

ments que les hormones peuvent être envisagés, soit dans l'incontinence d'effort (la duloxétine, un antidépresseur non encore sur le marché belge) en complément d'autres traitements, soit dans le syndrome d'urgence avec ou sans incontinence

(oxybutinine, propivérine, tolterodine) en titrant bien ces molécules non dénuées d'effets indésirables¹. Certaines interventions chirurgicales ont également montré une efficacité dans des types d'incontinence précis⁷.

CONCLUSION



Cette étude sur une population importante montre une aggravation d'une incontinence existante et la survenue plus fréquente d'une incontinence urinaire chez des femmes ménopausées prenant un traitement hormonal substitutif (estrogènes conjugués équinés seuls ou associés à de la médroxyprogestérone). Une efficacité éventuelle d'autres estrogènes, par voie systémique ou autre, dans des types d'incontinence bien précisés par examen urodynamique reste à étudier.

Références

1. SIGN. Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline. December 2004. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign79.pdf> (consulté le 13.07.05).
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. DuBeau C. Estrogen treatment for urinary incontinence. Never, now, or in the future? *JAMA* 2005;293:998-1001.
4. Melville J, Katon W, Delaney K et al. Urinary incontinence in US women. A population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165:537-42.
5. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.
6. Cardozo L, Lose G, McClish D et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-7.
7. Onwude J. Stress incontinence. *Clin Evid* 2004;13:2463-80.

Noms de marque

duloxétine: non commercialisée en Belgique
oxybutinine: Ditropan®, Driptane®, Oxybutinin(e)®

propivérine: non commercialisée en Belgique
tolterodine: Detrusitol®

Le fluconazole pour la candidose vulvovaginale récidivante

Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83.

Analyse: P. Van Royen

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité, versus placebo, d'un traitement de six mois par fluconazole à la dose de 150 mg par semaine, sur le nombre de récurrences symptomatiques chez les femmes présentant une candidose vulvovaginale récidivante?

Contexte

Le terme de candidose vulvovaginale récidivante est utilisé quand cette infection se présente au moins fois par an¹. Les traitements évalués à ce jour montrent tous une efficacité préventive des récurrences pour autant qu'ils soient poursuivis. En cas d'arrêt du traitement après six mois, le nombre de récurrences remonte rapidement.

Population étudiée

Dix centres ont recruté, aux États Unis, 494 femmes d'un âge moyen de 34 (18-65) ans, présentant une vulvovaginite

aiguë à *Candida* prouvée par examen microbiologique (score ≥ 3 sur une échelle clinique élaborée par les auteurs, le **candidiasis severity score**) et au moins quatre récurrences dans l'année précédente. Les critères d'exclusion sont: absence de confirmation microbiologique de culture positive, grossesse, infection mixte, séropositivité VIH et traitement antimycosique dans les quatre semaines précédentes. Finalement 373 femmes présentant une rémission clinique après un traitement de trois doses de 150 mg de fluconazole (à un intervalle de 72 heures) ont été incluses dans l'étude.

Protocole d'étude

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo répartit les patientes soit dans un groupe (n=170) recevant hebdomadairement 150 mg de fluconazole oral, soit dans un groupe (n=173) recevant un



placebo chaque semaine. Durant cette phase thérapeutique de six mois, toutes les patientes sont suivies par examens clinique et microbiologique tous les mois. Durant les six mois d'observation qui suivent, une évaluation clinique et microbiologique est réalisée à neuf et douze mois. En cas de récurrence clinique confirmée par examen microbiologique, le médicament évalué est arrêté. En cas de récurrence clinique non confirmée microbiologiquement, ce médicament n'est arrêté qu'en cas de persistance des symptômes lors du contact suivant.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le pourcentage de femmes en rémission clinique (score <3 sur le candidiasis severity score) à la fin de la phase thérapeutique. Les critères d'évaluation secondaires sont les résultats cliniques à neuf et douze mois, le status mycologique et le délai de rechute (graphique Kaplan-Meier). L'analyse est faite en intention de traiter et par protocole.

