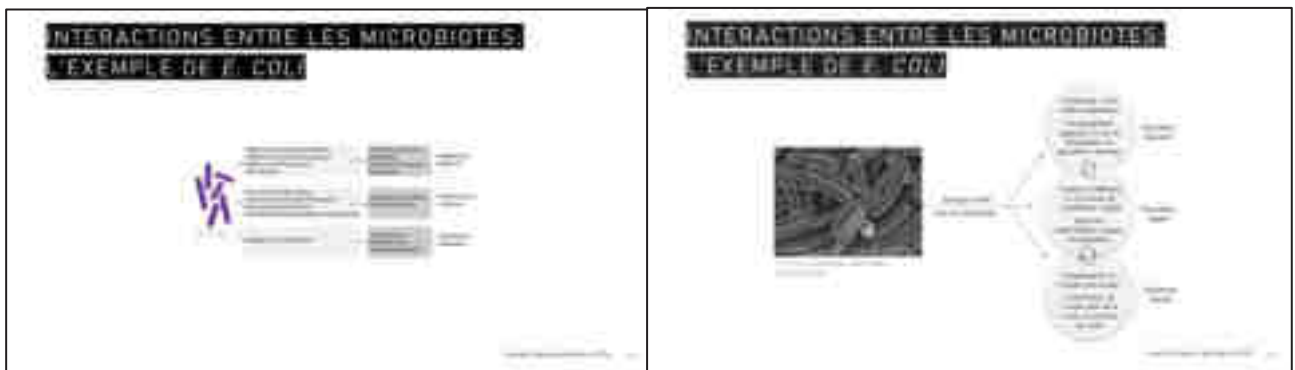
2)



Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 2 minutes et les points à évoquer sont les suivants :

- Rappel de ce qu'est un microbiote
- Très rapidement, quels sont les différents microbiotes du corps humain ?
- Zoom sur le microbiote vaginal au sein des microbiotes du tractus génital féminin
- Composition du microbiote vaginal chez la femme adulte
- Acidité, composition et œstrogènes : pas d'œstrogènes chez l'enfant et la femme ménopausée donc compositions différentes et pathologies différentes également. Légères variations durant le cycle et chez la femme enceinte.

3)



Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 1 minute et 30 secondes et les propos sont les suivants :

- Pour la prise en charge des patients, il est important de comprendre que ces différents écosystèmes interagissent les uns avec les autres.
- Zoom sur le microbiote vaginal avec autour microbiote intestinal et urinaire
- Proximité physique et interactions : exemple *E. coli* et stockage dans le microbiote vaginal pendant les cystites
- Liens entre déséquilibre du microbiote intestinal et déséquilibre des autres microbiotes, lien entre équilibre du microbiote intestinal et des autres microbiotes

4)



Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 3 minutes afin d'évoquer le sujet suivant :

- Outre ces interactions, concernant le microbiote vaginal, il y a énormément de sources comportementales, issues des habitudes de tous les jours, qui peuvent entraîner à des déséquilibres de la flore. Pouvez-vous citer celles auxquelles vous pensez ?
- (Transition) Maintenant qu'on sait ce qui peut exercer une influence négative sur l'équilibre du microbiote vaginal : quels conseils aux patientes

5)

MADAME ALBI ET SON ORDONNANCE

Symptômes : démangeaisons, douleurs, irritation de la muqueuse, douleurs lors des rapports, pertes blanches épaisses = candidose vulvo-vaginale = mycose

Prescription :
Fluconazole 150 mg
Crème Econazole

Consignes :
- Prendre l'ovule à jeun, avec un verre d'eau.
- Appliquer la crème 1 à 2 fois par jour.

Conseils :
- Hygiène correcte : éviter tout de plus le brassage de produits, savons, mousses pour le corps (sauf ceux à base de lait) ; éviter les produits irritants (par exemple les produits avec de l'alcool).
- Éviter les vêtements serrés, les sous-vêtements en coton ou synthétique.
- Éviter de prendre des bains chauds, les saunas, les hammams.
- On peut proposer une cure de probiotiques pour restaurer l'équilibre du microbiote vaginal.
- Éviter de fumer, d'être exposée à la pollution, au stress.

À retenir : Éviter les irritants et restaurer son équilibre.

