

Microbiote vaginal et vaginose

Dre ANNA SURBONE^a, Dr BASILE PACHE^a et Pr PATRICE MATHEVET^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 1941-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.800.1941

Le microbiote vaginal est composé de bactéries du genre *Lactobacillus*. Ces bactéries empêchent la contamination vaginale par d'autres germes potentiellement agressifs. Les perturbations du microbiote aboutissent à un état pathologique dénommé dysbiose, dont un des aspects pathogènes le plus fréquent est la vaginose bactérienne (VB). La VB se traduit par des leucorrhées nauséabondes induites par la prolifération de bactéries aéro-anaérobies. La VB est source de différents impacts cliniques: majoration du risque infectieux génital, pertes de chance en procréation médicalement assistée, accroissement du risque d'accouchement prématuré... Le traitement de la VB doit prendre en compte la restitution d'un microbiote normal.

Vaginal microbiota and vaginosis

The vaginal microbiota is essentially composed of bacteria of the *Lactobacillus* genus. These bacteria, by their presence, prevent vaginal contamination by other potentially aggressive germs. Disturbances of the microbiota lead to a pathological state called dysbiosis, one of the most frequent pathogenic aspects of which is bacterial vaginosis. This vaginal state results in nauseating leucorrhoea induced by the proliferation of aero-anaerobic bacteria. Bacterial vaginosis is a source of different clinical impacts: increased risk of genital infection with many pathogens, loss of chance in medically assisted procreation, increased risk of premature delivery. The treatment of bacterial vaginosis must take into account the restitution of a normal microbiota.

INTRODUCTION

Avec les développements technologiques des moyens d'analyse, et en particulier les études par PCR, il est possible d'affiner l'évaluation de la présence microbienne dans différents territoires de l'organisme, notamment au niveau du vagin. Ainsi, les données actuelles permettent de préciser la présence de différents germes, bactériens et autres, au niveau du vagin, cet environnement constituant le microbiote vaginal (ensemble des micro-organismes se trouvant dans le vagin).¹

Le microbiote vaginal humain correspond à plus d'un milliard d'individus par millilitre de sécrétion vaginale. Le tractus urogénital abrite 9% du microbiote humain. Ce microbiote est dynamique au cours du temps et très variable selon les origines géographiques des femmes.²

Il est connu depuis de très nombreuses années que ce microbiote est constitué en grande majorité par des bactéries appartenant au genre *Lactobacillus* (qui est dominant chez 70% des femmes). Le microbiote vaginal est normalement très stable, avec une faible diversité microbienne chez une femme

en bonne santé et la dominance d'une espèce de lactobacille. Le microbiote vaginal humain est très important puisqu'il permet de limiter les infections en créant une compétition avec des germes potentiellement pathogènes. Ainsi, il assure plusieurs rôles de protection de l'hôte vis-à-vis des pathogènes bactériens, fongiques ou viraux, par l'intermédiaire de différents mécanismes.³

Son altération peut être source de différentes pathologies: infection bactérienne ou mycotique mais aussi la vaginose qui est une situation clinique à la limite du normal et du pathologique. L'ensemble des perturbations du microbiote vaginal est appelé la dysbiose.

MICROBIOTE VAGINAL

Constituants du microbiote vaginal

Les techniques de culture traditionnelles ne sont pas assez performantes pour évaluer finement les constituants du microbiote vaginal. Actuellement, grâce aux techniques de biologie moléculaire par PCR multiplexe, on peut déterminer de manière très précise les différents germes présents au niveau vaginal.¹

Ainsi, plus de 500 espèces bactériennes ont été identifiées au niveau vaginal. Les principales espèces sont du genre *Lactobacillus* (*Lactobacillus* (*L.*) *jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus* et *L. iners*).⁴ L'ensemble des lactobacilles est dénommé comme étant la flore de Döderlein. Ce terme est à ne pas confondre avec le bacille de Döderlein, qui correspond à la seule espèce *Lactobacillus vaginalis*.³ D'autres lactobacilles moins fréquents sont *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, etc.

