

Encore une vaginite à *Candida*. Quoi faire ?

Une revue systématique de la littérature

Projet d'érudition par Gabrielle St-Jean
Supervisé par Dre Pacitto-Allard et Dr Laperrière
UMF Cité-de-la-Santé
Université de Montréal
Mai 2021

Vaginites récidivantes à *Candida*... un véritable fardeau

- 75% des femmes vont souffrir d'une vaginite au courant de leur vie
- Les vaginites récidivantes (au moins 4 épisodes symptomatiques de vaginite durant une période de 12 mois) touchent 5 à 8 % de celles-ci
- Impact considérable sur la qualité de vie des femmes



Recommandations actuelles de traitement

Selon CDC et SOJC :

- Fluconazole 150 mg q semaine x 6 mois
 - Itraconazole 100 à 200 mg par jour x 6 mois
 - Clotrimazole intravaginal 500 mg une fois par mois x 6 mois
 - mais.....
- ★ Plus de 30 à 50 % de récurrence après le traitement selon le CDC

Peut-on faire mieux??



P

- Femmes de tous âges

I

- Traitement pharmacologique ou non pharmacologique

C

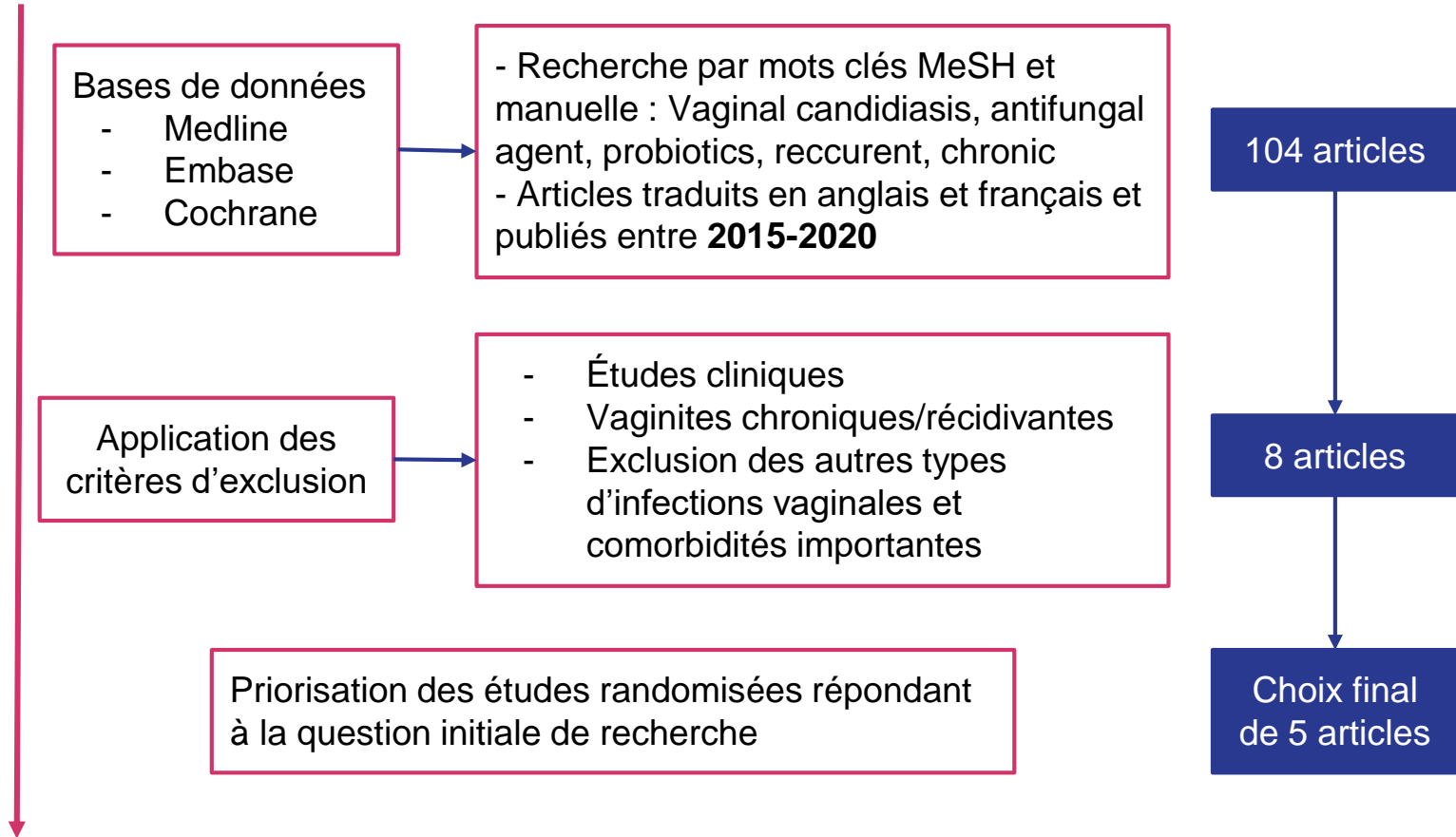
- Placebo ou traitement actuel recommandé