Résumé : La patiente a besoin : les mycoses ne sont pas dues à un manque d'hygiène ! Au contraire, trop d'hygiène peut affaiblir la flore et les défenses naturelles contre les infections.

Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 3 minutes et les propos sont les suivants :

- Une patiente vient à l'officine avec une ordonnance d'ovule et de crème éconazole
- Quels sont les symptômes qu'elle a pu décrire à son médecin ou son gynécologue pour qu'il prescrive cette ordonnance ?
- Que va-t-on lui conseiller en plus de la délivrance des médicaments prescrits ? pour la durée du traitement et ensuite ?

6)

DEMANDE SPONTANÉE DE MADAME BAKTER

Symptômes → vaginose bactérienne
Eventuel traitement antibiotique: aller voir le médecin/ le gynécologue

- En attendant : conseils hygiène (ne pas trop laver malgré l'odeur et les sécrétions, on risquerait de déséquilibrer encore plus !) + probiotiques

Pour un diagnostic différentiel entre mycose et vaginose bactérienne : Test Rapide d'Orientation Diagnostique = TROD

Il est normal et physiologique d'avoir des sécrétions vaginales qui varient au cours du cycle + celles-ci ne sont pas forcément inodores ! Elles ne sont pas pathologiques ! Le vagin a un excellent système d'auto-nettoyage et d'auto-défense donc il ne faut surtout pas nettoyer l'intérieur, que ce soit à l'eau ou avec des produits, au risque de fragiliser cet écosystème !

Justine Dobrota, décembre 2023 6

Sécrétions inhabituelles, plutôt jaunes, avec une odeur de poisson



Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 3 minutes :

- « Une patiente vient au comptoir et vous dit qu'elle a l'impression d'avoir des sécrétions inhabituelles, plutôt jaunes et qui ont selon elle une odeur de poisson » : que va-t-on lui conseiller ?
- (Transition) « Existe-t-il un moyen en officine d'orienter le diagnostic ? Savez-vous comment il fonctionne ? »

7)

TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE : LE TROD INFECTIONS VAGINALES

Le kit contient :

- 3 applicateurs-tests emballés sous pochette aluminium
- 1 notice d'utilisation
- 1 échelle de couleurs imprimée sur chaque pochette aluminium

Source : Biosynex.com, novembre 2023

Justine Dobrota, décembre 2023 7

Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 30 secondes afin d'expliquer ou rappeler le fonctionnement du TROD infections vulvovaginales Biosynex®.

8)

MÉNOPAUSE ET GÈNES INTIMES : QUELQUES CONSEILS

Diminution des œstrogènes → microbiote polymicrobien → ** risque vaginites et cystites
 → sécheresses des muqueuses → ** irritations vaginales

- Ongles 3, 4, acide gras poly-insaturés (huile de tournesol, de colza/lin, de sésame, de jujube)
- Boire suffisamment d'eau durant la journée
- Neuzerine-variée (probiotiques)
- Gels, savons et crèmes anti-irritation: apaisants, lubrifiants
- Même après la ménopause / pré-ménopausse ! Seule protection contre la grande majorité des IST et MST
- Protéomique pour entretenir les microbiotes, pas interchangeable entre eux !
- Remonter le plancher pelvien (exercices de Kegel par exemple)

Source: Centre de Recherche Gynécologie 2018 8

Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 2 minutes afin de rappeler quelques conseils au sujet de la ménopause et d'en discuter.

9)

POINT SUR LES PROBIOTIQUES

En mai 2021, le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux entraine une **interdiction de l'usage de substances d'origine biologique dans la composition des dispositifs médicaux**

Cette directive entraine le retrait du marché de nombreux probiotiques classés dispositifs médicaux dont les périmètres sont adaptés à la voie vaginale: **ovules, crèmes, tampons vaginaux, tampons périodiques** en attendant l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) reconnaissant à la commercialisation d'un produit au **statut de médicament**

Rassurer les patients sur l'intérêt des **probiotiques par voie orale** même en cas de soucis intimes : interactions entre les flores et équilibre global des microbiotes

Cures de probiotiques mais aussi ALIMENTATION

- Alimentation diversifiée
- Riche en vitamines A, C, D, E, fer, zinc, folates, calcium et pauvre en acides gras et sucres et édulcorants
- Aliments fermentés : yaourt, kéfir, choucroute, kimchi
- Légumes verts, soja
- Aliments prébiotiques : endives, artichaut, ail et oignon, poireaux, asperges, bananes, pommes, orge et avoine, graines de lin, algues

Source: Centre de Recherche Gynécologie 2021 9

Le temps passé sur cette diapositive est estimé à 3 minutes et les points à évoquer sont les suivants :

- Point sur les probiotiques
- Pourquoi n'y-a-t'il pour l'instant plus de probiotiques par voie vaginale disponibles ?