Il existe aussi d'autres bactéries fréquemment retrouvées au niveau vaginal. Il s'agit principalement de bactéries des genres *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Gardnerella* et *Sneathia*.^{2,5}

Devant ce monde bactérien vaginal complexe et multiple, il apparaissait impératif de simplifier l'approche du microbiote vaginal. Ainsi, Ravel et coll., en 2011,² ont regroupé le microbiote vaginal en 5 classes, selon les lactobacilles dominants:

- classe 1: microbiote dominé par *Lactobacillus crispatus*, correspondant à une flore normale
- classe 2: microbiote dominé par *Lactobacillus gasseri*, correspondant à une flore normale
- classe 3: microbiote dominé par *Lactobacillus iners*, témoignant d'un début de dysbiose vaginale
- classe 4: microbiote sans lactobacilles mais avec présence de *Gardnerella vaginalis*, témoignant d'une vaginose bactérienne (VB)
- classe 5: microbiote dominé par *Lactobacillus jensenii*, correspondant à une variante de flore normale.

^aService de gynécologie-obstétrique, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
anna.surbone@chuv.ch | basile.pache@chuv.ch | patrice.mathevet@chuv.ch

Les classes 1 et 2 sont les plus fréquentes chez les femmes saines. Elles sont présentes chez respectivement 48 et 23,5% des femmes.⁶ Il est à noter qu'une part non négligeable des femmes (5-10%) présentent des microbiotes dominés par un autre genre de bactéries anaérobies Gram positive, *Bifidobacterium*. Ce genre bactérien présente aussi la capacité de produire de l'acide lactique et de l' H_2O_2 , comme les lactobacilles, et pourrait donc facilement les remplacer dans un microbiote vaginal dit «sain».⁷

Alors que, chez l'humain, 70% des bactéries présentes dans le microbiote vaginal sont des lactobacilles, aucune autre espèce de primates n'a présenté plus de 5% de lactobacilles. Ceci pourrait s'expliquer par l'apport majeur d'amidon dans notre alimentation, qui permet de développer un milieu adéquat à l'implantation des lactobacilles dans la filière vaginale.⁵

Des levures sont aussi présentes dans l'écosystème vaginal. Cette communauté fongique (dénommée mycobiote vaginal) semble jouer un rôle important dans la santé vaginale. Des espèces du genre *Candida* seraient ainsi présentes chez plus de 60% des femmes asymptomatiques avec une bonne santé vaginale mais, dans l'immense majorité des cas, n'entraîneraient aucun symptôme.

Des kits de détection bactérienne ont été développés pour cibler plusieurs espèces microbiennes dont la présence est corrélée (positivement ou négativement) au microbiote vaginal normal ou à la vaginose. Par comparaison des ratios, ces kits peuvent séparer les flores normales des vaginoses.

Évolution du microbiote en fonction de l'âge

Le microbiote vaginal est fortement impacté par les hormones sexuelles féminines, et en particulier les œstrogènes. Il y a donc de grandes différences entre la période pré-pubertaire et post-ménopausique d'une part, et la période reproductive d'autre part.

À la naissance, il y a un lien direct entre la composition du microbiote digestif et la voie de naissance:⁸

- Les enfants nés par voie basse ont un microbiote comparable à celui des microbiotes vaginal et digestif maternels.
- Alors que ceux nés par césarienne ont un microbiote colonisé par des bactéries opportunistes.

La période néonatale est marquée par un début de colonisation de l'épithélium vaginal par des bactéries lactiques, du fait de l'imprégnation hormonale résiduelle venant de la mère.

Au cours de l'enfance, le microbiote vaginal est constitué de bactéries des microbiotes cutanés et digestifs: *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, etc.

