

**Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de la leucorrhée, suivies par la Fiche de transparence de août 2010.**

## Leucorrhée

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

### Traitement médicamenteux

Un traitement vaginal préventif avec 750 mg de **métronidazole** + 200 mg de **miconazole**, pendant 5 jours consécutifs par mois, diminue de 11 % le nombre d'épisodes de vaginose bactérienne diagnostiquée de façon microbiologique (avec ou sans symptômes) chez les femmes présentant une vaginose bactérienne au moment du dépistage (de 32 % à 21 %).

En revanche, le nombre d'épisodes de vaginose bactérienne symptomatique ne diminue pas. On n'a pas observé d'effet sur le nombre d'infections à *Candida*. En raison de ces résultats contradictoires et de la population très spécifique, il est impossible de formuler des conclusions en ce qui concerne les femmes présentant une vaginose symptomatique récidivante <sup>a, 1, 2</sup>.

- a. RCT contrôlée par placebo, menée en double aveugle, chez 234 femmes dans 3 centres au Kenya et 1 aux Etats-Unis. Deux des centres au Kenya ne recrutait que les femmes ayant des rapports sexuels rémunérés, les autres centres recrutait parmi la population générale. Les femmes présentant une infection (constatée de façon microbiologique) lors du dépistage et ayant eu moins de 4 infections symptomatiques traitées pendant la dernière année, entraient en ligne de compte pour l'inclusion. Pendant 5 jours consécutifs par mois, il convenait d'administrer 750 mg de métronidazole et 200 mg de miconazole ou des placebo par voie vaginale, sur une durée totale de 12 mois. Un suivi par frottis ou culture était assuré tous les 2 mois. Le critère d'évaluation primaire était la proportion des visites de suivi lors desquelles une vaginose bactérienne ou une infection vaginale à *Candida* étaient constatées, indépendamment de la présence éventuelle de symptômes. Une vaginose bactérienne était constatée de façon microbiologique (score de Nugent  $\geq 7$ ) lors de 21,2 % des visites dans le groupe traité activement, contre 32,5 % avec le placebo (RR 0,65; IC à 95 % 0,48 à 0,87). Une vaginose bactérienne était constatée de façon clinique (critères d'Amsel) lors de 14,4 % des visites dans le groupe traité activement, contre 18,2 % avec le placebo (RR 0,81; IC à 95 % 0,55 à 1,19). Une candidose vulvovaginale a été observée lors de 10,4 % des visites dans le groupe traité activement, contre 11,3 % avec le placebo (RR 0,92; IC à 95 % 0,62 à 1,37). On n'a pas constaté de différence statistiquement significative en termes d'infections à *Trichomonas vaginalis* (5,4 % contre 8,6 %, RR 0,63; IC à 95 % 0,30 à 1,32). Les effets indésirables ne différaient pas significativement entre les deux bras d'étude, sauf la leucorrhée et les céphalées, qui étaient plus fréquemment observées dans le groupe placebo.

### Références

1. McClelland RS, Balkus JE, Lee J, et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J Infect Dis* 2015;211:1875-82, Jun 15. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.

2. Zuger A. Monthly prophylaxis to prevent vaginal infections. NEJM J Watch 2015, June 18. Comment on: McClelland RS, Balkus JE, Lee J, et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. J Infect Dis 2015;211:1875-82, Jun 15. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.

## Leucorrhée

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

### **Nouvelles données concernant la vaginose bactérienne chez la femme non enceinte**

La colite pseudomembraneuse est un effet indésirable connu mais rare de la clindamycine par voie orale. Cet effet indésirable grave peut également survenir avec les formes vaginales de clindamycine<sup>1</sup>.

### **Nouvelles données concernant la vaginose bactérienne chez la femme enceinte**

Dans deux méta-analyses et une étude cas-témoins, aucun effet tératogène n'a été observé lors de la prise de métronidazole par voie orale pendant le premier trimestre de grossesse<sup>1</sup>. Sur base de ces résultats et de ceux d'études antérieures, la mention d'une tératogénicité potentielle sera donc supprimée dans le Répertoire Commenté des Médicaments.

Une méta-analyse<sup>2</sup> a réévalué les données relatives à l'antibiothérapie dans le traitement de la vaginose bactérienne en période de grossesse et à son effet sur le risque de naissance prématurée. Bien que l'antibiothérapie exerce un effet positif sur l'éradication de la vaginose bactérienne, aucun impact positif n'a été constaté sur le risque de naissance prématurée (c.-à-d. avant 37 semaines d'aménorrhée) ni sur le risque de rupture prématurée de la poche des eaux. Le traitement augmente par contre le risque d'effets indésirables, qui conduisent à un arrêt ou à un changement de traitement. Même un traitement précoce (avant 20 semaines d'aménorrhée) ne réduit pas le risque de naissance prématurée. Même chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, l'antibiothérapie n'avait pas d'effet sur le risque d'un nouvel accouchement prématuré<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse incluant 21 RCT de bonne qualité, portant au total sur 7.847 femmes ayant un diagnostic de vaginose bactérienne (score de Nugent > ou = à 7) ou présentant une flore vaginale intermédiaire (score de Nugent entre 4 et 6). Pas de diminution significative du risque d'accouchement prématuré (avant 37 semaines) (RR moyen de 0,88; IC à 95 % 0,71 à 1,09; 13 études, 6.491 femmes; modèle d'effets aléatoires,  $T^2 = 0,06$ ,  $I^2 = 48$  %) ni du risque de rupture prématurée de la poche des eaux (RR 0,74; IC à 95 % 0,30 à 1,84; 2 études, 493 femmes). Le traitement avant 20 semaines d'aménorrhée ne réduisait pas le risque d'accouchement prématuré (RR moyen de 0,85; IC à 95 % 0,62 à 1,17; 5 études, 4.088 femmes; modèle d'effets aléatoires,

$T^2 = 0,06$ ,  $I^2 = 49\%$ ). Enfin, chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, le traitement n'avait aucun effet positif sur le risque d'un nouvel accouchement prématuré (RR moyen de 0,78; Ica 95 % 0,42 à 1,48; 3 études, 421 femmes; modèle d'effets aléatoires,  $T^2 = 0,19$ ,  $I^2 = 72\%$ )<sup>2</sup>.

## Références

1. Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). National guideline for the management of bacterial vaginosis. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2012. 15 p. [43 references]
2. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art.No.:CD000262. DOI:10/1002/14651858.CD000262.pub4

## Prise en charge de la leucorrhée

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

### Erratum: vaginose bactérienne récidivante

Contrairement à ce qui est mentionné dans la Fiche de transparence, c'est un traitement au métronidazole par voie *vaginale* qui a été étudié dans la prévention de récurrences de la vaginose bactérienne, et non un traitement par voie *orale*.

Le texte correct est donc:

L'administration vaginale de métronidazole deux fois par semaine pendant 4 mois s'avérait efficace dans la prévention de récurrences, mais l'effet protecteur n'était pas maintenu après l'arrêt du traitement<sup>a</sup>.

- a. Etude incluant 157 femmes ayant toutes été traitées préalablement par une dose quotidienne de gel à base de métronidazole pendant 10 jours. Les femmes ayant présenté une réponse clinique au traitement ont été randomisées entre la poursuite du traitement par le gel à base de métronidazole 2 x par semaine pendant 16 semaines et un placebo. Durant les 16 semaines de traitement, on a observé une récurrence de vaginose bactérienne chez 25% des patients du groupe traité activement et chez 59% dans le groupe placebo ( $p= 0,001$ ). Après le suivi durant les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement, les pourcentages étaient respectivement de 34 et de 18% ( $p= 0,2$ ). Dans le groupe traité activement, les cas de candidose vaginale secondaire étaient significativement plus fréquents<sup>1</sup>.

### Vaginose bactérienne récidivante

L'ajout d'un traitement vaginal par clindamycine ou d'une préparation estriol+probiotique au métronidazole par voie orale pendant 7 jours, ne diminue pas la fréquence des récurrences de la vaginose bactérienne.

- a. Dans une RCT en double aveugle, 450 femmes présentant une vaginose bactérienne symptomatique ont été traitées au métronidazole 2x 400 mg/j pendant 7 jours. Elles ont en outre été randomisées entre un traitement supplémentaire par clindamycine 2% crème pendant 7 nuits, un traitement supplémentaire avec une préparation combinée à usage local contenant de l'estriol et un probiotique, et un placebo. Lors du suivi 1 et 6 mois après la fin du traitement, on n'a pas observé de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne l'apparition de récurrences. On n'a pas observé d'effets indésirables graves<sup>2</sup>.

## **Antiseptiques dans le traitement de la vaginose bactérienne**

Les auteurs d'une synthèse méthodique récente concluent que l'utilisation d'antiseptiques, dont la povidone iodée, la chlorhexidine ou le peroxyde d'hydrogène, est peu étayée dans le traitement de la vaginose bactérienne. Les données sont limitées et les études présentent de sérieuses limites méthodologiques; on ne dispose pas de données à long terme<sup>3</sup>.

## **Références**

1. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1283-9.
2. Bradshaw C, Pirotta M, De Guingand D, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS ONE* 7(4): e34540 (doi:10.1371/journal.pone.0034540).
3. Verstraelen H, Verhelst R, Roelens R, Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:148 (doi:10.1186/1471-2334-12-148).

## Prise en charge de la leucorrhée

(Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2011)

Il ressort d'une étude de bonne qualité menée chez des femmes chinoises, qu'un traitement vaginal de courte durée avec une préparation hautement dosée en lactobacilles diminue le nombre de récurrences de vaginose bactérienne. 11 mois après l'arrêt du traitement, le NNT était de 6<sup>a</sup>. Il n'est pas clair si les résultats de cette étude peuvent être généralisés à d'autres populations d'étude ou à des préparations probiotiques de composition différente.

- a. Dans une RCT en double aveugle, 120 femmes chinoises ayant des antécédents de vaginose bactérienne récidivante, ont été randomisées entre un traitement vaginal avec des probiotiques et un placebo. La préparation probiotique hautement dosée contenait différentes souches de lactobacilles et *Streptococcus thermophilus*, et devait être appliquée durant 2 cycles d'une semaine de traitement, avec à chaque fois un intervalle d'une semaine sans traitement. Deux mois après le traitement, on a observé une récurrence de la vaginose bactérienne selon les critères d'Amsel chez 15,8% des femmes dans le groupe traité activement et chez 45,0% dans le groupe placebo (OR= 0,23; IC à 95% 0,10 à 0,55). Lors du suivi téléphonique 11 mois après l'arrêt du traitement, des récurrences de vaginose bactérienne étaient rapportées chez 10,6% du groupe probiotiques contre 27,7% du groupe placebo, une différence significative. Hormis la leucorrhée et une mauvaise odeur, on n'a pas rapporté d'effets indésirables<sup>1</sup>.

### Références

1. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 2010;203:120.e1-120.e6.

# Prise en charge de la leucorrhée

Août 2010

## Messages essentiels

Le traitement de la candidose vaginale et de la vaginose bactérienne n'est indiqué qu'en cas de symptômes. Une infection à *Trichomonas* doit toujours être traitée.

Le traitement local de la vaginite candidosique est aussi efficace que le traitement oral par dérivés azolés. L'administration locale unique d'une dose élevée s'avère aussi efficace que les traitements de longue durée.

En cas de vaginose bactérienne, les traitements oraux et vaginaux sont des alternatives adéquates.

