

BIO MED



LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

MERCREDI 14
& JEUDI 15 MAI
2025

LE MICROBIOTE VAGINALE

Camille d'Humières

Biologiste médicale, PhD, Cerba, Frépillon, France.

01

Un microbiote ?

02

Microbiote vaginal

03

La vaginose

04

La vaginose - traitement

05

Microbiote vaginal et ménopause

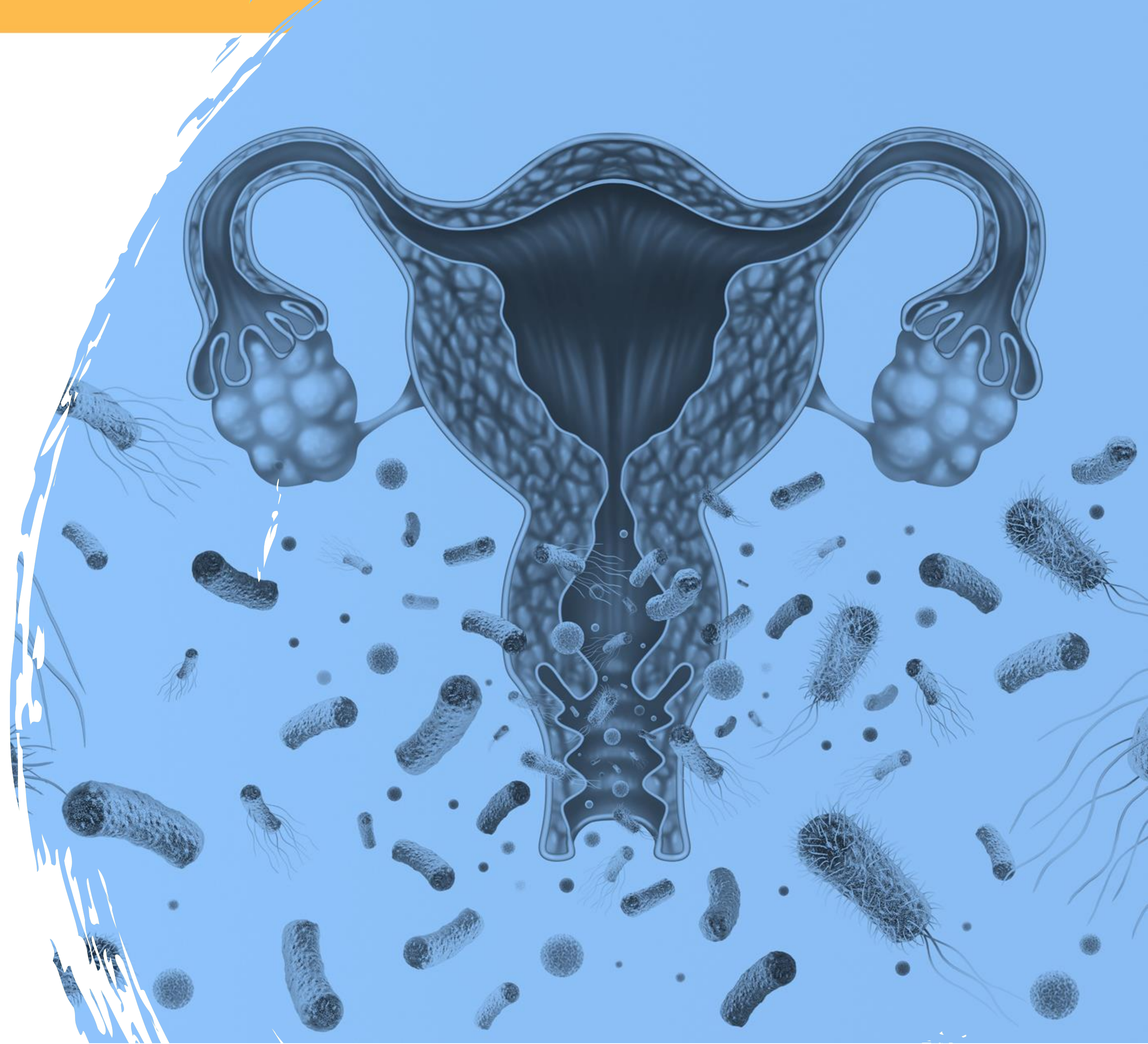
06

Pourquoi étudier le microbiote vaginal ?

07

Conclusion

01 - UN MICROBIOTE ?