- Comment rassurer les patientes sur l'intérêt d'un probiotique par voie orale pour les pathologies intimes
- En prévention probiotique : l'alimentation. Des idées d'aliments riches en probiotiques ou prébiotiques ?

10)



Conclusion sur les conseils préventifs pour prendre soin de son microbiote vaginal ; avez-vous des questions ?

Figure 37 : Diapositives 1 à 10 de la formation « Microbiote Vaginal et conseil au comptoir ». Infographie personnelle

3. Questionnaire qualité et quiz

Ce questionnaire a pour but d'évaluer la formation et de la faire évoluer afin qu'elle soit la plus agréable, intéressante et pertinente possible. Il contient également un quiz ayant pour but de vérifier si les principales informations ont bien été transmises et comprises.

Les questions sont les suivantes. Le questionnaire comporte des questions fermées qui ont pour objectif de s'assurer de la qualité de la formation ainsi que des questions ouvertes permettant de prévoir des améliorations de la formation.

- Cette formation vous a-t-elle permis de remobiliser vos connaissances sur le sujet du microbiote vaginal ?
- Avez-vous acquis des connaissances complémentaires ?
- Quels sujets auriez-vous souhaité approfondir ?
- Avez-vous eu la sensation de prendre part à la formation et pourquoi ?

Le quiz est le suivant. J'ai créé ces questions afin d'insister sur des points-clés de la formation et de vérifier que les informations ont été correctement transmises, comprises et retenues. Les deux dernières questions me semblent les plus importantes dans la mesure où elles s'ancrent concrètement dans la pratique officinale.

- La présence d'œstrogènes est favorable au développement d'un microbiote vaginal riche et diversifié. Vrai/Faux
- Un déséquilibre du microbiote intestinal peut être lié à la survenue de cystites chez la femme. Vrai/Faux
- Pour réaliser un TROD infections vaginales, il faut uriner sur l'applicateur puis comparer la couleur qui apparaît à l'échelle de couleurs afin de connaître le pH vaginal. On peut ensuite lire l'orientation diagnostique correspondante. Vrai/Faux

Les réponses exactes sont : faux (la présence d'œstrogènes favorise le développement d'un microbiote vaginal dit sain, majoritairement constitué de lactobacilles), vrai, faux (il faut réaliser un frottis vaginal à l'aide de l'applicateur et non uriner dessus).

La fiche questionnaire imprimable se trouve en annexe.

4. Retour d'expérience après intervention au sein de l'équipe

J'ai présenté cette formation à une partie des membres de l'équipe officinale de la Pharmacie du Soleil à Strasbourg, le jeudi 14 décembre 2023. Sept personnes étaient présentes : deux pharmaciens titulaires, deux pharmaciennes adjointes, deux préparateurs et un logisticien.

La durée réelle de la formation a été de 21 minutes (la durée théorique était de 15 minutes).

Après avoir lu et analysé les questionnaires qualité complétés par mes collègues à l'issue de la formation, j'ai pu constater que les participants ont à l'unanimité répondu « oui » concernant la remobilisation des connaissances à propos du microbiote vaginal et des conseils associés.

Ils ont également répondu « oui » concernant l'acquisition de nouvelles connaissances, et ont été précisés « TROD » et « rôle des œstrogènes » (pharmaciens).

Les participants ont répondu « oui » concernant la sensation de prendre part à la formation. « Interactions par le fait de poser des questions à des moments clés de la présentation » (préparateur) ; « interactif, concis et pédagogique » (pharmacienne).

En ce qui concerne les sujets qu'ils auraient souhaité voir approfondis, deux participants ont partagé leurs points de vue. Le premier a soulevé la question de la composition détaillée de la flore en

fonction de l'âge et des pathologies (préparateur), tandis que le second a abordé les probiotiques, prébiotiques et souches bactériennes détaillées présentes dans les probiotiques commercialisés (pharmacienne).