La vaginose bactérienne est une affection souvent récidivante. Un traitement local par lactobacilles pourrait avoir un effet.

On ignore actuellement si le traitement d'une vaginose bactérienne asymptomatique mène à de meilleurs résultats au niveau néonatal.

En cas de vaginite à *Trichomonas*, le traitement local n'est pas suffisamment efficace. Un traitement par voie orale est recommandé pour la patiente et son partenaire.

## Table des matières

---

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie	6
2. Evolution naturelle – objectifs du traitement	9
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles échelles utilise-t-on pour évaluer le traitement?	9
4. Traitement de la femme non enceinte	10
4.1. Candidose vaginale	10
4.1.1. Traitement de l'infection aiguë	10
4.1.2. Traitement des candidoses récidivantes	14
4.2. Vaginose bactérienne	16
4.2.1. Traitement de l'infection aiguë	16
4.2.2. Vaginose bactérienne récidivante	21
4.3. Vaginite à Trichomonas	21
4.3.1. Médicaments versus placebo	21
4.3.2. Etudes comparatives	22
5. Traitement de la femme enceinte	25
5.1. Candidose vaginale	25
5.2. Vaginose bactérienne	26
5.3. Vaginite à Trichomonas	28
6. Traitement du partenaire	30
6.1. Candidose vaginale	30
6.2. Vaginose bactérienne	30
6.3. Vaginite à Trichomonas	31
7. Interventions gynécologiques	32
7.1. Vaginose bactérienne	32
7.2. Candida	32
7.3. Trichomonas	32
8. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	33
9. Comparaison des prix	34
Références	38

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

## Résumé et conclusions

La leucorrhée est le problème gynécologique le plus courant dans la pratique généraliste. La leucorrhée est souvent d'origine infectieuse, mais peut également être induite par des causes non infectieuses telles qu'une irritation chimique, une allergie ou une atrophie post-ménopausique. Les deux infections vaginales les plus fréquentes sont celles provoquées par *Candida albicans* ou par d'autres mycoses (25-44%) et la vaginose bactérienne (18-37% de toutes les vaginites). La candidose vaginale et les vaginoses bactériennes ne sont pas considérées comme des maladies sexuellement transmissibles (MST). Cette Fiche de transparence aborde également l'infection à *Trichomonas vaginalis*, étant donné que cette MST peut provoquer de la leucorrhée. Les infections à *Chlamydia* ou à gonocoques ne sont pas traitées dans cette Fiche.

### **Candidose vaginale chez la femme non enceinte**

La candidose vaginale est un problème de santé parfois fort incommodant mais toujours bénin, c'est pourquoi un traitement n'est indiqué qu'en cas de symptômes.

Il y a très peu de données provenant d'études contrôlées concernant les traitements non médicamenteux.

Le traitement local ou oral aux dérivés azolés est plus efficace que le placebo (NNT 2 à 3). Les quelques rares études comparatives ne fournissent aucun argument permettant d'avancer que le traitement oral est plus efficace que le traitement local, que ce soit à court ou à long terme.

La thérapie locale pourrait soulager un peu plus rapidement les symptômes et elle est considérée comme plus sûre que le traitement oral. D'un autre côté, il se peut que la patiente préfère le traitement oral.

Une administration locale unique s'avère aussi efficace qu'un traitement pendant 2-3 jours. Il n'est pas clair quel est le rapport entre l'efficacité et les différentes durées des traitements (3 contre 6 ou 7 contre 14 jours) à base des dérivés azolés par voie intravaginale.

Par ailleurs, rien ne prouve qu'une préparation à usage local soit plus efficace qu'une autre, ni qu'un dérivé azolé par voie orale soit supérieur aux autres.

On estime que chez 5% des femmes atteintes d'une candidose vaginale, il s'agit d'une infection *récidivante*. Il est important d'informer la patiente que des récurrences sont possibles, même si le traitement a été mené correctement. On ne trouve pas d'études contrôlées sur l'efficacité des mesures non médicamenteuses pour prévenir les récurrences. Le traitement mensuel par clotrimazole par voie vaginale et le traitement hebdomadaire par fluconazole par voie orale ou le traitement mensuel par l'itraconazole pendant 6 mois peuvent prévenir l'apparition de récurrences. La durée optimale du traitement préventif n'est cependant pas claire et il n'y a pas suffisamment de données pour préférer le traitement intravaginal ou oral dans la prévention des récurrences.

## **Vaginose bactérienne chez la femme non enceinte**

Le traitement de la vaginose bactérienne chez la femme non enceinte n'est aussi indiqué qu'en présence de symptômes. Il importe d'informer la femme sur la nature bénigne et l'évolution de l'affection, à savoir que la rémission spontanée et les récurrences sont fréquentes. L'usage de sprays et de savons intimes, ainsi que l'usage de tampons sont déconseillés dans les directives, toutefois sans fondement.

Quelques études de petite taille ont montré que le traitement vaginal par des préparations à base de *Lactobacillus* était plus efficace que le placebo pour aboutir à la guérison clinique; l'ajout de lactobacilles par voie vaginale ou orale au traitement standard pourrait également aboutir à un degré de guérison plus élevé. D'autre part, l'acidification du vagin par application locale d'acide lactique ne s'est pas avérée efficace. Les antiseptiques locaux (tels que la povidone iodée) n'ont pas été suffisamment évalués.

Le traitement vaginal à base de clindamycine ou de métronidazole s'est avéré plus efficace que le placebo. Les traitements oraux n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées par placebo.

Il ressort des études comparatives que la clindamycine par voie vaginale est aussi efficace que le métronidazole ou le tinidazole par voie orale. Le métronidazole par voie orale pendant 7 jours est plus efficace qu'une dose unique. La question de savoir si le tinidazole en dose unique est aussi efficace que 5-7 jours de métronidazole, n'a pas été suffisamment étudiée.

Le traitement d'une vaginose bactérienne *récurrente* (au moins 3 fois par an) a été peu étudié. Le traitement par lactobacilles, aussi bien par voie orale que locale, et le traitement local par acide lactique pourraient avoir un effet. Le traitement oral par métronidazole deux fois par semaine prévient les récurrences, mais seulement pendant la durée du traitement.

## **Trichomonase vaginale chez la femme non enceinte**

Une infection à *Trichomonas* doit toujours être traitée, même en l'absence de symptômes, afin d'en éviter la dissémination.

Le métronidazole ou le tinidazole par voie orale s'avèrent plus efficaces que le placebo. Globalement, environ 90% des femmes traitées guérissent; dans les groupes placebo, l'infection persiste dans 85% des cas. On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo portant sur les autres dérivés nitro-imidazolés à usage oral disponibles en Belgique (nimorazole, ornidazole).

Les dérivés nitro-imidazolés par voie orale, que ce soit sous forme d'un traitement durant 5-7 jours (métronidazole) ou d'une administration unique d'une dose élevée (métronidazole, ornidazole, tinidazole) ont tous une efficacité plus ou moins comparable. Le traitement unique par métronidazole à dose élevée était toutefois associé à davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Le traitement local n'est pas suffisamment efficace.

## **Infections vaginales chez la femme enceinte**

*Les infections à Candida* sont très fréquentes chez la femme enceinte. Tout comme chez la femme non enceinte, elles ne doivent être traitées qu'en présence de symptômes. En raison de la très faible résorption systémique on optera par mesure de sécurité pour un traitement local.

La prise en charge de *la vaginose bactérienne* chez la femme enceinte est moins univoque. Il ressort d'études épidémiologiques qu'il existe un rapport entre la vaginose bactérienne d'une part, et la naissance prématurée et autres complications obstétriques d'autre part. Le bénéfice d'un traitement sur ces critères d'évaluation est toutefois moins clair. Sur base des données les plus récentes, la Preventive Services Task Force américaine (USPSTF) conseille de limiter le dépistage et de n'envisager un traitement que chez les femmes ayant des antécédents de naissance prématurée. Les vaginoses symptomatiques peuvent être traitées en toute sécurité pendant le deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, par voie orale ou locale. Les données concernant l'innocuité du métronidazole pendant le premier trimestre sont contradictoires. Les autres dérivés nitro-imidazolés et la clindamycine sont déconseillés pendant le premier trimestre.

*Les infections à Trichomonas* avérées en période de grossesse peuvent être traitées avec du métronidazole par voie orale (traitement du partenaire aussi). Le dépistage n'est cependant pas conseillé car il n'y a pas de corrélation prouvée avec des problèmes obstétriques.

## **Traitement du partenaire**

Le traitement du partenaire en cas d'infections à *Candida* ou de vaginose bactérienne n'est pas nécessaire, même pas en prévention de récives.

En cas d'infections à *Trichomonas*, le ou les partenaires doivent eux aussi être traités, comme c'est le cas pour toute MST.

## **Conclusion**

On peut dire que les infections à *Candida* sont des infections fréquentes mais bénignes qui peuvent facilement être traitées par voie locale, éventuellement orale, en cas de symptômes. Les deux options s'avèrent comparables, aussi bien en cas d'infections aiguës qu'en cas de récives.

La vaginose bactérienne peut également être traitée en cas de symptômes, par voie orale ou vaginale. On peut proposer un dépistage et le traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes ayant des antécédents de naissance prématurée. Les infections à *Trichomonas* doivent être appréhendées comme une MST, que ce soit en dehors ou pendant une grossesse; il convient donc de traiter la patiente ainsi que le partenaire.

**La version imprimée de la Fiche de transparence ne mentionne pas l'argumentation scientifique détaillée. Vous trouverez sur le site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be) une version longue reprenant toutes les données.**

# 1. Définition et épidémiologie

## 1.1. Leucorrhée

On entend par leucorrhée: toute perte vaginale non sanglante dont la quantité, la couleur ou l'odeur dévient selon la patiente des pertes habituelles. La leucorrhée peut être associée à du prurit, des brûlures vulvaires ou des douleurs<sup>1</sup>.

La leucorrhée est le problème gynécologique le plus courant dans la pratique généraliste<sup>2</sup>. Le système d'enregistrement d'Intego dans la pratique généraliste a permis d'en relever l'incidence qui s'élevait en 2008 à 34 cas sur 1.000 femmes<sup>3</sup>. Moins de la moitié des femmes présentant un écoulement vaginal anormal consultent un médecin<sup>1</sup>.

La leucorrhée n'a pas seulement des causes infectieuses, elle peut également être induite par des causes non infectieuses telles qu'une irritation chimique, une allergie, une atrophie post-ménopausique ou un traitement par modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes comme le clomifène et le tamoxifène. Dans environ un tiers des cas, la leucorrhée ne s'explique pas de façon microbiologique<sup>1</sup>.

Les deux infections vaginales les plus fréquentes sont celles provoquées par *Candida albicans* ou par d'autres mycoses (25-44%) et la vaginose bactérienne (18-37% de toutes les vaginites). Les autres pathogènes tels que *Trichomonas vaginalis* ou *Chlamydia trachomatis* ne sont isolés que chez une minorité des femmes présentant des symptômes vaginaux<sup>1</sup>. *Chlamydia trachomatis* sort du cadre de la présente fiche parce que cette infection est rarement associée à la leucorrhée.

## 1.2. Candidose vaginale

La candidose vaginale est une infection symptomatique du vagin et/ou de la vulve provoquée par une infection mycosique superficielle, généralement causée par des levures du genre *Candida*. *Candida albicans* est responsable de 80-92% des cas, *C. glabrata* de 5% des cas. Environ trois quarts des femmes présentent au moins une infection vaginale à *Candida* dans leur vie. On observe une colonisation par *Candida* chez 10 à 15% des femmes asymptomatiques<sup>4</sup>.