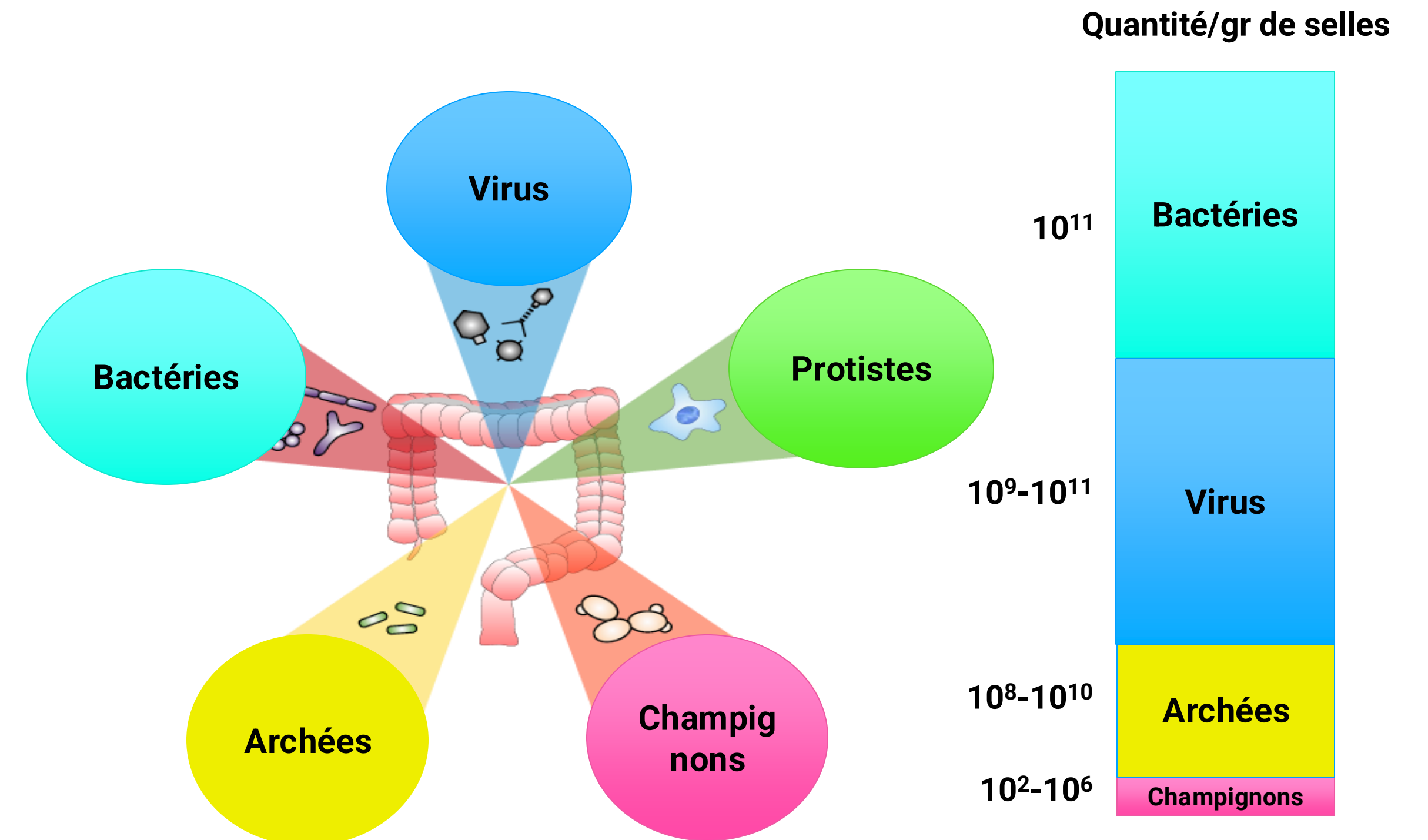


Définition d'un microbiote

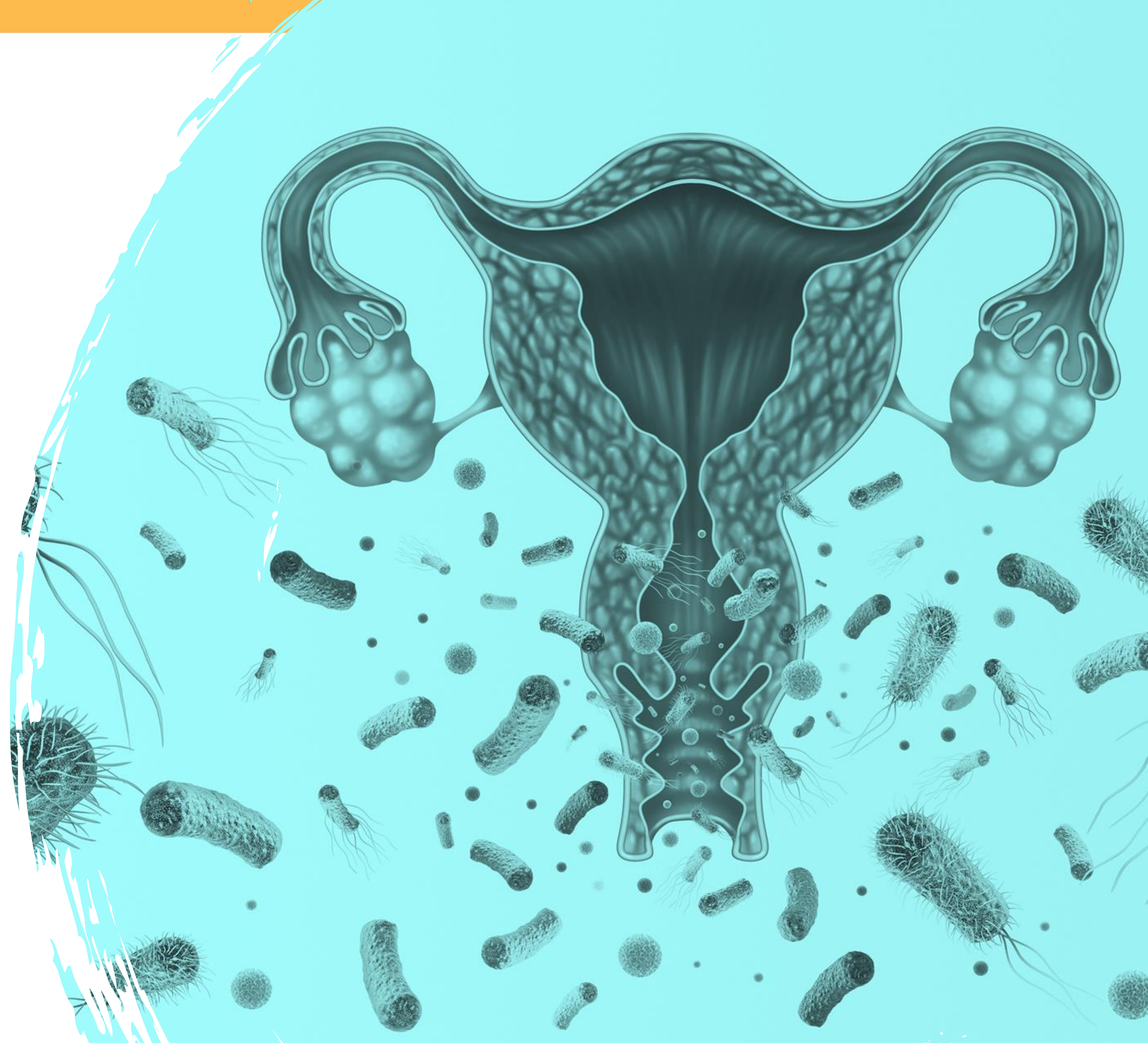
Un microbiote est un ensemble de micro-organismes :