Le microbiote vaginal est dynamique et présente de grandes variations physiologiques et transitoires chez une même femme (par exemple, pendant les règles). Ainsi, les variations du taux d'œstrogènes au cours du cycle sont responsables, via la modulation du taux de glycogène, d'une diminution du pH au cours de la phase folliculaire, puis d'une réaugmentation au cours de la phase lutéale. Au cours des menstruations, le pH peut remonter au-delà de 6, et par conséquent certaines

bactéries aérobies peuvent proliférer dans la cavité vaginale dans ces circonstances.⁵

Des microbiotes non dominés par des lactobacilles s'observent dans des populations a priori «vaginalement saines» comme les femmes ménopausées.

Fonctions du microbiote vaginal

La flore normale se fixe à la muqueuse vaginale, formant une barrière (biofilm) qui protège contre l'agression de micro-organismes responsables d'infections diverses. Les lactobacilles libèrent de l'acide lactique, qui est source d'une diminution du pH vaginal. Ainsi, l'acidité produite par cette flore permet un pH vaginal idéal voisin de 4 lorsque les conditions sont saines. En revanche, des altérations de ce pH idéal sont associées à des dysbioses. Ainsi, le pH est:

- > à 4,5 en cas de VB, vaginites à trichomonas et vaginites à aérobies
- ≤ à 4 en cas de vaginite candidosique.

Les lactobacilles produisent surtout du D-lactate, qui a justement un rôle dans la modulation immunitaire au niveau vaginal.⁹

Par ailleurs, les lactobacilles libèrent de nombreuses bactéricines qui sont des peptides antimicrobiens utilisés par de nombreuses bactéries pour lutter contre des espèces concurrentes. De plus, *L. acidophilus* et *L. fermentum* produisent des biosurfactants de type surfactine, qui auraient un effet inhibiteur sur l'adhésion initiale de *E. faecalis*, *E. coli*, *C. albicans*, etc.

Les lactobacilles assurent également la production de peroxyde d'oxygène (H_2O_2), qui est néfaste pour le développement bactérien, en particulier des germes anaérobies.¹⁰

Pathologie du microbiote vaginal: dysbiose

La dysbiose est un déséquilibre de la flore vaginale pouvant être responsable de pathologies. Ceci est un enjeu de santé publique puisque cette situation est un motif très commun de consultations gynécologiques.¹¹ Essentiellement, 2 grandes dysbioses peuvent se retrouver au niveau vaginal: candidose et VB.

La prévention de la candidose peut être obtenue par:

- Les lactobacilles, qui sont en compétition avec les levures pour l'occupation de leur niche écologique, à savoir la surface des cellules de l'épithélium vaginal.
- Les métabolites des lactobacilles (H^+ , bactéricines, H_2O_2 , etc.) qui inhibent la formation d'hyphes (forme filamenteuse pathogène) de *Candida*.

VAGINOSE BACTÉRIENNE

Définition

Il est peu aisé de donner une définition exacte de la VB. Sur le plan clinique, elle se traduit par des pertes vaginales malodorantes (à odeur de poisson) associées éventuellement à un prurit vaginal.¹² S'agit-il d'une maladie, d'une infection, d'une dysbiose vaginale, d'un état transitoire, etc.?

Classiquement, les critères cliniques décrits par Amsel en 1983 sont utilisés. La VB est probable en présence de 3 des 4 critères suivants:

- leucorrhées grisâtres adhérentes à la paroi vaginale
- mauvaise odeur vaginale (spontanée ou après test à la potasse)
- pH vaginal > 4,5
- présence de «clue cells» (cellules cloutées, c'est-à-dire des cellules épithéliales vaginales couvertes de bactéries) à l'examen direct (**figure 1**).

En 1990, le score de Nugent¹³ (**tableau 1**) est venu compléter l'arsenal diagnostique avec définition de 3 groupes. Ce score se base sur la caractérisation de 3 groupes de microbiote, identifiés par la présence des différents morphotypes bactériens observés à fort grossissement lors d'une coloration de Gram de la flore vaginale (morphotype *Lactobacilles*, morphotype *Gardnerella* et anaérobies, morphotype *Mobiluncus*):

- score de 0 à 3: microbiote normal
- score de 4 à 6: flore intermédiaire
- score de 7 à 10: VB.

