

NOS PROBIOTIQUES - FLORE INTIME

Nombre d'études 10, dont 7 études cliniques et 3 mécanistiques

1) *Lactobacillus crispatus*

Dosage dans la formule = 3×10^9 UFC

REF : Mändar R, Sõerunurk G, Štšepetova J, Smidt I, Rööp T, Kõljalg S, et al. Impact of *Lactobacillus crispatus*-containing oral and vaginal probiotics on vaginal health: a randomised double-blind placebo controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 14 avr 2023;14(2):143-52.

Type d'étude : Essai randomisé, contrôlé contre placebo

Participants : 182 femmes. Le groupe d'étude comprenait des patientes souffrant de VB et de VVC, recrutées lors de leurs rendez-vous réguliers pour cause de vaginite.

Age des participants : 18-50ans

Durée : 1 capsule par jour pendant 20j par mois – pendant 3 mois

Dosage : 1 capsule/j de 3×10^{10} CFU. Une capsule probiotique contenait deux (pour VB) ou trois (pour VVC) de souches *Lactobacillus crispatus* différents (au total **3×10^{10} cfu par gélule**).

Le mélange VB contenait les souches DSM32717 et DSM32720, et le mélange VVC contenait les souches DSM32720, DSM32718 et DSM32716.

2 groupes, **1 prise orale et 1 prise vaginale**

Résultats

Sur la VB :

- **Les gélules orales et vaginales ont réduit les signes et les symptômes de la VB.** L'évolution la plus remarquable a été observée au cours des 4 premières semaines de l'essai, où la proportion de femmes ayant un score ≥ 7 a été réduite à **26 %** (dans le groupe des gélules orales) et à **18 %** (dans le groupe des gélules vaginales).
- Symptômes : **Une amélioration remarquable** a été notée concernant la quantité et l'odeur des pertes vaginales, ainsi que sur les démangeaisons et irritations.

Sur la VVC :

- **Réduction des symptômes** : Les deux modes d'administration (oral et vaginal) ont réduit de manière significative le score combiné des deux symptômes majeurs : la quantité de pertes et les démangeaisons/irritations
- **Spécificités par mode** : La réduction des pertes était plus prononcée avec les capsules orales, tandis que le soulagement des irritations était plus marqué avec les capsules vaginales.
- **Les auteurs concluent que ces souches spécifiques de *L. crispatus* sont efficaces contre la VB et la CVV**, qu'elles soient administrées par voie orale ou vaginale.
- **Le rôle de *L. crispatus*** : Cette espèce est considérée comme la "gardienne" de l'écosystème vaginal grâce à sa capacité à produire de l'acide lactique et du peroxyde d'hydrogène, maintenant ainsi un

pH optimal et empêchant la colonisation par des pathogènes.

- **Flexibilité** : Le fait que l'administration orale soit efficace offre une option plus pratique et confortable pour de nombreuses patientes. Les probiotiques agissent en accélérant le processus naturel de restauration de l'équilibre du microbiome.

II) *Lactobacillus rhamnosus*

Dosage dans la formule = $17,75 \times 10^9$ UFC

REF : Bertuccini L, Russo R, Iosi F, Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 juin 2017;30(2):163-7.

- **Effet sur S. aureus** : *L. rhamnosus* HN001 [EG2] [SC3] inhibition du pathogène après 24 h et après 48 h. La combinaison des deux Lactobacilles (10^7 cfu/mL) avec l'inoculum de *S. aureus* (10^6 cfu/mL) a provoqué une **inhibition complète** de la croissance du pathogène après 48 h. Lorsque l'inoculum de *S. aureus* était plus élevé (10^7 cfu/mL), une inhibition complète après 24 h. La combinaison des deux Lactobacilles (10^8 cfu/mL) avec l'inoculum de *S. aureus* (10^6 cfu/mL) une inhibition complète du pathogène depuis 6 h, et lorsque l'inoculum de *S. aureus* était de 10^7 cfu/mL, une inhibition complète après 12 h.
- **Effet sur E. coli** : *L. rhamnosus* (10^7 cfu/mL) était plus efficace que *L. acidophilus* (10^7 cfu/mL) contre *E. coli* à 10^6 cfu/mL et leur combinaison était **synergique** contre *E. coli* induisant une inhibition complète de la croissance après 48 h. Une combinaison probiotique de 10^8 cfu/mL et un inoculum d'*E. coli* de 10^6 ou 10^7 cfu/mL ont entraîné une inhibition complète de la croissance du pathogène après 12 h et 24 h, respectivement. Cette combinaison probiotique de 10^8 cfu/mL semble avoir de légers effets après 6 heures d'incubation avec les deux pathogènes aérobies (inoculum de 10^7 cfu/mL).