- Bactéries
- Virus
- Parasites
- Champignons non pathogènes > commensaux

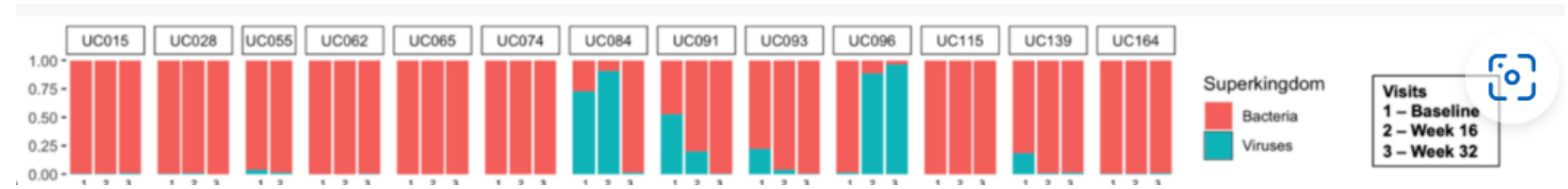
Vivant dans un environnement spécifique



02 - MICROBIOTE VAGINALE

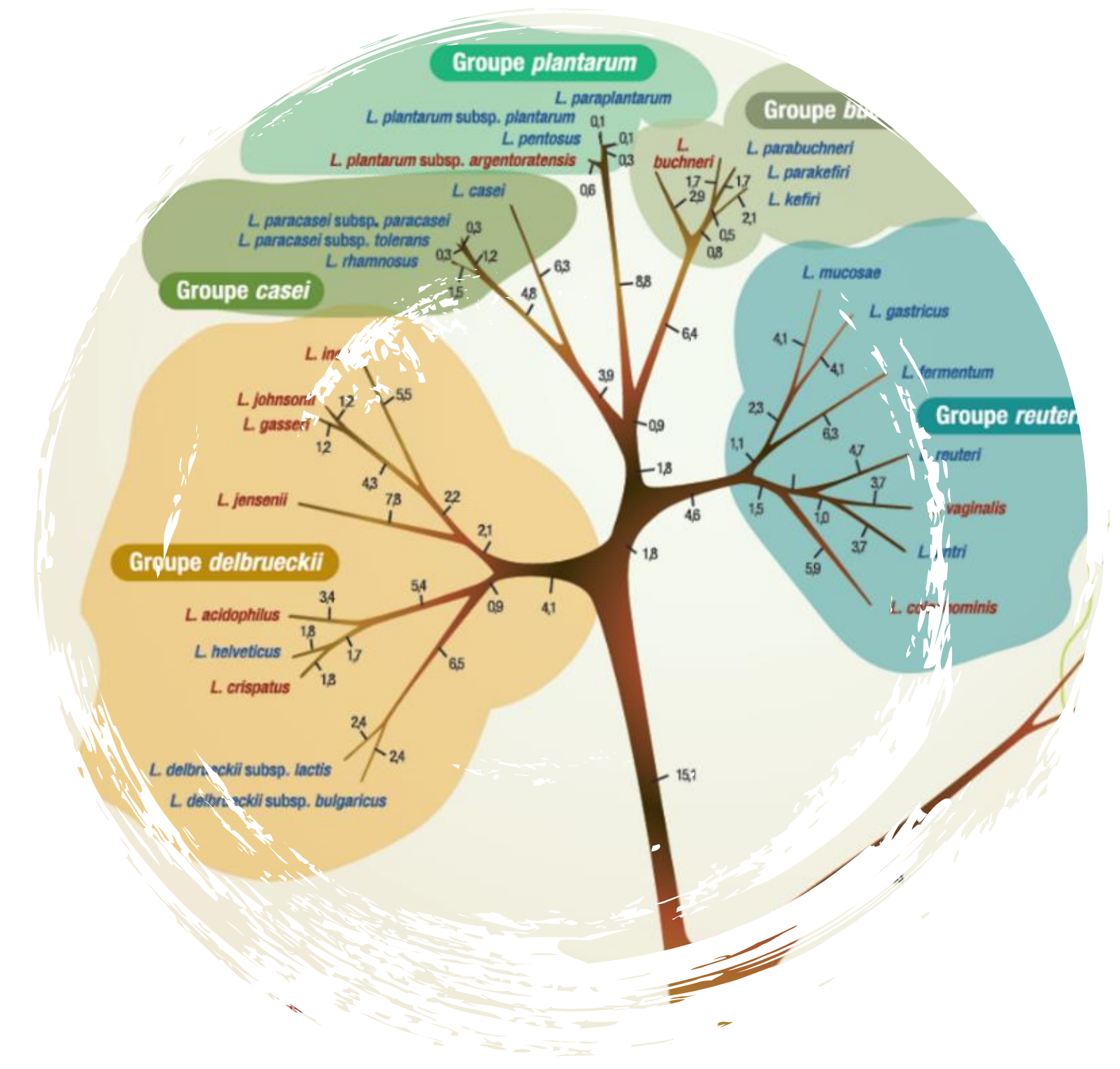


95% Lactobacilles

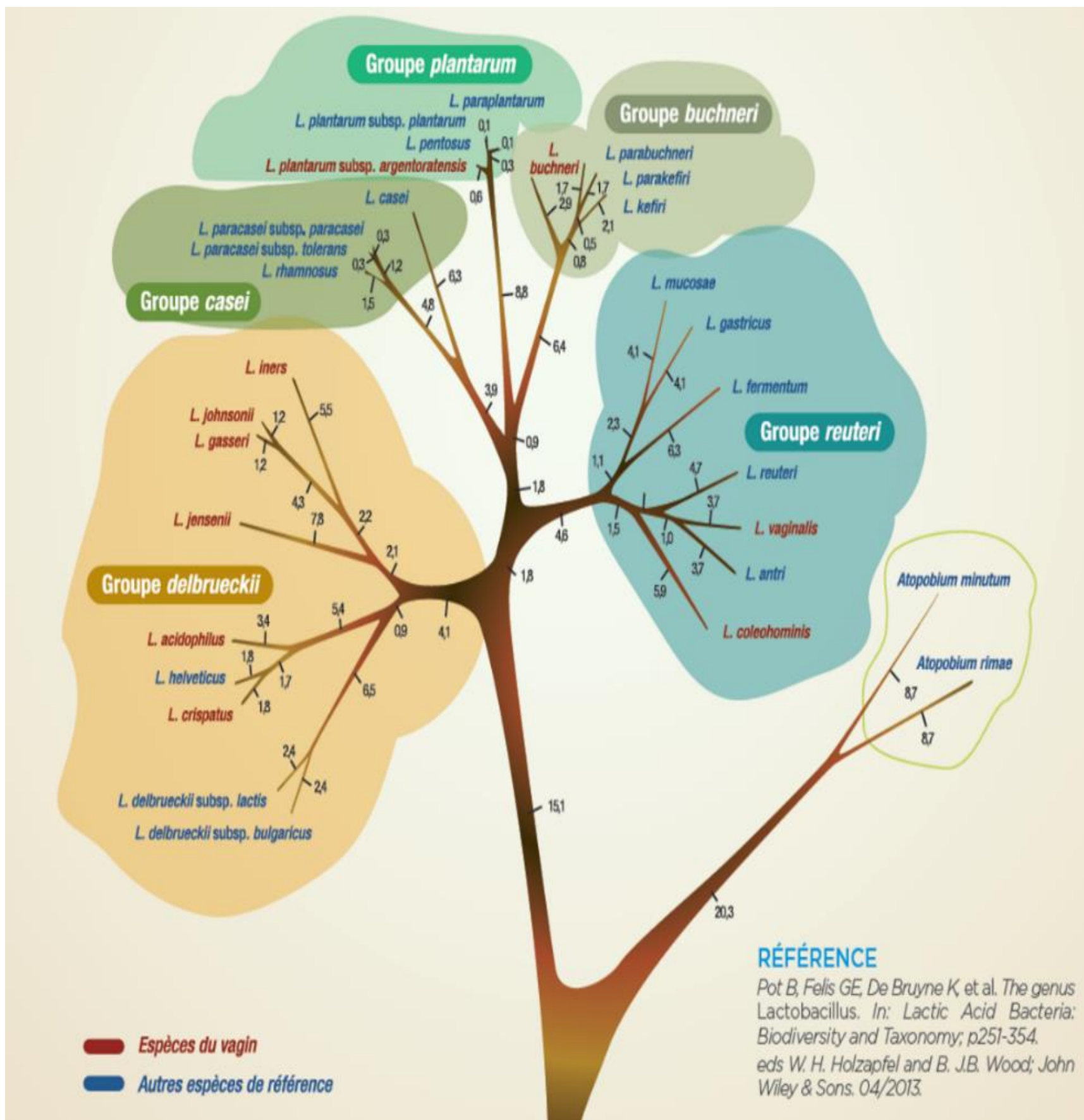


Anna-Ursula Happel et al., viruses, 2021

- Bacille Gram +
Firmicutes > 200 espèces
 - Une vingtaine de souche qui s'implante dans le vagin
- Transformation du glycogène en **acide lactique**
→ Environnement haustère aux autres bactéries
Acide lactique action bactériostatique
- Production de **H₂O₂**
→ destruction des bactéries anaérobies et action contre agents exogènes (IST, VIH)
- Production de **bactériocines**



L'écosystème vaginal



Espèces	Saine ¹	Déséquilibrée ¹	Vaginose bactérienne ¹	H ₂ O ₂ production ³
<i>Lactobacillus crispatus</i>	48,3 %	7,4 %	0 % - ND	95 % +++
<i>Lactobacillus jensenii</i>	25,3 %	38,2 %	18,2 %	94 % ++
<i>Lactobacillus gasseri</i>	23,5 %	39,7 %	9,1 %	71 % ++
<i>Lactobacillus iners</i>	20,5 %	27,9 %	31,8 %	NT
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	11,6 %	4,4 %	0 % - ND	0 %
<i>Lactobacillus coleohominis</i>	3,4 %	1,5 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,4 %	0 %	4,5 %	0 %
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1,1 %	1,5 %	4,5 %	0 %
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	0,9 %	4,4 %	4,5 %	NT
<i>Lactobacillus casei</i>	0,9 %	2,9 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	0,7 %	1,5 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus kalixensis</i>	0,2 %	0 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus pontis</i> 94 %	0,2 %	0 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus salivarius</i>	0,2 %	0 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus mucosae</i>	0 %	2,9 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus oris</i>	0 %	2,9 %	0 % - ND	0 %
<i>Lactobacillus nagelii</i>	0 %	1,5 %	0 % - ND	NT

NT : non testé ND : non détectable

• Les lactobacilles n'ont pas tous les mêmes propriétés

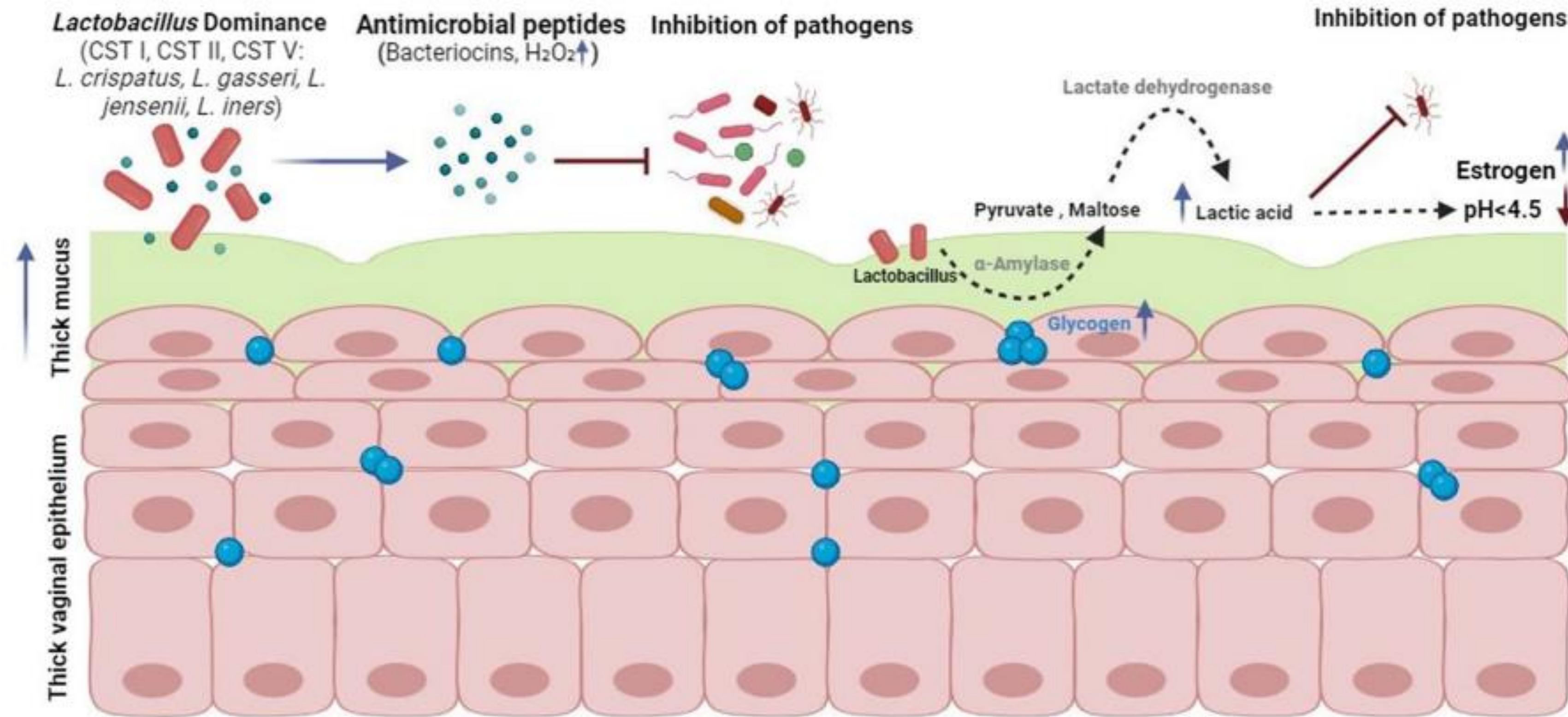


Fig. 2 Normal vaginal microbiota and *Lactobacillus* mechanism of action

Autres espèces :

Anaérobies :

Gardnerella vaginalis → produit un biofilm
Atopobium vaginae → potentialise la formation du biofilm créé par *Gardnerella*
Mobiluncus, *Prevotella*, *Sneathia*...

→ **Vaginose bactérienne**

Aérobies :

Streptocoques, *Entérobactéries*
Staphylococcus, *Peptostreptococcus*...