Résultats

Le critère de jugement primaire est évaluable chez 343 femmes. Après six mois, davantage de femmes dans le groupe fluconazole sont en rémission (ou n'ont présenté qu'une ré-

cidive) (voir tableau). Après neuf et douze mois, un nombre plus élevé d'absence d'infection est constaté dans le groupe fluconazole versus groupe placebo. Le délai moyen de récurrence clinique après randomisation est de 10,2 mois dans le groupe fluconazole pour 4 mois dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Après six mois et après un an, davantage de cultures négatives pour le *Candida* sont observées dans le groupe fluconazole versus groupe placebo. Aucune résistance contre le fluconazole n'est observée dans le groupe traité par celui-ci. Aucune différence en termes d'effets indésirables n'est mise en évidence entre les deux groupes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement de six mois avec administration hebdomadaire de fluconazole diminue le nombre de récurrences de candidose vulvovaginale. Une rémission à long terme reste difficile à obtenir.

Financement

Pfizer Pharmaceutical

Conflits d'intérêt

Cinq auteurs ont reçu des honoraires et des bourses d'étude de la firme Pfizer.

Tableau: Nombre (pourcentage) de femmes en rémission dans le groupe fluconazole versus groupe placebo (analyse par protocole*).

Nombre de rémissions	Fluconazole (n=170)	Placebo (n=173)	Valeur p	NST
Après 6 mois	128/141 (90,8)	51/142 (35,9)	<0,001	1,8
Après 9 mois	71/97 (73,2)	37/133 (27,8)	<0,001	2,2
Après 12 mois	54/126 (42,9)	30/137 (21,9)	<0,001	4,8

* Les résultats étaient semblables en analyse en intention de traiter.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

L'échantillon étudié est suffisamment important pour permettre une fiabilité des résultats. Une randomisation comportant une stratification, par exemple suivant l'âge ou le status ménopausal, aurait été intéressante. L'analyse de régression logistique réalisée ultérieurement ne concerne pas l'ensemble du groupe.

Absence d'études comparatives

Durant leur période postpubère, 5 à 8% des femmes présentent une candidose vaginale récidivante, sans facteur de risque connu². A ce jour, un traitement par antimycosique intravaginal (clotrimazole 500 mg ou miconazole 1 200 mg) est souvent proposé³⁻⁵, ou un traitement oral par dérivé azolé (kétoconazole 100 mg ou itraconazole 50 à 100 mg par semaine) durant six semaines^{6,7}. Durant la période de traitement, le nombre de récurrences est diminué. A l'arrêt du traitement prophylactique, des récurrences surviennent cependant souvent.

La plupart des études comparent un traitement local ou oral à un placebo. L'étude analysée ici n'offre que peu d'information nouvelle, ne présentant pas de comparaison entre différentes approches thérapeutiques. Une étude évalue un traitement prolongé local, itraconazole versus clotrimazole. Seul un petit avantage significatif du clotrimazole est montré ($p=0,02$)⁶. Une autre étude évalue l'efficacité d'un trai-

tement prolongé par clotrimazole versus auto traitement empirique en cas de survenue de plaintes. Le traitement prolongé est manifestement plus efficace pour la prévention des récurrences mais un auto traitement est moins cher et bénéfique de la préférence de la majorité des femmes⁵.

Traitement local ou oral?

