



Site de formation
et de références pour les
professionnels de santé concernés par
la gynécologie : Médecins généralistes
gynécologues médicaux et
obstétriciens, Sages-femmes,
Chirurgiens, Endocrinologue...

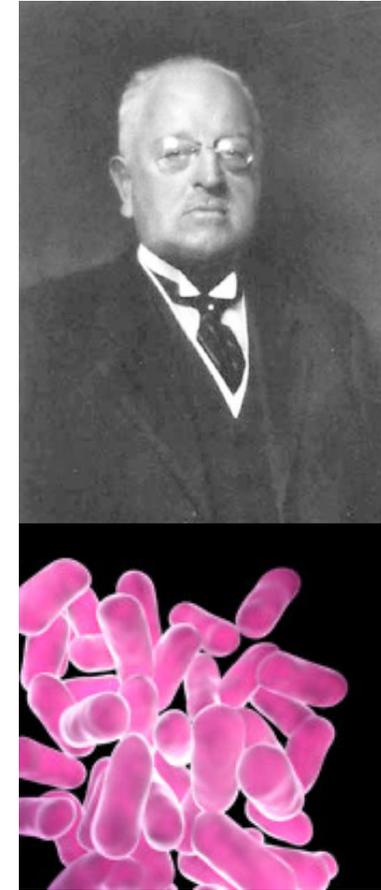
Les probiotiques vaginaux ou oraux: arnaque ou révolution ?

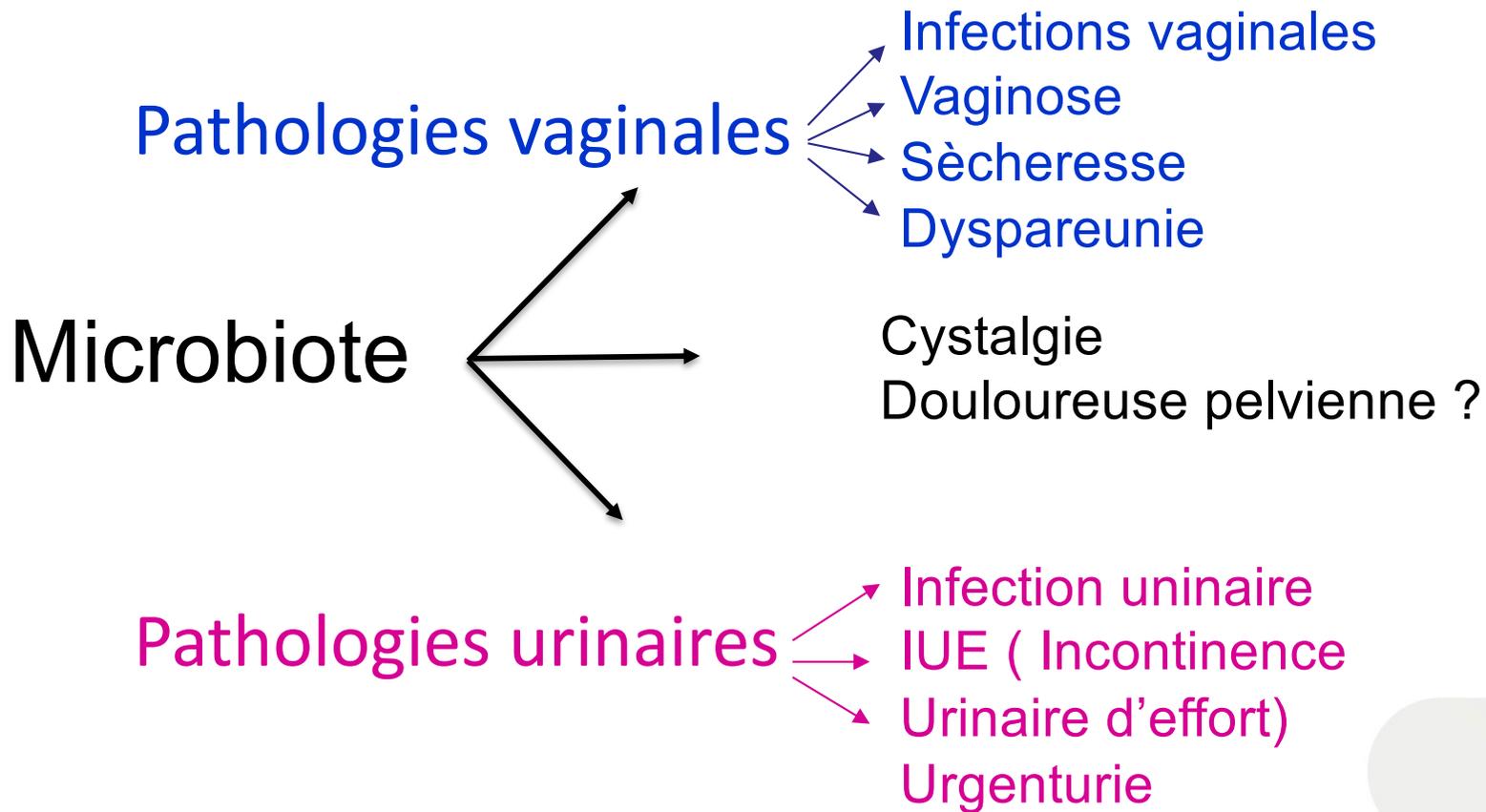
David Elia
davidelia100@aol.com
Pas de liens d'intérêt