→ **Vaginite aérobie**

Champignons :

Candida spp

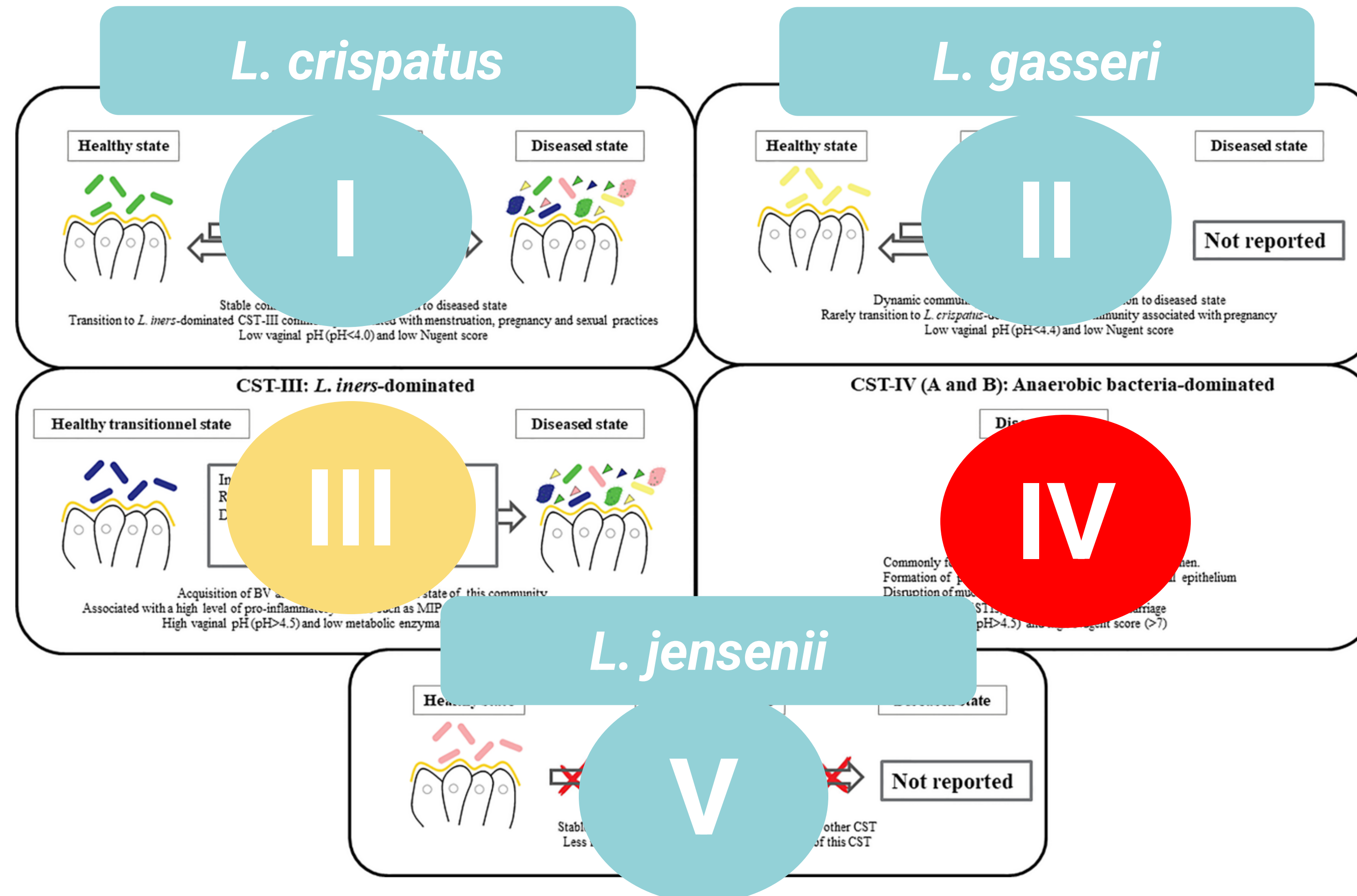
→ **Vaginite mycosique**

Germes responsables IST :

Gonocoque, *Chlamydiae*, *VIH*, *Syphilis*

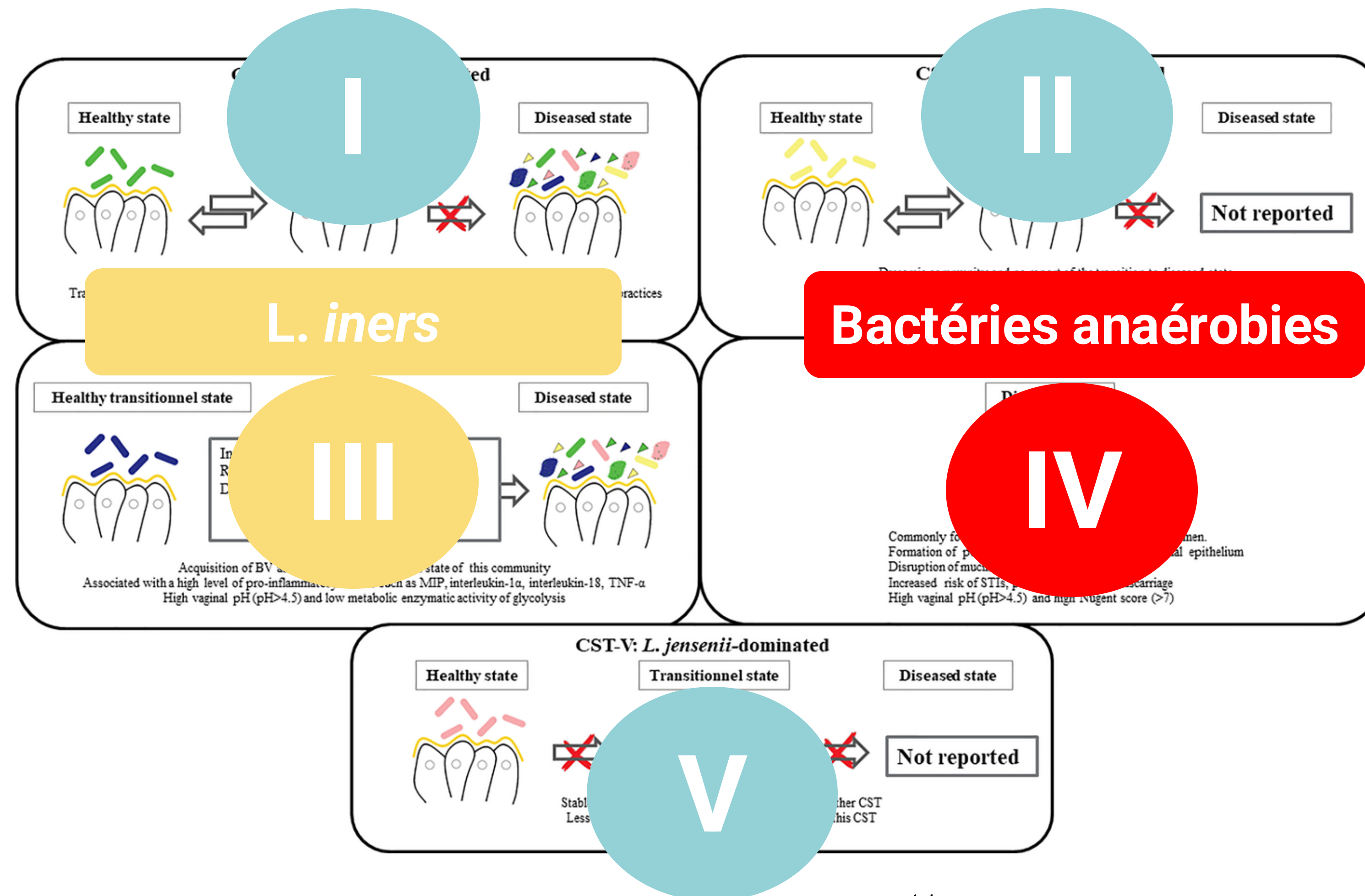
→ **IST (bactéries/virus)**

Microbiote vaginal : classification de Ravel en CST (Community State Types)



