



# Dysbiose vaginale et IST

Jean-Marc BOHBOT

Institut Fournier

Paris



# Vaginal disorders and probiotics

De Johansen, *MSc Microbiol*, Lodz, Poland; *PhD Microbiol*, Rhodes University, Grahamstown



## Naturally occurring vaginal flora

The human vagina represents a complex ecological niche in which more than 20 microbial genera co-exist in a delicate balance.<sup>1,2</sup> The correct balance of the microbial flora in the vagina appears to play a pivotal role in preventing a number of infections in a woman's urogenital tract.<sup>3,4</sup>

Some of the 10<sup>11</sup> - 10<sup>12</sup> bacteria living in the human intestine<sup>5</sup> can descend from the rectum to the vagina and then pass to the bladder, causing various pathogenic conditions.<sup>6,7</sup> The common pathogenic microflora responsible for these conditions, the symptoms, the epidemiology, the treatment, as well as the tests currently available for their identification, have recently been reviewed.<sup>8,9,10,11</sup>

It has been established that Lactobacilli and Bifidobacteria play a critical role in maintaining and/or restoring this microbial balance. Lactobacilli emerge as the dominant genus inhabiting the vagina, with the species *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. vaginalis* and *L. jensenii* being found to be the most prevalent.<sup>12-14</sup> Although the genus *Bifidobacterium* has received much less attention in the literature, members of this genus are found in the vaginas of 25 - 32% of non-pregnant women and in women

in the early stages of pregnancy.<sup>15</sup> The importance of these bacteria is reflected by a pronounced increase in their numbers towards the time of delivery, when they constitute over 70% of the bacteria present in the vagina.<sup>16</sup>

The composition and the easily disturbed delicate balance of vaginal microflora appear to be of critical importance, both in health and in disease. The ability of lactobacilli and bifidobacteria to produce a range of organic acids (lactic, acetic, butyric<sup>17</sup>) contributes towards the maintenance of a low pH of 4.0 - 4.5 in the area.<sup>18</sup> This is considered to be one of the most important factors in controlling the entry and growth of pathogens as cases of vaginosis and vaginitis are generally associated with the depletion and/or absence of lactobacilli.<sup>19,20,21</sup> In addition, the production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by lactobacilli keeps viruses and *Candida albicans* under control.<sup>22,23</sup>

## Common vaginal disorders and their symptoms

It has been estimated that, annually, one billion women around the world suffer from urogenital infections, which include bacterial vaginosis, yeast vaginitis and lower urinary tract infections.<sup>2</sup> Although the initial response of most patients to antibiotic treatment or anti-fungal therapies

for these infections is positive, the recurrence rate is generally high.

Although a number of reasons for the high incidence of these infections can be identified (sexual practices, excessive use of spermicides and antibiotics, frequent douching), the anatomical proximity of the rectum to both the vagina and the bladder may play a more important part than is generally accepted.<sup>2</sup>

Frequently encountered disorders associated with the microbial imbalance in the vagina have been identified as:

- Vaginitis – caused primarily by anaerobic bacterial infections such as *Gardnerella*, *Prevotella*, etc.
- Vaginitis – caused mainly by the overgrowth of *Candida albicans* or by the presence of *C. pseudotropicalis* and *C. glabrata*.
- Trichomoniasis – caused mainly by *Trichomonas vaginalis*.
- Chlamydiasis – caused mainly by *Chlamydia trachomatis*.

Of the above disorders, *Chlamydia* infections appear to be the most rapidly spreading sexually transmitted diseases (STDs) world-wide. The incidence of these infections increased by 600% between 1987 and 2003.<sup>24</sup> Nearly 100 000 million new infections are reported each year in the developing countries.<sup>25,26</sup>

es MICI  
tiques

la maladie de Crohn

Le guide des meilleurs  
Probiotiques vaginaux

Vaginose bactérienne  
Un probiotique pour prévenir

Pharmacie & m

nature et  
vitamines

DR DANIEL SINCHOLLE

LE NOUVEAU GUIDE DES  
PROBIOTIQUES

Les aliments et les suppléments  
qui nourrissent le microbiote  
et vous soignent de l'intérieur

La presse en parle tous les jours...

DR JEAN-MARC BOHBOT  
& RICA ÉTIENNE

Microbiote  
vaginal

NTE CORPS ESPRIT  
LA REVUE  
n°6 - décembre 2016

Maladies  
chroniques :  
le traitement qui  
bouscule tout

Se faire implanter dans le tube digestif les  
excréments d'une autre personne, ça vous tente ?  
Pas sûr... Il s'agit pourtant d'un traitement  
thérapeutique avant-gardiste avec des résultats  
époustouffants. En France, il est déjà pratiqué par  
quelques pionniers, comme le Dr Vincent André.

Annie Casamayou : Qu'est-ce que la transplantation du micro-  
biote fécal ?

Dr Vincent André : Une transplantation du microbiote fécal (TMF),  
c'est introduire dans le tube digestif d'un malade des matières fécales  
d'un donneur sain afin de reconstituer la biodiversité de son microbiote,  
anciennement appelée flore bactérienne.

La TMF est une forme de cororobazie, ici elle est médicalement assistée.

| SOMMAIRE                                                                  |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Maladies chroniques :<br>le traitement qui bouscule<br>tout               | 1  |
| Mauvaise nouvelle pour<br>les amateurs de pomme de terre                  | 4  |
| Pas assez de temps pour faire<br>du sport ? Ce n'est plus<br>une excuse ! | 5  |
| Des oligo-éléments pour stimuler<br>votre thyroïde                        | 5  |
| Le même régime contre<br>l'inflammation                                   | 5  |
| La substance qui recharge<br>les cerveaux lésés                           | 6  |
| Trinquier, c'est bon pour<br>les arivies !                                | 10 |
| Quand une levure sème<br>le trouble au niveau psychique                   | 10 |
| Mon premier hiver sans<br>tomber malade                                   | 11 |
| Le plan d'action contre<br>la diète aux marrons !                         | 23 |
| Cancer du sein : des biopsies<br>costeuses et inutiles                    | 26 |

la  
évolution  
rose

Comment  
découvertes  
transformer  
santé intime

MARABOUT

Me  
Releases  
Su



Probiotici anche  
per intolleranti

TURVAL - LA MAPPATURA DEL DNA DEL LIEVITO BREVETTATO  
AIUTERÀ L'AZIENDA UDINESE A SVILUPPARE PRODOTTI  
PER LE PERSONE CHE NON DIGERISCONO IL LATTOGIO

La nuova arma nel campo delle  
frodi alimentari è rappresentata  
dalla identificazione genetica. Su-  
standard per la certificazione del  
prodotto, il prossimo sarà l'impronta  
genetica sull'origine dei cibi. Che ri-  
porterà avere questa svolta sulle re-  
flessioni nazionali e internazionali è  
difficile da dire, mentre è già diffusa la  
consapevolezza delle opportunità che la  
lettura del Dna di uno specifico prodotto  
può determinare.

Lo sanno bene al Laboratori Turval  
Italia, impresa che opera nel settore del  
biotecnologico con sede al Parco scien-  
tifico di dieci anni di studi scientifici e ol-  
tre 200 sperimentazioni cliniche, il pro-  
dotto probiotico Turval B0399, utilizzato  
come principio attivo innovativo per gli  
integratori alimentari, che recentemente  
ha ottenuto la certificazione del proprio  
Dipartimento di biotecnologia dell'Uni-

versità di Verona  
e con l'istitu-  
to di genomica  
applicata (Iga),  
anch'esso  
con sede al Parco  
scientifico, è stato mappa-  
to. Si tratta di una delle  
prime mappature al mon-  
do di genoma di questa specie di  
lievito (*Kluyveromyces marxianus*) ed è la  
prima in Italia.

## ARMA PER L'ESPORTAZIONE

Il risultato è particolarmente impor-  
tante sia da un punto di vista scientifico,  
che commerciale. Infatti, conoscere nel  
dettaglio tutte le caratteristiche del pro-  
dotto probiotico Turval B0399 e poterne tracciarne  
la presenza negli alimenti in modo insu-  
perabile, permetterà all'azienda friulana  
di poter esportare in tutti i mercati del  
mondo e di rafforzare il proprio marchio,  
proteggendo così il consistente invecchiamento in ricerca.