Les lactobacilles

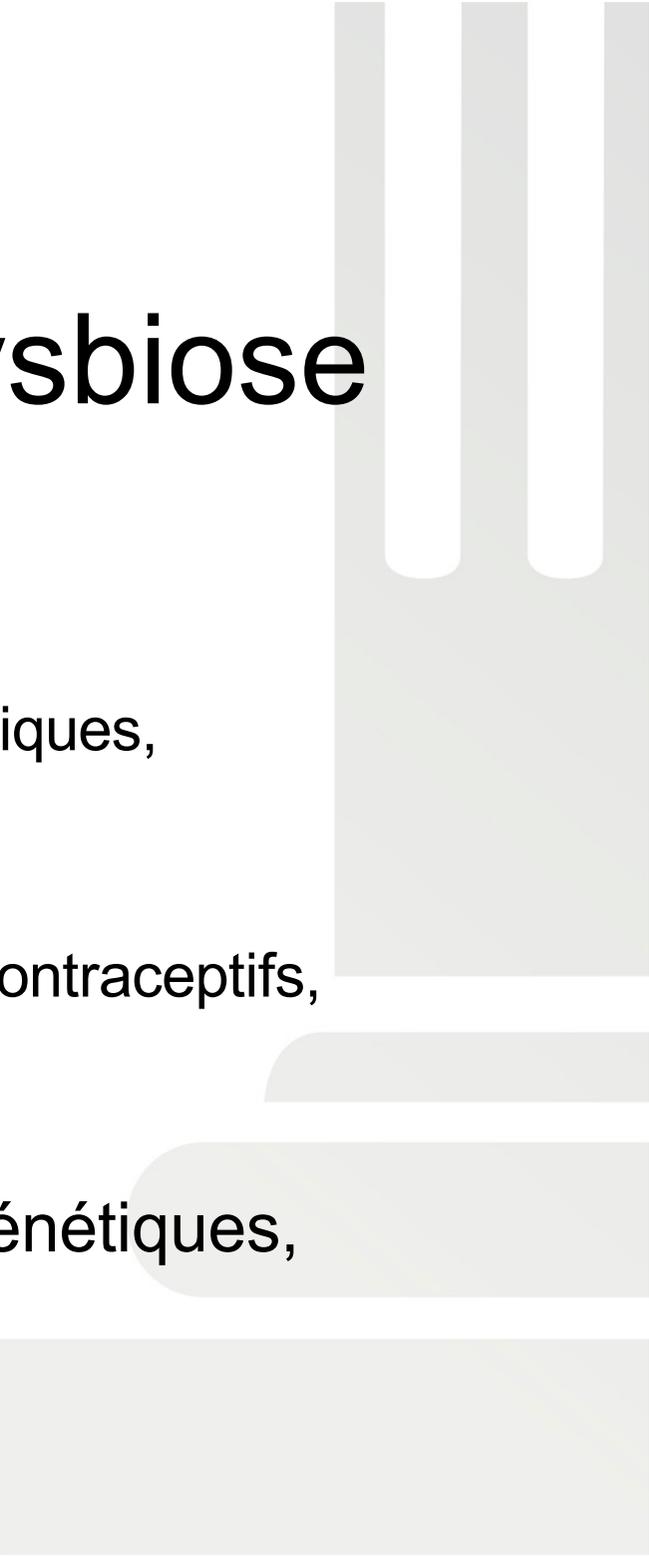
Depuis Gustave Döderlein, en 1892, nous savons qu'un type de bactérie est présent dans le vagin de toutes les femmes en bonne santé : **le bacille de Döderlein**, qui sera appelé plus tard **lactobacille**