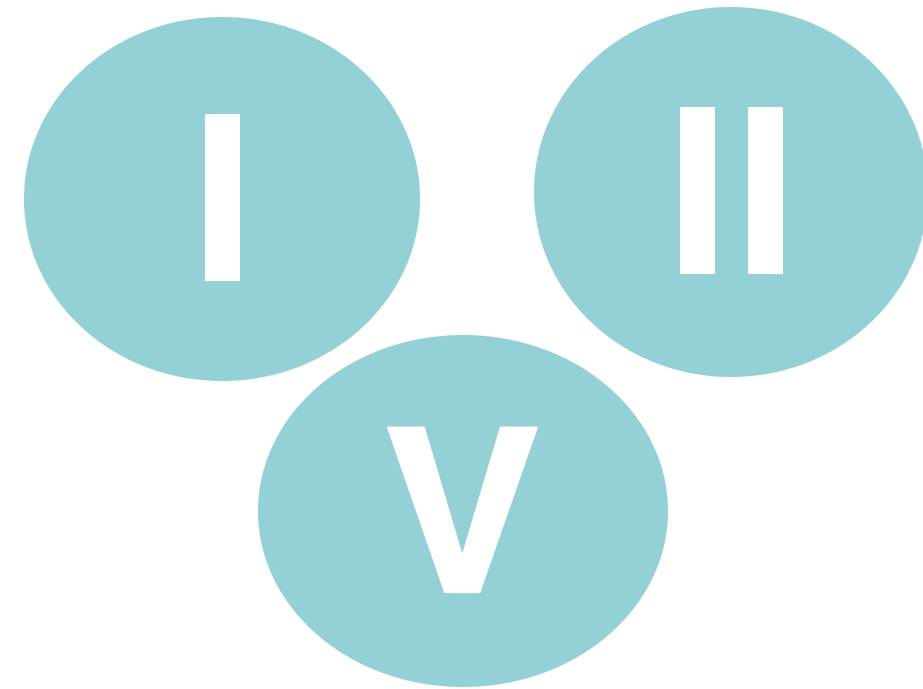
Ravel et al., PNAS, 2011
Chacra et al., frontiers, 2022

Microbiote vaginal : classification de Ravel en CST (Community State Types)



Ravel et al., PNAS, 2011
Chacra et al., frontiers, 2022

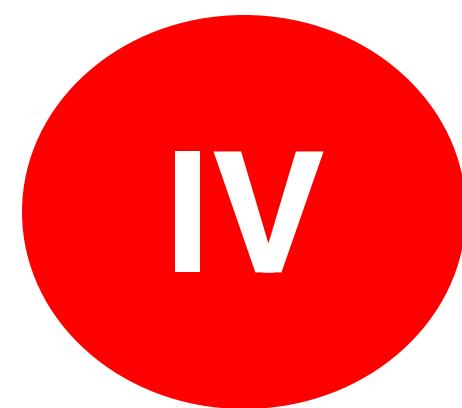
Microbiote vaginal : classification de Ravel



Lactobacillus crispatus, gasseri, jensenii
Flore en bonne santé – équilibrée



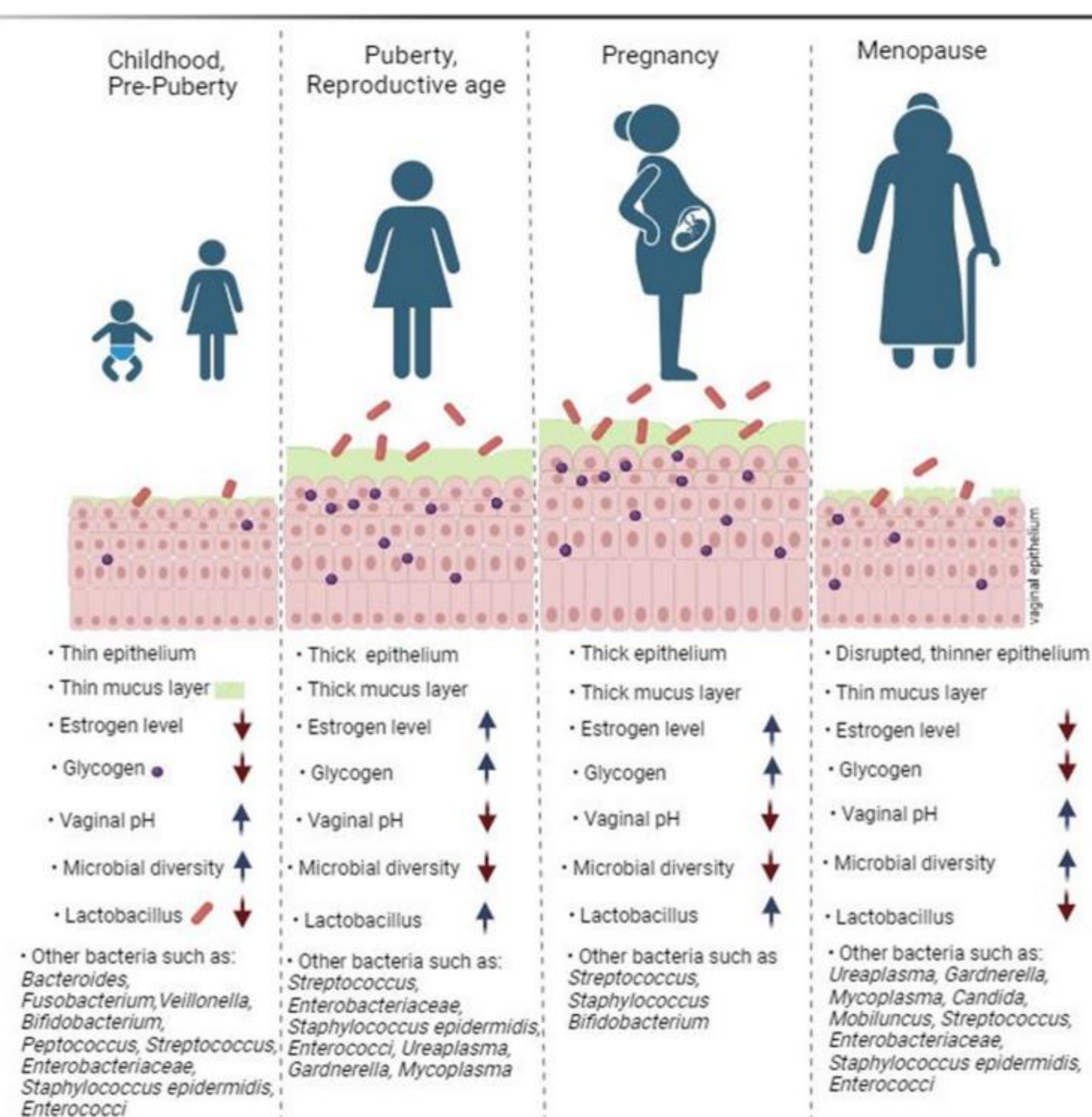
Lactobacillus iners
Flore sub-optimale, intermédiaire, prè-vaginose



Gardnerella vaginalis, Prevotella spp, Atopobium spp...
Flore dysbiotique, vaginose, vaginite aerobie

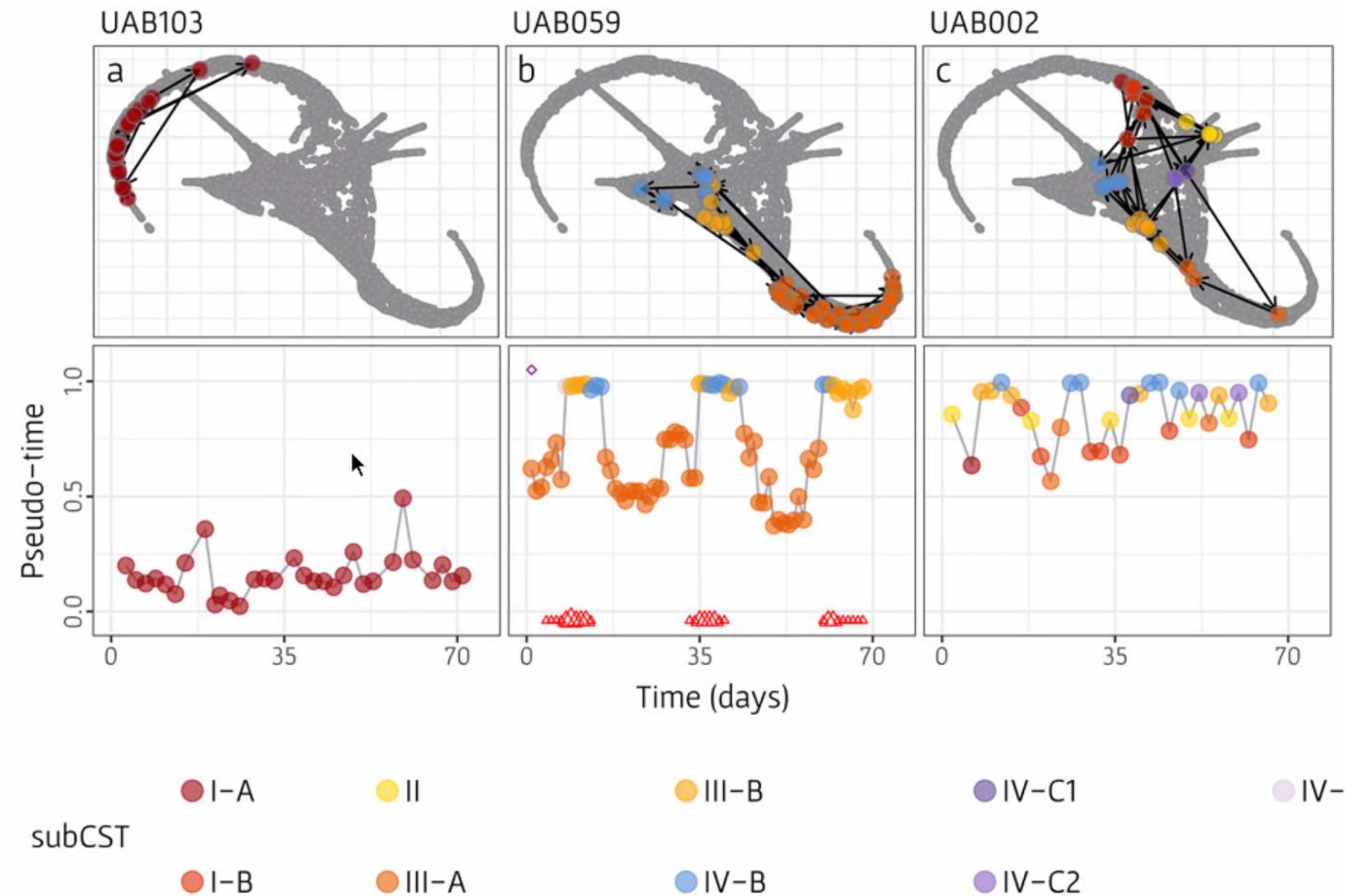
Ravel et al., PNAS, 2011
Chacra et al., frontiers, 2022