O

- Prévention/diminution des récurrences de vaginite à *Candida*

Sujet de recherche

Méthode



5 études sélectionnées

1) Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis

Fan et al. publié en 2015

2) Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment

Russo et al. publiée en 2019

3) Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during 6 months

Davar et al. publié en 2016

4) A fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – A phase 2 randomized, Double blind, placebo-controlled trial

Edwards et al. publiée en en 2018

5) A phase 2, randomized, double blind, placebo-controlled, dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

Brand et al. publiée en 2018

1) Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis

Fan et al. publié en 2015

- Étude clinique randomisée contrôlée, non aveugle
- Réalisée en Chine (1 site) avec population de femmes en bonne santé 18-50 ans, N = 330
- Traitement préventif x 6 mois par nystatine intra vaginal comparé à un traitement de fluconazole oral standard
- Issue primaire : récurrences de vaginite à *Candida*. Issues secondaires : sécurité du tx et résistance au tx

Résultats

- Efficacité similaire du traitement intra vaginal de nystatine comparativement au traitement oral de fluconazole pour la diminution des récurrences de vaginite. Pas de différence statistiquement significative du nombre de cultures positives après 6 mois de traitement et 6 mois post traitement
- Sensibilité des souches meilleure à la nystatine

Limites

- Randomisation non décrite, influencée par hypothèse de résistance de certaines souches
- Validité externe limitée par population asiatique et un seul centre
- Non aveugle

2) Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment


Russo et al. publiée en 2019

- Étude clinique randomisée contrôlée, double aveugle
- Réalisée en Italie avec population de femmes en bonne santé 18-50 ans, N=48
- Traitement oral de probiotique composé de lactoferrine comparé à un traitement oral placebo (tx de 10 jrs par mois pendant 6 mois)
- Issue primaire : récurrences de vaginite à *Candida*. Issue secondaire: réduction des symptômes cliniques

Résultats

- Diminution des récurrences d'infections à 6 mois dans le groupe utilisant des probiotiques ($p < 0,01$)
- Diminution des symptômes rapportés par le groupe intervention comparativement au groupe témoin

Limites

- Petite population donc puissance limitée
 - Validité externe limitée par les critères d'inclusion et d'exclusion sévères
- 

3) Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during 6 months


Davar et al. publié en 2016

- Étude clinique randomisée contrôlée, double aveugle
- Réalisée en Iran (1 site) avec une population de femmes en bonne santé et en préménopause, N= 64
- Traitement oral de probiotique comparé à un traitement oral placebo d'une durée de 10 jours
- Issue primaire : récurrence d'infection vaginale à *Candida*

Résultats

- Augmentation statistiquement significative de récurrence de vaginite à *Candida* chez le groupe placebo (35,5%) vs groupe traité avec des probiotiques (7,3%) à 6 mois
- Aucune différence significative aux suivis mensuels

Limites

- Petite population donc puissance limitée
 - Validité externe limitée par un seul site, exclusion des patientes sous COC
 - Biais de sélection, possibilité de vaginite aiguë
- 

4) A fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – A phase 2 randomized, Double blind, placebo-controlled trial

Edwards et al. publiée en en 2018

- Étude clinique randomisée contrôlée, double aveugle
- Réalisée aux États-Unis (20 sites) avec une population de femmes en bonne santé 18-55 ans, N=188
- Traitement par thérapie immune vaccin NDV-3A comparé à un vaccin placebo
- Issu primaire : récurrences de vaginite à *Candida*. Issues secondaires : sécurité du vaccin, réponse immune

Résultats

- Diminution des récurrences à 12 mois chez le groupe intervention chez les moins de 40 ans.
- Augmentation de la période sans récurrence chez le groupe intervention chez les moins de 40 ans