On parle de *candidose récidivante* lorsqu'elle se présente 4 fois par an ou plus<sup>1</sup>. Elle apparaît chez 5-8% des femmes atteintes d'une candidose vaginale<sup>4</sup>. Les causes sous-jacentes à l'apparition de candidoses récidivantes chez les femmes sans facteurs de risque manifestes (tels qu'un diabète mal contrôlé ou l'usage d'antibiotiques) ne sont pas claires. L'apparition de résistance du genre *Candida* ne semble pas jouer un rôle important. Par contre, les femmes présentant des candidoses récidivantes ont une prévalence un peu plus élevée (10-15%) de *C. glabrata*, qui est moins sensible aux dérivés azolés<sup>5</sup>.

Les *facteurs de risque* d'une candidose vaginale sont entre autres un diabète mal contrôlé, des taux accrus d'estrogènes (comme c'est le cas en période de grossesse), l'immunosuppression, l'usage d'antibiotiques, des rapports sexuels multiples (surtout des contacts oro-génitaux). Il n'est pas clair si l'usage de contraceptifs oraux constitue un facteur de risque<sup>1,5</sup>.

Les *symptômes* liés à la candidose vaginale sont un prurit aigu, un écoulement vaginal blanchâtre avec grumeaux, une irritation du vagin, une sensation de brûlure, une dyspareunie et une dysurie. Il y a souvent exacerbation des plaintes typiquement durant la semaine précédant la menstruation. Ces symptômes n'étant pas spécifiques, un diagnostic basé seulement sur l'anamnèse et l'examen clinique n'est pas suffisamment fiable<sup>4,6</sup>.

Le *diagnostic* d'une candidose vaginale se pose lorsque l'on observe, outre la présence de signes vaginaux, des filaments mycéliens dans la préparation microscopique<sup>1</sup>. Chez les femmes symptomatiques sans anomalie à l'examen microscopique, on conseille une culture vaginale<sup>4</sup>.

### **1.3. Vaginose bactérienne**

La vaginose bactérienne survient suite à un déséquilibre de la flore vaginale normale. Normalement, la production d'acide lactique par différents types de lactobacilles vaginaux permet de maintenir un faible pH vaginal, de façon à ce que les autres bactéries anaérobies ne puissent pas prendre le dessus. En cas de vaginose bactérienne, la flore vaginale est caractérisée par une diminution ou l'absence de *Lactobacilli* spp. et une surcroissance d'autres bactéries anaérobies; le pH dépasse alors 4,5<sup>7</sup>.

La *cause* sous-jacente de la vaginose bactérienne n'est pas encore entièrement connue, mais certains facteurs tels que des douches et des sprays vaginaux, un statut socio-économique moins élevé, l'usage d'un dispositif intra-utérin et de nouveaux ou de multiples partenaires sexuels semblent accroître le risque de perturbation de l'écosystème vaginal<sup>7</sup>.

Les *symptômes* d'une vaginose bactérienne sont un écoulement blanc-grisâtre ayant une odeur de poisson, sans prurit ni douleur<sup>8</sup>.

Classiquement, le *diagnostic* d'une vaginose bactérienne se pose à partir des 4 critères d'Amsel, consistant entre autres à évaluer l'aspect de la leucorrhée; mais la valeur diagnostique de l'aspect de la leucorrhée est limitée. C'est pourquoi la directive de WVVH conseille de baser le diagnostic sur les critères suivants: pH>4,5, test à l'amine positif (perception de l'odeur), présence de "clue cells" et absence de lactobacilles lors de l'examen microscopique. On parle de vaginose bactérienne

lorsqu'au moins 3 de ces critères sont présents. En l'absence de microscopie, on prélèvera un échantillon pour une coloration de Gram et on réalisera une culture<sup>1</sup>. Environ 50% des femmes atteintes de vaginose bactérienne sont asymptomatiques<sup>9</sup>.

On parle de vaginose bactérienne *récurrente* lorsqu'elle s'est manifestée au moins 3 fois durant l'année précédente.

Une vaginose bactérienne et une vaginite à *Candida* peuvent aussi apparaître simultanément<sup>5</sup>.

#### 1.4. Vaginite à *Trichomonas*

La vaginite due au *Trichomonas vaginalis*, un protozoaire, est une des maladies sexuellement transmissibles (MST) les plus courantes. On estime que la prévalence est de 3 à 5% dans la population jeune (15-40 ans) sexuellement active<sup>1</sup>.

Le *Trichomonas vaginalis* est à l'origine de 5-50% des cas de vaginites aiguës, selon la population étudiée<sup>10</sup>.

Les *facteurs de risque* pour une trichomonase sont: des partenaires sexuels changeants et la présence d'une autre MST<sup>10</sup>.

Les *symptômes* d'une vaginite à *Trichomonas* sont: une leucorrhée excessive et jaunâtre, associée à un prurit et des douleurs, une dysurie et une dyspareunie<sup>8</sup>. Une infection vaginale à *Trichomonas vaginalis* n'est symptomatique que dans 50% des cas, mais environ la moitié de ces infections asymptomatiques deviennent symptomatiques dans les 6 mois<sup>11</sup>.

Le *diagnostic* d'une vaginite à *Trichomonas* se pose par un examen microscopique direct. Lorsque, en cas de suspicion d'une vaginite à *Trichomonas*, cet examen s'avère négatif, une culture est nécessaire<sup>1</sup>. Ni le test d'agglutination au latex, ni le test de Pap ne constituent des alternatives adéquates<sup>12</sup>.

## 2. Evolution naturelle – objectifs du traitement

On ne dispose pas de données exactes concernant l'évolution naturelle de la vaginite candidosique et de la vaginose bactérienne. La réponse placebo élevée dans les études cliniques indique que l'évolution naturelle est souvent positive<sup>2</sup>.

Les femmes atteintes d'une vaginose bactérienne ou d'une trichomonase ont un risque accru d'infection par le VIH et d'autres MST, étant donné la diminution du nombre de lactobacilles protecteurs et la présence d'une inflammation<sup>10</sup>.

Tout comme la vaginose bactérienne, l'infection à *Trichomonas* peut provoquer des infections après l'accouchement ou après une intervention chirurgicale et un avortement<sup>10</sup>.

L'objectif du traitement de la vaginite candidosique et de la vaginose bactérienne symptomatiques consiste à soulager les troubles et empêcher les récurrences, et ce en limitant au maximum les effets indésirables. Le traitement de la trichomonase vise à soulager les troubles et à freiner la dissémination.

La vaginite à *Candida* en période de grossesse n'est traitée qu'en cas de symptômes. Le traitement de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte vise d'un côté à diminuer les symptômes mais vise également à prévenir les complications obstétricales et néonatales telles que la naissance prématurée<sup>13</sup>.

Il n'est pas clair si le traitement d'une infection à *Trichomonas vaginalis* en période de grossesse mène à de meilleurs résultats néonataux et obstétricaux<sup>14</sup>.

## 3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles échelles utilise-t-on pour évaluer le traitement?

Candidose vaginale aiguë: guérison clinique à court (5-15 jours) et à long terme (3-6 semaines) après le traitement. La signification d'une culture négative pour *Candida* n'est pas claire, mais fait souvent partie de la définition de la guérison<sup>15</sup>. Candidose récidivante: éviter la récurrence symptomatique, confirmée par une microscopie ou culture positive<sup>15</sup>.

Vaginose bactérienne: guérison clinique, éventuellement confirmée par une guérison microbiologique, généralement 1-2 ou 4 semaines après la fin du traitement / fréquence des récurrences / naissance prématurée et autres complications en période de grossesse / morbidité et mortalité infantiles et néonatales<sup>13</sup>.

Vaginite à *Trichomonas*: guérison clinique, éventuellement confirmée par une guérison microbiologique / les effets au niveau de la grossesse<sup>16</sup>.

## 4. Traitement de la femme non enceinte

### 4.1. Candidose vaginale chez la femme non enceinte

Un traitement n'est indiqué qu'en cas de symptômes. Il n'y a pas d'études randomisées ayant examiné le traitement médicamenteux ou les méthodes alternatives chez des femmes asymptomatiques<sup>15</sup>.

#### 4.1.1. Traitement de l'infection à *Candida* aiguë

##### ◆ PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

Il y a très peu de données publiées qui étayent le traitement non médicamenteux. Les douches à base de povidone iodée et l'acidification du vagin ne se sont pas avérées efficaces. Dans une étude de petite taille, l'ingestion de yaourt à base de *Lactobacillus* s'avère plus efficace que le placebo en ce qui concerne la guérison clinique et mycologique de la vaginite candidosique aiguë<sup>a</sup>. L'administration de lactobacilles par voie orale et/ou vaginale ne s'est pas avérée efficace dans la prévention de la candidose vaginale après l'usage d'antibiotiques<sup>b</sup>. L'ail et l'huile de tea tree n'ont pas été étudiés dans des études contrôlées.

- a. RCT incluant 55 femmes non enceintes, ayant toutes été traitées au préalable par une dose unique de 150 mg de fluconazole par voie orale. Les patients étaient alors randomisés entre du yaourt à base de lactobacilles par voie orale et un placebo. Après 1 mois, on a constaté significativement moins de symptômes dans le groupe traité activement (10 contre 35%) et davantage de guérison mycologique (39 contre 10%)<sup>15</sup>.
- b. RCT en double aveugle incluant 278 femmes ayant reçu un traitement antibiotique de courte durée en raison d'une infection non gynécologique; l'étude a été menée en pratique généraliste. Les patients ont été randomisés entre 4 groupes: "lactobacilles par voie orale + vaginale", "lactobacilles par voie orale + placebo par voie vaginale", "placebo par voie orale + lactobacilles par voie vaginale" et "placebo par voie orale + vaginale" pendant 10 jours. On n'a pas trouvé de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne la vulvo-vaginite symptomatique confirmée par la présence de *Candida* à la microscopie<sup>17,18</sup>.

## **Médicaments versus placebo**

L'application vaginale de dérivés azolés<sup>a</sup> (butoconazole, clotrimazole, itraconazole et miconazole) ou de la nystatine<sup>b</sup> est plus efficace que le placebo. Toutefois, lors de l'évaluation après 1-5 semaines, les groupes placebo comptent un tiers de femmes guéries. Environ 3 femmes doivent être traitées pour obtenir 1 guérison supplémentaire. Parmi les traitements oraux, seul l'itraconazole a été comparé au placebo et il s'est avéré plus efficace que le placebo<sup>c</sup>.

- a. 3 RCT portant au total sur 712 patientes non enceintes; les produits étudiés sont: le butoconazole, le miconazole, l'itraconazole et le clotrimazole par voie intravaginale pendant 3-6 jours. Après 4-5 semaines, on a constaté que les symptômes persistaient significativement plus fréquemment chez les femmes traitées par placebo (64%) que dans les groupes traités activement (33-39%). Le NNT est d'environ 3, selon l'étude<sup>15</sup>.
- b. RCT de petite taille incluant 50 femmes non enceintes, ayant comparé 500.000 UI de nystatine par voie intravaginale deux fois par jour pendant 14 jours à un placebo. Dans le groupe traité par nystatine, il y avait significativement moins souvent de réponses symptomatiques négatives: 8 contre 40%; OR= 0,18 (IC à 95% de 0,005 à 0,65); NNT= 3<sup>15</sup>.
- c. Dans 1 RCT incluant 90 patientes non enceintes, l'itraconazole à 200 mg/j par voie orale pendant 3 jours a été associée à des pourcentages moins élevés de symptômes persistants après 1 semaine, comparé au placebo: 27 contre 55%;  $p < 0,05$ . On a observé davantage d'effets indésirables dans le groupe traité activement<sup>15</sup>.