Microbiote vaginal à travers les ages



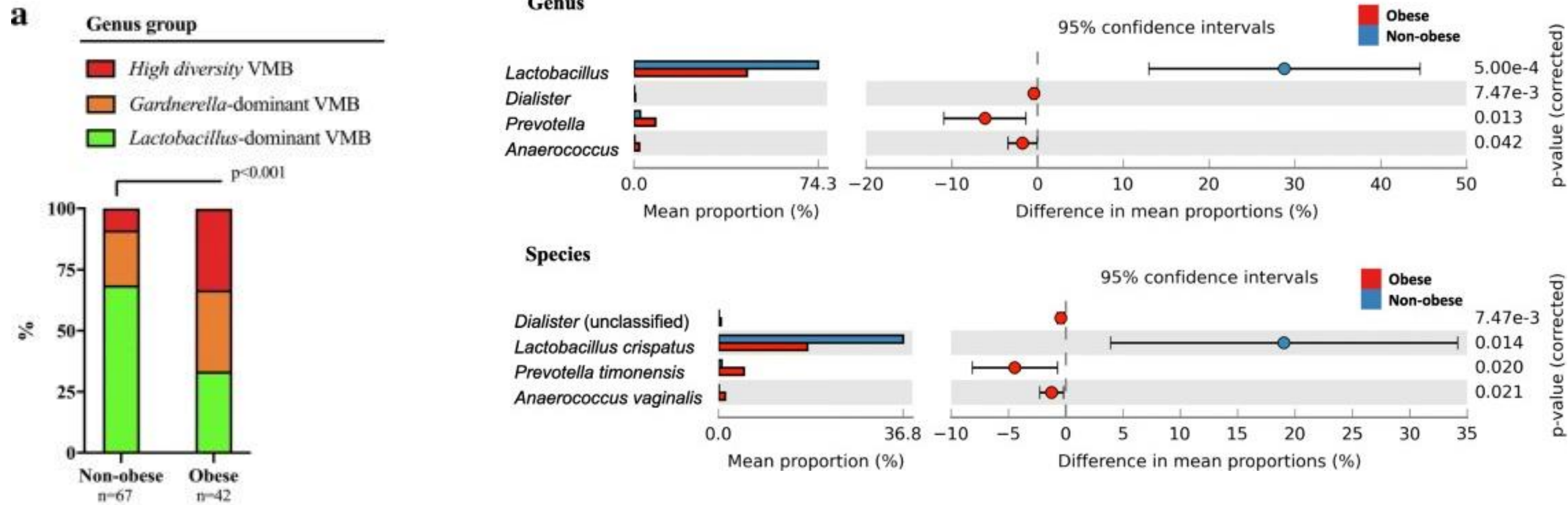
Fatemah Sadeghpour Heravi, Current Clinical
Micro Reports, 2024

Microbiote vaginal : fluctuation menstruel



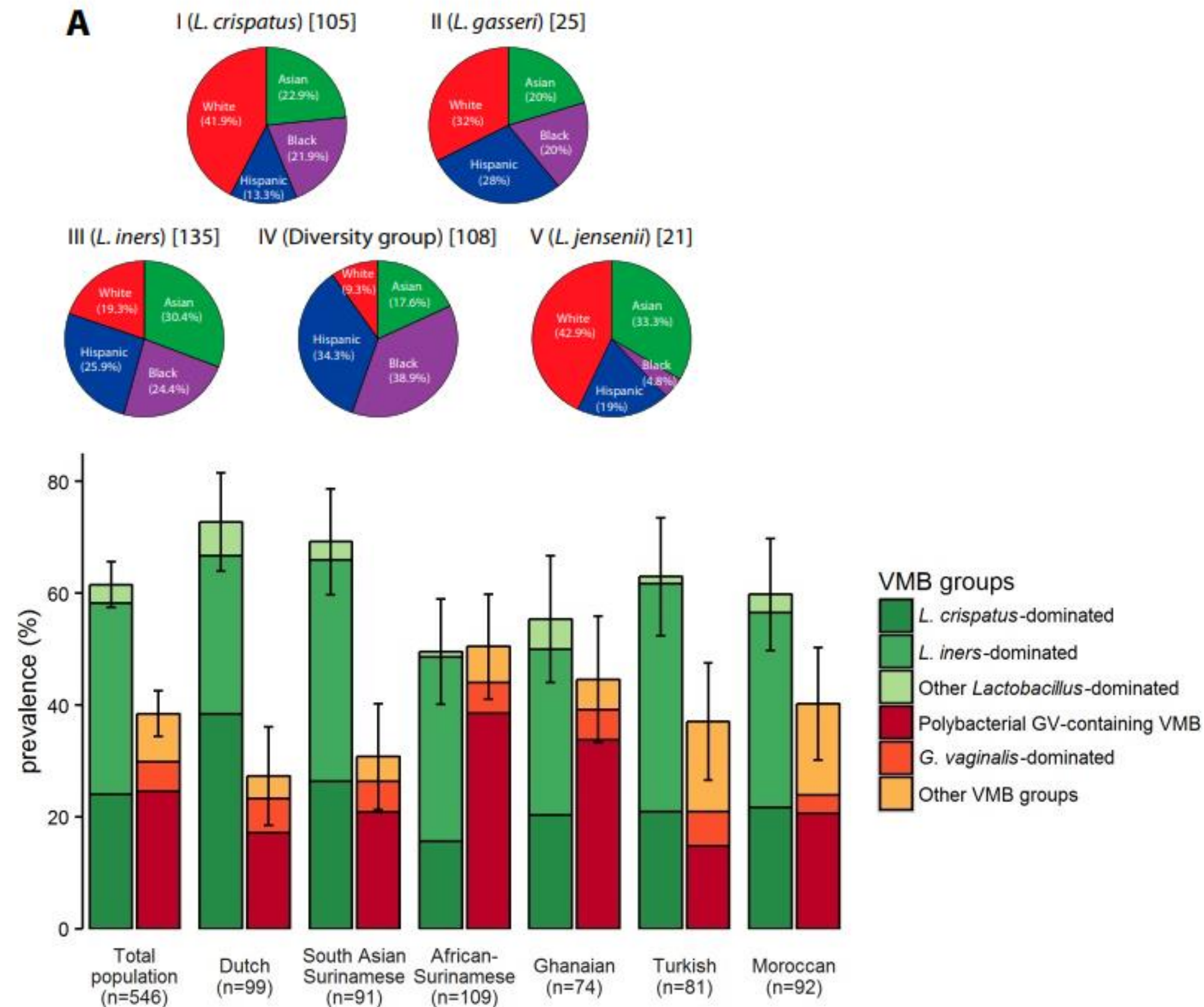
Microbiote vaginal et surpoids

Etude sur 42 femmes obèses (IMC<30) et 67 femmes non obèses.