Aux questions du quiz, l'intégralité des participants a répondu vrai/vrai/faux (les réponses attendues étant faux/vrai/faux). La mauvaise réponse collective à la première question peut être due à une mauvaise formulation de mes propos à l'oral ou bien à la formulation de la question.

A la suite de cette formation et de l'analyse des réponses aux questionnaires complétés par les participants, une piste d'amélioration pertinente serait d'accompagner la formation d'une présentation des probiotiques présents dans l'officine en précisant les souches présentes. Cela permettrait à l'équipe de créer un lien concret entre les connaissances fondamentales acquises et les produits conseillés au comptoir.

Concernant la pérennité de la formation, il pourrait être pertinent de présenter la formation aux membres entrant dans l'équipe, ou de la refaire après un an s'il y a beaucoup de changements dans l'équipe ou si une partie des membres de l'équipe a des interrogations sur les conseils à donner au comptoir aux femmes présentant des problématiques liées au microbiote vaginal.

Il est envisageable d'élaborer un dossier comprenant la présentation PowerPoint ainsi que des explications approfondies associées à chaque diapositive. Ce dossier serait un outil complet à destination des pharmaciens intéressés par cette formation, pour qu'ils puissent à leur tour partager ces connaissances avec leur équipe en disposant de toutes les informations essentielles.

5. Retours personnels sur la création et la présentation de la formation

La formation a été bien accueillie par l'équipe, notamment par le logisticien qui m'a dit avoir appris beaucoup de choses et avoir tout compris de mes explications alors qu'il n'a pas le bagage scientifique des autres participants. Mes collègues se sont montrés intéressés et participatifs, notamment les préparateurs en ce qui concerne les conseils au comptoir. J'ai la réelle sensation qu'accorder ce temps au sujet du microbiote vaginal a permis à l'équipe de remobiliser des connaissances déjà existantes et de les compléter ou de les renforcer avec des connaissances fondamentales. Si l'objectif de cette partie de mon travail de thèse était de créer un moyen simple, rapide et agréable de transmettre à une équipe officinale des connaissances et des rappels afin d'étoffer son conseil sur le sujet du microbiote vaginal, celui-ci me semble atteint. Je prévois de présenter cette formation aux étudiants et à l'apprentie, qui n'ont pas pu être présents lors de mon intervention.

V. Conclusion

Le microbiome vaginal est un écosystème dont les communautés bactériennes sont soumises à de nombreuses interactions, que ce soit avec les microbiotes anatomiquement proches et avec les potentiels pathogènes. Elles disposent d'un arsenal de défense très performant face à ces pathogènes, à condition que le microbiote vaginal soit sain et équilibré. Le microbiote vaginal est essentiel à la santé féminine et sa compréhension approfondie est indispensable dans une pratique pharmaceutique actuelle.

Il est important de prendre en compte la diversité de paramètres physiologiques, pathologiques, sociaux et comportementaux qui influencent la composition et les variations de la flore vaginale des patientes. Comprendre la complexité de ces variations inter-individuelles mais également intra-individuelles permet au pharmacien de proposer un conseil plus adapté à chaque patiente. Cette complexité exige du pharmacien une approche personnalisée et globale de la patiente à l'officine.

La connaissance et la compréhension des probiotiques est une avancée majeure dans la lutte contre l'antibiorésistance et l'iatrogénie médicamenteuse. Cette alternative aux antibiotiques est ancrée dans la démarche de prévention contre les pathologies. L'emploi de probiotiques ainsi que les traitements et conseils préventifs de manière plus générale, sont au cœur des enjeux de santé publique et leur usage doit être encouragé dans la pratique pharmaceutique au quotidien.

Le développement de tests diagnostics disponibles en pharmacie et notamment la récente habilitation des pharmaciens à réaliser des tests de dépistage des cystites, s'ancre également dans une évolution du métier vers une pratique plus à l'écoute des patientes, renforçant le rôle de conseil et de premier recours en santé du pharmacien d'officine. (97)

Ce mémoire ouvre les portes de nombreux sujets qui restent à explorer tels que la prise en charge des patients transgenre et l'impact des traitements médicamenteux sur les microbiotes, afin de cheminer vers une pratique officinale de plus en plus personnalisée, complète et inclusive.