## NUOVI SCENARI

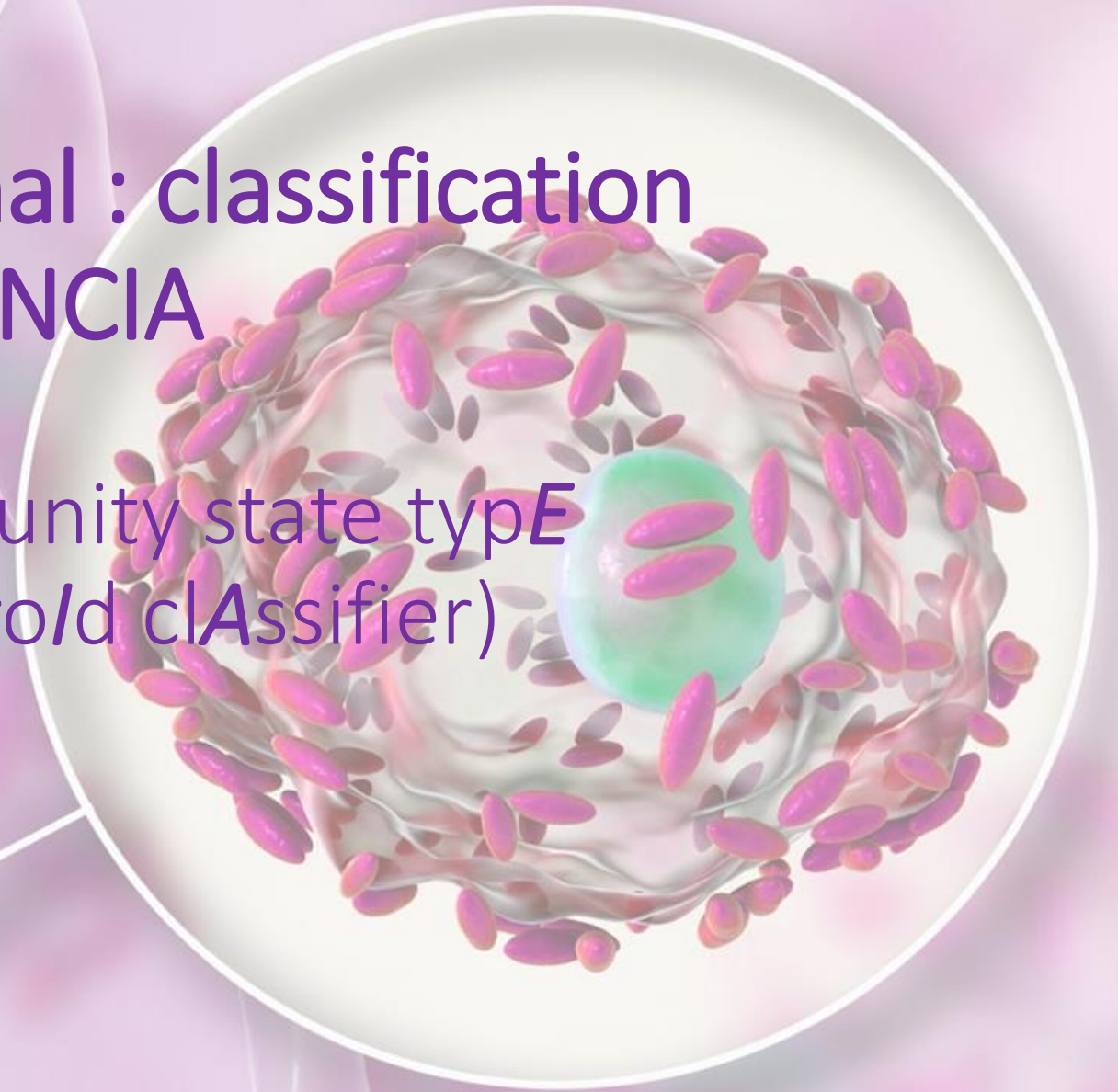
L'impresa ora potrà mettere a punto  
il metodo più aggiornato per  
il controllo di qualità del  
lievito, sviluppare un  
processo di produ-  
zione più efficien-  
te, ma soprattutto  
studiare per la pri-  
ma volta in modo  
specifico le carat-  
teristiche genetiche  
di questi nuovi lieviti  
probiotici.

"I risultati del progetto  
sono estremamente positivi", comen-  
ta Alessandro Turello, CEO del Labora-  
torio. "Dobbiamo ancora capire tutte le  
potenzialità racchiuse nelle informazioni  
prime evidenze ci dicono che sono molto  
importanti. La prima è che, grazie all'ab-  
binamento di uno specifico enzima  
nutraceutico e al probiotico, si possono  
sviluppare prodotti  
che sono intolleranti alle per-  
sone intolleranti al lattosio, posizionando-  
le in un segmento del mercato ben presio-  
so. La seconda è che ora è possibile individua-  
re e prevenire le frodi".



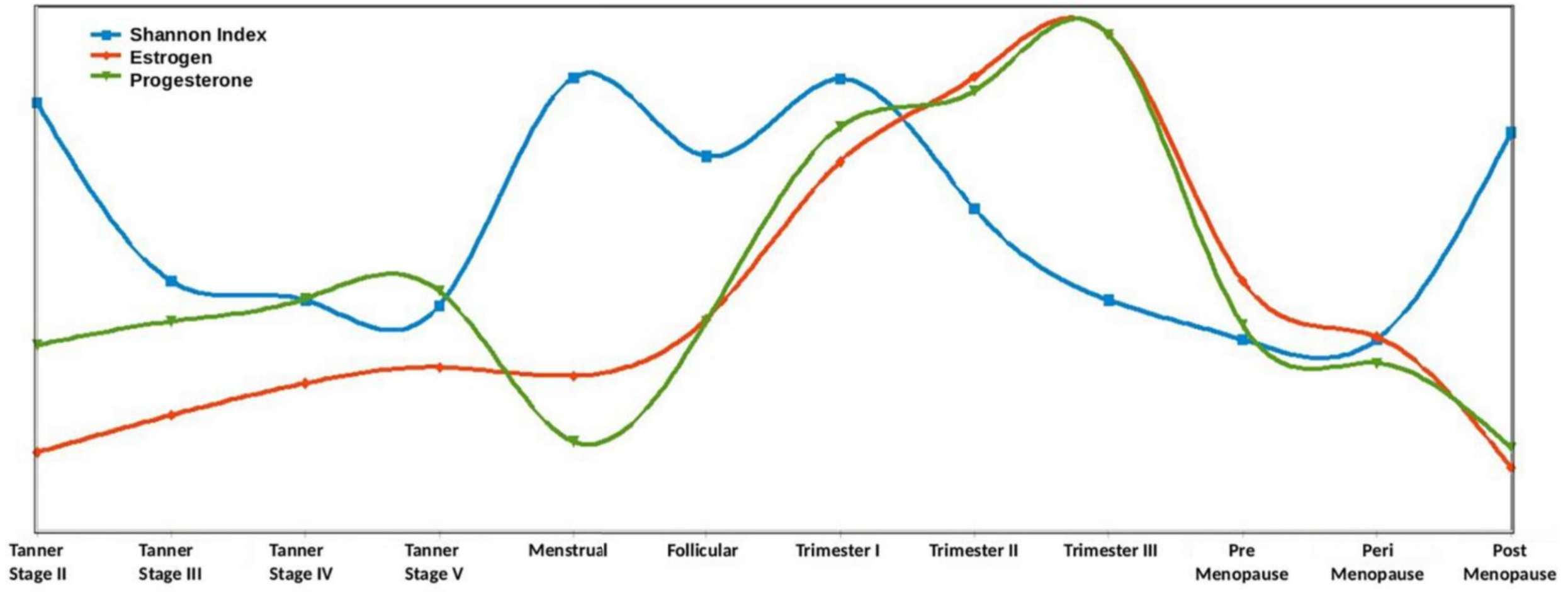
# Microbiote vaginal : classification VALENCIA

(*VA*ginal *L* community state type  
*E* Nearest *C*entroid classifier)



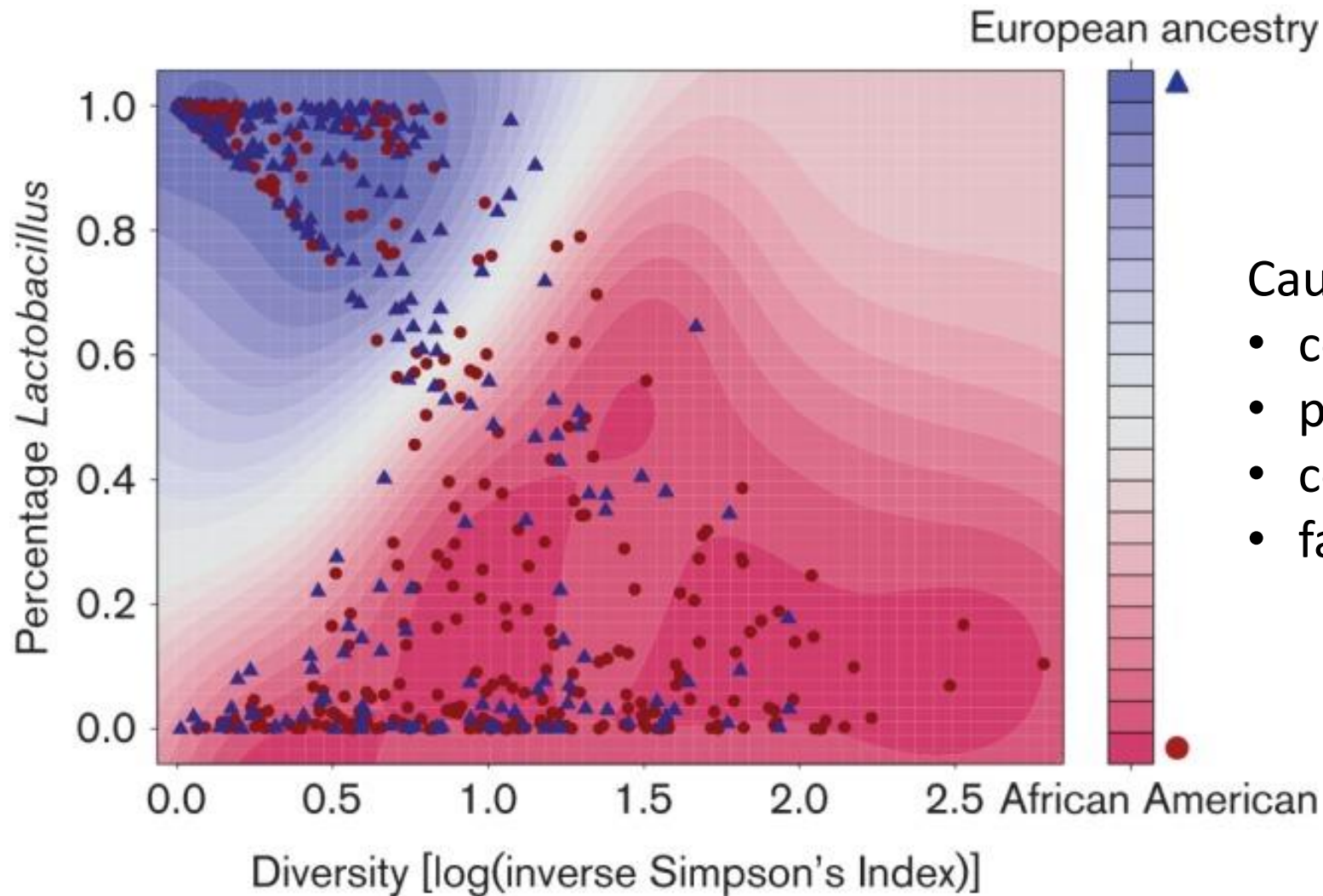
## 7 communautés microbiennes (CST)