Cependant, une des limitations principales du score de Nugent est son incapacité à différencier le type de lactobacilles, puisqu'on sait que certains d'entre eux (*L. iners*) sont fréquemment retrouvés en abondance au cours de la VB.

Prévalence de la VB

La prévalence de la VB est non négligeable. Ainsi, 20 à 30% des femmes présentant des leucorrhées en ont une. De plus, cette prévalence est soumise à des variations géographiques (les prévalences les plus élevées s'observent en Afrique du Sud et de l'Est) et ethniques (prévalence plus élevée chez les Afro-américaines (51%)).¹¹

La VB est présente chez 7% des femmes enceintes (avec une prévalence x 2 si la parturiente est symptomatique).

FIG 1	Aspect de «clue cell» (cellule épithéliale vaginale couverte de bactéries; entourée d'un trait gras) au frottis vaginal à l'examen direct
--------------	--

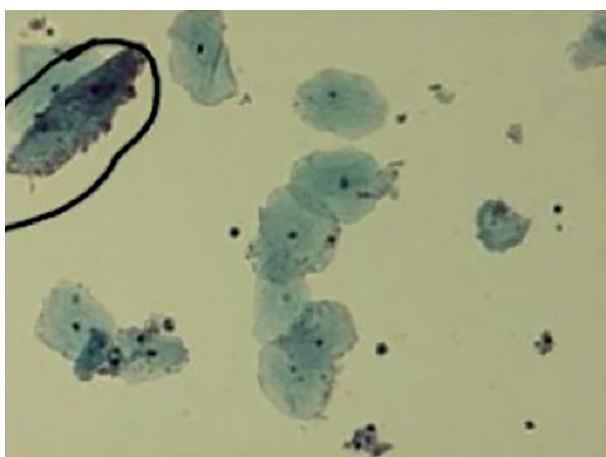


TABLEAU 1 Score de Nugent

0: absence; +: < 1 bactérie; ++: < 5 bactéries; +++: < 30 bactéries; ++++: < 30 bactéries/champ microscopique.

Score	Lactobacilles	Bacilles Gram positif ou négatif correspondant respectivement à <i>Gardnerella</i> et <i>Bacteroides</i>	Bacilles Gram positif incurvés correspondant à <i>Mobiluncus</i>
0	++++	0	0
1	+++	+	+ OU ++
2	++	++	+++ OU ++++
3	+	+++	-
4	+	++++	-

(Adapté de réf. 13)

Bactériologie de la VB

La VB se traduit par la présence anormalement élevée de certaines bactéries aéro-anaérobies commensales comme *Gardnerella vaginalis*, ou anaérobies comme *Bacteroides* ou *Prevotella* spp. ou *Mobiluncus*, et cela à des concentrations jusqu'à 1000 fois supérieures à la normale.

Les 2 principales bactéries causales sont *G. vaginalis* et *Atopobium vaginae*. Il existe une synergie entre ces 2 bactéries pour la création du biofilm caractéristique de la VB avec formation de «clue cells» caractéristiques de cette pathologie.