Il semble important de former les pharmaciens à l'accueil des patients transgenres et à leurs besoins, et pour cela de comprendre, dans le cadre du sujet de ce mémoire, quelles sont les problématiques et les ressources liées à la prise en charge des troubles liés au microbiote vaginal des patients transgenres, les similitudes et les différences de prise en charge entre les patients transgenre et cisgenre. (98)

Ensuite, une meilleure compréhension des microbiotes et de leurs interactions ainsi que des effets des traitements médicamenteux sur ces flores permettrait également de proposer un conseil plus pertinent et adapté aux patientes.

Les liens entre IST et microbiote vaginal, tels que les variations de risques de développement du VIH en fonction de la composition de la flore (65) sont des pistes de recherche dépassant la pratique

officinale et démontrant l'importance de la compréhension des mécanismes d'équilibre et de défense des flores intimes.

Quels que soient ces domaines liés au microbiote vaginal, ces sujets à explorer soulignent la nécessité d'une formation continue des pharmaciens, qui est indispensable à l'amélioration de l'accès aux soins et à la prise en charge rapide et adaptée de toutes les patientes.

L'exploration du microbiote vaginal n'est pas uniquement une somme d'avancées scientifiques mais un réel pas vers une meilleure prise en charge des patientes à l'officine. Alignée sur les défis actuels de santé publique, elle s'ancre dans une volonté de diminuer la place des traitements médicamenteux au profit de la prévention des troubles, de diagnostics éclairés des pathologies et d'un accompagnement global, bienveillant et adapté de chaque patiente à l'officine.

Bibliographie:

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 juin 2020;8(1):103.
2. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 17 oct 2017;8(1):875.
3. Auriemma RS, Scairati R, del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol*. 6 juill 2021;11:686167.
4. Krog MC, Hugerth LW, Fransson E, Bashir Z, Nyboe Andersen A, Edfeldt G, et al. The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod Oxf Engl*. 11 mai 2022;37(7):1525-43.
5. Goldstein I, Meston CM, Davis S, Traish A. *Women's Sexual Function and Dysfunction: Study, Diagnosis and Treatment*. CRC Press; 2005. 792 p.
6. Graham ME, Herbert WG, Song SD, Raman HN, Zhu JE, Gonzalez PE, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends Endocrinol Metab TEM*. août 2021;32(8):554-65.
7. Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol*. 2022;13:919728.
8. Auriemma RS, Scairati R, del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [cité 24 oct 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.686167>
9. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise | mSphere [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00593-20>
10. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. août 2018;110(3):327-36.
11. Dominguez-Bello MG. Gestational shaping of the maternal vaginal microbiome. *Nat Med*. juin 2019;25(6):882-3.
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci*. 15 mars 2011;108(Supplement_1):4680-7.
13. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol*. mars 2022;7(3):367-78.
14. Wang Z, Zhang L, Wang Y, Wang Y, Liu Z, Bai H, et al. Morphologic Classification and Automatic Nugent Scoring of Bacterial Vaginosis by Deep Neural Networks [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [cité 26 oct 2023]. p. 2020.05.20.101055. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.101055v1>