- 4 dominées par *Lactobacillus*
  - CST I : *L. crispatus*
  - CST II : *L. gasseri*
  - CST III : *L. iners*
  - CST V : *L. jensenii*
- 3 non dominées par *Lactobacillus* :
  - CST IV-A : abondance importante de *Candidatus Lachnocurva vaginae* et faible abondance de *Gardnerella vaginalis*
  - CST IV-B : abondance importante de *Gardnerella vaginalis* et faible abondance de *Ca L vaginae*
  - CST IV-C : faible abondance de *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis* et *Ca L Vaginae* mais abondance d'autres bactéries anaérobies



Le microbiome vaginal est oestrogéno-dépendant  
peu diversifié, dynamique et résilient

# Variations géographiques et ethniques



Causes de ces variations à élucider :

- comportements sexuels,
- pratiques hygiéniques,
- colonisation rectale,
- facteurs génétiques ?



## Score de Nugent : gold standard de la bactério vaginale classique

| Sous score | Morphotype<br>Lactobacillus        | Morphotype<br>Gardnerella vaginalis                 | Morphotype<br>Mobiluncus spp                       |
|------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|            | Nb de bacilles Gram +<br>par champ | Nb de petits bacilles Gram –<br>ou gram + par champ | Nb de bacilles incurvés Gram<br>variable par champ |
| 0          | >30                                | 0                                                   | 0                                                  |
| 1          | 5-30                               | <1                                                  | 1-5                                                |
| 2          | 1-4                                | 1 -4                                                | >5                                                 |
| 3          | <1                                 | 5-30                                                |                                                    |
| 4          | 0                                  | >30                                                 |                                                    |

*0-3 : flore normale, 4-6 : flore intermédiaire, 7-10 : vaginose*

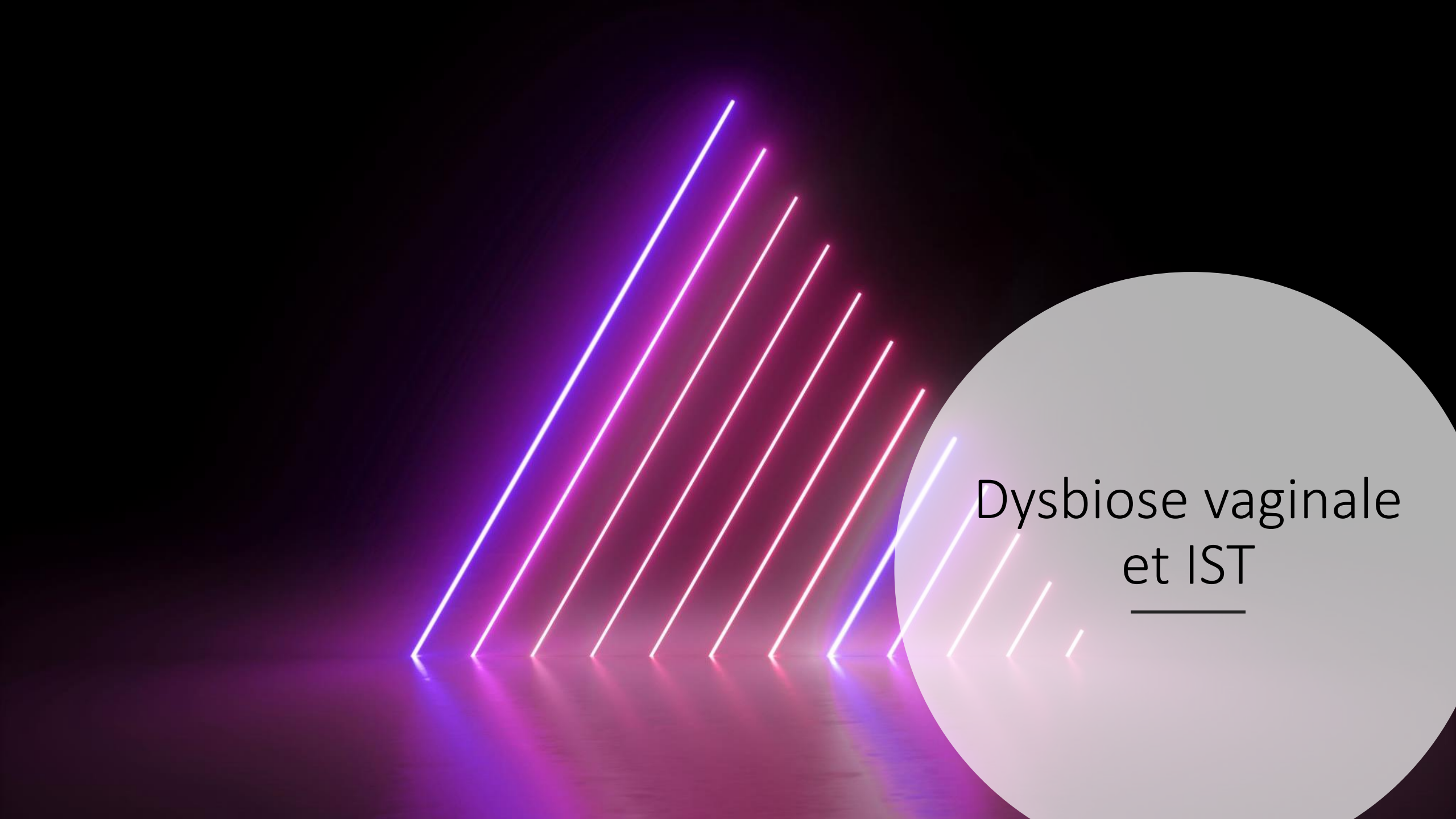
## Limites de l'interprétation du Nugent

- 1<sup>er</sup> écueil : cet examen est très observateur dépendant
- **Score de 7 à 10 :**
  - vaginose bactérienne symptomatique ou pas
- **Score de 0 à 3 :**
  - Microbiote normal sauf si lacto « faux frères » (rare)
- **Score de 4 à 7 :**
  - Zone grise : priorité à la clinique
  - Si femme asymptomatique mais nécessitant un dépistage précis de la dysbiose, le score de Nugent n'est pas contributif



## Rôle protecteur des lactobacilles

- Parmi toutes les propriétés des lactobacilles, certaines sont déterminantes pour la bonne santé vaginale :
  - Maintien d'une acidité vaginale optimale par production d'acide lactique (hydrolyse des produits de dégradation du glycogène des cellules vaginales)
  - Maintien de la viscosité du mucus vaginal
  - Prévention de l'adhésion des bactéries sur les cellules vaginales

The background features a series of parallel, glowing neon lines in shades of purple, pink, and blue, arranged in a fan-like pattern that recedes into the distance. These lines are reflected on a dark, glossy surface at the bottom. On the right side, a large, semi-transparent grey circle contains the text.