Raglan O, et al Microbiome. 2021

Microbiote vaginal et ethnicité

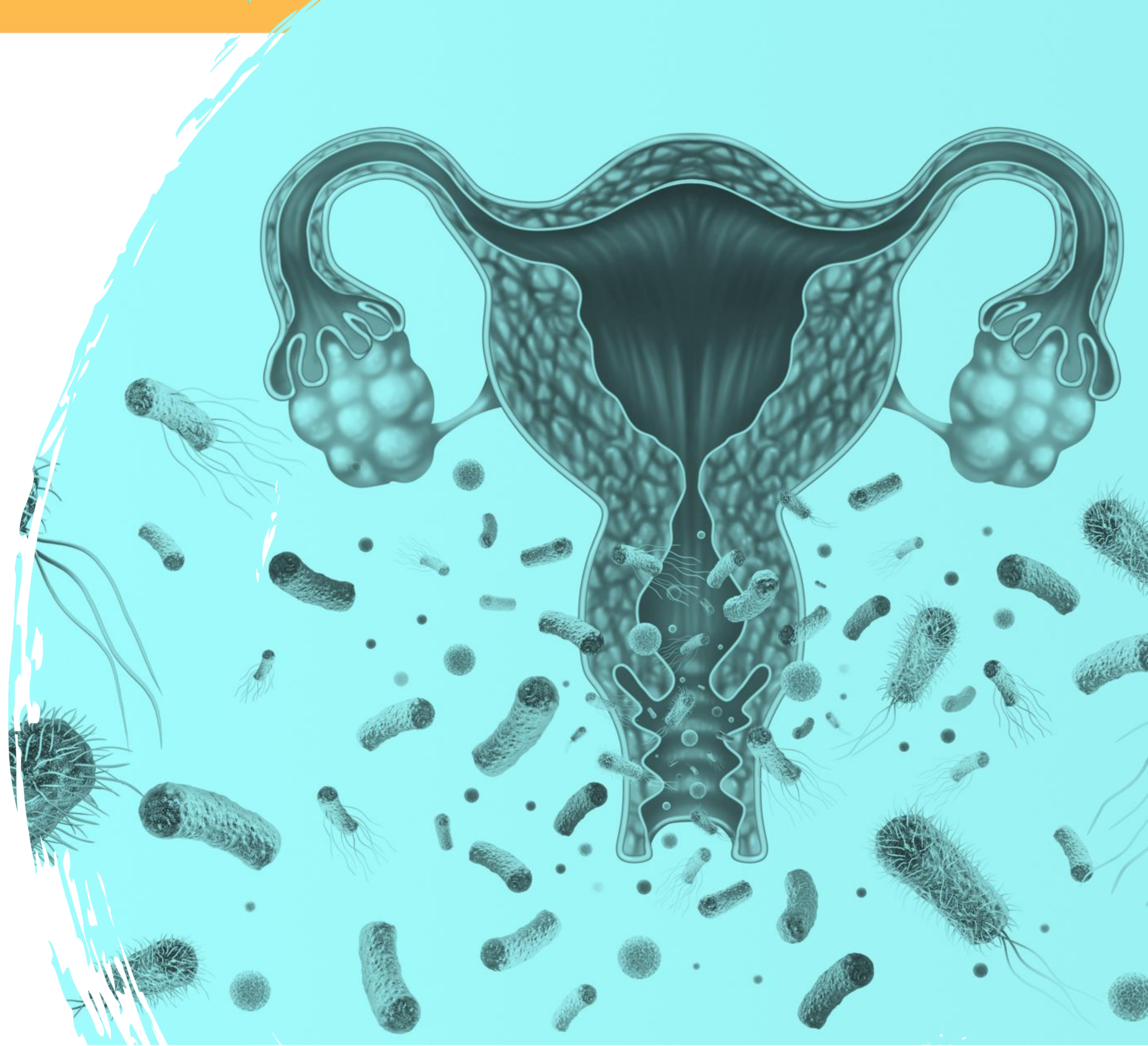


Groupe 4 sur-représenté
chez les “Hispanic and
black women” -

Ce microbiote apparaît
comme normal chez ces
populations

1. Ravel J, et al. PNAS, 2011
2. Borgdorff H, et al PLoS One. 2017

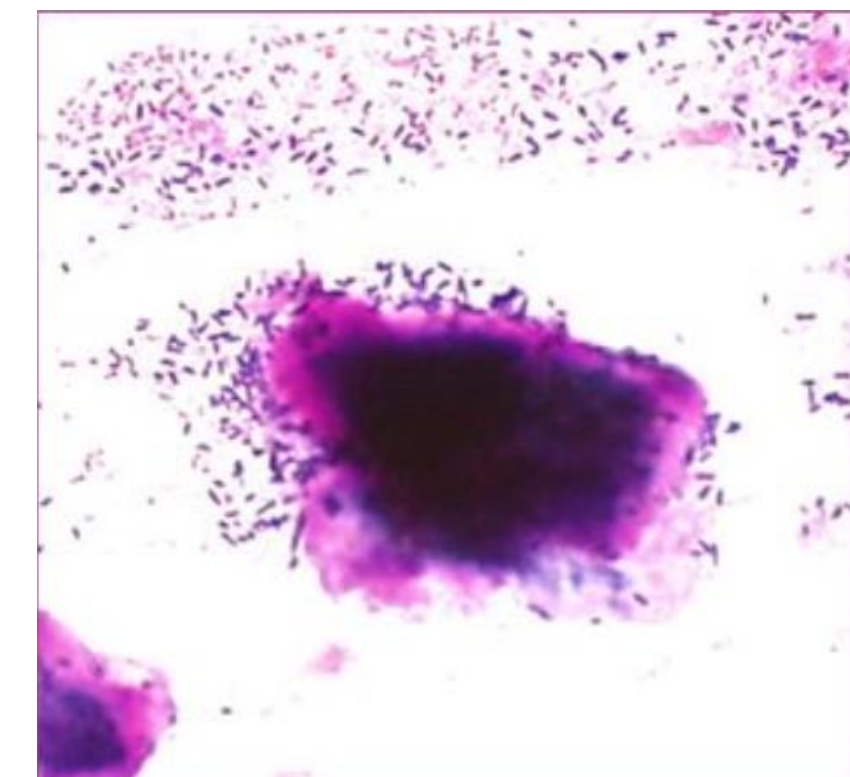
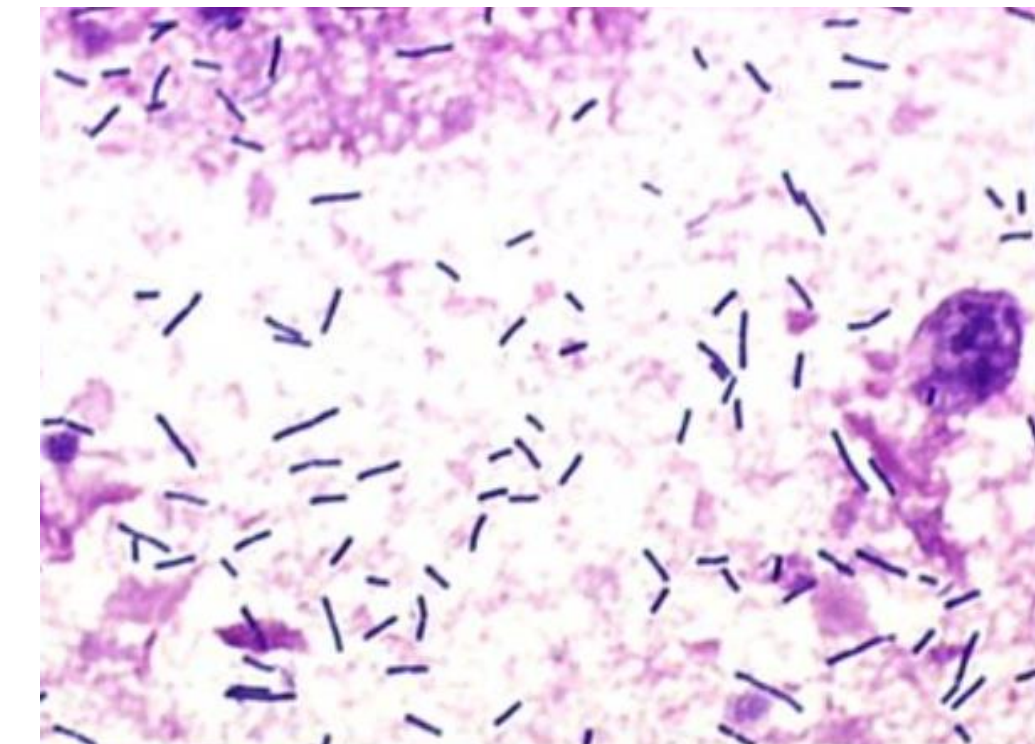
03 – LA VAGINOSE



La vaginose bactérienne est **courante** chez les femmes (18-37%)

Elle survient lorsque l'équilibre normal des micro-organismes dans le vagin est perturbé (colonisation par des bactéries anaérobies, ex: *Gardnerella vaginalis*, *atopobium vaginae*, *mobiluncus spp*).

Signes cliniques: des sécrétions fluides, jaune-vert ou grises, qui peuvent être abondantes et avoir une odeur de poisson.