## **Etudes comparatives**

Un certain nombre de RCT ont comparé différents types de traitement (médicament, voie d'administration, dose, fréquence, durée du traitement) en ce qui concerne la prise en charge de la candidose vaginale aiguë; aucun type de traitement ne s'est avéré supérieur<sup>19</sup>. De nombreuses études étaient toutefois de trop petite taille pour pouvoir éventuellement relever des différences minimales, mais cliniques pertinentes<sup>15</sup>.

## **Voie locale versus voie orale**

L'administration de dérivés azolés par voie intravaginale (clotrimazole, éconazole et miconazole) est aussi efficace que l'administration par voie orale de fluconazole ou d'itraconazole en ce qui concerne la guérison clinique à court (5-15 jours) et à long terme (2-12 semaines). Etant donné que les études ne rapportent que très peu de données concernant les effets indésirables, on ne peut pas se prononcer sur l'innocuité relative de ces deux formes d'administration<sup>a</sup>. Dans une étude, le traitement local avec du butoconazole a diminué plus rapidement les symptômes

qu'un traitement oral avec du fluconazole<sup>b</sup>. Chez les patients ayant un diabète mal contrôlé, qui sont infectés par *C. Glabrata*, l'administration intravaginale de suppositoires à base d'acide borique serait plus efficace que le traitement oral avec du fluconazole<sup>c</sup>.

- a. Revue systématique de 19 RCT portant au total sur 2.579 femmes atteintes d'une vaginite candidosique non compliquée. Les produits étudiés sont le butoconazole, le clotrimazole, l'éconazole et le miconazole par voie intravaginale, et le fluconazole et l'itraconazole par voie orale. On n'a pas trouvé de différence significative en ce qui concerne la guérison clinique à court terme (5-15 jours), entre le traitement local (73%) et le traitement oral (74%). Même à long terme (2-12 semaines), les différences n'étaient pas significatives: 76% de guérison clinique avec le traitement local contre 81% avec le traitement oral. On n'a pas non plus observé de différences significatives pour ce qui est de la guérison mycologique à court terme. En ce qui concerne la guérison mycologique à long terme, le traitement oral s'avérait plus efficace que le traitement local: 72 contre 66%; OR= 1,29; IC à 95% de 1,05 à 1,60<sup>20</sup>. La comparaison d'une dose unique orale avec une traitement local (dose unique, pendant trois jours ou pendant 6-7 jours), n'a pas révélé de différences significatives en ce qui concerne la guérison clinique et mycologique à long et à court terme<sup>20</sup>. Seule la comparaison entre le fluconazole par voie orale et le clotrimazole par voie locale révèle selon les auteurs un bénéfice tout juste significatif en faveur du traitement local en ce qui concerne la guérison mycologique à long terme: RR= 1,31 (IC à 95% de 1,00 à 1,71); les résultats à long terme en ce qui concerne la guérison clinique n'étaient pas significativement différents<sup>20</sup>.
- b. Etude ouverte ayant inclus 181 patients présentant des symptômes de candidose vulvo-vaginale modérés à sévères ; un traitement unique avec la crème vaginale à base de nitrate de butoconazole 2% a été comparé à une administration unique de 150 mg de fluconazole par voie orale. Le critère d'évaluation primaire était le temps nécessaire à la diminution des symptômes ; cette diminution apparaissait après 17,5 heures avec le traitement local et après 22,5 heures avec le traitement oral ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la résolution complète des symptômes, les récurrences dans les 30 jours et l'incidence totale des effets indésirables<sup>19</sup>.
- c. RCT portant sur 112 femmes diabétiques (HbA1c de 9% en moyenne). Une administration unique de 150 mg de fluconazole par voie orale a été comparée à des suppositoires vaginaux à base d'acide borique, pendant 14 jours. Chez 61% des patients, on a isolé *C. glabrata*, chez 29% *C. albicans*. Chez les patients infectés par *C. glabrata*, l'acide borique aboutissait plus fréquemment à la guérison mycologique que le fluconazole (64 contre 29%;  $p = 0,01$ ). Chez les patients infectés par *C. albicans*, il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements<sup>21</sup>.

## Traitement local: comparaison entre différents médicaments

Rien ne prouve une différence d'efficacité entre les différents dérivés azolés à usage local<sup>a</sup>. Il se pourrait que la nystatine par voie locale soit moins efficace que les dérivés azolés par voie intravaginale<sup>b</sup>. Dans une étude, le traitement local par acide borique pendant 14 jours était plus efficace que le traitement avec de la nystatine par voie intravaginale<sup>c</sup>.

- a. 22 RCT incluant au total plus de 900 patients; les produits étudiés étaient: le butoconazole, le clotrimazole, le fenticonazole, le flutrimazole, l'isoconazole, le miconazole, le sertaconazole et le terconazole; durée du traitement 1-7 jours; évaluation des résultats après 1 mois généralement. De nombreuses études sont de petite taille et leur pouvoir statistique est trop restreint pour détecter d'éventuelles différences, minimales, mais cliniquement pertinentes. On ne constate pas de différences significatives au niveau de la guérison mycologique ou clinique dans les études<sup>15</sup>.
- b. 2 RCT portant au total sur 362 patients; comparaison de dérivés de l'imidazole par voie intravaginale (clotrimazole, miconazole) avec la nystatine par voie intravaginale. Six mois après le traitement, le nombre de récurrences symptomatiques était plus élevé dans le groupe traité par la nystatine: 58% contre 22% ( $p < 0,05$ ). Ces études présentent des limites méthodologiques<sup>15</sup>.
- c. RCT incluant 108 femmes non enceintes; un traitement quotidien avec 600 mg d'acide borique par voie intravaginale pendant 14 jours a été comparé à l'administration quotidienne de 100.000 UI de nystatine pendant 14 jours. Après 4 semaines, le pourcentage de femmes présentant une guérison clinique était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'acide borique: 72% contre 50%;  $p = 0,02$ <sup>15</sup>.

## Traitements locaux: durée de traitement

Un traitement local unique s'avère aussi efficace qu'une administration locale durant 2-3 jours<sup>a</sup>. Il n'est pas clair quel est le rapport entre l'efficacité et les différentes durées des traitements (3 contre 6 ou 7 contre 14 jours) à base d'azoles par voie intravaginale<sup>b</sup>.

- a. 7 RCT incluant au total 901 patients: les produits étudiés sont le clotrimazole, le miconazole et le terconazole; un traitement local pendant 2-3 jours a été comparé à une administration locale unique. Après 2-4 semaines, on n'a pas trouvé de différences significatives entre les deux schémas thérapeutiques en ce qui concerne la guérison mycologique ou clinique. Le pouvoir statistique des études est insuffisant pour détecter d'éventuelles différences, minimales, mais cliniquement pertinentes<sup>15</sup>.
- b. 6 RCT incluant au total 1.048 patients; les produits étudiés sont le butoconazole, le clotrimazole et le miconazole par voie intravaginale; durée de traitement de 3 versus 6 ou de 7 versus 14 jours. Après 4 semaines, on n'a pas observé de différences significatives entre les différents schémas thérapeutiques en ce qui concerne la guérison mycologique ou clinique. Les études n'ont probablement pas assez de pouvoir statistique pour détecter d'éventuelles différences, minimales, mais cliniquement pertinentes<sup>15</sup>.

## Comparaison des traitements oraux

Rien ne prouve une différence d'efficacité entre l'itraconazole per os et le fluconazole per os, ni à court ni à long terme. Les études sont cependant de mauvaise qualité<sup>a</sup>.

- a. Revue systématique de 6 RCT incluant au total 1.092 femmes non enceintes; le fluconazole per os a été comparé à l'itraconazole per os. On n'a pas trouvé de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne la guérison clinique et mycologique à court terme (1-4 semaines après le traitement) ou à long terme (4-8 semaines après le traitement). Il n'y avait pas de différences en ce qui concerne le taux d'abandon ou les effets indésirables. Les auteurs de la revue ont rapporté que toutes les études incluses étaient de mauvaise qualité<sup>15</sup>.

### 4.1.2. Traitement des candidoses récidivantes

#### ◆ PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

Il n'est pas clair si le yaourt contenant des lactobacilles est en mesure de prévenir les récurrences de candidose vaginale<sup>a</sup>. Les douches, l'ail, l'acide borique et l'huile de tea tree n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées.

- a. Deux RCT cross-over incluant au total 79 patients. La première RCT a comparé le yaourt à base de lactobacilles avec un régime sans yaourt pendant 6 mois. Après 1 an, le nombre d'épisodes de candidose vaginale était significativement moins élevé dans le groupe ayant pris du yaourt: 0,38 contre 2,54 épisodes ( $p=0,001$ ). Le taux d'abandon était très élevé dans cette étude (61%). La deuxième RCT n'a pas trouvé de différence entre le yaourt à base de lactobacilles et le yaourt pasteurisé en ce qui concerne les récurrences d'infections à *Candida*<sup>15</sup>.

#### ◆ PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

### Médicaments versus placebo

Un traitement hebdomadaire par fluconazole per os pendant 6 mois est plus efficace qu'un placebo. Même 6 mois après l'arrêt du traitement, les pourcentages de récurrences étaient moins élevés chez les femmes ayant été traitées avec du fluconazole<sup>a</sup>. Un traitement mensuel avec de l'itraconazole per os pendant 6 mois est efficace tant que dure le traitement, mais n'est pas en mesure de prévenir les récurrences une fois le traitement arrêté<sup>b</sup>. On n'a pas constaté de résistance au

fluconazole dans le groupe traité par le fluconazole; il n'y avait pas non plus davantage de surinfections à *C. glabrata*.

Il existe moins de preuves concernant l'efficacité d'un traitement intravaginal préventif des candidoses récidivantes comparé au traitement oral: il ressort d'études limitées que le traitement local mensuel au clotrimazole est plus efficace que le placebo<sup>c</sup>.

La durée optimale d'un traitement préventif n'est pas claire<sup>5</sup>.

- a. RCT incluant 387 femmes non enceintes présentant des infections à *Candida* récidivantes. Dans une première phase ouverte, toutes les femmes ont d'abord été traitées avec 3x150 mg de fluconazole par voie orale. Les patientes ont ensuite été randomisées entre 150 mg de fluconazole par voie orale par semaine et un placebo. Après 6 semaines de traitement, le pourcentage de guérison clinique était significativement plus élevé dans le groupe traité activement: 91 contre 36%; RR= 2,53 (IC à 95% de 2,02 à 3,17). Même six mois après l'arrêt du traitement, le groupe traité activement comptait davantage de femmes guéries cliniquement: 43 contre 22% (p<0,001). [CE] Le temps moyen s'écoulant avant une récurrence clinique était de 10,2 mois dans le groupe traité par fluconazole contre 4,0 mois dans le groupe placebo (p<0,0001). On n'a pas constaté de résistance au fluconazole dans le groupe traité par fluconazole; la part de surinfections à *C. glabrata* n'était pas non plus plus élevée<sup>22,23</sup>.
- b. RCT incluant 144 femmes non enceintes présentant des infections à *Candida* récidivantes. Traitement mensuel par itraconazole 400 mg par voie orale versus placebo pendant 6 mois. Les récurrences durant ces 6 mois apparaissaient moins fréquemment dans le groupe traité activement: 36 contre 64% (OR= 0,32; IC à 95% de 0,14 à 0,70); NNT=4. Après l'arrêt du traitement, les taux de récurrences étaient équivalents<sup>15</sup>.
- c. 2 RCT incluant au total 89 femmes non enceintes présentant des infections à *Candida* récidivantes. Un traitement local mensuel avec 500 mg de clotrimazole pendant 6 mois a été comparé à un placebo. Bien que, dans les deux études, les taux de récurrences étaient numériquement moins élevés dans les groupes traités activement (53 contre 67% et 30 contre 79%), la différence n'était statistiquement significative que dans 1 seule des deux études<sup>15</sup>.