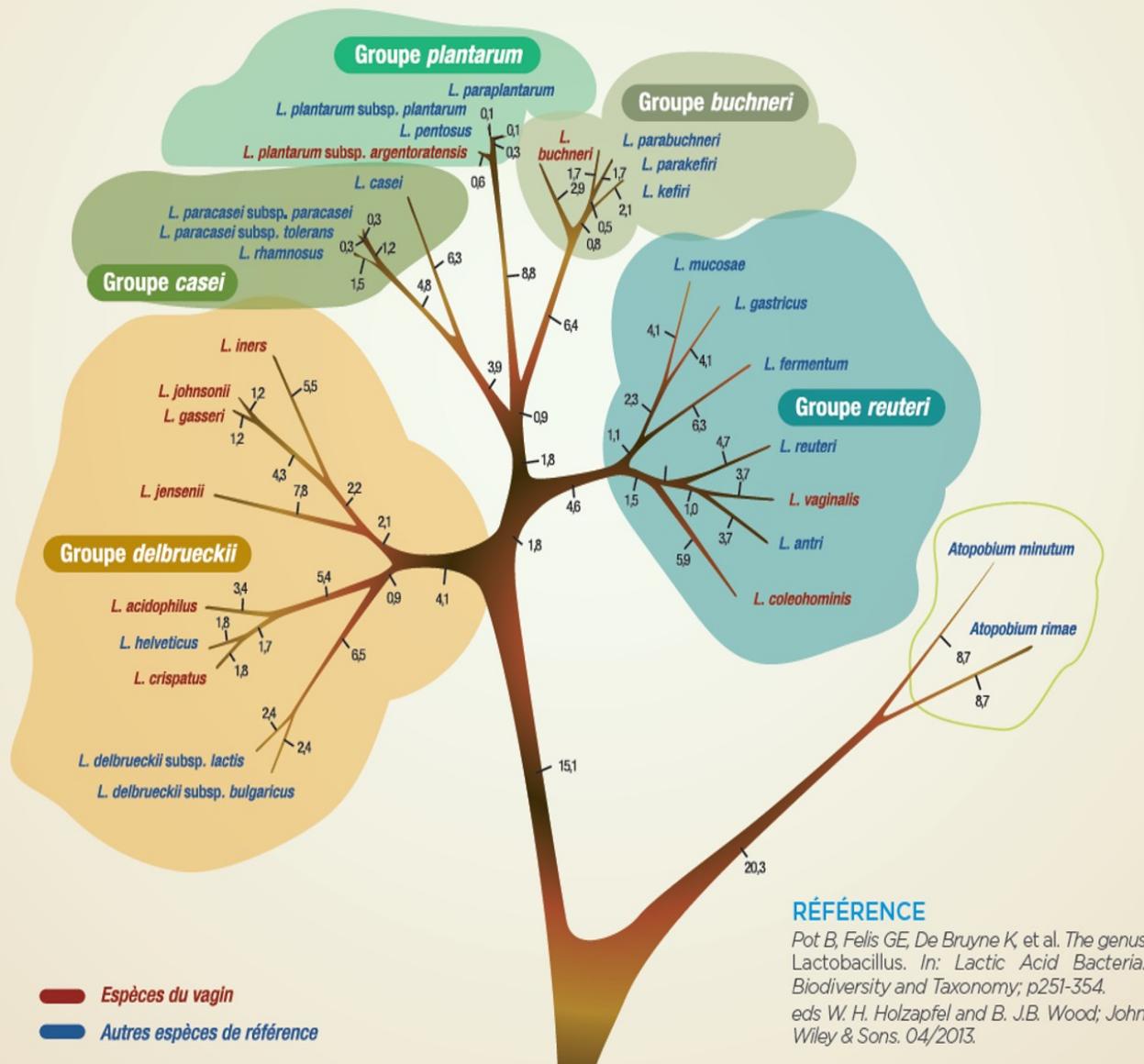






Les causes de la dysbiose

- 2 grandes causes :
 - Les agressions anti-lactobacilles : antibiotiques, antiseptiques, hygiène inadaptée...
 - L'hypo-oestrogénie : ménopause, micro-contraceptifs, tabac...
 - Mais probablement d'autres causes : génétiques, modifications du milieu vaginal...
- 



192 espèces de lactobacilles ont été répertoriées officiellement en 2013...

Toutes ne colonisent pas le vagin, mais on connaît plus d'une dizaine de souches vaginales

RÉFÉRENCE

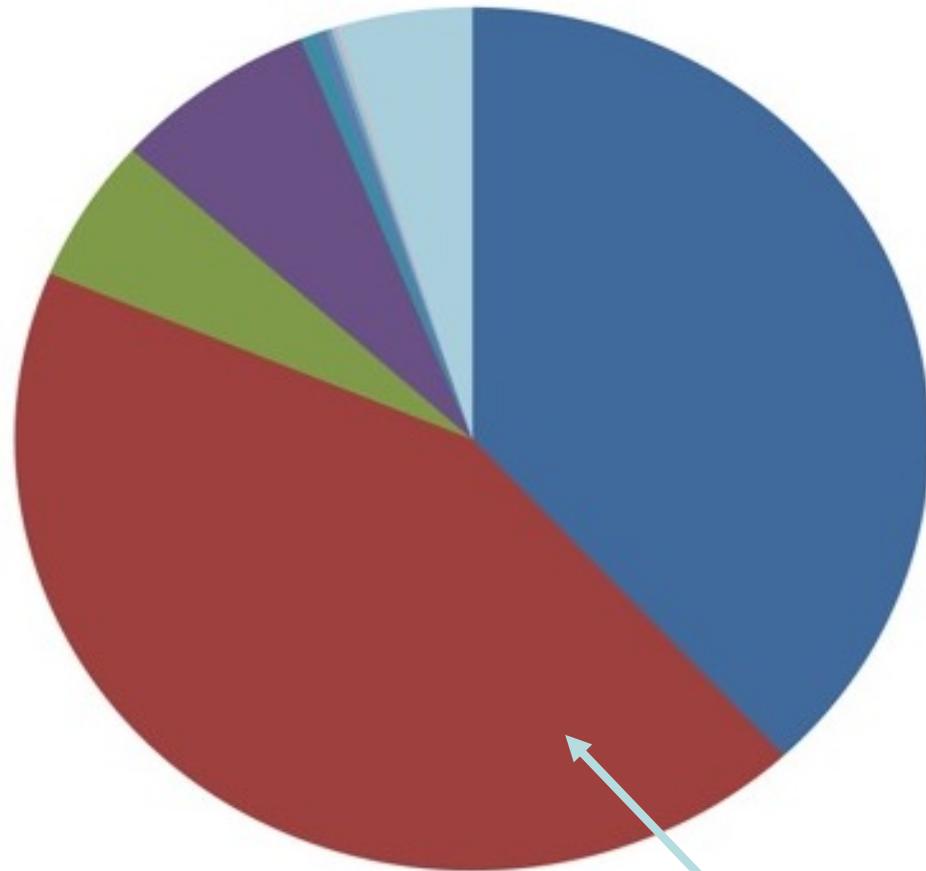
Pot B, Felis GE, De Bruyne K et al. The genus *Lactobacillus*. In: *Lactic Acid Bacteria: Biodiversity and Taxonomy*; p251-354. eds W. H. Holzapfel and B. J.B. Wood; John Wiley & Sons. 04/2013.

Les microbiotes vaginaux

- On a défini plusieurs types de microbiotes vaginaux selon leur composition:
 - Groupe I dominé par *L. crispatus* => microbiote normal
 - Groupe II dominé par *L. gasseri* => microbiote normal
 - Groupe III dominé par *L. iners* => début de dysbiose
 - Groupe IV sans lactobacilles mais *Gardnerella*... => vaginose bactérienne