# Dysbiose vaginale et IST

---

## Chiffres OMS et ONU-SIDA

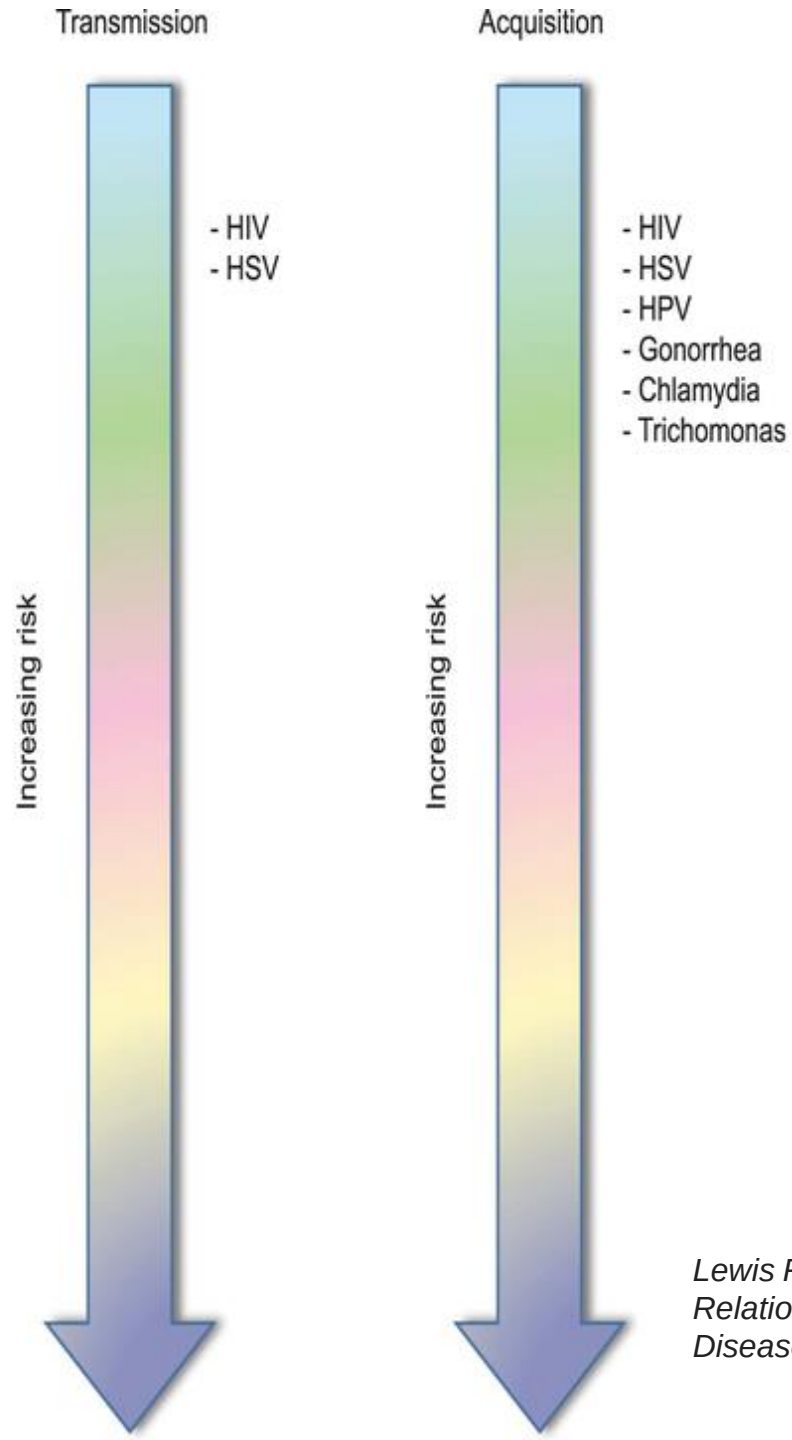
---

- VIH : 37,7 millions de personnes vivent avec le VIH (2020) avec 1,5 million de nouveaux cas et 680 000 décès en 2020
- IST curables : plus d'1 million de nouveaux cas par jour
- Malgré l'amélioration des techniques de dépistage et l'efficacité des traitements, pas d'amélioration notable dans l'épidémiologie des IST dans ces 10 dernières années





| Cluster*                                                                                                                                                                                    | Lactic acid production†                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus crispatus</i>–dominant</li> <li>- CST I</li> <li>- Most stable</li> </ul>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- High</li> <li>- L-/D-lactic acid ratio lower than <i>Gardnerella</i>-dominant communities</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus gasseri</i>–dominant</li> <li>- CST II</li> <li>- Relatively stable</li> </ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- High</li> </ul>                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus jensenii</i>–dominant</li> <li>- CST V</li> <li>- Relatively rare</li> </ul>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- High</li> </ul>                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus iners</i>–dominant</li> <li>- CST III</li> <li>- Least stable</li> <li>- Frequently found in bacterial vaginosis state</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low</li> <li>- Very little D-lactic acid production</li> </ul>                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mixed flora, some lactobacilli, mostly anaerobes, low Nugent score</li> <li>- CST IV-A</li> </ul>                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low (in <i>Gardnerella</i>-dominant communities)</li> </ul>                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polymicrobial, high proportion <i>Atopobium</i> and strict anaerobes, high Nugent score</li> <li>- Dysbiosis</li> <li>- CST IV-B</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Very low</li> </ul>                                                                                  |



Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):643-654.

## Dysbiose vaginale et IST

- La vaginose bactérienne augmente le risque d'acquisition des IST :

- Pour *Neisseria gonorrhoeae* : sur-risque 1,8 à 4<sup>1-2</sup>
- Pour *Chlamydia trachomatis* : sur-risque: 1,9 à 3<sup>1-2</sup>
- pour *Trichomonas vaginalis* : sur-risque : 1,54<sup>3</sup>

Le sur-risque ne concerne pas uniquement les patientes VB+ mais également celles dont le score de Nugent est > 3

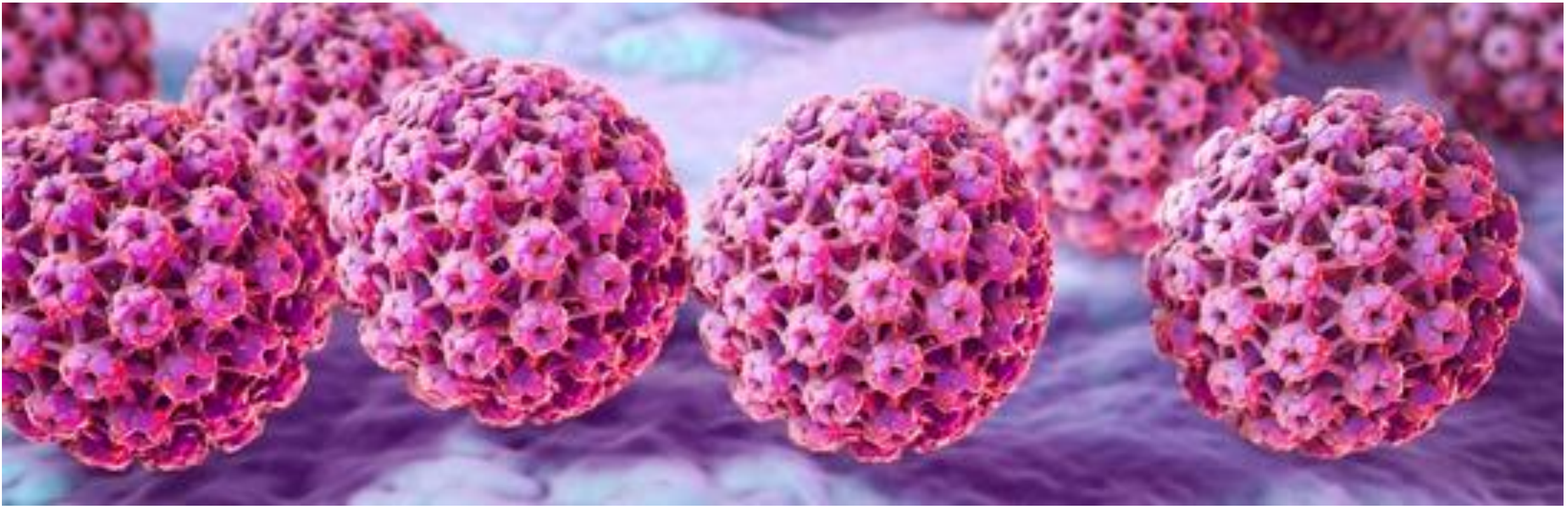
- Chez des patientes *Chlamydia* + vagin et anus : association avec déplétion lactobacillaire vaginale et dysbiose anale<sup>4</sup>

1. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016;3:4. Published 2016 Feb 13.
2. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663–8.
3. Balkus JE, Richardson BA, Rabe LK, et al. Bacterial vaginosis and the risk of *trichomonas vaginalis* acquisition among HIV-1-negative women. *Sex Transm Dis*. 2014;41(2):123-128.
4. Raimondi S, Candeliere F, Amaretti A, et al. Vaginal and Anal Microbiome during *Chlamydia trachomatis* Infections. *Pathogens*. 2021;10(10):1347. Published 2021 Oct 19.

## Dysbiose vaginale et HSV2

- Les premières études sur le rapport entre dysbiose vaginale et acquisition HSV2 remontent à 2003<sup>1</sup>
- Depuis, plusieurs études épidémiologiques ont montré le lien entre VB et herpès génital
- Le risque est bidirectionnel :
  - les récurrences herpétiques augmentent le risque de VB<sup>2</sup>
  - la VB augmente le risque d'excrétion virale HSV2<sup>3</sup>

1. Evans B.A., Kell P.D., Bond R.A., MacRae K.D., Slomka M.J., Brown D.W.G. Predictors of seropositivity to herpes simplex virus type 2 in women. *Int. J. STD AIDS*. 2003;14:30–36.
2. Van de Perre P., Segondy M., Foulongne V., Ouedraogo A., Konate I., Huraux J.-M., Mayaud P., Nagot N. Herpes simplex virus and HIV-1: Deciphering viral synergy. *Lancet Infect. Dis*. 2008;8:490–497.
3. Chernes T.L., Melan M.A., Kant J.A., Cosentino L.A., Meyn L.A., Hillier S.L. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: Effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B Streptococcus colonization. *Clin. Infect. Dis*. 2005;40:1422–1428. doi: 10.1086/429622.