REF : Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol*. mars 2009;48(3):269-74.

Type d'étude : à l'aide d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo **Nombre de participants** : 55 femmes

Durée : 28 jours

Dosage : Les souches *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14. Chaque capsule contient 1×10^9 cellules viables des deux souches. Les sujets ayant reçu un diagnostic de VVC ont été randomisés pour recevoir une dose unique de fluconazole (150 mg) associée à deux capsules orales de *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 ou à un placebo une fois par jour (tous les matins).

Résultats

- Au **28e jour**, davantage de sujets traités par le **fluconazole et les probiotiques** ont présenté une **guérison de la VVC**, déterminée par l'**absence de pertes vaginales, de démangeaisons et de/ou de sensation de brûlure vaginale, de dyspareunie et de/ou de dysurie, et de Candida récupéré par la méthode de culture**, par rapport aux sujets traités par le **fluconazole et le placebo (P < 0,05)**.
- Aucune **différence statistique** entre les deux groupes en cas de test « **Whiff** » [EG11] [SC12] positif, de **pH vaginal supérieur à 4,5** et de **score BV de Nugent (P > 0,05)**.
- Plus de sujets dans le **groupe placebo** étaient **positifs pour les levures** que dans le **groupe probiotique (80 % et 18,2 % respectivement)** selon la **méthode de culture (p < 0,05)**. Cependant, il n'y a pas eu de **différence statistique dans les taux de guérison clinique (rémission des symptômes)** lorsque les deux groupes ont été évalués (**p > 0,05**).

REF : Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbanovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2013;168(1):75-9.

Type d'étude : une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo **Nombre de participants** : 544 femmes

Durée : 6 semaines

Dosage : Les sujets ont ensuite reçu leur lot de gélules, prenant soit deux gélules « Lactogyn » (chaque gélule contenant $>10^9$ UFC de *Lactobacillus rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14*), soit deux gélules placebo d'apparence identique

Résultats

- Après la période de suivi mentionnée ci-dessus, le **retour à un microbiote vaginal équilibré** a été signalé chez **40 sujets (26,85 %) dans le groupe placebo**, contre **243 sujets (61,52 %) dans le groupe probiotique**. Les différences entre les groupes étaient **statistiquement significatives à p < 0,001**. À ce stade, le **nombre nécessaire à traiter (NNT)** était de **2,9** avec une **réduction du risque relatif (RRR) de 47,4 %**.
- Après les **6 semaines supplémentaires de suivi**, un **microbiote vaginal normal** était toujours présent chez **plus de la moitié (51,14 %) des sujets du groupe probiotique**, mais seulement chez **environ un cinquième (20,81 %) des sujets prenant le placebo (p < 0,001)**. À ce stade ultérieur, le **NNT** était de **3,3**, tandis que le **RRR [EG13] [SC14]** était de **38,3 %**.
- Des cultures supplémentaires sur plaques de gélose ont été réalisées pour récupérer et identifier les **Lactobacilles** des écouvillons vaginaux. Des numérations élevées ($>10^5$ UFC/ml) de lactobacilles ont été récupérées chez **81,5 % des sujets ayant reçu le probiotique**, contre seulement **28,9 % des sujets ayant reçu le placebo**. Ainsi, le **retour à un microbiote vaginal normal (équilibré)** coïncidait fortement (**p < 0,001**) avec la présence de **lactobacilles** dans les écouvillons vaginaux lors des deux visites postérieures à la ligne de base.