Shipitsyna E 2013

Controls



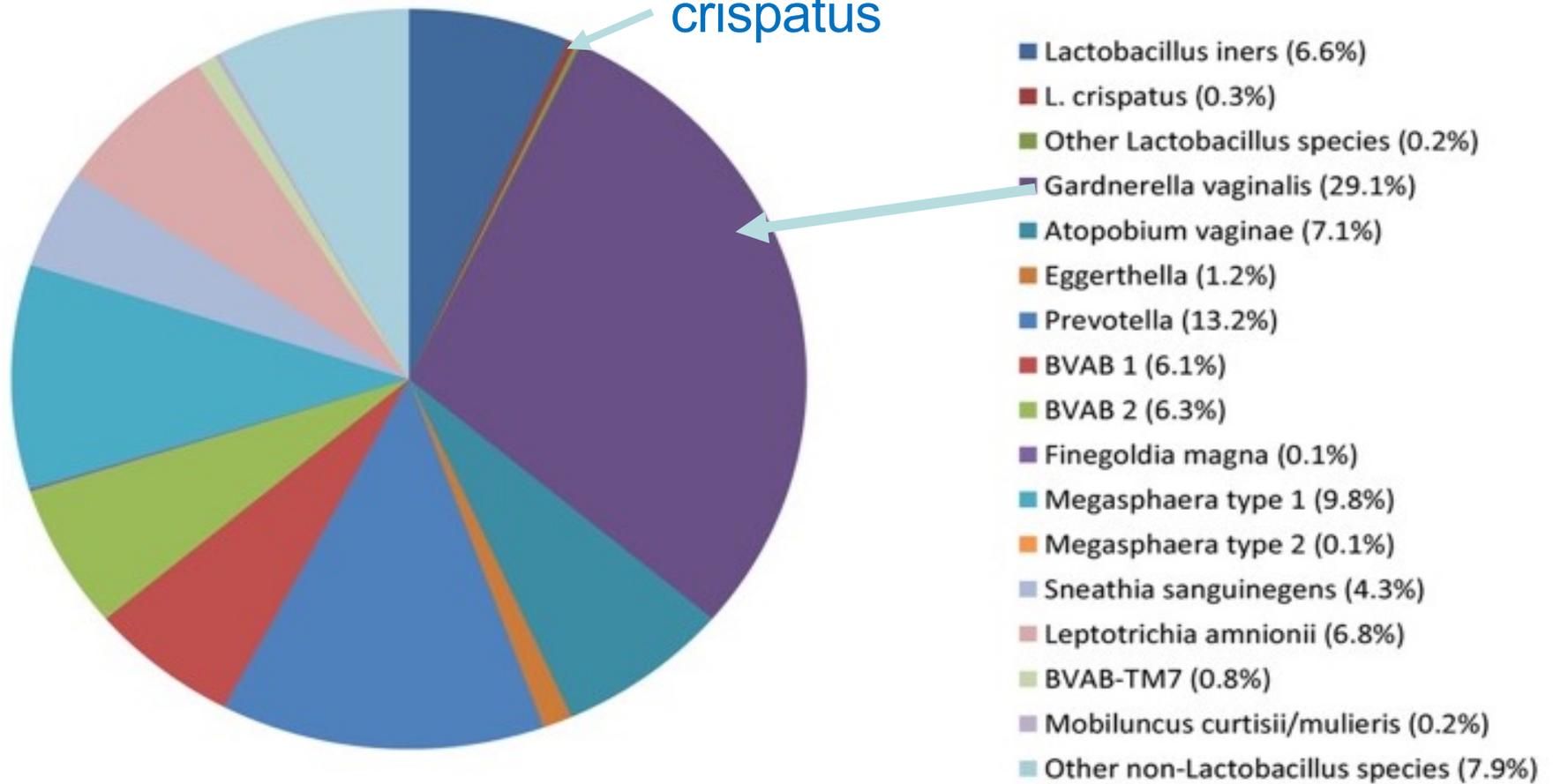
crispatus

- Lactobacillus iners (38.1%)
- Lactobacillus crispatus (43.2%)
- Other Lactobacillus species (5.4%)
- Gardnerella vaginalis (7.2%)
- Atopobium vaginae (0.6%)
- Eggerthella (0.001%)
- Prevotella (0.2%)
- BVAB 1 (0.02%)
- BVAB 2 (0.01%)
- Finegoldia magna (0.1%)
- Megasphaera type 1 (0.2%)
- Megasphaera type 2 (0%)
- Sneathia sanguinegens (0.1%)
- Leptotrichia amnionii (0.1%)
- BVAB-TM7 (0.002%)
- Mobiluncus curtisii/mulieris (0.002%)
- Other non-Lactobacillus species (4.8%)

Shipitsyna E 2013

BV

crispatus





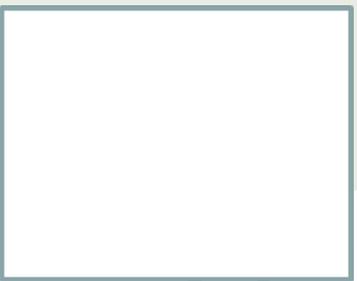
Variations physiologiques: **grossesse**

- Plus grande abondance de *L. vaginalis*, *crispatus*, *gasseri* et *jensenii* que chez la femme non enceinte (Romero R *et al* 2014)
- Beaucoup moins de variations que la femme non enceinte (Romero R *et al* 2014)
- Si absence de *L. crispatus* → augmentation de risque de rupture prématurée des membranes (Petricevic 2014)
- *L. crispatus* est le garant de la stabilité de la microflore vaginale normale alors que la présence de *L. gasseri* et/ou *L. iners* est retrouvée dans la VB (BMC 2009; Verhelst, Vanechoote..)



Variations physiologiques : post-partum

- Baisse du taux d'oestrogènes (100-1000 fois!) → **perte du nombre de lactobacilles** → chez 40% avec dysbiose (risque d'endométrite du post-partum : MacIntyre DA *et al* 2015)



Variations physiologiques : ménopause

- Contrairement aux idées reçues, plus de la moitié (53,2 %) des femmes ménopausées asymptomatiques hébergent des lactobacilles **mais en quantité nettement inférieure à la femme non ménopausée (10 à 100 fois moins)**. Cette flore est stable.
- Cependant, les lactobacilles ne sont retrouvés que chez 11,2 % des femmes ménopausées avec atrophie vaginale

Shen, J. et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. Sci. Rep. 6, 24380; doi: 10.1038/srep24380 (2016).



