

Le *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) prévient-il la récurrence d'une vaginose bactérienne ?

Référence

Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2020;382:1906-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254

Analyse de

Maxime Mouillet, médecin, généraliste, Université de Liège

Question clinique

Quelle est l'efficacité du *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) versus placebo pour prévenir la récurrence de la vaginose bactérienne à 3 mois chez des femmes en âge de procréer ?

Contexte

La vaginose bactérienne est la cause la plus fréquente des pertes vaginales (1). Bien qu'un traitement par métronidazole (local ou systémique) soit efficace (2,3), jusqu'à 30% des femmes ont une récurrence à 3 mois et jusqu'à 58% à 1 an (4). Bien qu'un traitement par métronidazole 2 fois par semaine puisse prévenir les récurrences pendant la durée du traitement et soit actuellement le traitement recommandé dans ce genre de cas (1), des alternatives sont en cours d'exploration.

Différentes études ont mis en avant un intérêt possible des probiotiques dans la prévention de la récurrence de la vaginose bactérienne. Ils pourraient restaurer la flore vaginale (5) voire prévenir la récurrence (6,7). De petites études présentant d'importantes limites méthodologiques dont le schéma thérapeutique consistait en 5 jours de métronidazole suivis de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) avaient montré des résultats encourageants, mais une étude correcte méthodologiquement manquait.

Résumé

Population étudiée

- recrutement : une première consultation de dépistage a été proposée à 522 femmes préménopausées âgées de 18 à 45 ans afin d'être examinées pour l'admissibilité ; leurs antécédents médicaux ont été relevés et un examen physique leur a été proposé afin de diagnostiquer une vaginose bactérienne ; si cette dernière était présente un prélèvement a été pratiqué et un traitement par métronidazole en gel vaginal pour une durée de 5 jours est débuté ; d'autres examens complémentaires ont été pratiqués (prise de sang, analyse d'urine, prélèvement pour infection sexuellement transmissible (IST) pour se conformer aux critères d'admissibilité
- critères d'inclusion : les femmes présentant une vaginose bactérienne symptomatique ou asymptomatique (critères d'Amsel ≥ 3 et score de Nugent ≥ 4) non traitée, par ailleurs en bonne santé
- critères d'exclusion : les femmes qui ont eu une autre maladie diagnostiquée (IST, infection urinaire) lors de l'examen de recrutement, présentant une grossesse, ayant eu un traitement récent par antibiotique ou antifongique, ayant un dispositif intra-utérin ou un antécédent de chirurgie pelvienne et enfin les patientes n'ayant pas terminé leur traitement par métronidazole
- 228 femmes ont été incluses et randomisées dans un rapport 2:1 ; l'âge moyen était de 31 ans, la moitié des participantes rapportait un antécédent d'au moins 5 épisodes de vaginose bactérienne.

Protocole d'étude

Etude clinique en double aveugle, randomisée par blocs avec ratio 2:1, contrôlée versus placebo, multicentrique :

- groupe intervention : à l'aide d'applicateurs vaginaux, 4 doses (2×10^9 CFU) journalières de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) sont administrées pendant une semaine puis 2 doses par semaine pendant 10 semaines ; la première application se faisait en cabinet avec les conseils du médecin
- groupe placebo : même schéma mais avec le placebo (même composition mais ingrédients inactifs que Lactin-V)
- suivi : l'administration du traitement, les menstruations, l'activité sexuelle, les symptômes ou les effets indésirables ont dû être renseignés via un document à compléter ; d'abord quotidiennement pendant les 12 premières semaines et ensuite de façon hebdomadaire ; un suivi clinique était également prévu à 4, 8, 12 et 24 semaines après l'inclusion avec application des critères d'Amsel et calcul du score de Nugent ainsi qu'une PCR afin de détecter la présence de *L. crispatus* ; l'observance du traitement a été monitorée via coloration au bleu de trypan des applicateurs vaginaux usagés rendus à la visite de suivi.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire :
 - concernant l'efficacité : % de participantes avec récurrence de vaginose (**critères d'Amsel** ≥ 3 et **score de Nugent** ≥ 4) à n'importe quelle visite de suivi jusqu' à 12 semaines incluses
 - concernant la sécurité : % de participantes ayant eu au moins un effet indésirable relatif au Lactin-V ou au placebo à 24 semaines
- critères de jugement secondaires :
 - % de participantes avec récurrence de vaginose à n'importe quelle visite de suivi jusqu' à 24 semaines incluses
 - % global de participantes avec *L. crispatus* détectable à 12 et 24 semaines dans le groupe Lactin-V et pourcentage stratifié selon l'apparition de menstruation, l'activité sexuelle et l'adhérence au traitement
 - % de participantes adhérentes au traitement dans les deux groupes (évalué à l'aide de questionnaires), reflet de l'acceptabilité du Lactin-V
- analyse en intention de traiter, utilisation du test de χ^2 de Pearson pour l'hypothèse nulle suivante : égalité des pourcentages cumulés de participantes ayant eu une récurrence de vaginose bactérienne aux semaines 12 et 24 dans les deux groupes.