## **Etudes comparatives**

Il existe peu d'études qui comparent un traitement oral avec une application intravaginale dans la prévention de récurrences<sup>a</sup>. On ne peut pas tirer de conclusions à ce sujet.

Il ressort d'une étude de petite taille que la plupart des femmes préféreraient un traitement d'entretien vaginal avec du clotrimazole utilisé en fonction de la nécessité ("as required"), comparé à un traitement sur base régulière (1x/mois), malgré le fait que le traitement régulier était associé à un peu moins de récurrences (différence statistiquement non significative)<sup>b</sup>.

- a. Une RCT ouverte de petite taille, incluant 44 femmes non enceintes présentant des infections à *Candida* récidivantes, a comparé l'administration de 2x200 mg d'itraconazole par voie orale par semaine avec l'administration de 2x200 mg de clotrimazole par voie intravaginale une fois par semaine, pendant 6 mois. Les récurrences durant ces 6 mois étaient moins fréquentes dans le groupe traité oralement: 0% contre 33%;  $p=0,02$ . Cette étude présente de sérieuses limites méthodologiques, entre autres un déséquilibre au niveau du taux d'abandon (qui était beaucoup plus élevé dans le groupe traité localement)<sup>15</sup>.
- b. RCT cross-over ouverte de petite taille, incluant 23 femmes non enceintes présentant des infections à *Candida* récidivantes. L'administration de 500 mg de clotrimazole par voie intravaginale une fois par mois pendant 12 mois, a été comparée avec l'administration unique au moment de l'apparition des symptômes. Chez les patientes traitées de manière régulière, on a observé 2,2 épisodes de candidose vaginale par patiente; dans le groupe traité au moment de l'apparition des symptômes, on a observé 3,7 épisodes par patiente (différence non significative,  $p=0,05$ ). Le traitement instauré en fonction de la nécessité était préféré par la plupart des patientes (74 contre 17%,  $p<0,01$ )<sup>15,19</sup>.

## 4.2. Vaginose bactérienne chez la femme non enceinte

### 4.2.1. Traitement de l'infection aiguë

Le traitement n'est indiqué qu'en présence de symptômes<sup>1</sup>.

#### ◆ PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

Il est important d'informer la femme sur la nature et l'évolution de l'affection, à savoir que la rémission spontanée et les récurrences sont fréquentes. L'usage de sprays et de savons intimes, ainsi que l'usage de tampons sont déconseillés dans les directives, toutefois sans fondement<sup>1</sup>.

Il ressort de quelques études de petite taille que le traitement vaginal par des préparations à base de lactobacilles est plus efficace que le placebo pour aboutir à la guérison clinique d'une vaginose bactérienne aiguë. On ne dispose cependant pas de données concernant l'effet sur la prévention des récurrences<sup>a-c</sup>. Il existe peu d'études ayant comparé l'application vaginale de lactobacilles en monothérapie avec d'autres traitements. Dans une étude de petite taille, le traitement vaginal par probiotiques s'avère plus efficace que le métronidazole per os pour ce qui est de la guérison clinique durable après 3 mois<sup>d</sup>. L'ajout de lactobacilles par voie vaginale ou orale au traitement standard à base de dérivés nitro-imidazolés pourrait éventuellement plus souvent aboutir à une guérison<sup>e-g</sup>. Davantage d'études sont nécessaires à ce sujet pour le confirmer éventuellement.

- a. Après 3 jours de traitement à la clindamycine par voie locale, 255 femmes ont été randomisées entre des tampons vaginaux contenant des lactobacilles et un placebo. Après 1 semaine et après 1 mois, on n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne la guérison clinique et l'apparition de candidose<sup>24</sup>.
- b. Etude de petite taille incluant 32 patientes, dont 24 enceintes. Un traitement local pendant 6 jours avec des comprimés vaginaux contenant de l'estriol et *L. acidophilus*, a été comparé avec un placebo. Les cas de guérison clinique et microbiologique étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité activement. Le taux d'abandon était très élevé (53%) et la mise en aveugle n'était pas claire<sup>7</sup>.
- c. RCT en double aveugle incluant 39 patients; comparaison d'un comprimé vaginal contenant des lactobacilles avec un placebo pendant 7 jours. Deux semaines après la fin du traitement, on a constaté une guérison microbiologique chez 61% des femmes dans le groupe traité activement et chez 19% dans le groupe placebo ( $p < 0,05$ )<sup>25</sup>.
- d. Une RCT de petite taille incluant 40 patients a comparé le traitement vaginal par des capsules contenant des lactobacilles pendant 5 jours, avec l'administration quotidienne de 2x500 mg de métronidazole par voie orale pendant 5 jours. Après 2 semaines, on ne constate pas de différence au niveau de l'effet clinique; après 14 semaines, on a observé moins d'échecs cliniques dans le groupe traité localement: RR= 0,27 (IC à 95% de 0,09 à 0,83; NNT=3)<sup>24</sup>. On n'a pas observé de différence significative quant aux échecs microbiologiques<sup>7</sup>.
- e. RCT incluant 125 patients; comparaison du métronidazole par voie orale pendant 7 jours avec l'association de métronidazole et de *Lactobacillus* par voie orale pendant 7 jours. Dans le groupe traité par l'association, on a observé moins d'échecs bactériologiques: RR= 0,33; IC à 95% de 0,14 à 0,77. Aucune donnée concernant les échecs cliniques n'est mentionnée<sup>7,24</sup>.
- f. RCT incluant 64 patients; comparaison d'une dose unique de 2 g de tinidazole associée à un traitement oral par *Lactobacillus* pendant 4 semaines, avec une dose unique de tinidazole. A la fin du traitement, on a observé davantage de cas de guérison microbiologique dans le groupe traité par l'association (87.5 contre 50%;  $p = 0,001$ )<sup>25</sup>.
- g. RCT incluant 190 patients. Un traitement antibiotique standard a été comparé à l'association de ce traitement antibiotique et d'un traitement local par *Lactobacillus* pendant les 7 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Après 4 semaines, on a relevé significativement plus fréquemment une amélioration bactériologique importante dans le groupe traité par *Lactobacillus* (83 contre 35%;  $p < 0,001$ )<sup>26</sup>.

Dans une étude de petite taille, l'acidification du vagin par le traitement local à base d'acide lactique ne s'avère pas plus efficace qu'un placebo<sup>a</sup>. Dans des études comparatives, le traitement local par acide lactique s'avère beaucoup moins efficace qu'un traitement oral par métronidazole<sup>b</sup>.

On n'a pas trouvé d'études portant sur la chlorhexidine ou la povidone iodée.

- a. Une RCT de petite taille incluant 44 femmes a comparé un traitement pendant 7 jours par un gel à base d'acide lactique avec un placebo. Deux semaines après le début du traitement, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la guérison clinique. Une RCT complémentaire incluant 125 femmes randomisées n'a pas non plus trouvé de différence entre l'acide lactique et le placebo (49 contre 47%)<sup>9</sup>.
- b. Trois RCT incluant au total 245 patients. Des préparations à base d'acide lactique (pessaria, gel) pendant 1 semaine ont été comparées à un traitement standard au métronidazole par voie orale pendant 1 semaine. Dans toutes les études, le métronidazole s'est avéré plus efficace que l'acide lactique; dans la plus grande étude, les taux de guérison après 2 semaines étaient de 83% avec le métronidazole et de 49% avec l'acide lactique. Après 3 mois, la guérison se maintenait chez respectivement 78% et 38% des femmes<sup>9</sup>.

## ◆ PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

### Médicaments versus placebo

#### **Traitement oral**

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo portant sur des antibiotiques oraux, ni sur le métronidazole per os qui est pourtant proposé par la plupart des directives comme premier choix chez les femmes non enceintes<sup>9</sup>.

#### **Traitement local**

Le traitement vaginal par métronidazole pendant 1-5 jours s'avère, à court terme, plus efficace que le placebo; un mois après l'arrêt du traitement, on ne trouve plus d'effet protecteur<sup>a</sup>. L'application du gel deux fois par jour n'est pas plus efficace qu'une application quotidienne unique<sup>b</sup>. Même un mois après l'arrêt du traitement, le traitement local avec de la clindamycine s'avère toujours plus efficace que le placebo<sup>c</sup>.

- a. Une méta-analyse de 2 RCT, incluant au total 191 patients, a comparé l'administration locale de métronidazole pendant 1-5 jours avec un placebo. Une semaine après le traitement, on a constaté moins d'échecs cliniques chez les femmes traitées par le métronidazole: 36 contre 61%; RR= 0,59 (IC à 95% de 0,44 à 0,79). Une étude rapporte un suivi plus long: on ne trouve pas de

- différence significative après 4 semaines en ce qui concerne les échecs cliniques et l'apparition de candidoses<sup>9,24</sup>.
- b. RCT incluant 514 femmes. Traitement au gel à base de métronidazole 0,75% 1 ou 2 fois par jour pendant 5 jours. Une semaine et un mois après le traitement, on n'a pas observé de différences significatives au niveau des taux de guérison; il n'y avait pas non plus de différences significatives au niveau des effets indésirables<sup>9</sup>.
  - c. Une méta-analyse de 2 RCT, incluant au total 285 patients, a comparé la clindamycine 2% par voie locale pendant 5-7 jours avec un placebo. Une semaine après le traitement, on a constaté moins d'échecs cliniques chez les femmes traitées par la clindamycine: 11 contre 40%; RR= 0,19 (IC à 95% de 0,09 à 0,41). Même après 1 mois, la clindamycine donne des résultats significativement meilleurs que le placebo en ce qui concerne la guérison clinique et mycologique: NNT 6-7<sup>24</sup>.

## **Etudes comparatives**

### **Voie locale versus voie orale**

La clindamycine par voie vaginale pendant 3-5 jours est aussi efficace que le métronidazole per os pendant 7 jours ou que le tinidazole en une dose orale unique<sup>a,b</sup>.

- a. Méta-analyse de 6 RCT incluant au total 1.189 patients. La plupart des études ont comparé la clindamycine par voie vaginale pendant 3-5 jours avec l'administration quotidienne de 2x500 mg de métronidazole par voie orale pendant 7 jours; 1 étude a comparé l'administration orale de ces deux produits. On ne trouve pas, indépendamment de la forme d'administration, de différences significatives entre les deux produits en ce qui concerne les guérisons cliniques et bactériologiques après 1 et après 4 semaines, l'observance du traitement, l'incidence totale d'effets indésirables et l'apparition de candidose<sup>24</sup>. Une semaine après l'arrêt du traitement, les taux de guérison dans tous les groupes s'élèvent à 80-85%<sup>13</sup>.
- b. Etude de petite taille incluant 64 patients; l'administration de clindamycine par voie vaginale pendant 7 jours a été comparée à l'administration d'une dose unique de 2 g de tinidazole par voie orale. Il n'y a pas de différences significatives en ce qui concerne les réussites cliniques et les récurrences<sup>24</sup>.