Preuve de la colonisation rectum => vagin

- Néovagin des transsexuels : 75% sont colonisés en quelques mois par *L. gasseri* , *L. crispatus* , *L. johnsonii* , *L. iners* et *L. jensenii*

(*Petricevic L et al 2014*)



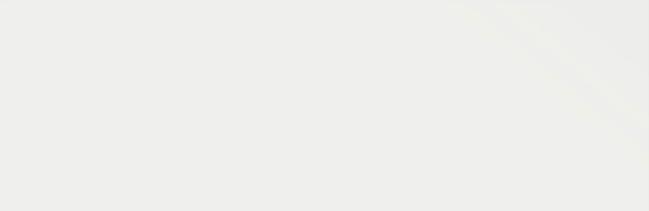
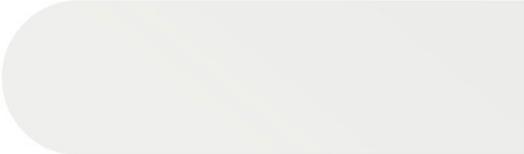
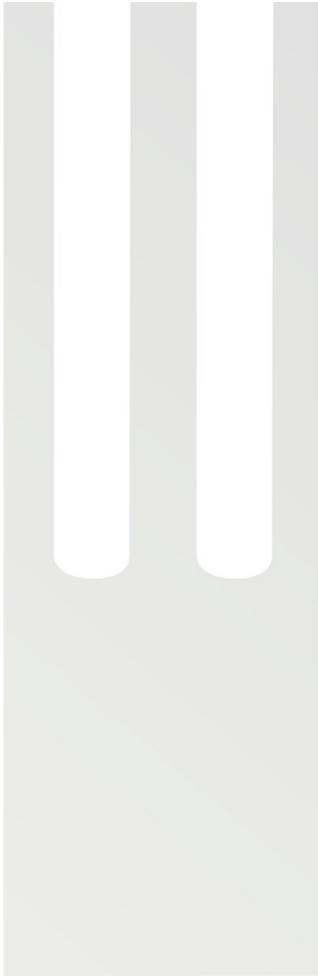


LA VAGINOSE BACTÉRIENNE ET SES ECHECS THERAPEUTIQUES





Vaginose bactérienne



- Le prototype de la dysbiose vaginale
- Avec raréfaction ou disparition des lactobacilles
- ou remplacement des souches lactobacillaires efficaces :
 - « switch » : *lactobacilles crispatus* => *lactobacilles iners*
- Et *augmentation quantitative de Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* et bactéries anaérobies (bactéries associées à la vaginose : BAV)
- Diagnostic clinique (score d'Amsel)

Diagnostic biologique : Score de Nugent

3 groupes

Score	Spp <i>Lactobacillus</i>	<i>Gardnerella et bacteroides</i>	<i>Mobiluncus</i>
0	++++	0	0
1	+++	+	+ / ++
2	++	++	+++ / +++++
3	+	+++	
4	0	++++	

Groupe	Score	Classification
1	0 à 3	Flore normale
2	4 à 6	Flore intermédiaire
3	7 à 10	Vaginose

Ce score est très indicatif d'une dysbiose

Cependant, il existe de véritables vaginoses avec un score faible :

- en cas de non disparition des lactobacilles
- mais de remplacement des « bons » lactobacilles par des lactobacilles inefficaces (crispatus => iners)



**LA RÉVOLUTION
DES
« PROBIOTIQUES? »**



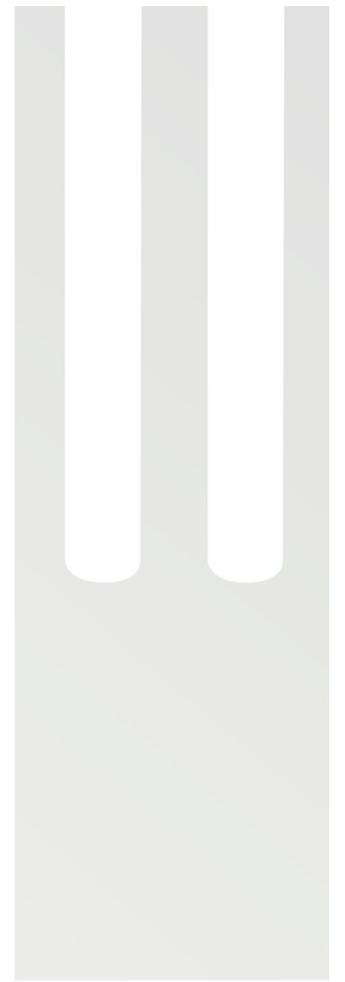
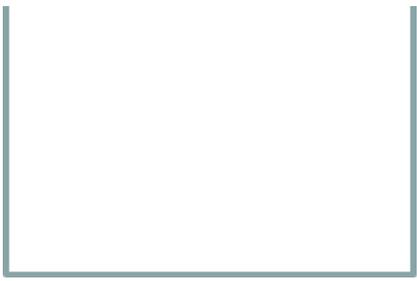


Les probiotiques

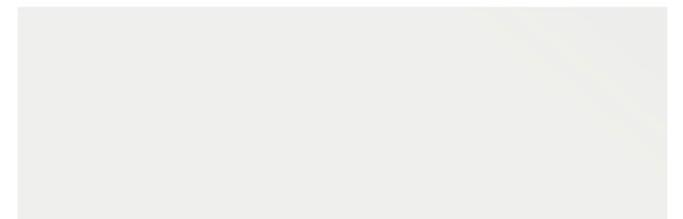
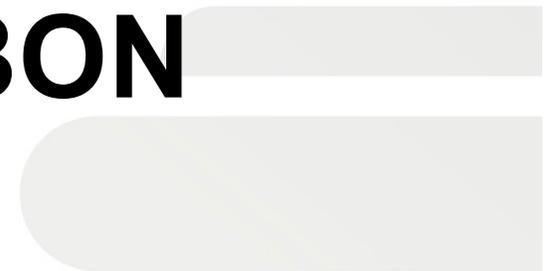
- « Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, administrés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice sur la santé de l'individu »



- En pratique, en gynécologie, les probiotiques sont des lactobacilles



**A LA RECHERCHE DU BON
PROBIOTIQUE...**





Comment choisir un « bon » probiotique ?