Interprétation

- **NNT – Number Needed to Treat** : Nombre de patientes à traiter pour obtenir **1 bénéfice supplémentaire** par rapport au placebo.

- Plus le **NNT** est bas, plus le **traitement est efficace**
- En pratique :
 - NNT \approx 2–3 \rightarrow **effet très fort**
 - NNT \approx 5 \rightarrow **effet modéré**
 - NNT $>$ 10 \rightarrow **effet faible**
- On a le **NNT = 3,3** \rightarrow Il faut traiter **3 à 4 femmes pour obtenir 1 succès durable supplémentaire à 6 semaines.**
- **RRR – Relative Risk Reduction (réduction du risque relatif)** : Pourcentage de réduction du **risque d'échec** (ne pas retrouver une flore normale) dans le **groupe probiotique** par rapport au **placebo**.
- **RRR de 47,4 %** \rightarrow le **risque d'échec est presque divisé par deux**
- On a le **RRR = 38,3 %** \rightarrow Le **risque de rechute ou d'échec à long terme est réduit de 38 % par rapport au placebo.**
- **L'effet est** : un peu moins marqué qu'au départ, mais toujours **robuste et significatif.**

REF : Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis ECP, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol.* févr 2009;55(2):133-8.

Type d'étude : Etude randomisée en double aveugle, contre placebo

Nombre de participants : 64 souffrantes de VB

Age des participants : 30 ans

Durée : 28 jours

Dosage : 2 capsules/j de 1×10^9 *L. rhamnosus* GR-1 et 1×10^9 *L. reuteri* RC-14

Résultats

- Après **28j**, **plus de personnes dans le groupe probiotique montrent des frottis vaginaux normaux (p=0.011).**
- **75% des patients du groupe probiotique ont été traités contre les BV**, contre seulement **57,1 % dans le groupe placebo (p>0,05).**

III) *Lactobacillus reuteri*

Dosage dans la formule : 4,2Md UFC

REF : Martinez RCR, Seney SL, Summers KL, Nomizo A, De Martinis ECP, Reid G. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the ability of *Candida albicans* to infect cells and induce inflammation. *Microbiol Immunol.* sept 2009;53(9):487-95.

Etude sur *C. albicans* : étude sur des cellules VK2/E6E7 dérivé de la muqueuse vaginale *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 sont dosés à **10^7 CFU/mL** [EG4]

- Lorsque les cellules épithéliales vaginales VK2/E6E7 cultivées avec *C. albicans* ont été mises en présence de *L. reuteri* RC-14 ou de *L. rhamnosus* GR-1 [EG5] [SC6] (seules ou en combinaison), les résultats évalués à T = 12 heures ont montré que seule la SCF de *L. reuteri* RC-14 seule ou en combinaison avec la SCF de *L. rhamnosus* GR-1 a induit une augmentation de la production d'IL-8 par les cellules vaginales (P < 0,05).
- Les cellules VK2/E6E7 infectées par *C. albicans* ont sécrété des quantités plus importantes d'IP-10 lorsqu'elles ont été mises en présence de *L. rhamnosus* GR-1 seule et en combinaison avec *L. reuteri* RC-14 (P < 0,05).
- Des cellules ou des SFC de *L. rhamnosus* GR-1 et de *L. reuteri* RC-14 (seuls ou en combinaison) ont été ajoutés à des puits contenant des cellules VK2/E6E7 et les mesures de l'IL-8 évaluées à T = 12 heures ont indiqué que la production de la cytokine était régulée à la hausse dans toutes ces conditions (P > 0,05).
- Dans nos expériences, les populations de lactobacilles évaluées à T = 0, 6 h, 12 h et 24 h sont restées stables à **10⁷ UFC/ml**.
- Les populations de *C. albicans* évaluées à T = 6 h et 12 h étaient similaires dans toutes les conditions testées (P < 0,05). À T = 24 h, la population de *C. albicans* cultivée seule (contrôle) a atteint **4,0 × 10⁶ UFC/ml** (6,6 log UFC/ml) contre seulement **3,0 × 10⁵ UFC/ml** (5,5 log UFC/ml) en présence de *L. reuteri* RC-14 seul ou en combinaison avec *L. rhamnosus* GR-1 (P < 0,05).