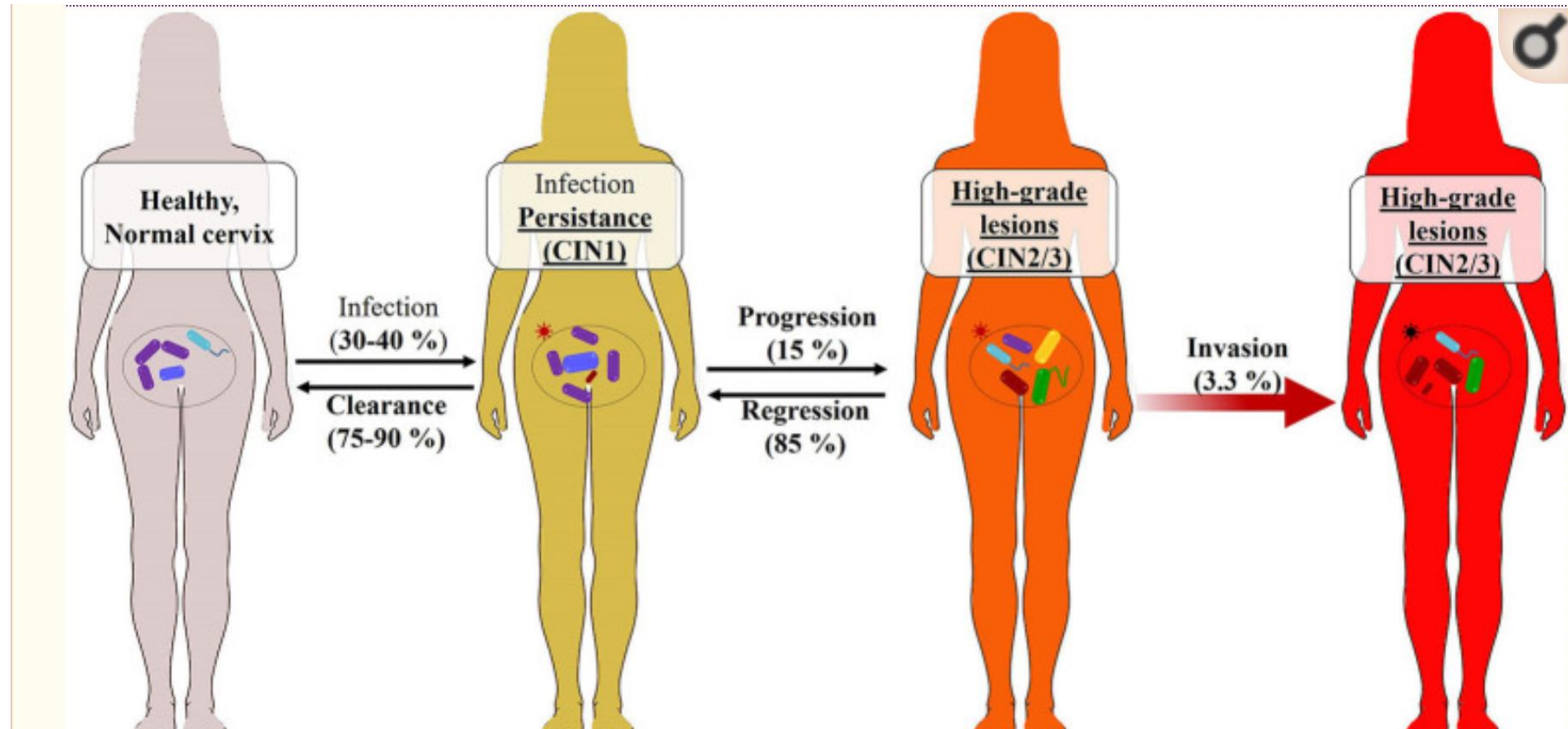


Dysbiose et infection HPV



## Les infections à HPV

- Les condylomes ano-génitaux exophytiques
  - essentiellement liés à HPV 6 et HPV 11 (HPV à faible risque) mais aussi à des HPV à haut risque soit seuls soit en association
  - Prévalence variable selon les régions et le taux de vaccination : 0,13 à 0,56 %
  - Associés à K anal dans 80 à 85 % et K oro-pharyngés dans 50 % des cas
- Cancer cervical : 3,3 % de la mortalité par cancer en 2018 dans le monde
- Autres cancers : anus, oro-pharynx, vulve, pénis
- Impliqués dans cancer prostate ou sein ?? Très discuté



## Histoire naturelle de l'infection cervicale par hr-HPVs

## Microbiote cervico-vaginal et infection HPV

- Ce microbiote agit à plusieurs niveaux :
  - En pré-infection
  - Durée du portage viral
  - Sévérité des lésions
  - Rapidité de progression des lésions

## Microbiote et contamination HPV

- Une étude suédoise récente<sup>1</sup> (345 femmes de moins de 30 ans) montre que les femmes avec un microbiote vaginal non dominé par Lactobacilles ont plus de 2 fois plus de risque de contracter un HPV (quel que soit le type)
- Méta-analyse de 2019<sup>2</sup> :
  - Comparaison entre microbiote dominé par *L. crispatus* d'une part et *L. iners* ou microbiote sans lactobacilles d'autre part
  - 3 à 5 fois moins de risque de contracter un HPV (quel que soit le type)
  - 2 à 3 fois moins de risque de contracter un hr-HPV et de développer une lésion dysplasique ou un cancer cervical

1. Du J, et al Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention. Arch Gynecol Obstet. 2021 Feb;303(2):329-335.

2. Norenhaag J, et al The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2020 Jan;127(2):171-180. doi: 10.1111/1471-0528.15854. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31237400.



## Microbiote et clearance virale

- La dysbiose vaginale est un facteur de retard à la clearance virale
  - 707 femmes porteuses d'hr-HPV<sup>1</sup> :
    - clearance observée chez 298 (42,1%) avec prévalence vaginose de 5 %
    - Sur les 409 patientes toujours porteuses de hr-HPV, présence d'une vaginose dans 11,2 %
  - Une revue de la littérature publiée en 2016 par Mitra<sup>2</sup> confirme qu'un microbiote équilibré est un facteur qui favorise la clearance virale
  - Les fluctuations du microbiote pourraient également expliquer des phénomènes de résurgence virale ou faciliter des recontaminations après disparition virale

1. Guo YL, et al Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS*. 2012 Aug;23(8):581-4.

2. Mitra A, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. *Microbiome*. 2016;4(1):58. Published 2016 Nov 1.

# Microbiote et progression des lésions cervicales

- Méta-analyse<sup>1</sup> portant sur 15 études de cohortes soit 101 049 femmes
  - Dysbiose vaginale (DV) associée à un sur-risque de lésions cervicales de haut-grade (RR = 2.01, 1.40-3.01)
- Etude suédoise<sup>2</sup> :
  - Femmes avec microbiote non dominé par lactobacilles et femmes avec microbiote dominé par *L. iners* : 2 à 3 fois plus de risque de développer une dysplasie ou un cancer cervical que femmes avec microbiote dominé par *L. crispatus*

1. Brusselaers N, et al Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jul;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30550767.

2. Du J, et al Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(2):329-335. doi:10.1007/s00404-020-05879-7

## Lactobacilles et cytotoxicité

- Certains souches de lactobacilles (*L. crispatus*, *L. gasseri*) ont démontré in vitro une action cytotoxique vis-à-vis de HeLa infectées par HPV18<sup>1</sup>
- Autre étude in vitro <sup>2</sup>:
  - action inhibitrice de *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L.gasseri* sur la viabilité de cellules cancéreuses cervicales
  - action inhibitrice de *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L.gasseri* sur l'expression des oncogènes HPV E6 et E7

1. Motevaseli E, et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J Med Microbiol.* 2013;62(PART7):1065–1072.

2. Wang KD, et al. Inhibitory Effect of Vaginal Lactobacillus Supernatants on Cervical Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018 Jun;10(2):236-242. doi: 10.1007/s12602-017-9339-x. PMID: 29071554.

## Le microbiote vaginal, biomarqueur de risque ?

- L'infection par hr-HPV est une condition nécessaire mais pas suffisante pour la carcinogénèse cervicale
- De nombreuses études ont montré une corrélation entre lésions de haut grade et dysbiose vaginale
- Cependant, peu d'études longitudinales ont été menées pour démontrer si l'évolution dynamique du microbiote vaginal avait une influence sur l'évolution des CIN et du cancer cervical
- Les quelques études disponibles montrent que le microbiote vaginal peut être utilisé comme marqueur évolutif des lésions cervicales<sup>1</sup>



# Place des probiotiques

- Hypothèses<sup>1</sup> :
  - les probiotiques vaginaux pourraient diminuer le taux de portage des HPV
  - Limiter la progression des lésions cervicales
- Mécanismes d'action des probiotiques<sup>2</sup> :
  - Acidification du milieu vaginal (néfaste à la multiplication virale)
  - Prévention de l'adhérence des pathogènes
  - Action synergique avec le système immunitaire de l'hôte
- Etudes cliniques nécessaires+++

1. Li Y, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1213-1220. Published 2020 Apr 30. doi:10.2147/IDR.S210615

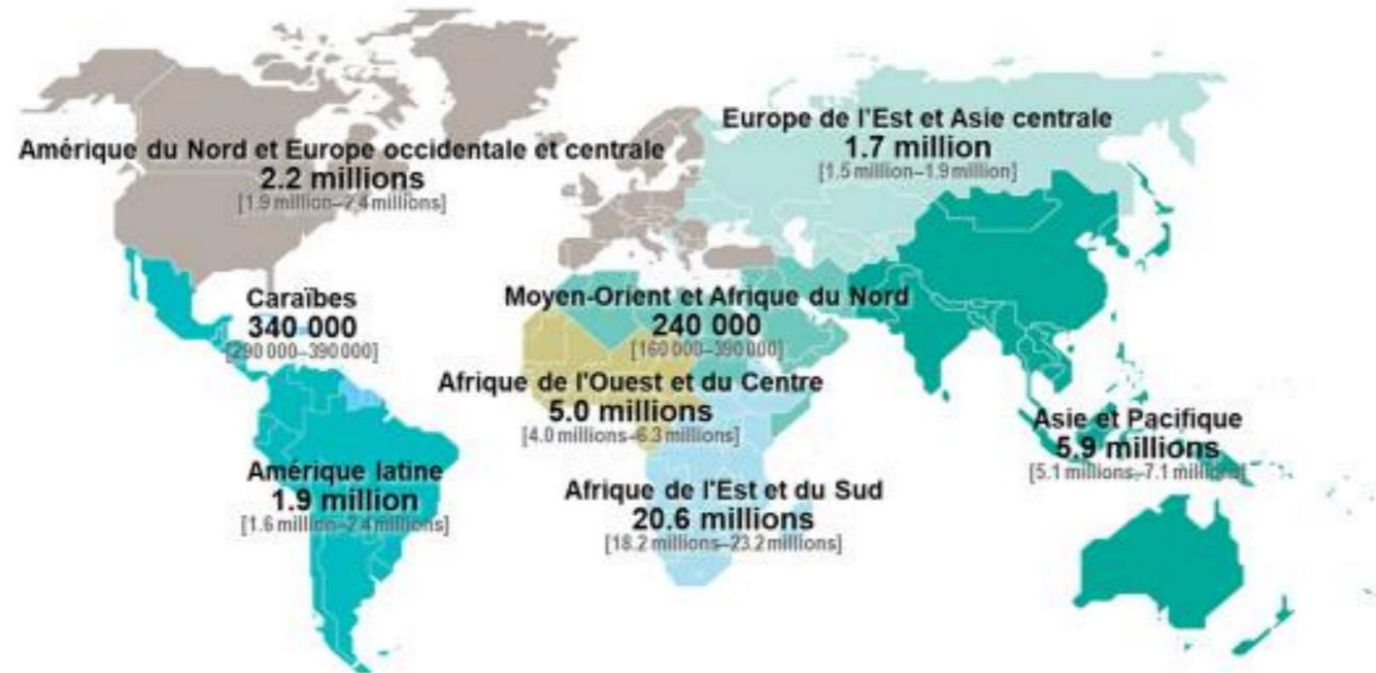
2. Lopez-Santamarina A, et al. Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. *Foods.* 2021;10(1):130. Published 2021 Jan 9. doi:10.3390/foods10010130