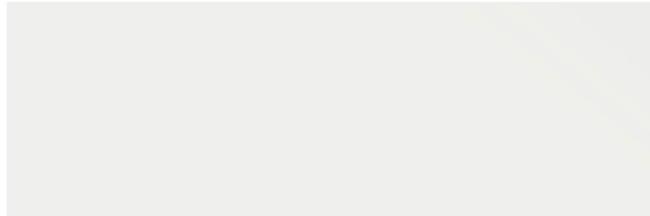
- Choix de la voie: orale ou vaginale?
 - Importance du choix de la souche de Lactobacilles :
 - Qui a le pouvoir d'adhérer sur la muqueuse vaginale (inhibition de l'adhérence d'autres micro-organismes)
 - Inhibitrice de la croissance d'autres micro-organismes
 - Suffisamment fréquente dans la population féminine pour être efficace sur le plus grand nombre
- 



Lactobacillus crispatus

- Marqueur de l'équilibre du microbiote vaginal
- Souche la plus fréquente chez les femmes saines européennes
- Propriétés protectrices : production d'acide lactique, de H₂O₂, co-agrégation avec bactéries pathogènes, compétiteur spatial avec bactéries pathogènes
- Souche prépondérante chez les femmes accouchant à terme.

Et le NOM de la souche idéale EST

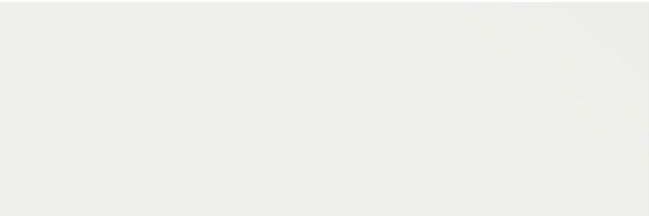




Etude Stapelton

- 100 femmes pré-ménopausées **atteintes d'une cystite** et ayant au moins 1 épisode de cystite dans l'année passée
- 7 à 10 jours après traitement antibiotique :
 - 5 jours de traitement par ovules de probiotiques (*L. crispatus*) ou de placebo
 - Puis 1 ovule de placebo ou de probiotiques 1 fois par semaine pendant 10 semaines

Stapleton AE and al Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a Lactobacillus crispatus Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Clin Infect Dis. 2011 May 15; 52(10): 1212–1217.



Etude Stapelton : Résultats mitigés à 10 semaines

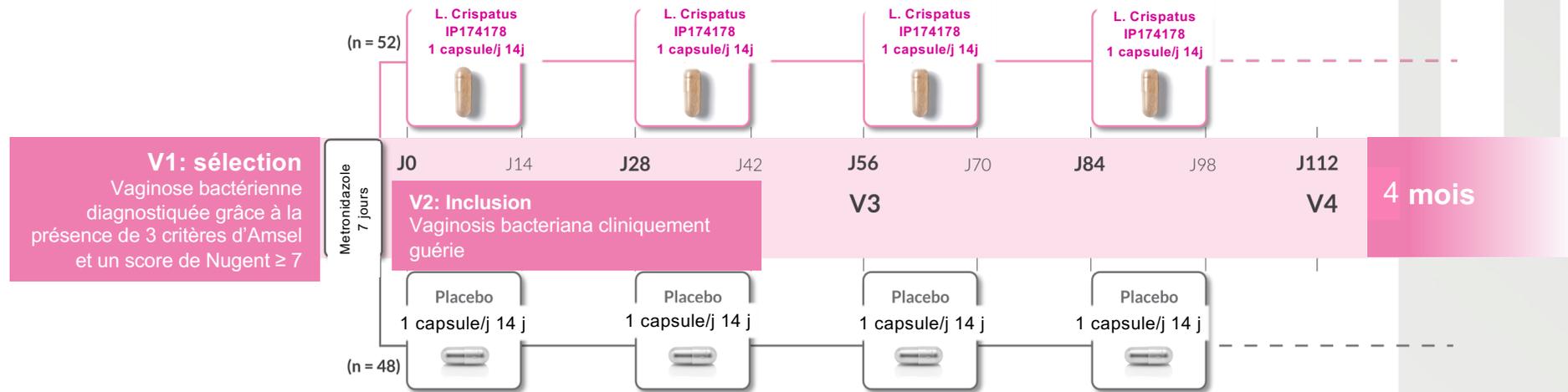
	Traitement ATB utilisé 7 à 10 jours	
N = 100 femmes prémenopausées	5 jours d'ovules de L crispatus Puis 1 ovule par semaine pendant 10 semaines	Placebo idem schéma
Taux de récurrences % RR=0,5	15%	27%

- Résultat intéressant mais suivi limité (10 semaines) et patientes pré ménopausées
- Revue de la littérature en 2008 plus réservée¹

1. Barrons R and al Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther. 2008 Mar;30(3):453-68.

L'ETUDE EVAFLORE

L. Crispatus vaginal (Vaginose bactérienne)



Toutes les femmes sélectionnées ont reçu un traitement au **métronidazole** : **2 comprimés** de 500 mg / jour pendant **7 jours**.

100 femmes guéries cliniquement ont été réparties aléatoirement dans 2 groupes: les femmes du 1^{er} groupe appliquent une capsule vaginale par jour pendant 14 jours par cycle (*L. Crispatus IP174178*) les femmes du 2^{ème} groupe sont sous placebo. L'étude est menée pendant 4 cycles

V1 - Selection: 167 patientes atteintes de vaginose bactérienne et ayant subi au moins 2 épisodes confirmés de la maladie au cours des 12 mois précédant la sélection. Ils recevront un traitement au métronidazole pendant 7 jours.