Facteurs de risque de la VB

Les facteurs de risque d'apparition d'une VB sont assez bien connus:^{12,14}

- Un nouveau partenaire sexuel ou de multiples partenaires favorisent la VB. Bien que, probablement, plusieurs facteurs interviennent (tels que la contamination par différents germes bactériens), il est estimé que l'alcalinité du sperme est un facteur de déséquilibre du microbiote vaginal. Aussi, l'utilisation régulière de préservatifs diminue le risque de VB.
- L'hypo-œstrogénie, qui limite la charge glyco-génique des cellules vaginales et donc l'apport nutritionnel indispensable à la croissance des lactobacilles. La ménopause est une période favorable à la dysbiose vaginale et donc à la VB.
- Le faible niveau économique. Les mécanismes en cause ne sont pas clairs: serait-ce en relation avec des facteurs nutritionnels?
- La douche vaginale, qui perturbe la flore vaginale normale, est source de VB.
- Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de VB.
- Les antibiothérapies sont un facteur de déséquilibre reconnu du microbiote vaginal. Ainsi, l'azithromycine favoriserait la persistance d'un microbiote vaginal dominé par *L. iners* et donc augmenterait le risque de réinfection.¹⁵
- Le stress environnemental est un facteur indépendant favorisant la VB pendant et en dehors de la grossesse.
- Les dispositifs intra-utérins (DIU) seraient associés à un risque accru de VB. Il semblerait que le risque soit plus important pour les DIU inertes et transitoire pour les DIU hormonaux.
- Toutefois, il existe un effet neutre, voire protecteur, des

contraceptions œstroprogestatives orales ou locales (anneau vaginal) vis-à-vis de la VB.

Modifications immunitaires lors de VB

La VB est associée à un surrisque d'acquisition du VIH de 60%,¹⁶ d'infection par HSV2 (Herpès virus type 2) (+21%), mais aussi d'infection par *Mycoplasma genitalium*, *N. gonorrhoeae*, Chlamydia et donc des infections sexuellement transmissibles.¹⁴

De plus, la VB facilite l'acquisition du virus du papillome humain (VPH) en jouant un rôle dans les phénomènes de clairance/persistance des VPH à haut risque et dans la majoration de la sévérité des lésions cervicales précancéreuses.^{17,18}

La présence d'une VB est également associée à un surrisque d'infection urinaire.

VB et fertilité

La dysbiose vaginale est un facteur reconnu d'infertilité en raison de son association aux inflammations pelviennes, soit isolément, soit en association avec des bactéries exogènes (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, etc.). Elle est donc particulièrement liée aux infertilités sur facteur tubaire, même si la VB a également été associée aux infertilités d'origine inexplicée.

Le microbiote vaginal ne semble pas être seul en cause. En effet, l'existence d'un microbiote endométrial a été évoquée dans plusieurs études et pourrait avoir un impact sur l'implantation blastocyttaire.

La dysbiose vaginale a une influence négative sur les résultats des fécondations in vitro (FIV). Un microbiote « défavorable » est ainsi un facteur prédictif robuste (94%) d'une faible chance de grossesse après transfert embryonnaire. De plus, une méta-analyse portant sur 2980 femmes en protocole de FIV¹⁹ a montré une corrélation significative entre VB et avortement spontané précoce (RR (risque relatif): 1,68; IC (intervalle de confiance) 95%: 1,24-2,27).

L'étude du microbiote vaginal chez les femmes candidates à une FIV semble donc utile afin de détecter et de corriger une éventuelle dysbiose souvent asymptomatique avant le transfert embryonnaire.

VB et prématurité

L'impact de la VB sur la prématurité est probable.²⁰ Plusieurs cofacteurs aggravent ce risque, comme le tabac ou le faible niveau économique. Cependant, le traitement antibiotique de la VB ne diminue pas (ou très peu) le risque de prématurité, sauf en cas de VB symptomatique où le traitement est indiqué (avec un impact incertain sur la prévention d'une prématurité).

Il est à noter que les critères d'Amsel et le score de Nugent ont une moindre sensibilité pour le diagnostic de la VB pendant la grossesse, d'où l'intérêt dans cette situation de l'utilisation de tests de biologie moléculaire.

Les recommandations actuelles sont les suivantes:²¹

- Le dépistage systématique et le traitement de la VB chez les femmes enceintes asymptomatiques à bas risque (sans antécédents de prématurité ou d'avortement spontané) ne sont pas recommandés.
- Le dépistage systématique et le traitement de la VB des patientes enceintes avec antécédents de prématurité d'origine infectieuse peuvent être justifiés.

