

RÔLE DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE DANS LA PRÉMATURITÉ ET CONDUITE À TENIR (*)

par E. CLOSSET (**), J. CHANTREL (**), D. SUBTIL (**)

I. - FRÉQUENCE ET CONSÉQUENCE DE LA PRÉMATURITÉ

La prématurité est la principale cause de morbidité et de mortalité périnatales dans les pays développés. En France, elle concerne environ 6 p.100 des naissances (1). La part spontanée de la prématurité est voisine de 50 p.100, mais elle serait de 60 voire 70 p.100 avant 28 semaines d'aménorrhée (SA).

II. - RÔLE DE L'INFECTION DANS LA GENÈSE DE LA PRÉMATURITÉ

Les causes de la prématurité spontanée sont mal connues mais une grande partie apparaît aujourd'hui liée à une origine infectieuse (2), (3). Ce lien concernerait environ 40 p.100 des accouchements prématurés, mais paraît d'autant plus probable que l'accouchement survient plus précocement : une étiologie infectieuse est suspectée dans 60 p.100 voire 80 p.100 des cas avant 30 SA (4), (5) et ce pourcentage tombe à seulement 10-15 p.100 après 34 SA (6). Cette liaison avec l'infection microbienne est d'autant plus préoccupante que les accouchements prématurés survenus dans un contexte infectieux sont liés à un plus mauvais pronostic neurologique et respiratoire à long terme (7), (9).

III. - DÉFINITION DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE ET RISQUES QUI LUI SONT LIÉS

La vaginose bactérienne se définit par le remplacement de la flore vaginale normale (flore de Döderlein faite de lactobacilles) par des germes principalement anaérobies. Elle est parfois symptomatique (leucorrhées malodorantes) mais souvent passe inaperçue par la patiente et le clinicien. La meilleure manière de repérer la présence de ces germes en trop grande quantité est d'effectuer le frottis d'un prélèvement vaginal, puis de décrire l'aspect de l'étalement après coloration de Gram.

L'un des scores les plus utilisés et les plus reproductibles est celui proposé par Nugent et coll (10).

Bien que pour la majorité des patientes, la présence d'une vaginose n'ait pas de conséquence, plusieurs études ont montré une association statistique entre la présence d'une vaginose bactérienne et la survenue de métrorragies du premier trimestre (11), (12), de ruptures prématurées des membranes (11), (13), d'avortements du second trimestre (14), (15) et d'accouchements prématurés spontanés (4), (16). Pour ce qui est de la prématurité, ce lien est d'autant plus fort que la prématurité est sévère et que les anomalies de la flore sont mises en évidence précocement au cours de la grossesse. Alors que les études réalisées après 20 SA situent l'augmentation du risque de prématurité à 1,5 (1,29 - 1,82) chez les femmes porteuses de vaginose bactérienne, ce risque est respectivement estimé à 4,2 (2,1 - 8,4) pour les études réalisées avant 20 SA et même à 7,5 (1,8 - 31,6) pour celles réalisées avant 16 SA (17).

IV. - NATURE DE LA RELATION ENTRE VAGINOSE BACTÉRIENNE ET PRÉMATURITÉ

La relation qui existe entre la présence d'une vaginose bactérienne et la survenue ultérieure d'un avortement tardif ou d'un accouchement prématuré apparaît de plus en plus comme étant de nature causale (3), (18). En effet, les germes retrouvés au niveau du liquide amniotique, du chorion ou du placenta en cas de menace d'accouchement prématuré sont les mêmes que ceux que l'on trouve dans la vaginose bactérienne (3), (16). Les mécanismes qui mènent à la survenue de l'accouchement prématuré sont de

(*) Conférence prononcée dans le cadre des 17^{èmes} rencontres Nancéiennes de gynécologie-obstétrique. Nous remercions le Pr J.L. BOUTROY d'avoir accepté la publication de cet article dans notre revue.

(**) Pôle obstétrique, hôpital Jeanne de Flandre, 59037 Lille cedex.

mieux en mieux connus. Pour ce qui est de la vaginose bactérienne, l'hypothèse selon laquelle celle-ci favoriserait l'ascension de germes vers la *decidua* et les membranes ovulaires, provoquant alors une endométrite subclinique, puis une rupture prématurée des membranes ou une chorio-amnionite, ou encore l'activation de cytokines et de prostaglandines est tout à fait plausible. Il est de plus en plus probable que cette ascension de germes a lieu au début de la grossesse. En effet, lorsque ces germes anaérobies sont retrouvés dans le liquide amniotique au début du 4^{ème} mois par PCR – lors de recherches menées au décours d'amniocentèses réalisées pour caryotype – le taux d'avortements tardifs ou d'accouchements prématurés des femmes enceintes concernées est très important, compris entre 60 et 90 p.100 (19), (20), (21). C'est une hypothèse pour expliquer pourquoi toutes les mesures visant à empêcher ou à retarder de manière significative les accouchements prématurés spontanés ont jusqu'ici en partie échoué, que ces stratégies soient basées sur la prescription de traitements tocolytiques (22) ou antibiotiques (23). Au moment où la menace d'accouchement prématuré et/ou la rupture prématurée des membranes surviennent, les éléments physiopathologiques indiquent qu'il est beaucoup trop tard pour agir sur un mécanisme enclenché de nombreuses semaines auparavant (23), (24), (25).