V2 -Inclusion: les patients ont été inclus si, dans la V1, le score de Nugent (≥ 7) confirmait la vaginose et si, dans la V2, ils étaient cliniquement guéris (ils ne présentaient aucun des critères AMSEL). Ils ont été randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement (4 cycles de 14 jours avec lactobacillus ou un placebo)

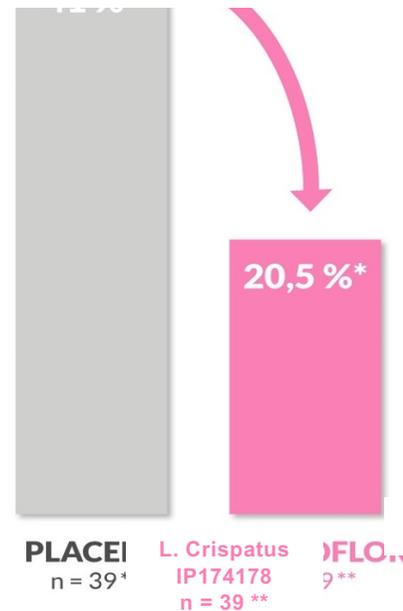
RESULTATS

Résultat: critère principal

Patients avec au moins une récurrence clinique confirmée entre V2 et V4

L. Crispatus IP174178 in vivo

Pour prévenir les récurrences de vaginoses bactériennes



79,5% des femmes ne font pas de récurrences après 4 mois sous L Crispatus IP174178

- Récurrences avec un retard significatif +28%

- Bonne tolérance

L. Crispatus IP174178

Etudes cliniques de supériorité de phase III

*% de patientes qui font une récurrence après 4 mois de traitement $p < 0,05$

** patientes qui remplissent les critères d'intégration pour l'étude

Etude Physioflor®

Flo
re
sai
ne

- **Objectif primaire** : Evaluer l'efficacité de colonisation vaginale et la tolérance de deux dosages de la souche *L. crispatus* CTV-05 chez 90 jeunes femmes en administration locale
- **Matériel et Méthode** : 90 femmes sexuellement actives âgées de 14 à 21 ans ont été randomisées : soit 2 gél /jour de 10^6 soit 10^8 UFC/gél de *L. crispatus* pendant 3 jours.
- **Résultats:**
 - *L. crispatus* isolé à au moins une visite chez 69% (60/87) des patientes
 - 59% (51/86) étaient positives à *L. crispatus* à la visite du 28^{ème} jour
 - Pas de différence entre les deux groupes
- ***Lactobacillus crispatus* colonise efficacement le vagin et permet ainsi de restaurer une flore vaginale normale. (Antonio MA et al 2009)**



vaginose
bactérienne

Certaines formes de mycose



cystites

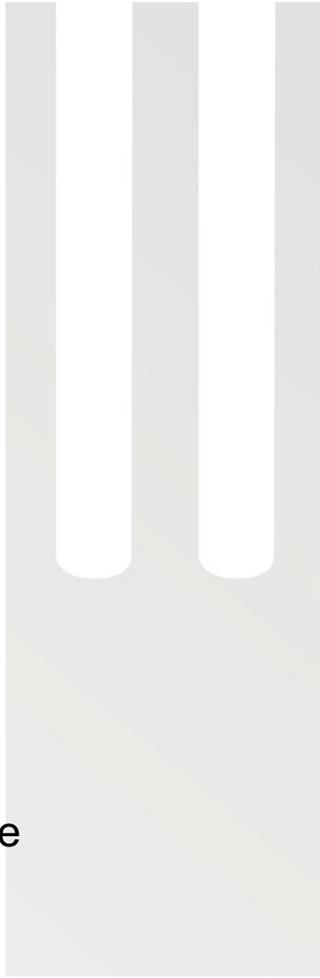
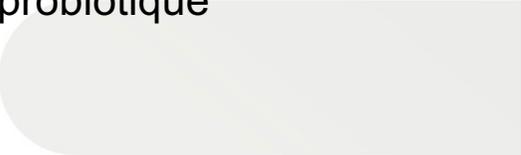
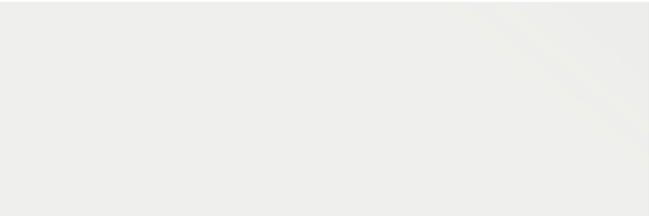


© loutocky - Fotolia

**QUELQUES EXEMPLES
D'UTILISATION...**

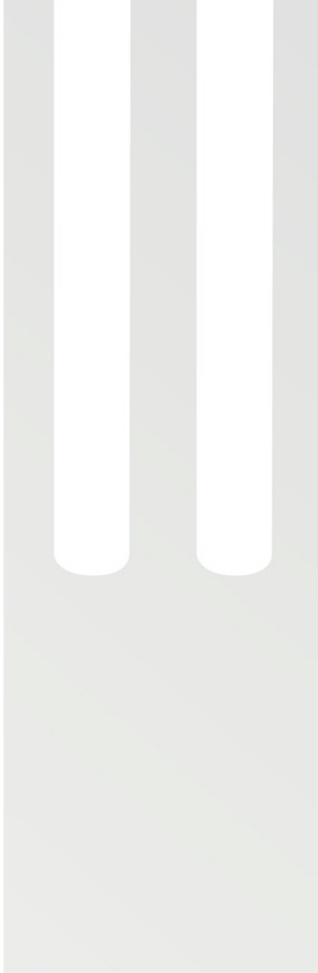
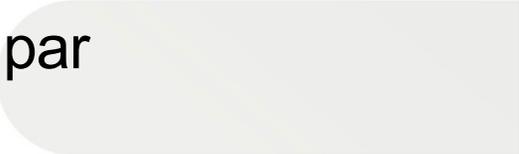
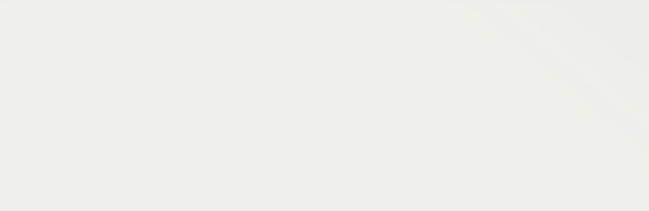