Limites

- Validité externe diminuée avec l'exclusion des patientes symptomatiques suite au traitement aiguë
- Biais d'observation avec méthode diagnostic non validée et subjective
- Modification de l'analyse des résultats pour avoir un résultat significatif

5) A phase 2, randomized, double blind, placebo-controlled, dose ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis


Brand et al. publiée en 2018

- Étude clinique randomisée contrôlée, double aveugle
- Réalisée aux États-Unis (38 sites) chez une population de femmes en bonne santé 18-65 ans, N= 176
- Traitement oral par VT-1161 comparé à un traitement oral placebo
- Issue primaire : récurrences de vaginite à *Candida*. Issue secondaire : sécurité du traitement

Résultats

- Diminution des récurrences à 12 mois d'infection à *Candida* dans tous les groupes d'interventions peu importe la dose comparativement au groupe témoin.
- Sécurité du traitement acceptable

Limites

- Conflit d'intérêt avec compagnie pharmaceutique qui finance
 - Peu de souches résistantes
- 

- ✧ Traitement par nystatine vaginal aussi efficace que fluconazole oral. Effet supérieur sur souches de *Candida* résistantes à évaluer.
- ✧ Probiotiques oraux aident à diminuer les récurrences de vaginite à *Candida*. Étude de faible qualité.
- ✧ Le vaccin NDV-3A et l'anti-fongique orale de VT-1161 sont des traitements prometteurs qui vont probablement changer notre pratique future.

En résumé

Conclusion

- Cette revue de la littérature ne permet pas de changer la pratique actuelle pour le traitement des vaginites récidivantes à *Candida*.

À retenir pour la pratique



- Les probiotiques sont une option sécuritaire à proposer aux patientes qui souffrent de vaginites récidivantes. La posologie optimale et le type de probiotiques doivent être étudiés d'avantages dans les prochaines études.
- Les souches résistantes sont à surveiller chez ces patientes (faire des cultures) et l'utilisation de la nystatine peut être une option intéressante dans ces cas.



Questions?

Merci!

Remerciements particuliers à
Dre Pacitto-Allard, Dr Laperrière et Mme Loredana Caputo pour votre aide précieuse!

Références

1. Sobel, J. D. (2014). Genital candidiasis. *Medecine*, 42(7), 364-368. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.04.06>
2. *Vulvovaginal candidiasis—2015 std treatment guidelines*. (2019), janvier 11. <http://www.cdc.gov/std/tq2015/candidiasis.htm>
3. Sobel J. D. (2016). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>
4. Moshfeghy, Z., Tahari, S., Janghorban, R., Najib, F. S., Mani, A., & Sayadi, M. (2020). Association of sexual function and psychological symptoms including depression, anxiety and stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 21(2), 90–96. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0077>
5. Van Schalkwyk, J., & Yudin, M. H. (2016). Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 38(12S), S587–S596. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.09.065>
6. Collins L.M., Moore R., & Sobel J.D. (2020). Prognosis and Long-Term Outcome of Women with Idiopathic Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by *Candida albicans*. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(1), 48-52. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000496>
7. Fan, S., Liu, X., Wu, C., Xu, L., & Li, J. (2015). Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*, 179(1-2), 95-101. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9827-4>
8. Russo R., Superti F., Karadja E., & De Seta F. (2019). Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis : Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses, (Russo) Giellepi S.p.A. Health Science, Lissone (MB), Italy*. <https://doi.org/10.1111/myc.12883>
9. Davar R., Nokhostin F., Eftekar M., Sekhavat L., Bashiri Zadeh M., & Shamsi F. (2016). Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 8(3), 130-133. <https://doi.org/10.1007/s12602-016-9218-x>
10. Edwards J.E., Schwartz M.M., Schmidt C.S., Sobel J.D., Nyirjesy P., Schodel F., Marchus E., Lizakowski M., Demontigny E.A., Hoeg J., Holmberg T., Timothy Cooke M., Hoover K., Edwards L., Jacobs M., Sussman S., Augenbraun M., Drusano M., Yeaman M.R., ... Hennessey J.P. (2018). A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 66(12), 1928-1936. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy185>
11. Brand S.R., Degenhardt T.P., Person K., Sobel J.D., Nyirjesy P., Schotzinger R.J., & Tavakkol A. (2018). A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(6), 624. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.001>
12. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., & Fang F., (2017) Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art No.: CD010496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2>