15. SPIEGEL C, Roberts M. *Mobiluncus* gen. nov. *Mobiluncus curtisii* subsp. *curtisii* sp. nov. *Mobiluncus curtisii* subsp. *holmesii* subsp. nov. ? and *Mobiluncus mulieris* sp. nov., Curved Rods from the Human Vagina. *Int J Syst Bacteriol.* 1 avr 1984;34.
16. Kubota H, Senda S, Nomura N, Tokuda H, Uchiyama H. Biofilm Formation by Lactic Acid Bacteria and Resistance to Environmental Stress. *J Biosci Bioeng.* 1 oct 2008;106(4):381-6.
17. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* avr 2017;129(4):643-54.
18. Agarwal M, Soni R, Singh A. Clinical presentation, diagnosis and management of bacterial vaginosis: a hospital based cross-sectional study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 25 mars 2020;9(4):1554-8.
19. What are prebiotics and probiotics and are they important for health? [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eufic.org/en/healthy-living/article/what-are-prebiotics-and-probiotics-and-are-they-important-for-health>
20. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Les probiotiques. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/les-probiotiques>
21. Larguèche NK. Identification de nouvelles souches probiotiques à propriétés immunomodulatrices et anti-oxydantes.
22. The right bug in the right place: opportunities for bacterial vaginosis treatment | npj Biofilms and Microbiomes [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41522-022-00295-y>
23. Inito Fertility Monitor | Track Your Fertility Hormones At Home | Get Pregnant Faster [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.inito.com/en-us/>
24. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. HYDRALIN INTIMIFLOR gé à avaler - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/hydralin-intimiflor-gel-a-avaler-244644.html>
25. Nutergia - Page d'identification [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://pro.nutergia.com/login.php>
26. PILEJE PRO [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://pro.pileje.fr/fr/prehome?url=https%253A%252F%252Fpro.pileje.fr%252Ffr>
27. Vitavea [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Manhaé Intima Equilibre. Disponible sur: <https://vitavea.com/products/manhae-intima-equilibre>
28. SYMBIOSYS Intimalia - Pour Adultes | Symbiosys [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.fr/symbiosys-intimalia-69165.html>
29. Taïdo Femiflor | Gamme Taïdo [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.taïdo-gamme.fr/taïdo-femiflor/>
30. Laboratoires Densmore [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Vivagyn® Voie orale. Disponible sur: <https://www.densmoredirect.com/products/vivagyn%ae-oral>
31. *procarehealthfrance* [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Papilocare | Site officiel FR. Disponible sur: <https://www.procurehealth.fr/papilocare>

32. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The Vaginal Microbiome in Health and Disease-What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? *Microorganisms*. 23 janv 2023;11(2):298.
33. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics*. 22 déc 2020;11(1):7.
34. J.-P. Lepargneur et V. Rousseau, « Rôle protecteur de la flore de Doderleïn », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Vol 31, N° 5 - septembre 2002, pp. 485-494
35. Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, et al. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med*. 14 juin 2023;15(700):eadd1531.
36. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Fusobacterium spp. [Internet]. 2001 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/fusobacterium.html>
37. Servier Medical Art [Internet]. [cité 15 févr 2024]. SMART. Disponible sur: <https://smart.servier.com/>
38. Hammerschlag MR, Alpert S, Onderdonk AB, Thurston P, Drude E, McCormack WM, et al. Anaerobic microflora of the vagina in children. *Am J Obstet Gynecol*. 15 août 1978;131(8):853-6.
39. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 1997;25 Suppl 2:S123-126.
40. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. sept 2016;91:42-50.
41. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause N Y N*. nov 2018;25(11):1321-30.
42. Keane FE, Ison CA, Taylor-Robinson D. A longitudinal study of the vaginal flora over a menstrual cycle. *Int J STD AIDS*. août 1997;8(8):489-94.
43. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 3 févr 2014;2(1):4.
44. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med*. juin 2019;25(6):1012-21.
45. Liao J, Shenhav L, Urban JA, Serrano M, Zhu B, Buck GA, et al. Microdiversity of the vaginal microbiome is associated with preterm birth. *Nat Commun*. 17 août 2023;14(1):4997.
46. Huang C, Gin C, Fettweis J, Foxman B, Gelaye B, MacIntyre DA, et al. Meta-Analysis Reveals the Vaginal Microbiome is a Better Predictor of Earlier Than Later Preterm Birth [Internet]. medRxiv; 2022 [cité 24 oct 2023]. p. 2022.09.26.22280389. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.09.26.22280389v2>