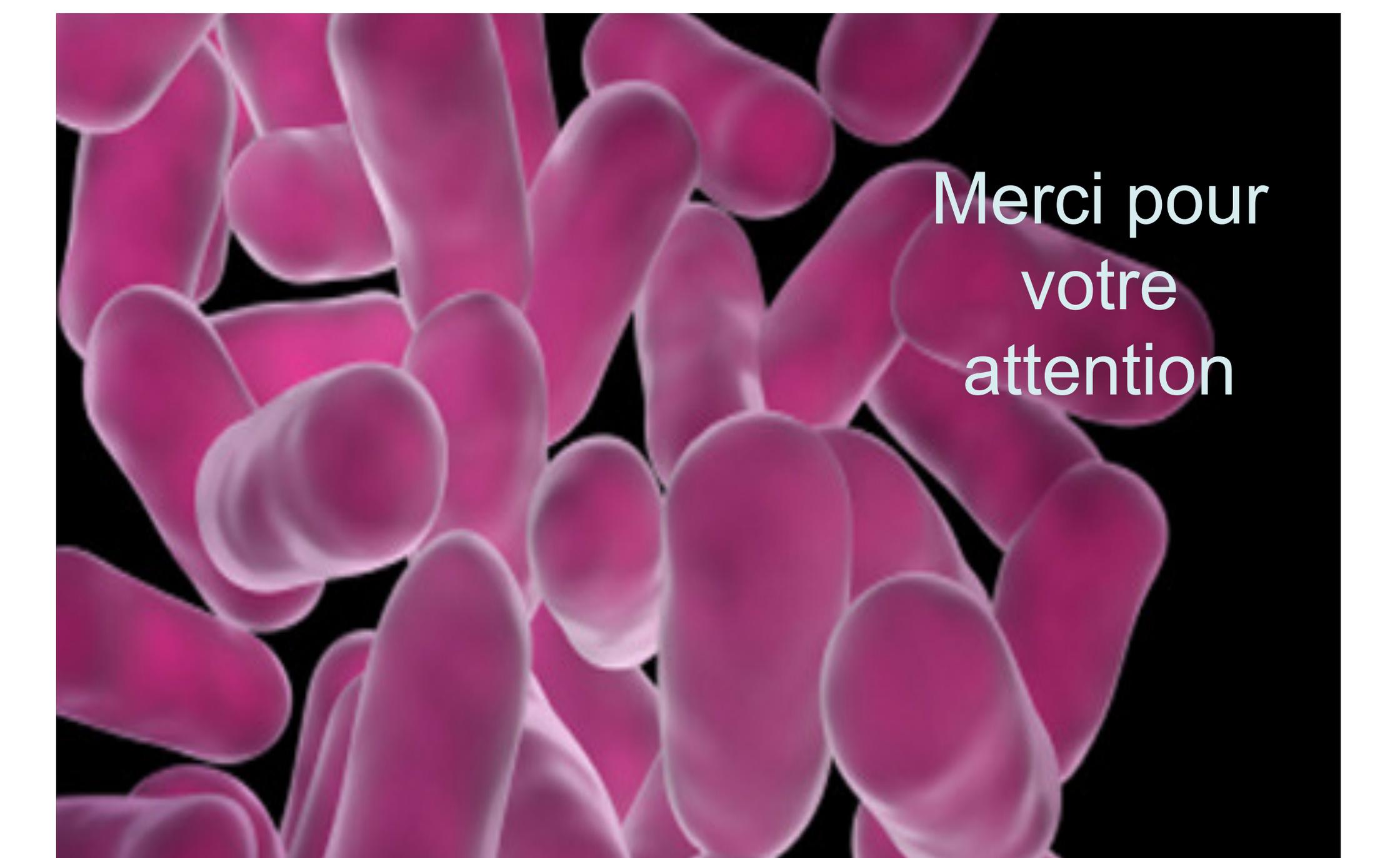
Quelques exemples d'utilisation

- **Candidose récidivante :**
 - En complément du traitement antifongique classique : fluconazole 150 mg/semaine x 3 à 6 mois
 - Probiotiques vaginaux : 1 semaine par mois 3 à 6 mois
 - **Vaginose isolée :**
 - En complément du traitement antibiotique per os
 - Probiotiques vaginaux pendant 1 à 2 semaines (selon l'antibiotique choisi) dès le début des ATB
 - **Vaginose récidivante :**
 - Seuls ou en complément d'un traitement oestrogénique local
 - Probiotiques vaginaux : 1 semaine par mois pendant 3 mois
 - ou en alternance avec oestrogènes locaux (2 fois par semaine avec probiotique LP, 1 semaine par mois pendant 3 mois)
- 
- 
- 
- 



Plus généralement....

- La prise en compte de l'équilibre des divers microbiotes de la femme tout au long de sa vie et spécialement chez la femme enceinte est une donnée importante
 - Le dépistage et la correction des dysbioses sont nécessaires
 - L'antibiothérapie est une réponse insuffisante voire inadaptée à ces dysbioses
 - La supplémentation par probiotiques s'avère prometteuse...pour peu que l'on continue à confirmer les résultats bénéfiques et l'innocuité des souches par des études cliniques sérieuses
- 
- 
- 
- 

A dense cluster of pink, pill-shaped capsules against a black background. The capsules are of various sizes and orientations, creating a textured, three-dimensional effect. The lighting highlights the smooth, rounded surfaces of the pills.

Merci pour
votre
attention