### **Comparaison des traitements oraux**

La clindamycine per os s'avère aussi efficace que le métronidazole per os<sup>a</sup>. La clindamycine par voie orale est cependant déconseillée, en raison du risque rare mais grave de colite pseudomembraneuse<sup>9</sup>.

- a. Deux RCT incluant au total 184 patients. La clindamycine par voie orale a été comparée au métronidazole par voie orale, dans les deux cas durant 7 jours. Une semaine après l'arrêt du traitement, on n'a pas observé de différence significative entre les taux de guérison, se situant à chaque fois autour de 95%<sup>9,13</sup>.

### Traitements oraux: durée de traitement

Il ressort d'études limitées qu'une dose unique de tinidazole par voie orale est aussi efficace que 7 jours de traitement avec du métronidazole par voie orale<sup>a</sup>. Ces études étaient cependant de trop petite taille pour pouvoir constater d'éventuelles différences minimales, mais cliniquement pertinentes. Le métronidazole par voie orale pendant 7 jours est plus efficace qu'une dose unique<sup>b</sup>; la plus-value de plus longues durées de traitement n'a pas été prouvée<sup>c</sup>.

- a. Deux études de petites tailles ont comparé une dose unique de 2 g de tinidazole par voie orale avec une dose quotidienne de 2x500 mg de métronidazole par voie orale durant 7 jours ou de métronidazole par voie locale pendant 5 jours. On ne trouve pas, indépendamment de la forme d'administration, de différences significatives entre les deux produits en ce qui concerne les guérisons cliniques ou les effets indésirables<sup>24</sup>.
- b. Méta-analyse de 4 RCT (n=?). Un traitement unique avec 2 g de métronidazole par voie orale a été comparé à 2x500 mg/j pendant 7 jours. Trois à quatre semaines après l'arrêt, les taux de guérison s'élevaient à 82% dans le groupe ayant reçu le traitement de 7 jours, et à 62% dans le groupe ayant reçu le traitement unique (p<0,05)<sup>9,13</sup>.
- c. Une RCT (n=?) a comparé l'administration de métronidazole pendant 7 jours versus 14 jours, éventuellement combiné à l'administration d'azithromycine au jour 1 et au jour 3. Une semaine après l'arrêt du traitement, les taux de guérison étaient significativement plus élevés dans le groupe ayant reçu du métronidazole pendant 14 jours; 21 jours après l'arrêt du traitement, la différence n'était plus significative<sup>6</sup>.

### Divers

Plusieurs produits, dont certains enregistrés comme médicaments, ont été étudiés dans le traitement de la vaginose bactérienne. La douche à base de biguanide de polyhexaméthylène (PHMB ou polyhexanide), un produit ayant des propriétés antibactériennes et qui est utilisé entre autres pour désinfecter les lentilles souples, s'est avéré aussi efficace que la crème à base de clindamycine. Le traitement local à base de peroxyde d'hydrogène et le traitement oral par céfadroxil ne se sont pas avérés plus efficaces que le métronidazole par voie orale. L'ajout d'azithromycine au traitement par métronidazole ne s'est non plus avéré efficace<sup>24</sup>.

## 4.2.2. Vaginose bactérienne récidivante

On parle de vaginose bactérienne récidivante lorsqu'elle s'est manifestée au moins 3 fois durant l'année précédente. Le traitement de la vaginose bactérienne récidivante a été peu étudié.

La prise de métronidazole deux fois par semaine pendant 4 mois s'avérait efficace dans la prévention de récurrences, mais l'effet protecteur n'était pas maintenu après l'arrêt du traitement<sup>a</sup>. Dans quelques études de petite taille, le traitement à base de lactobacilles, que ce soit par voie orale ou vaginale, diminuerait l'apparition de récurrences. Ces études présentent cependant de sérieuses limites méthodologiques.

Davantage d'études de bonne qualité sont nécessaires<sup>9</sup>. L'acidification du vagin par le traitement au gel à base d'acide lactique s'est avéré efficace dans une étude de petite taille<sup>b</sup>.

- a. Etude incluant 157 femmes ayant toutes été traitées préalablement par une dose quotidienne de gel à base de métronidazole pendant 10 jours. Les femmes ayant présenté une réponse clinique au traitement ont été randomisées entre la poursuite du traitement au métronidazole par voie orale 2 x par semaine pendant 16 semaines et un placebo. Durant les 16 semaines de traitement, on a observé une récurrence de vaginose bactérienne chez 25% des patients du groupe traité activement et chez 59% dans le groupe placebo ( $p=0,001$ ). Après le suivi durant les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement, les pourcentages étaient respectivement de 34 et de 18% ( $p=0,2$ ). Dans le groupe traité activement, les cas de candidose vaginale secondaire étaient significativement plus fréquents<sup>6,9</sup>.
- b. RCT de petite taille incluant 46 femmes atteintes de vaginose bactérienne récidivante. Un traitement prophylactique pendant 3 jours par mois avec un gel vaginal à base d'acide lactique a été comparé à un placebo. Après 6 mois de traitement, on observait plus fréquemment une amélioration clinique dans le groupe traité par l'acide lactique: 88 contre 10% ( $p<0,001$ )<sup>9</sup>.

## 4.3. Vaginite à Trichomonas chez la femme non enceinte

Le traitement vise à soulager les symptômes et à éviter la dissémination.

### 4.3.1. Médicaments versus placebo

#### Traitement local

Le traitement local n'a été que peu étudié. Seul le fenticonazole par voie intravaginale a été comparé au placebo. Le médicament s'est avéré plus efficace que le placebo, mais le traitement local n'aboutissait à la guérison que dans 50% des cas environ. Dans les groupes placebo, moins d'un quart des patientes ont guéri<sup>11</sup>.

## Traitement oral

Le métronidazole ou le tinidazole par voie orale s'avèrent plus efficaces que le placebo. Globalement, environ 90% des femmes traitées guérissent; dans les groupes placebo, l'infection persiste dans 85% des cas<sup>a</sup>.

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo portant sur les autres dérivés nitro-imidazolés à usage oral disponibles en Belgique (nimorazole, ornidazole).

- a. Méta-analyse de 6 RCT incluant au total 672 patients. Comparaison de divers traitements (métronidazole ou tinidazole par voie orale, fenticonazole par voie locale) avec un placebo ou pas de traitement. Le traitement a induit une incidence moins élevée d'échecs parasitologiques à court terme (RR= 0,19; IC à 95% de 0,15 à 0,23). Dans 2 études ayant observé un suivi plus long, on trouve des résultats comparables lors de l'évaluation à 3 mois. Il n'y avait pas de différence dans l'incidence des effets indésirables<sup>27</sup>. Globalement, environ 90% des femmes ont guéri sous traitement; dans les groupes placebo, l'infection a persisté dans 75% des cas<sup>11</sup>. Dans les deux études de plus petite taille ayant étudié le traitement local, le fenticonazole s'avérait plus efficace que le placebo, mais la guérison n'était obtenue que dans environ 50% des groupes traités activement<sup>27</sup>.

### 4.3.2. Etudes comparatives

#### Usage local versus usage oral

Un traitement avec des dérivés nitro-imidazolés par voie vaginale est moins efficace qu'un traitement oral. Un traitement vaginal n'aboutit à la guérison que dans 50% des cas, tandis que le traitement oral guérit environ 90% des cas<sup>a,b</sup>.

- a. Méta-analyse de 2 RCT de petite taille incluant au total 94 patients. Comparaison du métronidazole par voie orale versus voie locale. Le traitement oral est plus efficace en ce qui concerne la guérison parasitologique (environ 90 contre 50%; RR de non-guérison = 0,20; IC à 95% de 0,07 à 0,56) mais il n'y a pas de différence en ce qui concerne le prurit persistant, l'écoulement vaginal ou la dysurie<sup>27</sup>. Le taux d'abandon était élevé (environ 30%). Avec le traitement vaginal, la guérison n'est obtenue que dans 50% des cas environ<sup>11</sup>.
- b. RCT incluant 90 patients; comparaison de l'administration unique de métronidazole par voie orale avec l'administration intravaginale de clotrimazole pendant 7 jours. Le traitement oral s'avérait plus efficace en ce qui concerne la guérison parasitologique sur 2-3 semaines (RR de non-guérison= 0,11; IC à 95% de 0,04 à 0,27) et sur 4-6 semaines (RR de non-guérison= 0,23; IC à 95% de 0,12 à 0,41). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les effets indésirables<sup>27</sup>.

## Comparaison des traitements oraux

Les différents dérivés nitro-imidazolés semblent avoir une efficacité et un profil d'innocuité comparables. La plupart des études sont de petite taille et leur puissance statistique est probablement trop limitée pour pouvoir éventuellement relever des différences minimales mais cliniques pertinentes<sup>a-f</sup>. Dans un certain nombre d'études, le tinidazole s'avère plus efficace que le métronidazole et est mieux toléré<sup>c</sup>; ces études présentent cependant de sérieuses limites méthodologiques<sup>11</sup>.

- a. Une RCT de petite taille incluant 48 patients a comparé une dose unique de 2 g de métronidazole par voie orale avec une dose de 2 g d'ornidazole par voie orale. On n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne la guérison parasitologique après 3 jours et après 1 mois. L'incidence des effets indésirables était plus grande avec le métronidazole (RR= 0,32; IC à 95% de 0,14 à 0,71)<sup>27</sup>.
- b. Méta-analyse de 8 RCT incluant au total 1.005 patients. Comparaison du métronidazole avec le nimorazole. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux produits en ce qui concerne la guérison parasitologique et les effets indésirables<sup>27</sup>.
- c. Méta-analyse de 8 RCT incluant au total 595 patients. Comparaison du métronidazole avec le tinidazole. La plupart des études ont étudié une administration unique. Avec le métronidazole, on a constaté plus d'échecs parasitologiques (RR= 3,25; IC à 95% de 1,66 à 6,32) et cliniques (RR= 3,81; IC à 95% de 1,83 à 7,90). Dans les groupes traités par métronidazole, les effets indésirables sont également plus fréquents. Les auteurs de cette revue de Cochrane signalent que ces résultats doivent être interprétés avec prudence: 1 seule étude sur les 8 a été menée en double aveugle. Dans cette étude en double aveugle, on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne leur efficacité et leurs effets indésirables<sup>27</sup>.
- d. Méta-analyse de 6 RCT incluant au total 347 patients. Comparaison du tinidazole avec l'ornidazole; tous deux en doses uniques. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux produits en ce qui concerne leur efficacité (guérison parasitologique) et leurs effets indésirables<sup>27</sup>.
- e. Une RCT incluant 59 patients a comparé le tinidazole avec le nimorazole. Le tinidazole s'est avéré plus efficace que le nimorazole en ce qui concerne la guérison parasitologique (RR de non-guérison= 3,75; IC à 95% de 1,51 à 9,32), mais il n'y avait pas de différence significative au niveau de la guérison clinique<sup>27</sup>.
- f. RCT de petite taille incluant 58 patients. L'ornidazole s'est avéré plus efficace que le nimorazole en ce qui concerne la guérison parasitologique (RR de non-guérison= 3,46; IC à 95% de 1,34 à 8,94), mais il n'y avait pas de différence en termes de guérison clinique<sup>27</sup>.