Traitement de la VB

Des recommandations européennes ont été publiées en 2018.²² Elles proposent:

- métronidazole per os (500 mg 2 fois/jour pendant 5 j) = traitement de première intention
- chlorure de déqualinium (1 cp vaginal à 10 mg les soirs pendant 6 j) = solution alternative qui peut être prescrite chez la femme enceinte.

L'antibiothérapie classique (métronidazole) donne des résultats positifs à court terme (70-80% de guérison immédiate), mais n'empêche pas les récurrences. Ainsi, on observe 33% de récurrences à 3 mois et 66% à 1 an.²³ Avec le métronidazole, il n'est pas inutile de rappeler, lors de la prescription, les conseils habituels, notamment l'effet antabuse des azolés. Le traitement du/des partenaires n'est pas recommandé mais l'abstention des rapports sexuels durant le traitement est conseillée.

Les récurrences peuvent s'expliquer par la non-prise en compte de la dysbiose vaginale.

Pour éviter la dysbiose, il est conseillé d'éviter les douches vaginales à répétition, d'utiliser un savon au pH neutre pour la toilette, de respecter les conditions d'utilisation des spermicides ou de les éviter (le nonoxynol-9 est toxique pour les lactobacilles).

Il faut aussi prendre en compte les facteurs qui peuvent perturber la flore vaginale, comme l'antibiothérapie, l'imprégnation hormonale (phase du cycle menstruel, grossesse, ménopause) et l'activité sexuelle qui peuvent perturber l'équilibre du microbiote vaginal.

Probiotiques et équilibre du microbiote

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants agissant favorablement sur la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, pour maintenir ou restaurer le microbiote vaginal.

Le recours aux probiotiques est intéressant car les traitements classiques (comme les antibiotiques) contribuent à appauvrir le microbiote en éradiquant les micro-organismes non pathogènes et créant un déséquilibre de la flore.

Ainsi, les taux élevés de rechute après antibiothérapie imposent des thérapeutiques complémentaires, où les probiotiques ont aussi l'avantage de présenter peu d'effets indésirables.

Les probiotiques vaginaux développés contiennent des lactobacilles. Le choix des bonnes souches de lactobacilles est capital: dans ce cadre, la souche apparaissant comme la plus

adaptée est le *Lactobacillus gasseri* (1 à 2 semaines par mois pendant 3 à 6 mois).

Les levures peuvent également présenter un intérêt du fait de leur résistance aux antibiotiques et, ainsi, être utilisées chez des patientes sous antibiothérapie. *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) administrée par voie orale est une des levures probiotiques les plus largement étudiées. L'action probiotique de *S. boulardii* au niveau de l'épithélium intestinal pourrait aussi intervenir au niveau de l'épithélium vaginal.

Prébiotiques et équilibre du microbiote

Les sucres (oligosaccharides ou polysaccharides) sont le substrat énergétique des bactéries. Ils sont spécifiques des espèces bactériennes, aussi leur efficacité sera dépendante de l'affinité des souches de lactobacilles pour ce prébiotique.

Les prébiotiques sont utilisés en association avec des probiotiques (on parle alors de symbiotiques) pour la prévention des récurrences de la VB.

Ainsi, les ovules vaginaux Polybactum (polycarbohydre muco-adhésif) + «lauryl glucoside», par leurs propriétés muco-adhésives, s'opposent à la reconstitution du biofilm produit par *G. vaginalis*. Ils ont une action bactériostatique spécifique et sélective inhibant la croissance de *G. vaginalis* et un effet acidifiant du pH vaginal favorisant la croissance de la flore lactobacillaire.

CONCLUSION

Le microbiote vaginal est un milieu très complexe dont on commence à comprendre certains aspects de la physiologie. Cependant, son équilibre est soumis à de nombreux mécanismes qui ne sont que partiellement élucidés. Grâce à l'amélioration des techniques d'analyse bactériologique, des progrès importants sont attendus dans la compréhension de ce microbiote dans les prochaines années.