REF : Yang S, Reid G, Challis JRG, Gloor GB, Asztalos E, Money D, et al. Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients*. févr 2020;12(2):368.

Type d'étude : Essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo

Nombre de participants : 86 femmes enceintes

Durée : 12 semaines

Dosage : Les *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14. Les organismes lyophilisés (**2,5 × 10⁹ de GR-1 et 2,5 × 10⁹ de RC-14**) se trouvaient dans des gélules de gélatine avec un total de **180 mg de poudre**

Résultats

- Onze femmes sur 32 (**34,4 %**) dans le groupe probiotique et 11 sur 34 (**32,3 %**) dans le groupe placebo présentaient un **score de Nugent** [EG7] [SC8] normal à la fois à **28 semaines** (p > 0,05) et à **35 semaines** (p > 0,05).
- **96 espèces bactériennes** ont été détectées par séquençage à **13 semaines**, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae* étant les plus abondantes tout au long de la grossesse.
- Trente des soixante-six femmes avaient une **seule espèce bactérienne dominante (>40% de leur microbiote)** (*A. vaginae*, n = 4 ; *L. jensenii*, n = 1 ; *L. iners*, n = 12 ; *L. crispatus*, n = 9 ; et *G. vaginalis*, n = 4) à 13 semaines.
- *Lactobacillus rhamnosus* a été détecté dans le vagin de **98% des femmes** à 13 semaines de gestation, et **son abondance n'a pas changé avec le traitement probiotique**.

- Deux femmes du groupe probiotique ont accouché à **34 semaines de gestation** en association avec une **PPROM**. Chez l'une d'entre elles, le microbiote vaginal était dominé par *L. jensenii*, et après le traitement probiotique, son biote est devenu plus hétérogène, avec une abondance accrue de *L. gasseri*, *G. vaginalis* et *Prevotella bivia*. L'autre femme avait initialement un microbiote vaginal hétérogène et, après un traitement probiotique, *L. crispatus* a dominé son microbiote.

REF : Cianci A, Giordano R, Delia A, Grasso E, Amodeo A, De Leo V, et al. [Efficacy of *Lactobacillus Rhamnosus GR-1* and of *Lactobacillus Reuteri RC-14* in the treatment and prevention of vaginoses and bacterial vaginitis relapses]. *Minerva Ginecol.* oct 2008;60(5):369-76.

Nombre de participants : 50 femmes en bonne santé. Les femmes ont été réparties au hasard en deux groupes : le **groupe A** comprenait **25 patientes souffrant de vaginite bactérienne** et le **groupe B 25 patientes souffrant de vaginose.**

Type d'étude : Etude randomisée

Age des participants : 18-48ans

Durée : 15 jours

Dosage : 2 capsules/j avec 1×10^9 *Lactobacillus rhamnosus GR-1* et $0,5 \times 10^9$ *Lactobacillus reuteri RC-14*

Résultats

- À la fin de l'étude, **46 patients avaient une recolonisation complète par les lactobacilles** [EG9] [SC10], **deux patients n'avaient pas de colonisation** et **deux patients ont abandonné l'étude.**
- Les résultats ont montré que **92% des patients enrôlés ont bénéficié du traitement.**

III) *Lactobacillus fermentum*

Dosage dans la formule = $0,5 \times 10^9$ UFC

REF : Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *L. fermentum RC-14* significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1 mars 2003;35(2):131 4.