## Traitement oral: durée de traitement

L'efficacité des dérivés de l'imidazole par voie orale, que ce soit sous forme d'un traitement durant 5-7 jours (métronidazole) ou d'une administration unique d'une dose élevée (métronidazole, ornidazole, tinidazole) est à peu près similaire. Le traitement unique par métronidazole à dose élevée était associé à davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse de 4 RCT incluant au total 427 patients. Plusieurs dérivés de l'imidazole ont été étudiés; la comparaison d'une dose unique de 2 g de métronidazole avec une dose quotidienne de 750 mg de métronidazole durant 5-7 jours a été la plus étudiée. On n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne la guérison parasitologique et les effets indésirables (taux de guérison autour de 90% dans tous les groupes). Lors de l'analyse des études portant sur le métronidazole, on a observé une incidence plus élevée d'effets indésirables (principalement des nausées et des vomissements) avec l'administration unique, comparé au traitement pendant 5-7 jours (RR= 2,7; IC à 95% de 1,62 à 4,49)<sup>27,28</sup>.

## Association traitement oral et local versus thérapie orale

Une étude a constaté que l'ajout de métronidazole par voie vaginale à un traitement oral par ce même médicament constituait une plus-value statistiquement significative à court terme, mais l'impact clinique en est limité. Après quelques mois, le traitement combiné n'avait plus de plus-value<sup>a</sup>. Dans la plupart des cas, l'ajout d'un traitement vaginal à un traitement oral n'est pas justifié<sup>16</sup>.

- a. Une RCT incluant 415 patients a comparé l'association de métronidazole par voie orale et par voie intravaginale avec une monothérapie orale. L'association s'avère plus efficace que la monothérapie orale en ce qui concerne la guérison parasitologique (7% contre 1,5% d'échecs parasitologiques; RR de non-guérison après 2 semaines= 3,00; IC à 95% de 1,10 à 8,16). L'étude rapporte également des résultats à plus long terme et relève un bénéfice numérique en faveur de l'association sur 6 semaines et sur 3 mois, cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative<sup>27</sup>. La Revue Prescrire estime que l'association d'un traitement local à une thérapie orale offre rarement une plus-value<sup>16</sup>.

## 5. Traitement de la femme enceinte

### 5.1. Candidose vaginale chez la femme enceinte

La vaginite à *Candida* en période de grossesse n'est traitée qu'en cas de symptômes<sup>1</sup>. La candidose vaginale est plus courante chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. Il n'y a pas de preuves qui indiquent que la candidose vaginale pourrait affecter le bébé<sup>29</sup>.

Les dérivés azolés par voie locale sont considérés comme le traitement de préférence.

Dans des études prospectives et observationnelles, on n'a pas constaté plus de malformations majeures avec ces produits que dans les groupes témoin, quelque soit le moment de l'administration en période de grossesse. La résorption systémique de ces médicaments est minimale<sup>30</sup>.

Une seule étude contrôlée par placebo est disponible. Le traitement vaginal avec du clotrimazole était associé à significativement moins de candidoses constatées par frottis, comparé au placebo. L'étude ne mentionne pas d'autres critères d'évaluation<sup>a</sup>.

- a. Une RCT incluant 100 femmes enceintes atteintes d'une candidose avérée, a comparé le clotrimazole par voie vaginale avec un placebo pendant 6 jours. Lors de l'accouchement, les femmes issues du groupe traité activement présentaient moins de candidose sur le frottis: OR= 0,14 (IC à 95% de 0,06 à 0,31). L'étude ne mentionne pas de résultats cliniques<sup>29</sup>.

Chez les femmes enceintes, un traitement à base de miconazole par voie vaginale pendant 4 jours donne un pourcentage de guérison d'un peu plus de 50%, et de plus de 90% lorsque le traitement dure 7 jours<sup>a</sup>. Le traitement durant 14 jours ne s'avère pas plus efficace que celui de 7 jours<sup>b</sup>. Le traitement vaginal avec des dérivés azolés est plus efficace que le traitement local par nystatine<sup>c</sup>. Il y a très peu d'études qui comparent les différents dérivés azolés à usage local entre eux<sup>d</sup>. On comprend par guérison une guérison symptomatique, confirmée par une culture ou une microscopie négative<sup>29</sup>.

- a. Méta-analyse de 2 RCT incluant au total 81 patients. Comparaison d'un traitement au miconazole par voie vaginale pendant 4 jours versus un traitement pendant 7 jours. On a constaté davantage de candidoses persistantes (symptomatiques et/ou microscopiques) chez les femmes traitées pendant 4 jours: 50 contre 10%; OR= 11,7 (IC à 95% de 4,21 à 29,15)<sup>29</sup>.
- b. Méta-analyse de 2 RCT incluant au total 91 patients. Comparaison de l'éconazole ou du miconazole par voie vaginale pendant 7 jours versus 14 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux schémas thérapeutiques en ce qui concerne la guérison symptomatique, éventuellement confirmée par une microscopie négative<sup>29</sup>.

- c. Méta-analyse de 5 RCT incluant au total 793 femmes enceintes. Comparaison entre un traitement local au clotrimazole, à l'éconazole ou au miconazole avec un traitement local à la nystatine. Une guérison plus fréquente a été observée chez les femmes traitées à la nystatine et confirmée par le frottis: OR= 0,21 (IC à 95% de 0,16 à 0,29)<sup>29</sup>.
- d. Une RCT de petite taille incluant 39 patients n'a pas trouvé de différence significative entre le clotrimazole et le terconazole par voie locale en ce qui concerne la guérison symptomatique confirmée par une microscopie négative<sup>29</sup>.

L'usage de fluconazole per os en période de grossesse est déconseillé en raison de la suspicion de tératogénicité<sup>31</sup>. D'après d'autres sources, le risque de tératogénicité n'apparaît qu'en cas de doses quotidiennes dépassant 400 mg et il n'y aurait pas de risque en cas de traitement oral à court terme avec du fluconazole à 150 mg par jour<sup>30</sup>.

## 5.2. Vaginose bactérienne chez la femme enceinte

Les femmes enceintes présentant une vaginose bactérienne symptomatique peuvent être traitées afin de soulager les symptômes<sup>1</sup>. Les vaginoses symptomatiques peuvent être traitées en toute sécurité pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse, par voie orale ou locale. Les données concernant l'innocuité du métronidazole pendant le premier trimestre sont contradictoires. Les autres dérivés nitro-imidazolés et la clindamycine sont déconseillés pendant le premier trimestre.

Les données concernant le dépistage et le traitement des femmes asymptomatiques ne permettent pas de tirer des conclusions: il n'est toujours pas clair actuellement si le traitement des femmes enceintes ayant des antécédents de naissance prématurée induit une diminution des naissances prématurées.

Ce qui suit se limite à la vaginose bactérienne. L'infection à streptocoques ou autres micro-organismes, pouvant être associée à des problèmes périnataux, sort du cadre de cette Fiche de transparence.

On ne connaît pas bien la prévalence de la vaginose bactérienne en période de grossesse, elle s'élèverait à 9-23%. La plupart de ces cas sont asymptomatiques. Jusqu'à 50% des cas de vaginose bactérienne en période de grossesse guérissent spontanément<sup>32,33</sup>.

Aussi bien les antibiotiques oraux que les antibiotiques locaux s'avèrent efficaces pour le traitement de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte. Le métronidazole per os et la clindamycine par voie vaginale ont été les mieux étudiés. Ces deux traitements se révèlent plus efficaces que le placebo pour guérir la vaginose bactérienne: 78 contre 37% de guérison<sup>a-c</sup>. Les antibiotiques à usage oral et à usage vaginal n'ont pas été comparés directement<sup>33</sup>.

- a. Méta-analyse de 10 RCT incluant au total 4.357 patients; comparaison d'antibiotiques (toutes formes) avec un placebo. Les antibiotiques s'avèrent efficaces pour le traitement de la vaginose bactérienne: 78 contre 37% de guérison; OR d'échec thérapeutique= 0,17 (IC à 95% de 0,15 à 0,20). Les antibiotiques n'ont pas d'effet sur les résultats au niveau néonatal et obstétrique<sup>9,33</sup>.
- b. Méta-analyse de 7 RCT incluant au total 3.244 femmes enceintes; comparaison d'antibiotiques par voie orale avec un placebo. Les antibiotiques oraux s'avèrent efficaces dans l'éradication de la vaginose bactérienne: OR= 0,15 (IC à 95% de 0,13 à 0,17)<sup>33</sup>.
- c. Il ressort d'une analyse séparée des études portant sur la clindamycine, que la clindamycine par voie intravaginale est plus efficace que le placebo: 82 contre 37% de guérison<sup>9,33</sup>.

Des études épidémiologiques ont établi un lien entre la présence de vaginose bactérienne et des complications obstétriques telles qu'une naissance prématurée, un faible poids à la naissance, une endométrite du post-partum<sup>1</sup>. Suite à cela, on a conseillé de faire un dépistage chez les femmes enceintes asymptomatiques et de les traiter si nécessaire. Mais récemment, le risque accru de naissance prématurée qui pourrait être associé au traitement par métronidazole a suscité des inquiétudes. Dans l'espoir d'élucider cette controverse, la Preventive Services Task Force (USPSTF) américaine a mené en 2008 une revue systématique à ce sujet<sup>32</sup>.

Les patients ont été répartis en 3 catégories à risque. Les femmes n'ayant jamais eu d'accouchement prématuré et ne présentant aucun facteur de risque pour en avoir, étaient considérées comme ayant un *risque faible*. La population générale, c.-à-d. toutes les femmes enceintes qui se présentaient dans les centres de recherche, soit un mélange de femmes à risque faible à élevé, était reprise dans la catégorie *risque modéré*. Les femmes ayant déjà accouché prématurément de manière spontanée auparavant, étaient regroupées dans la catégorie *risque élevé*<sup>32</sup>. Les femmes présentant une vaginose bactérienne symptomatique n'ont généralement pas été incluses dans ces études<sup>33</sup>.