V. - FRÉQUENCE DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

La fréquence de la vaginose bactérienne est comprise entre 14 et 34 p.100 selon les séries qui sont principalement nord américaines (26), (27), (28). Les études européennes sont rares et ont retrouvé des fréquences bien moindres, comprises entre 4 et 14 p.100 (14), (29), (30), (31). Certains facteurs socioculturels lui seraient liés: le fait d'avoir un niveau socio-économique faible, d'être de race noire ou bien de consommer du tabac (26), (27), (28).

VI. - PRÉVENTION DE LA PRÉMATURITÉ PAR TRAITEMENT DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE EN COURS DE GROSSESSE

Le rôle potentiellement causal de la vaginose bactérienne dans la genèse de la prématurité spontanée a amené à envisager des traitements antibiotiques. Depuis 1991, quinze essais randomisés ont concerné des femmes enceintes dont toutes ou une partie étaient porteuses de vaginose bactérienne, qu'elles présentent des antécédents de prématurité ou non. Ces essais ont principalement utilisé le métronidazole (28), (32-37) ou bien la clindamycine (30), (31), (38-42) mais parfois des antibiotiques ou des associations moins adaptées au traitement des infections anaérobies comme l'amoxicilline (43), ou bien l'association métronidazole-érythromycine (44).

Les inclusions ont concerné des patientes dépistées pour la vaginose entre 8 SA et 28 SA et traitées dans un délai pouvant aller jusqu'à huit semaines. Ces essais ont été rassemblés en méta-analyse à plusieurs reprises pour la Cochrane Database : la dernière mise à jour a eu lieu en 2007 par MacDonald et coll. (45). Si l'on prend en compte l'ensemble des études, quelle que soit la période de grossesse à laquelle le traitement a été effectué, on ne retrouve pas d'effet significatif du traitement de la vaginose bactérienne, que ce soit sur la prématurité (OR=0,91 (0,78-1,06)) ou sur la rupture prématurée des membranes (OR=0,88 (0,61-1,28)). Cependant, si l'on considère les patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, la prescription d'antibiotique au cours de la grossesse est associée à une diminution significative du risque de rupture prématurée des membranes (OR=0,14 (0,05-0,38)) et de faible poids de naissance (OR=0,31 (0,13-0,75)), et à une diminution non significative du risque d'accouchement prématuré avant 32 SA (OR=0,49 (0,05-5,1)) ; par contre elle a peu d'effet sur la prématurité en général (OR=0,83 (0,59-1,17)).

VII. - LIMITES DES ÉTUDES RANDOMISÉES

Mc Donald signale le caractère hétérogène, entre-elles, des études randomisées. Leurs limites sont les suivantes :

- (1) le traitement a été effectué le plus souvent au second trimestre (28), (31-38), (40-44) voire en début de troisième trimestre (39) avec généralement un nombre limité de patientes au premier trimestre de la grossesse. Or l'analyse séparée des cinq études qui ont inclus des patientes avant 20 SA (30), (32), (34), (41), (42) a montré une diminution significative du risque de prématurité (OR=0,63 (0,48-0,84)) ;
- (2) les traitements ont prouvé leur efficacité d'un point de vue microbiologique sur l'éradication de la vaginose bactérienne, mais certains échecs pourraient être expliqués par les récurrences de vaginose qui surviennent dans 20 à 30 p.100 des cas dans un délai de deux à quatre semaines (30), (45), (46) ;
- (3) certains traitements ont été administrés par voie vaginale (7 parmi 15) (30), (36), (38-42) ce qui pourrait limiter leur efficacité. Dans la méta-analyse de Mc Donald il n'y a pas eu de différence en fonction de la voie d'administration, mais aucune étude ne les a comparées directement entre-elles ;
- (4) les patientes porteuses d'une vaginose symptomatique n'ont en général pas été incluses dans ces essais car systématiquement traitées par antibiotiques. Or ces patientes pourraient être encore plus à risque d'accident obstétrical.

Les résultats indiquent que des recherches complémentaires doivent être faites (19), (45), (47) en considérant :

- (1) que les patientes devraient être idéalement dépistées et traitées au premier trimestre de la grossesse ;

(2) que la répétition des cures d'antibiotique pourrait éventuellement limiter le risque d'échec du traitement ;

(3) qu'un traitement antibiotique administré par voie générale (orale) serait susceptible d'avoir une meilleure efficacité. C'est le but d'une étude en cours depuis le printemps 2006 dans la Région Nord Pas-de-Calais (étude PREMEVA).