47. Determinants of Vaginal Microbiota Composition [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492712/>
48. Ma B, France MT, Crabtree J, Holm JB, Humphrys MS, Brotman RM, et al. A comprehensive non-redundant gene catalog reveals extensive within-community intraspecies diversity in the human vagina. *Nat Commun.* 26 févr 2020;11(1):940.
49. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Un catalogue des gènes du microbiote vaginal. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/un-catalogue-des-genes-du-microbiote-vaginal>
50. Owen DH, Katz DF. A vaginal fluid simulant. *Contraception.* févr 1999;59(2):91-5.
51. Dr F. Canis, M.C. Bissinger, Dr A. Fruchart. Fiche technique Score de Nugent. CHU de Lille. Etude Premeva2. 2012. :2.
52. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* févr 1991;29(2):297-301.
53. Masson E. EM-Consulte. [cité 23 nov 2021]. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/114512/role-protecteur-de-la-flore-de-doderlein>
54. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med.* 2018;5:181.
55. Lepargneur JP, Rousseau V. [Protective role of the Doderleïn flora]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* sept 2002;31(5):485-94.
56. Ocaña VS, de Ruiz Holgado AA, Nader-Macías ME. Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by H₂O₂-producing *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* isolated from the human vagina. *FEMS Immunol Med Microbiol.* févr 1999;23(2):87-92.
57. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* févr 1989;27(2):251-6.
58. Lepargneur JP, Abbal M. Immunité innée et adaptative du tractus génital féminin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2012;41(7):612-22.
59. Rasmussen MA, Thorsen J, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Mortensen MS, Brejnrod AD, et al. Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. *ISME J.* sept 2020;14(9):2325-35.
60. Haahr T, Clausen TD, Thorsen J, Rasmussen MA, Mortensen MS, Lehtimäki J, et al. Vaginal dysbiosis in pregnancy associates with risk of emergency caesarean section: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* sept 2021;S1198743X21004900.
61. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients.* 6 févr 2020;12(2):E419.
62. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere.* 8 juill 2020;5(4):10.1128/msphere.00593-20.

63. Hellberg D, Nilsson S, Mårdh PA. Bacterial vaginosis and smoking. *Int J STD AIDS*. sept 2000;11(9):603-6.
64. Lee SY, Oh SM, Lee SK, Chung KH. Antiestrogenic effects of marijuana smoke condensate and cannabinoid compounds. *Arch Pharm Res*. déc 2005;28(12):1365-75.
65. Onderdonk AB, Zamarchi GR, Rodriguez ML, Hirsch ML, Muñoz A, Kass EH. Quantitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions. *Appl Environ Microbiol*. déc 1987;53(12):2774-8.
66. Ma L, Lv Z, Su J, Wang J, Yan D, Wei J, et al. Consistent Condom Use Increases the Colonization of *Lactobacillus crispatus* in the Vagina. *PLoS ONE*. 23 juill 2013;8(7):e70716.
67. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med*. sept 1989;149(9):1932-6.
68. Morand A, Cornu F, Dufour JC, Tsimaratos M, Lagier JC, Raoult D. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. mars 2019;57(3):e00675-18.
69. Raimondi S, Candelieri F, Amaretti A, Foschi C, Morselli S, Gaspari V, et al. Vaginal and Anal Microbiome during *Chlamydia trachomatis* Infections. *Pathogens*. 19 oct 2021;10(10):1347.
70. Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 4 déc 2019;10(1):5521.
71. Biosynex [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Autotest infections vaginales. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/fiches-produit/pharmacien/diagnostic/autotests/autotest-vaginal/>
72. Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I, Thomsen P, Wiqvist N. Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. nov 1993;169(5):1161-6.
73. VIDAL [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Grossesse : vaste étude française sur l'intérêt du dépistage et du traitement précoces de la vaginose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22969-grossesse-vaste-etude-francaise-sur-l-interet-du-depistage-et-du-traitement-precoces-de-la-vaginose.html>
74. prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf
75. Donders GG, Grinceviciene S, Ruban K, Bellen G. Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC). *Diagn Microbiol Infect Dis*. juin 2020;97(2):115024.
76. Chlamydiae [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/chlamydiae>
77. Comprendre les infections à *Chlamydia* [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/infection-chlamydia/comprendre-infection>

78. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA, et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*. 17 janv 2017;46(1):29-37.
79. Nunn KL, Wang YY, Harit D, Humphrys MS, Ma B, Cone R, et al. Enhanced Trapping of HIV-1 by Human Cervicovaginal Mucus Is Associated with Lactobacillus crispatus-Dominant Microbiota. *mBio*. 6 oct 2015;6(5):e01084-01015.
80. Victor Hauguel. L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2021. ffdumas-03161018f
81. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol Ther*. oct 2006;5(10):1265-9.
82. Yeo SK, Ooi LG, Lim TJ, Liong MT. Antihypertensive properties of plant-based prebiotics. *Int J Mol Sci*. 10 août 2009;10(8):3517-30.
83. Lohner S, Küllenberg D, Antes G, Decsi T, Meerpohl JJ. Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. août 2014;72(8):523-31.
84. Présomption d'innocuité reconnue (QPS) | EFSA [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/applications/qps-assessment>
85. Panel EB, Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, et al. Updated list of QPS-recommended microorganisms for safety risk assessments carried out by EFSA [Internet]. Zenodo; 2024 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://zenodo.org/records/10477660>
86. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 11 janv 2024]. Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
87. Cespharm - Bon usage des antimicrobiens : une semaine pour sensibiliser [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2021/bon-usage-des-antimicrobiens-une-semaine-pour-sensibiliser>
88. VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Les produits de parapharmacie : hygiène, soins, cosmétiques, compléments alimentaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie.html>
89. Laboratoiresiprad [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.laboratoiresiprad.com/>
90. Biocodex France [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Biocodex France s'engage pour la santé avec passion et conviction. Disponible sur: <https://www.biocodex.fr/fr/>
91. Nutrisanté [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://labo-nutrisante.be/>
92. Besins Healthcare - Laboratoires Besins - L'Innovation pour le Bien-Être [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.besins-healthcare.fr/>
93. Doyle GR, McCutcheon JA. 6.4 Administering Medications Rectally and Vaginally. 23 nov 2015 [cité 15 févr 2024]; Disponible sur: <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/6-4-rectal-and-vaginal-medications/>