Chez les femmes à risque faible ou modéré, on n'a pas observé d'effet avec le métronidazole per os ou la clindamycine par voie vaginale sur le risque de naissance prématurée<sup>a,b</sup>. Chez les femmes à risque élevé, les résultats des études n'étaient pas univoques: sur les 5 études portant sur le métronidazole, 3 études ont observé un effet protecteur, 1 étude n'a relevé aucun effet et 1 étude a relevé un effet négatif<sup>c</sup>. L'USPSTF en conclut que les femmes sans antécédents de naissance prématurée et sans symptômes ne doivent pas subir de test de dépistage (et ne doivent donc pas être traitées). Les femmes sans antécédents de naissance prématurée ne doivent être traitées qu'en présence de symptômes. Quant aux patients à risque élevé, les auteurs concluent que les données ne sont pas suffisantes pour pouvoir se prononcer<sup>34</sup>. Le traitement des femmes ayant des antécédents de naissance prématurée pourrait avoir un effet protecteur. Les preuves disponibles ne sont cependant pas univoques et davantage d'études sont nécessaires pour pouvoir se prononcer définitivement à ce sujet<sup>9</sup>.

a. Femmes à risque faible

Méta-analyse de 3 RCT incluant au total 626 femmes. Deux études examinent le traitement à la clindamycine par voie vaginale avant 17 semaines de grossesse; la troisième étude porte sur le traitement oral au métronidazole à 15-25 semaines de grossesse. On ne trouve pas d'effet en ce qui concerne les naissances prématurées avant 37 semaines: ARR= -0,019 (IC à 95% de - 0,056 à 0,018)<sup>32</sup>.

b. Femmes à risque modéré

Méta-analyse de 8 RCT incluant au total 4.972 femmes. Six études portent sur le traitement à la clindamycine par voie vaginale, 2 études sur le métronidazole par voie orale. En réunissant les 8 études, on ne trouve pas d'effet significatif sur les naissances prématurées avant 37 semaines: ARR= 0,006 (IC à 95% de - 0,009 à 0,022). Trois études rapportent la naissance avant 32 semaines, et ne trouvent pas non plus d'effet significatif. Le traitement n'a pas non plus d'effet sur la survenue d'un bas poids de naissance (<2500 g) et de la rupture prématurée de la poche des eaux<sup>32</sup>.

c. Femmes à risque élevé

Méta-analyse de 6 RCT incluant au total 667 femmes ayant des antécédents de naissance prématurée. Cinq de ces études portent sur le métronidazole par voie orale, 1 étude de petite taille porte sur la clindamycine par voie vaginale. Concernant la naissance prématurée avant 37 semaines, 3 études trouvent un bénéfice significatif avec le métronidazole (ARR 0,183-0,294 selon l'étude), 1 étude trouve que le métronidazole est désavantageux et 1 étude ne trouve pas d'effet. Les résultats des études ne peuvent pas être réunis en raison de l'hétérogénéité. Le traitement n'est pas associé à un effet significatif sur les résultats concernant la naissance prématurée avant 34 semaines, le bas poids de naissance et la rupture prématurée de la poche des eaux<sup>32</sup>.

On n'a pas trouvé d'études reprenant des critères d'évaluation liés à la grossesse et ayant comparé une population ayant subi un test de dépistage avec une population n'en ayant pas subi<sup>32</sup>.

### 5.3. Vaginite à *Trichomonas* chez la femme enceinte

Le traitement de la femme enceinte et de son partenaire avec une dose unique de métronidazole est efficace pour obtenir une guérison parasitologique des infections à *Trichomonas*, symptomatiques ou non (pourcentages de guérison autour de 90%)<sup>a</sup>. Les autres dérivés nitro-imidazolés n'ont pas été étudiés chez les femmes enceintes; ils ne sont donc pas conseillés<sup>11</sup>.

- a. Deux RCT incluant au total 842 femmes enceintes. Dans ces 2 études, les partenaires ont également été traités. Après le traitement, on constate une guérison parasitologique chez 90% des femmes (RR de non-guérison= 0,11; IC à 95% de 0,08 à 0,17)<sup>14</sup>.

On ignore si une infection à *Trichomonas vaginalis* en période de grossesse est liée à des résultats défavorables au niveau néonatal et obstétrique<sup>14</sup>. Les études observationnelles disponibles ayant suivi des femmes enceintes infectées par *Trichomonas* ne sont pas univoques<sup>a</sup>.

- a. Il ressort de trois études, dont une cohorte de 13.816 femmes enceintes, que la présence de *Trichomonas* en période de grossesse est associée à un risque accru de naissance prématurée et de bas poids de naissance. Dans une autre étude menée auprès de 2.929 femmes enceintes, on n'a pas trouvé de rapport entre *Trichomonas* et la naissance prématurée<sup>11</sup>.

Il n'est pas clair non plus si le traitement des infections (a)symptomatiques a un effet sur les résultats de la grossesse<sup>14</sup>. Une étude s'est penchée sur le traitement des femmes asymptomatiques avec du métronidazole per os, en début de grossesse. Cette étude a été interrompue prématurément en raison du plus grand nombre de naissances prématurées dans le groupe traité activement<sup>a</sup>. Dans une deuxième étude, le traitement pendant les derniers mois de la grossesse n'avait aucun effet au niveau des naissances prématurées et du poids à la naissance<sup>b</sup>. Le dépistage et le traitement des femmes enceintes asymptomatiques ne sont donc pas recommandés<sup>1</sup>.

- a. Klebanoff 2001: RCT contrôlée par placebo menée aux Etats-Unis auprès de 617 femmes enceintes atteintes de trichomonase asymptomatique. Deux administrations de 2 g de métronidazole par voie orale à 48 heures d'intervalle, et répétées après 2 semaines, ont été comparées à un placebo (première administration au début de la grossesse: <23 semaines). L'étude a été interrompue prématurément car on n'a pas trouvé d'effet favorable sur la naissance prématurée, un effet nocif serait même probable. Dans le groupe traité activement, les cas de naissance prématurée avant 37 semaines étaient effectivement plus fréquents (RR= 1,78; IC à 95% de 1,19 à 2,66) ; chiffres absolus: 19 contre 10,7%<sup>14,35</sup>. Il n'est pas clair comment ces résultats peuvent être extrapolés vers la pratique occidentale actuelle. Les femmes étudiées étaient asymptomatiques et la dose de métronidazole utilisée était plus élevée que normalement recommandé<sup>36</sup>.
- b. Ross 1983: RCT menée en Afrique du Sud. 376 femmes enceintes présentant une infection à *Trichomonas* symptomatique ou asymptomatique. Comparaison d'un traitement durant les derniers mois de grossesse avec 50 mg de benzoylé métronidazole (équivalant à 3 g de métronidazole) par voie orale, versus pas de traitement. On n'a pas trouvé de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le poids de naissance et la durée de la grossesse. La puissance statistique de l'étude ne suffisait pas pour détecter d'éventuelles différences minimales, mais cliniquement pertinentes<sup>14</sup>.



## 6. Traitement du partenaire

### 6.1. Candidose vaginale

Le traitement à l'itraconazole<sup>a</sup> ou au kétoconazole<sup>b</sup> per os ou à la natamycine<sup>c</sup> (un antimycosique appartenant aux polyènes) par voie locale chez le partenaire sexuel masculin asymptomatique des femmes atteintes d'une candidose vaginale aiguë, n'augmente pas les pourcentages de guérison et ne diminue pas le nombre de récurrences chez la femme. Il n'est donc pas nécessaire de traiter le partenaire, à moins que celui-ci ne présente des symptômes d'une candidose génitale. Le kétoconazole, en raison de son hépatotoxicité, n'est plus utilisé qu'en cas d'infections systémiques graves<sup>31</sup>.

- a. RCT de petite taille incluant 40 femmes non enceintes présentant une candidose vaginale aiguë, et leur partenaire. Toutes les femmes recevaient 100 mg d'itraconazole par jour par voie orale pendant 5 jours. Les partenaires masculins ont été randomisés entre l'itraconazole par voie orale et un placebo. On n'a pas trouvé de différences significatives entre les deux groupes de femmes en ce qui concerne les symptômes persistants après 30 jours<sup>15</sup>.
- b. Trois RCT incluant au total 315 femmes non enceintes présentant une candidose vaginale aiguë. Toutes les femmes ont été traitées au kétoconazole par voie orale pendant 3 à 7 jours; les hommes ont été randomisés entre le kétoconazole pendant 3-7 jours et un placebo. Aucune des études n'a trouvé une différence significative entre les deux groupes de femmes en ce qui concerne la guérison après 1 semaine ou les récurrences après 1-12 mois<sup>19</sup>.
- c. RCT de petite taille incluant 40 femmes non enceintes présentant une candidose vaginale aiguë, et leur partenaire. Toutes les femmes ont été traitées à la natamycine par voie locale pendant 10 jours. Les partenaires masculins ont été randomisés entre la natamycine par voie locale et un placebo. On n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne les résultats cliniques après 1 semaine ou les récurrences après 39 jours<sup>15</sup>.

Il n'y a pas d'études randomisées concernant le traitement du partenaire de femmes atteintes d'une candidose vaginale récurrente.

### 6.2. Vaginose bactérienne

Le traitement du partenaire sexuel n'a pas d'impact sur la guérison de la vaginose bactérienne<sup>a</sup>.

Chez les femmes atteintes d'une vaginose bactérienne récurrente, le traitement du partenaire n'a pas d'impact sur l'apparition des récurrences<sup>b</sup>.

- a. Deux RCT ont étudié l'administration de métronidazole (2 x 2 g par voie orale) ou de tinidazole (dose unique de 2 g par voie orale) au partenaire de la femme bénéficiant du même traitement. Comparé aux femmes dont les partenaires recevaient un placebo, on n'observe pas plus souvent de guérison chez les femmes dont le partenaire avait lui aussi été traité activement<sup>1</sup>.
- b. Revue systématique de 6 RCT (n=?). Le traitement du partenaire sexuel au métronidazole ou à la clindamycine n'avait pas d'impact sur la fréquence des récurrences chez les femmes recevant le même traitement. En raison de l'hétérogénéité, les résultats des études n'ont pas été réunis<sup>13</sup>.

### 6.3. Vaginite à Trichomonas

Le traitement du partenaire est indiqué car il induit une diminution du nombre de récurrences et empêche la dissémination. Seule une prise unique de tinidazole par le partenaire a été étudiée<sup>a</sup>. En raison de son coût moins élevé, certaines directives optent pour le métronidazole en prise unique comme premier choix dans le traitement du partenaire<sup>1</sup>.

- a. RCT incluant 109 partenaires de femmes atteintes de trichomonase. Toutes les femmes ont été traitées avec une dose unique de 2 g de tinidazole. Les partenaires étaient randomisés entre ce même traitement et un placebo. Lors du contrôle après 10 jours, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes de femmes en ce qui concerne la guérison parasitologique; après 2 mois, on a cependant observé significativement moins d'échecs parasitologiques chez les femmes dont le partenaire avait également été traité (RR de non-guérison= 0,21; IC à 95% de 0,06 à 0,71). Chiffres absolus: récurrences 3/59 contre 14/59<sup>11,27</sup>.

## 7. Interventions gynécologiques

### 7.1. Vaginose bactérienne

La question de savoir si les femmes asymptomatiques doivent être traitées avant de subir des interventions gynécologiques telles que le placement d'un dispositif intra-utérin, n'est pas bien étayée<sup>9</sup>.

Chez les femmes subissant un avortement par intervention chirurgicale, on recommande toutefois un traitement de vaginose bactérienne. Le traitement oral par métronidazole pendant 10 jours était associé à une incidence plus faible de maladies inflammatoires pelviennes (MIP), aussi bien dans une population de femmes symptomatiques qu'asymptomatiques. Les traitements vaginaux par clindamycine ou par métronidazole ne se sont pas avérés efficaces<sup>a</sup>.

- a. Revue systématique de 3 RCT contrôlées par placebo; les traitements étudiés sont le métronidazole par voie orale, la clindamycine et le métronidazole par voie vaginale. Dans l'étude avec le métronidazole par voie orale, les cas de maladie inflammatoire pelvienne sont moins fréquents, comparé au placebo (4 vs 12%;  $p < 0,05$ ). Dans les études avec la clindamycine ou le métronidazole par voie locale, les différences entre les groupes traités activement et le placebo ne sont pas statistiquement significatives<sup>9</sup>.

### 7.2. Candida

On n'a pas trouvé d'études concernant le dépistage de Candida ou concernant son éradication précédant des interventions gynécologiques.

### 7.3. Trichomonas

On n'a pas trouvé d'études concernant le dépistage de Trichomonas ou concernant son éradication précédant des interventions gynécologiques.