# Dysbiose et VIH

# Adultes et enfants vivant avec le VIH dans le monde

Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH 2019



**Total: 37.9 millions** [32.7 millions–44.0 millions]

1,7 million de nouvelles contaminations (**Baisse de 40% depuis 1998**)

7 millions de PVVIH ne savent pas qu'elles ont le virus

690 000 décès (**2 millions en 2005**)

25,4 millions de PVVIH sous traitement (**67% des PVVIH**)

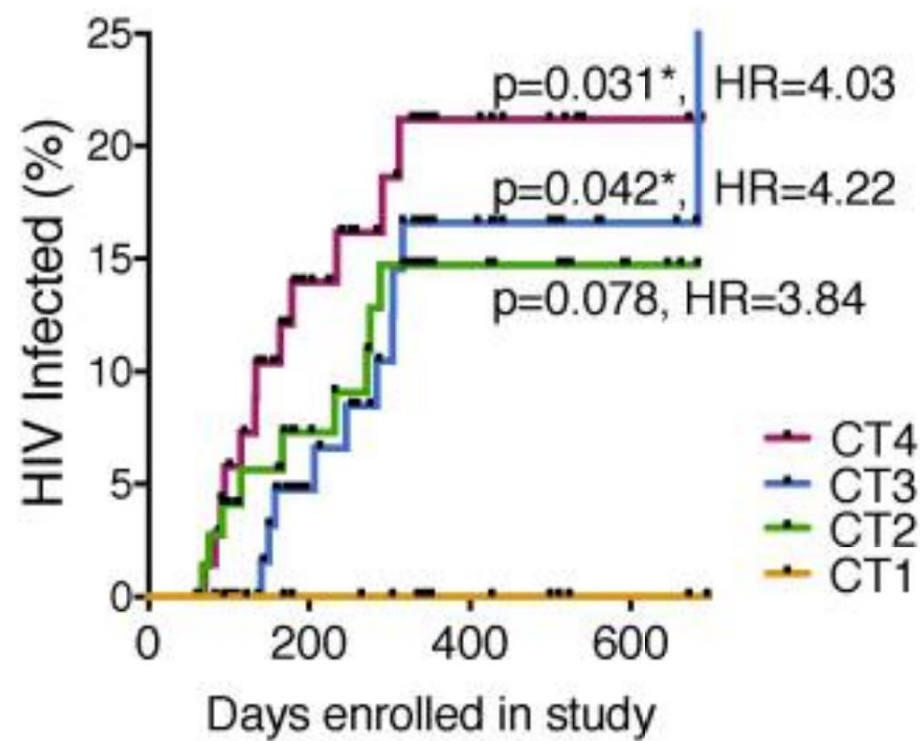
**Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'approvisionnement en médicaments génériques**

## Dysbiose et acquisition du VIH

- Plusieurs études ont montré une corrélation entre dysbiose vaginale et acquisition du VIH
  - Mais nombre de ces études présentaient un biais de recrutement (souvent études sur femmes prostituées) et un biais d'analyses (bactériologie classique)
- Etude<sup>1</sup> sur 239 femmes africaines VIH – suivies pendant 336 jours en moyenne
  - Etude du microbiote par séquençage 16S
  - Différence significative d'acquisition du VIH selon les classes de microbiote

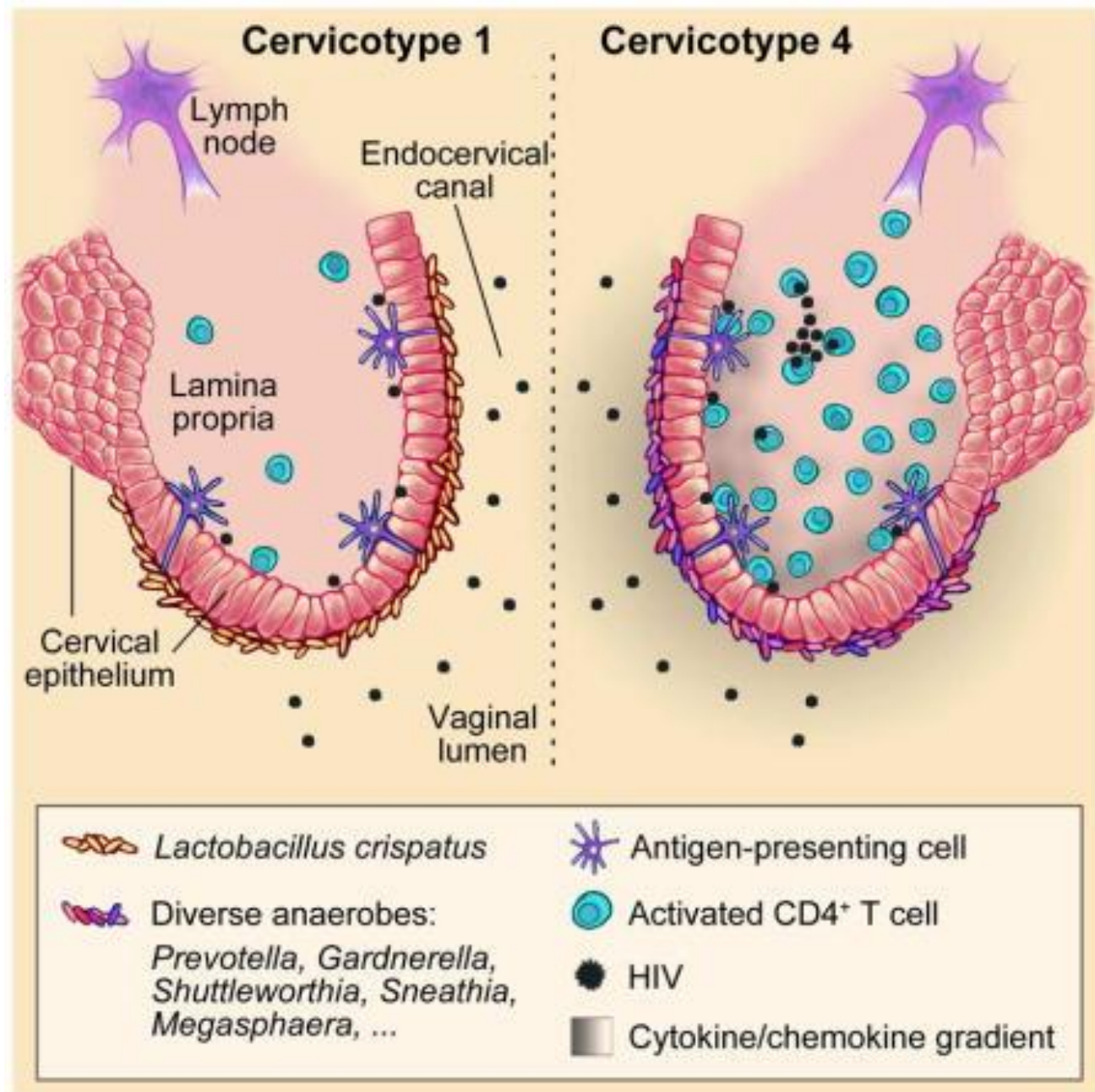


## A All participants



## B

| Group    | Remained HIV- | Acquired HIV |
|----------|---------------|--------------|
| %CT1 (n) | 11.2 (23)     | 0 (0)        |
| %CT2 (n) | 32.3 (66)     | 29.0 (9)     |
| %CT3 (n) | 28.3 (58)     | 32.3 (10)    |
| %CT4 (n) | 28.3 (58)     | 38.7 (12)    |





# Dysbiose vaginale et acquisition du VIH

- Plusieurs mécanismes invoqués :
  - Microbiote vaginal avec déplétion lactobacillaire : 17 fois plus de CD4+ que microbiote dominé par *L. crispatus*
  - Modifications de l'immunité :
    - Microbiote dysbiosique :
      - augmentation de IL-1 $\beta$  cytokine pro-inflammatoire
      - Augmentation d'autres cytokines susceptibles d'activer les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les macrophages et les monocytes (cellules cibles du VIH)
      - production d'un HIV-inducing factor (HIF) par certaines bactéries associées à la VB