94. Bohbot JM, Darai E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. févr 2018;47(2):81-6.
95. Scribd [Internet]. [cité 29 août 2023]. Traitement Préventif de La Candidose Vulvovaginale Récidivante ... - Semantic Scholar | PDF | Probiotique | Candida. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/432834267/Traitement-preventif-de-la-candidose-vulvovaginale-recidivante-Semantic-Scholar>
96. Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*. Ann Lévesque, Jean-Marc Daigle et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 58p. [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Resume_RS_probiotiques.pdf
97. Cystites : dépistage [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/cystites-depistage>
98. Krakowsky Y, Potter E, Hallarn J, Monari B, Wilcox H, Bauer G, et al. The Effect of Gender-Affirming Medical Care on the Vaginal and Neovaginal Microbiomes of Transgender and Gender-Diverse People. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 [cité 25 janv 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.769950>

Annexe

Microbiote vaginal et conseil au comptoir – / /

- Cette formation vous a-t-elle permis de remobiliser vos connaissances sur le sujet du microbiote vaginal ?

- Avez-vous acquis des connaissances complémentaires ?

- Auriez-vous souhaité approfondir certains sujets ? Si oui, lesquels ?

- Avez-vous eu la sensation de prendre part à la formation et pourquoi ?

QUIZ

La présence d'œstrogènes est favorable au développement d'un microbiote vaginal riche et diversifié.

Vrai/Faux

Un déséquilibre du microbiote intestinal peut être lié à la survenue de cystites chez la femme.

Vrai/Faux

Pour réaliser un TROD infections vaginales, il faut uriner sur l'applicateur puis comparer la couleur qui apparaît à l'échelle de couleurs afin de connaître le pH vaginal. On peut ensuite lire l'orientation diagnostique correspondante.

Vrai/Faux

Justine DOBROTA

Née le 27 mai 1997 à Mulhouse

LE MICROBIOTE VAGINAL : PROBIOTIQUES ASSOCIÉS ET RÔLE DU PHARMACIEN

SOUTENU LE 21 MARS 2024 A LA FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG

N° d'ordre : _____

RESUME

Le microbiote vaginal se distingue par sa composition unique dominée par les lactobacilles et son évolution dynamique tout au long de la vie, influencée notamment par les sécrétions d'œstrogènes. Lorsqu'il est équilibré, son rôle est crucial pour la santé féminine : en plus d'interagir avec les autres microbiotes anatomiquement proches, il offre une protection contre de nombreuses infections et contre la prolifération de divers pathogènes. L'usage de probiotiques est une stratégie thérapeutique pour prévenir mais aussi rétablir les déséquilibres de ce microbiote. Le pharmacien d'officine doit fournir aux patientes des conseils hygiéno-diététiques pour les aider à préserver l'équilibre de leur microbiote vaginal, mais également les aider à comprendre les causes des déséquilibres associés à leurs symptômes. La création d'une formation à destination des officines permet de former les équipes à un conseil plus éclairé, bienveillant et adapté à chaque patiente.

MOTS-CLEFS

**MICROBIOTE VAGINAL – PROBIOTIQUES – OFFICINE – CONSEIL OFFICINAL –
PREVENTION – FORMATION**

Directeur de thèse : Docteur Emmanuel BOUTANT