Résultats

- 152 patientes ont été incluses dans le groupe intervention versus 76 dans le groupe placebo ; 151 patientes ont reçu au moins une dose de Lactin-V

	Lactin-V N=152	placebo N=76	risque relatif (avec IC à 95%)	valeur p
<i>À 12 semaines :</i>				
Récurrence	46 (30%)	34 (45%)	0,66 (0,44 à 0,87)	0,01
Pas de récurrence	87 (57%)	30 (39%)		
Inconnu	19 (12%)	12 (16%)		
<i>À 24 semaines :</i>				
Récurrence	59 (39%)	41 (54%)	0,73 (0,54 à 0,92)	
Pas de récurrence	63 (41%)	21 (28%)		
Inconnu	30 (20%)	14 (18%)		

- à 12 semaines, le pourcentage de récurrence est statistiquement plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle

- à 24 semaines, le pourcentage de récurrence est également statistiquement plus faible dans le groupe intervention ; la présence de *L. crispatus* est détectée chez 79% des participantes du groupe intervention à 12 semaines et chez 48% à 24 semaines ; aucune association avec l'apparition de menstruation, l'activité sexuelle et l'adhérence au traitement n'a pu être mise en évidence
- 81% (selon l'auto-évaluation) et 77% (selon la méthode de la coloration) des participantes ont adhéré au traitement dans le groupe intervention, 79% et 74% respectivement dans le groupe témoin
- à la semaine 24, au moins un effet indésirable relatif au traitement est apparu chez 87% des participantes du groupe intervention et chez 79% des participantes du groupe témoin ; il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes (RR de 1,11 avec IC à 95% de 0,98 à 1,33 ; $p = 0,12$) ; les effets indésirables locaux les plus fréquemment cités sont des pertes vaginales anormales, une odeur vaginale anormale, une irritation génitale externe et des démangeaisons génitales, et les événements indésirables systémiques les plus courants étaient des douleurs ou crampes abdominales, des maux de tête et des mictions.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'utilisation de Lactin-V après un traitement par métronidazole vaginal diminue significativement le risque de récurrence de la vaginose bactérienne versus placebo à 12 semaines et que le bénéfice semble persister à 24 semaines.

Ils considèrent également que l'étude confirme la sécurité générale de la formulation actuelle et de la stratégie de dosage.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par le NIH (National Institutes of Health) sous le N° NCT02766023.

Conflits d'intérêts des auteurs

Plusieurs auteurs ont été subventionnés par le NIH (Division of Microbiology and Infections Diseases) L'auteur principal déclare percevoir des honoraires personnels de Lupin Pharmaceuticals et de Miyarisan Ltd. L'un des auteurs est un employé d'Osel, Inc (fabricant du Lactin-V), en possède des options sur action et possède un brevet (prévu, en instance ou délivrés) relatif à l'étude (App. No. 62/529,756).

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont utilisé la présence de ≥ 3 critères d'Amsel qui permet bien de poser un diagnostic clinique de vaginose bactérienne. En revanche, le critère bactériologie pour diagnostiquer une vaginose bactérienne (score de Nugent ≥ 4) semble discutable sachant qu'un score compris entre 4 et 6 est considéré comme indéterminé. Classiquement, un score ≥ 7 (/10) est considéré comme caractéristique d'une vaginose bactérienne et un score ≤ 3 comme normal (8). Bien que le traitement initial de métronidazole en gel vaginal pour une durée de 5 jours soit bien recommandé par le CDC, les guides de bonnes pratiques belges le recommandent pour une durée de 7 jours. Cela pourrait avoir un impact sur le taux de récurrence (1-3).