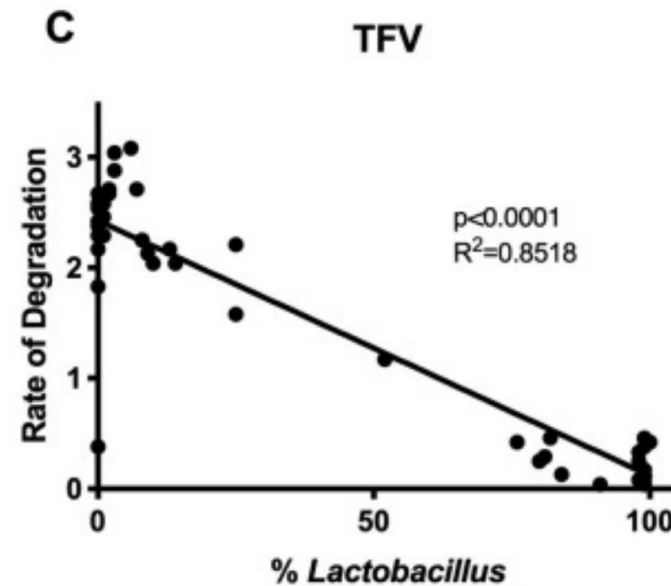
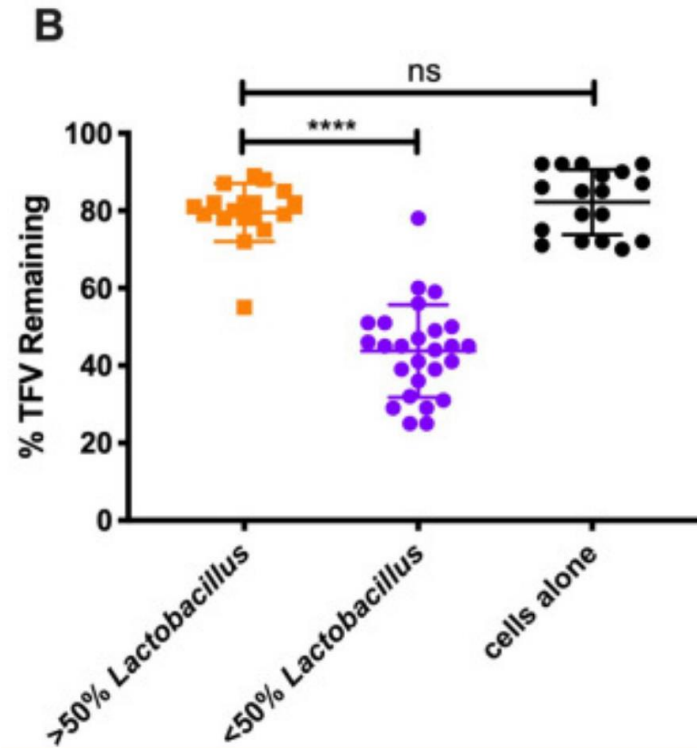
## Dysbiose vaginale et PrEP

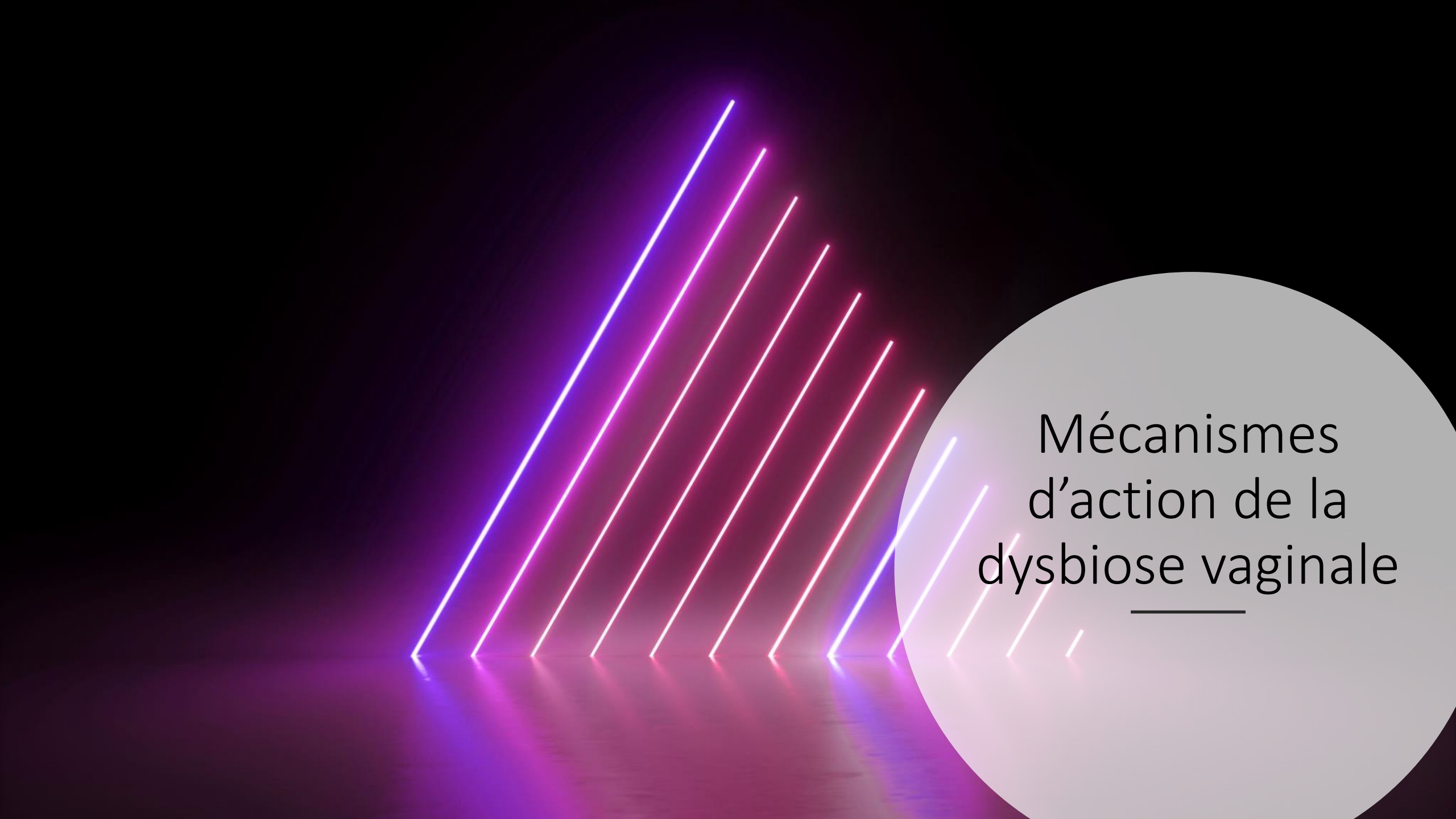
- Si l'efficacité de la PrEP a été démontrée chez les hommes (en particulier chez les HSH), les résultats chez les femmes sont plus mitigés
- L'inflammation vaginale diminue sensiblement l'efficacité préventive d'un gel local de tenofovir (3 % vs 57 % en l'absence d'inflammation)<sup>1</sup>
- On incrimine de plus en plus le rôle de certaines bactéries vaginales dans la diminution d'efficacité de la PrEP

1. McKinnon LR, Liebenberg LJ, Yende-Zuma N, et al. Genital inflammation undermines the effectiveness of tenofovir gel in preventing HIV acquisition in women. *Nat Med.* 2018;24(4):491-496. doi:10.1038/nm.4506