La recommandation de bonne pratique «Vaginite et vaginose»^{3,8} propose, en cas de candidose vaginale récidivante, un traitement prophylactique local avec du clotrimazole 500 mg ou du miconazole 1 200 mg en une administration le cinquième jour du cycle pendant six mois. Un traitement oral par azolé est une alternative, mais il est plus coûteux et présente un risque d'effets indésirables systémiques, comprenant des interactions avec d'autres médicaments. Des problèmes hépatiques sévères ont été décrits avec l'itraconazole et le kétoconazole. Tous les dérivés azolés peuvent provoquer des interactions pharmacocinétiques par leur action inhibitrice sur les iso-enzymes du cytochrome P450⁹. L'étude présentée ici ne signale que peu d'effets indésirables du fluconazole. Seule une participante a arrêté son traitement par fluconazole en raison de céphalées et, chez une autre patiente, une élévation mineure des enzymes hépatiques a été observée. Pour les deux traitements, en dehors d'une légère augmentation du nombre de souches de *C. glabrata*, aucune différence n'a été enregistrée au point de vue microbiologique.

Aucune souche résistante n'a été isolée dans le groupe fluconazole.

Le rapport du jury de la conférence de consensus¹⁰ propose également un choix entre un traitement chronique soit local soit oral.

A prendre en compte pour le choix

Les auteurs de cette étude mentionnent que les traitements locaux sont «inconvenient to administer». Cette assertion semble exagérée, un certain nombre de patientes préférant certainement un traitement local qui est, d'ailleurs, plus dé-

pendable au point de vue effets indésirables et interactions. Il est essentiel de fournir une information sur la nature et l'évolution de l'affection. L'efficacité d'un traitement prophylactique se limite à la durée de ce traitement prolongé. Le risque de récurrence augmente fortement lors de son arrêt. Nous disposons du choix entre un traitement local par dérivés imidazolés ou un traitement oral par fluconazole, kétoconazole ou itraconazole. Nous devons prendre en compte effets indésirables, interactions et préférence de la femme. En cas de traitement oral prolongé, le fluconazole est à préférer étant donné sa moindre hépatotoxicité.

CONCLUSION



Cette étude montre l'efficacité, en termes de maintien de l'absence de symptômes, d'un traitement hebdomadaire par fluconazole oral durant six mois chez des femmes présentant une candidose vulvovaginale récidivante. A l'arrêt du traitement, le risque de récurrence réapparaît. Cette étude n'apporte pas d'élément permettant un choix entre un traitement local ou oral.

Références

- Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:924-35.
- Bingham JS. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Sex Trans Infect* 1999;75:225-7.
- Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wahlen P. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by post-menstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med* 1990;66:357-60.
- Balsdon MJ, Tobin JM. Recurrent vaginal candidosis: prospective study of effectiveness of maintenance miconazole treatment. *Genitourin Med* 1988;64:124-7.
- Fong IW. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1994;70:124-6.
- Fong IW. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1992;68:374-7.
- Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med* 1986;4:1455-8.
- Vandevoorde J, Van Royen P, Loeters H et al. WVVH Aanbeveling goede medische praktijkvoering: Vaginitis en vaginose. *Huisarts Nu* 2002;31:58-77.
- Anonymous. Traitement des infections vaginales. *Folia Pharmacotherapeutica* 1998;25:49-53.
- Rapport de Consensus. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'entérite aiguë et d'infection urogénitale aiguë en pratique ambulatoire. Bruxelles: INAMI, 1999. <http://inami.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/2001-10-24/pdf/cv-nl.pdf> (consulté le 11.07.05)

Noms de marque

clotrimazole: Canestene gyn clotrimazole®

fluconazole: Diflucan®, Fungimed®, Fluconazol(e)®

itraconazole: Sporanox®

kétoconazole: Nizoral®

miconazole nitrate: Gyno-Daktarin®

Le lactobacillus prévient-il une candidose vulvo-vaginale post antibiothérapie?

Pirotta M, Gunn J, Chondros P et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:548-52.

Analyse: P. Van Royen

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité, versus placebo, d'un traitement local ou oral par lactobacillus après une antibiothérapie?

Contexte

Une antibiothérapie induit fréquemment une candidose vulvo-vaginale¹. Le lactobacillus est proposé pour la pré-