Type d'étude : Etude randomisée, contrôlée contre placebo

Nombre de participants : 64 femmes en bonne santé

Age des participants : 18-55ans

Durée : 8 visites, 60j de prise orale 1x/j

Dosage : Chaque capsule contenait **$>10^9$ de *L. rhamnosus GR-1* and *L. fermentum RC-14*.** 1 capsule/j

Résultats

- L'analyse microscopique a montré le retour d'une microflore de vaginose bactérienne asymptomatique à une microflore normale colonisée par les lactobacilles chez **37 %** des femmes pendant le traitement aux lactobacilles, contre **13 %** sous placebo (P=0,02).
- Des lactobacilles ont été détectés chez un plus grand nombre de femmes dans le groupe traité aux lactobacilles que dans le groupe placebo aux points de test à 28 jours (P=0,08) et à 60 jours (P=0,05).
- Les résultats des cultures ont confirmé une **augmentation significative des lactobacilles vaginaux**, une **diminution significative des levures** et une **réduction significative des coliformes**.

IV) *Lactobacillus acidophilus*

Dosage dans la formule : 5 Md d'UFC

REF : Russo R, Karadja E, De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 8 févr 2019;10(1):19-26.

Type d'étude : essai clinique randomisé en double aveugle

Nombre de participants : 48 femmes

Age des participants : de 18-50ans

Durée : Toutes les femmes participantes ont assisté à **6 visites (de T0 à T5)** dans les centres gynécologiques au moment du recrutement (**T0**), 1 semaine (**T1**), 2 semaines (**T2**), 1 mois (**T3**), 4 mois (**T4**) et 6 mois (**T5**) après le traitement initial ou la phase d'induction.

Dosage :

- **Phase d'induction** : traitées avec un **traitement antibiotique standard (métronidazole 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours)** et ont été assignées au hasard à l'un des deux bras d'étude recevant soit du **verum (*Respecta*)**, soit un **placebo (2 gélules/jour pendant 5 jours, puis 10 jours consécutifs à la dose de 1 gélule/jour) par voie orale**.
- **Phase d'entretien** : pendant la période de suivi (**6 mois**), toutes les femmes ont ingéré **1 gélule de *Respecta* ou de placebo par jour, pendant 10 jours consécutifs par mois** à partir du premier jour du cycle menstruel (**traitement prophylactique**).
- *Respecta* contient un **mélange exclusif de lactobacilles (5×10^9 cfu par gélule)** comprenant *Lactobacillus acidophilus* GLA-14 (BCCM/LMG Bacteria Collection, LMG S-29159) et *Lactobacillus rhamnosus* HN001 [EG15] [SC16].

Résultats

- Seulement dans le **groupe *Respecta***, les **pertes vaginales** se sont **améliorées de façon significative** au cours de la période de suivi à **T4 et T5**. En particulier, les femmes sans pertes vaginales après le traitement par *Respecta*, comparativement au placebo, étaient **87,5 vs 37,5 % à T4 et 70,8 vs 33,3 % à T5 (P<0,05 *Respecta* vs placebo)**.

- Seule l'utilisation de *Respecta* a permis d'améliorer les **démangeaisons** de manière **significative** au cours de la période de suivi à **T4 et à T5**. En particulier, les femmes qui n'avaient pas de démangeaisons après le traitement par *Respecta* par rapport au placebo étaient **87,5 vs 20,8 % à T4** et **70,5 vs 20,8 % à T5 (P<0,05 Respecta vs placebo)**.
- Le **score de Nugent** s'est **amélioré dans le groupe *Respecta*** par rapport au groupe placebo, avec une **différence statistiquement significative** entre les deux groupes de l'étude (P<0,05, P<0,01 et P<0,001), sauf aux **T1 et T4**.
- En particulier, le **taux de guérison global de *Respecta*** par rapport au placebo était :
 - **83,33 vs 70,83 % à T1**
 - **66,67 vs 45,83 % à T2**
 - **79,17 vs 58,33 % à T3**
 - **75,00 vs 33,33 % à T4**
 - **83,33 vs 37,50 % à T5 (fin du suivi)**.
- Les patientes du groupe *Respecta* ont connu **moins de récurrences (29,17 %) que celles traitées par placebo (58,33 %)** ; cette **réduction est statistiquement significative (P<0,05)**.
- L'analyse intermédiaire du **taux de récurrence à 1 mois (25,00 vs 45,83%)** et à **4 mois (33,33 vs 87,83%)** de suivi a montré que les **nouveaux épisodes de VB** étaient **significativement réduits dans le groupe *Respecta***.