# Dysbiose vaginale et PrEP

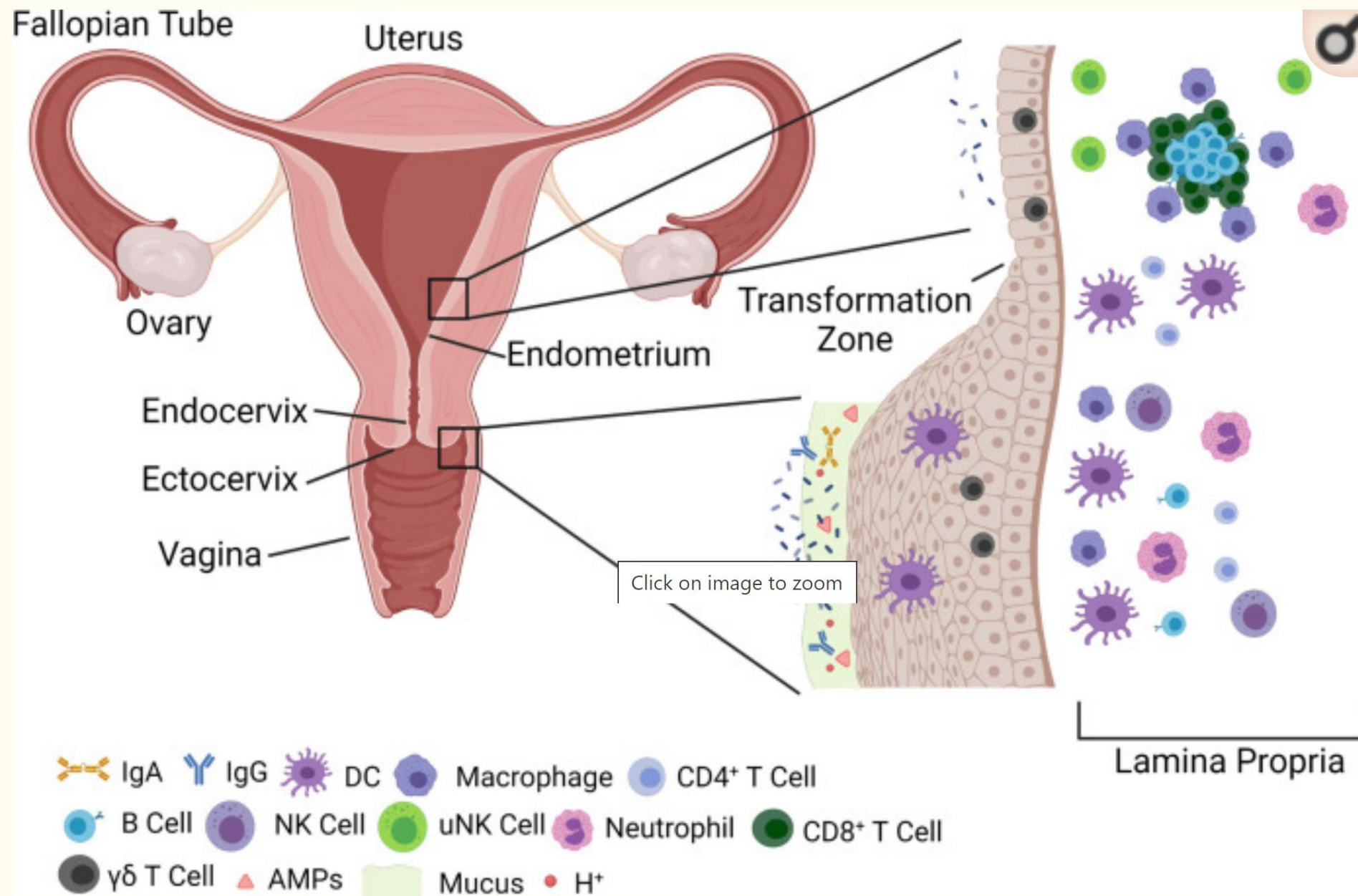
- Etude in vitro avec tenofovir



The background is dark with several parallel, glowing lines in shades of purple and pink that recede into the distance, creating a sense of depth. A large, light gray circle is positioned on the right side of the frame, containing the title text.

# Mécanismes d'action de la dysbiose vaginale





## Dégradation du mucus cervico-vaginal

- Ce mucus joue un rôle barrière fondamental
- Le mucus vaginal dans un vagin dont le microbiote est dominé par *L. crispatus* est un véritable « piège à microbes » y compris le VIH<sup>1</sup>
- Cette efficacité anti-microbienne est réduite quand le microbiote vaginal est dominé par *L. iners* ou *Gardnerella vaginalis*<sup>1</sup>
- La protection anti-microbienne est essentiellement liée à la production de l'isomère D de l'acide lactique produit par *L. crispatus* mais pas par les cellules vaginales ou *L. iners*<sup>1</sup>.

1. Nunn KL, Wang YY, Harit D, et al. Enhanced Trapping of HIV-1 by Human Cervicovaginal Mucus Is Associated with *Lactobacillus crispatus*-Dominant Microbiota. *mBio*. 2015;6(5):e01084-15. Published 2015 Oct 6. doi:10.1128/mBio.01084-15

## Protéomique et VB

- De nombreuses modifications dans la composition protéique du mucus vaginal sont observées lors de la VB
- Ces perturbations dans la production de certaines protéines sont soit d'origine bactérienne soit d'origine cellulaire
  - Augmentation des protéines impliquées dans la mort cellulaire
  - Diminution de l'activité anti-protéase
  - Production de protéines pro-inflammatoires...
- Ces modifications conduisent à :
  - une liquéfaction du mucus avec diminution de l'effet barrière
  - mobilisation d'immunocytes (due à l'action pro-inflammatoire)

# métabolome

Cette science nouvelle cherche à caractériser les métabolites produits soit par les bactéries du microbiote soit par les cellules.

Les modifications dans la nature et/ou la concentration de certains métabolites précèderaient l'apparition des symptômes de dysbiose.

Certains de ces métabolites sont connus comme co-facteurs carcinogènes

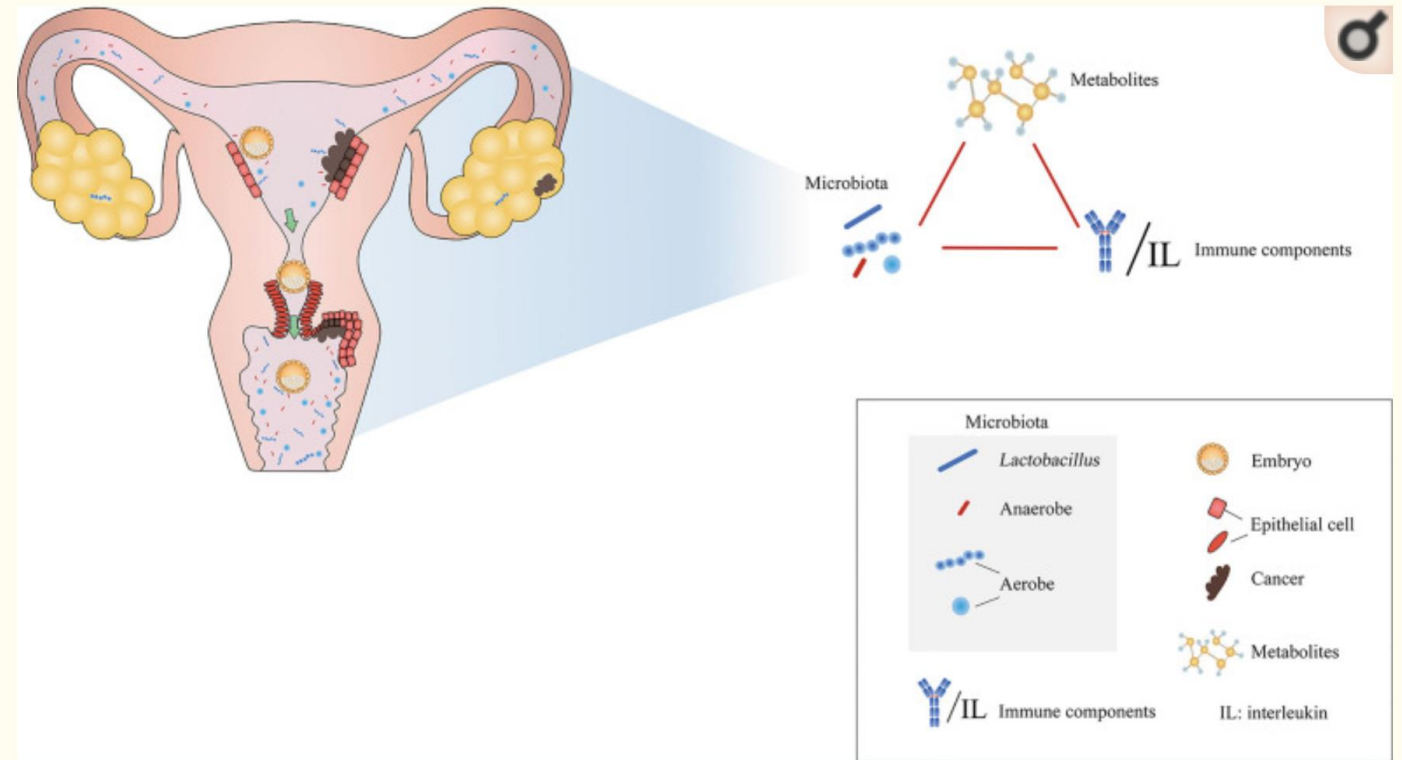


Figure 1

Microenvironmental disorders of the female reproductive tract are closely related to inflammations, adverse pregnancy outcomes, and tumors. Modified from Paweł Łaniewski et al. (2020).

## Limite des traitements actuels

Vaginose bactérienne : nitro-imidazolés per os ou locaux

| avantages                          | limites                                                                                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efficacité démontrée à court terme | Risque de récurrence > 50 % après 6 à 12 mois                                                                   |
|                                    | Sensibilité variable des bactéries impliquées<br>( <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> ...) |
|                                    | Effets secondaires locaux ou généraux                                                                           |
|                                    | Aucune action de restauration du microbiote vaginal                                                             |
|                                    | Pas d'action sur les étiologies mixtes (jusqu'à 30 % des infections)                                            |



## Quelles sont les causes des récides?

- Elles sont souvent multiples :
  - Inefficacité ou efficacité insuffisante des anti-infectieux classiques
  - Persistance de biofilms bactériens sur la muqueuse vaginale (intérêt du chlorure de dequalinium...)
  - Le déséquilibre (dysbiose) des microbiotes (vaginal, vésical et/ou intestinal) : tabac, déséquilibre hormonal, erreurs hygièno-diététiques...
  - Des conditions anatomo-physiologiques ou pathologiques particulières : grossesse, post-partum, ménopause, diabète...

## Restauration du microbiome génital

- Eliminer les facteurs de dysbiose : tabac, erreurs hygiéniques, antibiothérapies intempestives...
- La solution probiotiques : les lactobacilles de « restauration »
- La solution prébiotiques : les sources énergétiques des lactobacilles (Galacto-Oligo-Saccharides ou Fructo-Oligo-Saccharides)
- La solution synbiotique : probiotiques + prébiotiques
- La solution post-biotiques : métabolites bénéfiques produits par les micro-organismes (acide lactique p.ex.)



## VB récurrente et probiotiques

- Les guidelines européens (IUSTI/OMS) recommandent l'association antibiotiques suivis de probiotiques dans la gestion des vaginoses récidivantes<sup>1</sup>
- Les résultats sont hétérogènes selon les études en raison des différences de souches, de durée de traitement et de voie d'administration
- Des cures séquentielles pendant plusieurs mois sont recommandées

## En conclusion

- La dysbiose vaginale est intimement liée à l'histoire naturelle de toutes les IST :
  - Augmentation du risque de contracter une IST
  - Augmentation du risque de complications
  - Augmentation du risque de transmission
- Le dépistage de cette dysbiose est nécessaire en cas de découverte d'une IST (HPV, VIH, herpès...) même en l'absence de symptômes
- La correction de la dysbiose ne se résume pas à l'antibiothérapie
- Place des probiotiques



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**