Le déséquilibre de ce microbiote, dénommé dysbiose, est source de candidose mais aussi de vaginose. La vaginose est un état pathologique à l'origine d'inconfort mais aussi de surrisques pour de nombreuses situations pathologiques gynéco-obstétricales. Aussi, son traitement est important. Cependant, les traitements classiques, s'ils sont assez efficaces à court terme, méconnaissent le déséquilibre de la flore vaginale qui va être source de fréquentes récurrences. L'évolution actuelle des thérapeutiques a pour but d'essayer de restituer une flore vaginale normale en agissant favorablement sur le microbiote vaginal. L'étape ultime de cette démarche est la réalisation, à l'instar de la transplantation fécale, d'une transplantation de microbiote vaginal²⁴. Bien évidemment, cette technique soulève des problèmes éthiques, de choix des donneuses et des méthodes de prélèvement mais elle offre une piste thérapeutique intéressante.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le microbiote vaginal humain correspond à plus d'un milliard d'individus par millilitre de sécrétion vaginale
- Les principales espèces bactériennes du microbiote vaginal sont du genre *Lactobacillus*
- La dysbiose est un déséquilibre du microbiote vaginal pouvant être responsable de pathologies
- La vaginose est une dysbiose qui se traduit par des leucorrhées nauséabondes induites par la prolifération de bactéries aéro-anaérobies
- La vaginose bactérienne est source de différents impacts cliniques: majoration du risque infectieux génital, pertes de chance en procréation médicalement assistée, accroissement du risque d'accouchement prématuré

1 *Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. *Clin Lab Med*. 2014 Dec;34(4):747-61.
 2 Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:S4680-7.
 3 Lepargneur JP, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. *J Gyn Obstet Biol Reprod*. 2002 Sept;31(5):485-94.
 4 Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):1950-6.
 5 *Dumont Y, Jean-Pierre H, Godreuil S. Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact. *Rev Francoph des Lab*. 2020 Déc;2020(527):55-63.
 6 Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct

grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol*. 2005 Oct 14;5:61.
 7 Freitas AC, Hill JE. Quantification, isolation and characterization of *Bifidobacterium* from the vaginal microbiomes of reproductive aged women. *Anaerobe*. 2017 Oct;47:145-56.
 8 Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, et al. «Vaginal seeding» of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016 Feb 23;352:i227.
 9 Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio*. 2013 Aug 6;4(4):e00460-13.
 10 Wang KD, Xu DJ, Wang BY, et al. Inhibitory Effect of Vaginal *Lactobacillus* Supernatants on Cervical Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018 Jun;10(2):236-42.

11 Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2019 May;46(5):304-11.
 12 Hay PE, Taylor-Robinson D, Lamont RF. Diagnosis of bacterial vaginosis in a gynaecology clinic. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Jan;99(1):63-6.
 13 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 Feb;29(2):297-301.
 14 **Paavonen J, Brunham RC. Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2246-54.
 15 *Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, et al. The burden of bacterial vaginosis: Women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013 Sep 11;8(9):e74378.
 16 Hashemi FB, Ghassemi M, Roebuck KA, Spear GT. Activation of human immuno-

deficiency virus type 1 expression by *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Dis*. 1999 Apr;179(4):924-30.
 17 Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;36(11):2215-9.
 18 De Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn Cytopathol*. 2016 Feb;44(2):80-6.
 19 Haahr T, Zacho J, Bräuner M, et al. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):200-7.
 20 Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a

risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jul;189(1):139-47.
21 Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes). J Gynecol

Obstet Biol Reprod . 2016 Dec;45(10):1446-56.
22 Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal

discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258-72.
23 Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006 Jun 1;193(11):1478-86.

24 Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat Med. 2016 Mar;22(3):250-3.

* à lire

** à lire absolument