La méthodologie de l'étude est parfois incomplètement présentée et renvoie aux annexes sur le site du NEMJ. La randomisation par bloc est correctement décrite, la préservation du secret d'attribution semble avoir été garantie. Aucune différence dans la prise en charge, hors randomisation, n'est décrite. À noter que la répartition inégale entre les deux groupes de l'étude peut amener à des résultats plus favorables qu'une randomisation équilibrée comme discuté précédemment dans Minerva (9). Les données démographiques n'ont pas révélé de variance inadéquate. Aucune différence significative n'est constatée entre les 2 groupes. Les résultats sont clairement présentés. La diminution en valeur absolue du risque et un NNT auraient pu être présentés mais ce n'est pas le cas. À noter qu'une proportion de

patients non négligeable n'a pas terminé l'étude (20,6% soit n=47 ; 19,7% dans le groupe Lactin-V et 22,3% dans le groupe placebo).

Interprétation des résultats

Les résultats vont dans le sens des publications antérieures et confirment l'intérêt potentiel des probiotiques dans la prévention de la récurrence d'une vaginose bactérienne (6,7). En revanche la proportion de participantes ayant arrêté l'étude (20,6%), l'adhérence relative au traitement (75,5%) et le pourcentage d'apparition d'effets indésirables (83% des participantes) posent question. Les démangeaisons génitales modérées sont l'effet indésirable le plus fréquent (32% contre 23%) ensuite vient l'écoulement vaginal anormal modéré (26% contre 35%) et la douleur ou sensation de brûlure à la miction (21% contre 12%). Il faut noter que 2 femmes du groupe intervention ont eu une fausse couche spontanée considérée comme non liée au traitement. Au-delà de la réduction statistique des récurrences de vaginose bactérienne, l'amélioration en terme de qualité de vie n'a pas été évaluée, ceci est regrettable face à un traitement présentant un NNH de 1,2 (calculé par nous-même).

La population de l'étude semble représentative sachant que cette pathologie est commune chez les femmes en âge de procréer. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi le critère de jugement primaire se situe à 12 semaines au lieu de 24. Une limite importante de l'étude est l'absence de traitement actuellement recommandé tel que l'utilisation de métronidazole 2x/sem (1-3) versus l'intervention proposée pour prévenir la récurrence de vaginose bactérienne. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi ils ont comparé leur intervention à un placebo.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Selon Ebpracticenet, le métronidazole est conseillé comme traitement de référence pour la vaginose bactérienne à raison de 2 x 500 mg par jour pendant sept jours (1). Les alternatives sont un traitement topique par une crème à base de clindamycine (1 applicateur de 5 g par jour) ou du métronidazole (1 ovule de 500 mg par jour), chacun pendant sept jours (GRADE 1A). Pour les femmes atteintes de vaginose bactérienne récidivante, un traitement prophylactique à base d'ovules de métronidazole peut être envisagé, à raison de 2x par semaine pendant 4 à 6 mois (GRADE 2B). Le traitement n'est indiqué qu'en cas de problèmes (GRADE 1A).

Conclusion de Minerva

Cette étude clinique multicentrique en double aveugle, randomisée par blocs avec ratio 2 :1, contrôlée versus placebo et présentant quelques limites méthodologiques montre que l'utilisation de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) selon un schéma précis, après un traitement d'une semaine à base de métronidazole, diminue statistiquement le nombre de récurrences de vaginose bactérienne à 3 mois et probablement à 6 mois. L'impact du traitement sur la qualité de vie n'est malheureusement pas clair. Les effets indésirables sont très fréquents (87%) chez les patientes utilisant du Lactin-V mais non statistiquement différents du groupe placebo. Cette étude ne permet pas de situer l'intérêt du *Lactobacillus crispatus* CTV-05 versus prise en charge à base de métronidazole telle qu'actuellement recommandée.

Références voir site web