VIII. - RECOMMANDATIONS ACTUELLES

En France, les recommandations faites par l'Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Évaluation en Santé (ANAES) indiquaient dès 2001 (48) la nécessité d'un dépistage et d'un traitement de la

vaginose bactérienne chez les femmes aux antécédents d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes et la nécessité de travaux complémentaires chez les femmes à bas risque. Les recommandations anglo-saxonnes indiquaient, jusqu'à il y a peu, qu'il n'existait pas suffisamment d'arguments pour rechercher et traiter la vaginose bactérienne durant la grossesse (y compris chez les femmes à haut risque) (47), mais les dernières mises au point sont allées tout d'abord dans le sens d'un dépistage et d'un traitement systématique chez les patientes à haut risque (49) puis de l'apparition d'arguments pour une détection et un traitement précoces de la vaginose bactérienne asymptomatique (45).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Blondel B, Supernant B, Du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête Nationale Périnatale 2003, rapport d'enquête. Unité INSERM 149.
- (2) Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; **166** (5) : 1515-28.
- (3) Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000 ; **342** (20) : 1500-7.
- (4) Cassell GH, Andrews W, Hauth J, Cutter G. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; **168** : 425 (A 464).
- (5) Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; **333** (26) : 1737-42.
- (6) Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992 ; **79** (3) : 351-7.
- (7) Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis : impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; **159** (3) : 579-83.
- (8) Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995 ; **346** (8988) : 1449-54.
- (9) Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy : A meta-analysis. *Jama* 2000 ; **284** (11) : 1417-24.
- (10) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991 ; **29** (2) : 297-301.
- (11) French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections : risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999 ; **93** (5 Pt 1) : 715-24.
- (12) Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999 ; **153** (8) : 834-7.
- (13) McGregor JA, French JI, Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; **169** (2 Pt 2) : 463-6.
- (14) Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 ; **93** (8) : 804-10.
- (15) Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage (see comments). *Bmj* 1994 ; **308** (6924) : 295-8.
- (16) Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986 ; **67** (2) : 229-37.
- (17) Leitich H, Bodner-Alder B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery : A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; **189** : 139-47.
- (18) Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003 ; **30** (4) : 677-700.
- (19) Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB, Jr. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of Ureaplasma urealyticum. *Prenat Diagn* 1992 ; **12** (2) : 111-7.
- (20) Horowitz S, Mazor M, Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum in the midtrimester of pregnancy. *J Reprod Med* 1995 ; **40** (5) : 375-9.
- (21) Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. Ureaplasma/Mycoplasma-infected amniotic fluid : pregnancy outcome in treated and nontreated patients. *J Perinatol* 1999 ; **19** (4) : 275-7.
- (22) King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1) : CD002255.
- (23) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001 ; **357** (9261) : 979-88.
- (24) Subtil D, Denoit V, Le Goueff F, Husson MO, Trivier D, Puech F. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth : a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ; **101** (1) : 41-6.
- (25) Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value of premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; **108** : 146-51.
- (26) Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988 ; **71**(1) : 89-95.
- (27) Pastore LM, Royce RA, Jackson TP, Thorp JM, Jr, Savitz DA, Kreaden US. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999 ; **20** (1) : 52-9.

- (28) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000 ; **342** (8) : 534-40.
- (29) Cristiano L, Rampello S, Noris C, Valota V. Bacterial vaginosis: prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol* 1996 ; **12** (4) : 383-90.
- (30) Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001 ; **97** (5 Pt 1) : 643-8.
- (31) Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; **361** (9362) : 983-8.
- (32) Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; **171** (2) : 345-7 ; discussion 348-9.
- (33) McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; **104** (12) : 1391-7.
- (34) Carey J, Klebanoff M, Hauth J, Hillier S, Thom E, Ernest J, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *New England Journal of Medicine* 2000 ; **342** : 534-40.
- (35) Klebanoff M, Carey C, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic trichomonas vaginalis infection. *New England Journal of Medicine* 2001 ; **345** : 487-93.
- (36) Porter K, Rambo D, Jazayeri A, Jazayeri M, Prien S. Prospective randomized trial of once versus twice a day metronidazole-vaginal in obstetrical population identified with bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 ; **184** (1 Pt 2) : S166.
- (37) Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002 ; **92** (3) : 231-4.
- (38) Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; **173** (5) : 1527-31.
- (39) Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2 p.100 vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 ; **106** (7) : 652-7.
- (40) Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate GD, Tibaldi C, Santo DD, Ghezzi F, Benedetto C, Seta FD, Parazzini F. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ; 2003 ; **110** (2) : 149-52.
- (41) Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003 ; **11** (4) : 181-9
- (42) Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ*. 2004 ; **14** ; **329** (7462) : 371 ; Epub 2004 Aug 4.
- (43) Duff P, Lee ML, Hillier SL, Herd LM, Krohn MA, Eschenbach DA. Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991 ; **77** (3) : 431-5.
- (44) Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995 ; **333** (26) : 1732-6.
- (45) McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; **24** ; (1) : CD000262.
- (46) Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004 ; **104** (5 Pt 1) : 1106-7 ; author reply 1107.
- (47) Screening for bacterial vaginosis in pregnancy: recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001 ; **20** (3 Suppl) : 59-61.
- (48) ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Paris: Agence d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), 2001 : 135 pages.
- (49) Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; **188** (3) : 752-8.