Vaginose bactérienne et causes

- Tabac
- Hygiène excessive
- Traitement antibiotique

Vaginose bactérienne et particules fines

- Etude femmes enceintes, exposition aux particules fines augmente le risque de dysbiose/prématurité

Vaginose bactérienne et pratique sexuelle

- Nombre de partenaire sexuel
- Partenaire sexuel récent
- Relations homosexuelles
- Partage des sexes toys

Vaginose bactérienne et stress chronique

- Hyper-corticisme → Diminution glycogène au niveau de la muqueuse vaginale → Diminution Lactobacille → Dysbiose

Oyedobe et al., Environ res, 2023

Ignacio Mao et al., Braz J infect Dis, 2023

IST/VIH

Zheng et al., Front cell Infect Microbio, 2021

Boily MC et al. Lancet Infect Dis. 2009

Gosmann C et al. Immunity. 2017



Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie

Available online 3 February 2024

In Press, Corrected Proof  [What's this?](#)



Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de première intention du couple infertile: mise à jour des RPC 2010 du CNGOF

AMP

Egbase et al, the lancet, 1999

Koedoeder et al. Human Reproduction, 2019

Miyagi, JBRA Assisted Reproduction, 2023

Haar, Human reprod, 2016.

HPV/CCU

Kero et al., 2017

Vaginose bactérienne (prévalence 18-37%)

Prématurité, Fausse couche

Fettweis et al., Nature med, 2019

Bretelle et al., Jama pediatrics, 2023

M Al-Menar et al., BJOG, 2020

Chez une femme infertile, il est recommandé de réaliser une **évaluation microbiologique** vaginale avec score de Nugent et bactériologie standard, au moment du bilan d'infertilité.

Chez une femme infertile, il est recommandé **de traiter toute vaginose bactérienne symptomatique.**

Chez une femme infertile, avec vaginose bactérienne asymptomatique, il est **probablement** recommandé de **traiter la VB.**

Vaginose bactérienne et prématurité

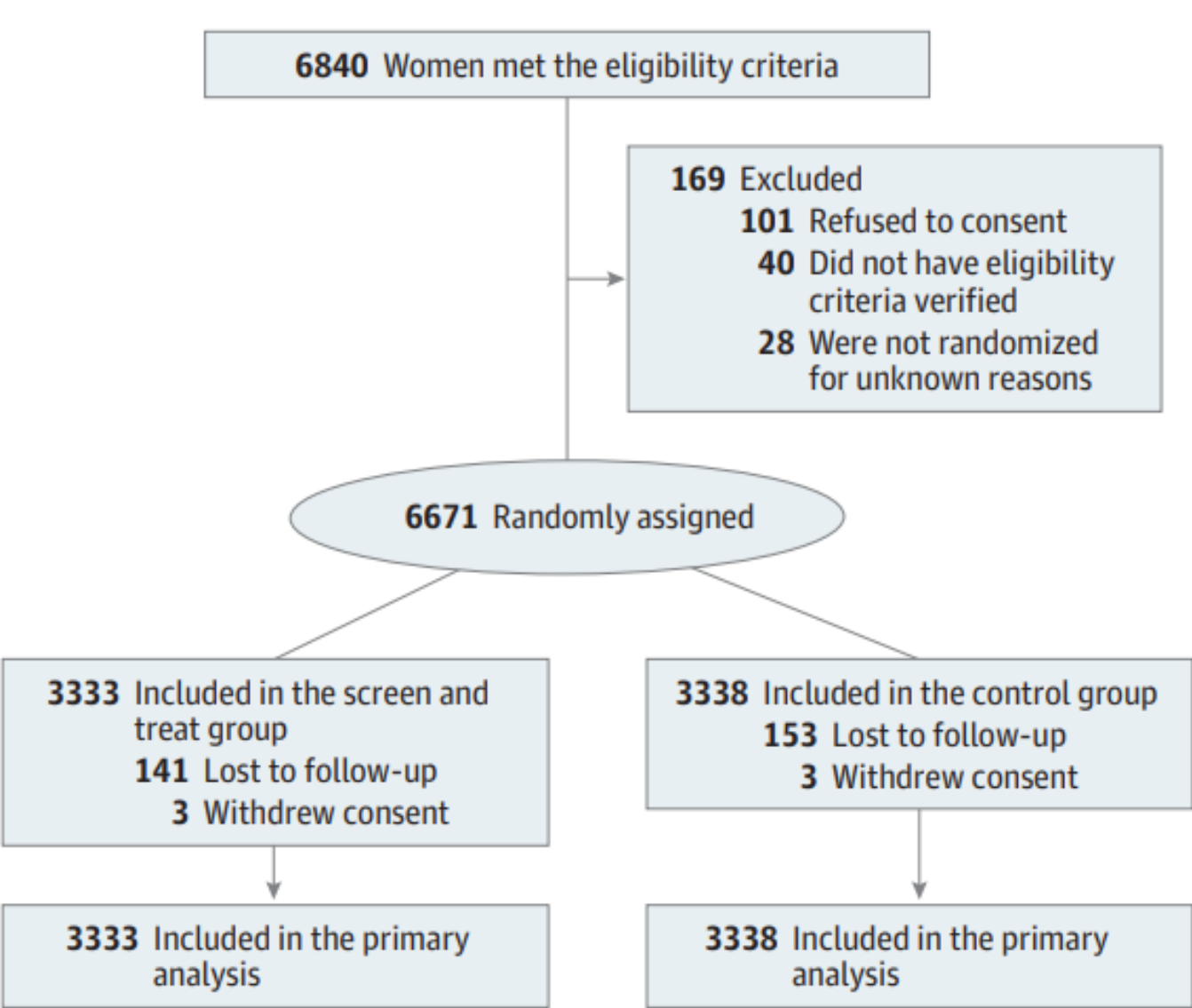
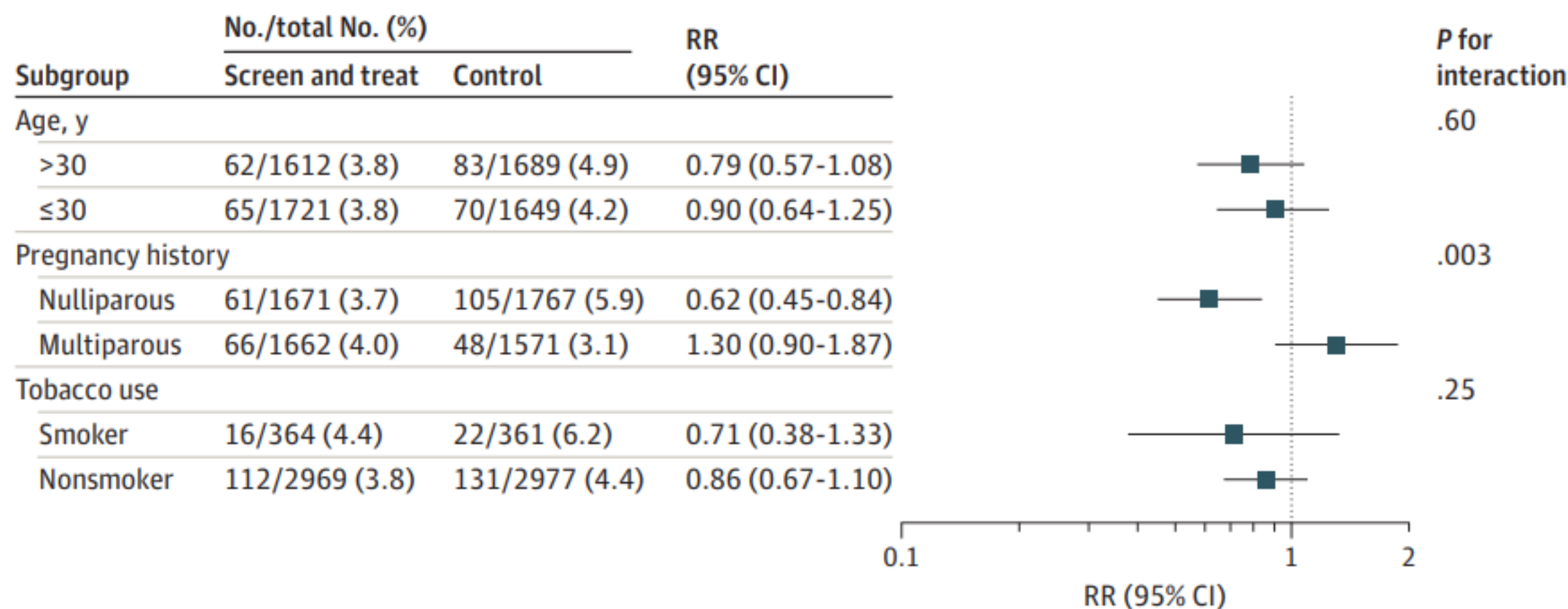
JAMA Pediatrics | Original Investigation

Effectiveness and Costs of Molecular Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis to Prevent Preterm Birth The AuTop Randomized Clinical Trial

Florence Bretelle, MD, PhD; Sandrine Loubière, PhD; Raoul Desbriere, MD; Anderson Loundou, PhD; Julie Blanc, MD, PhD; Hélène Heckenroth, MD; Thomas Schmitz, MD, PhD; Alexandra Benachi, MD, PhD; Bassam Haddad, MD; Franck Mauviel, MD; Xavier Danoy, MD; Pierre Mares, MD; Nawal Chenni, MD; Jean-Pierre Ménard, MD, PhD; Jean-François Cocallemen, MSc; Nadia Slim, MD; Marie Victoire Sénat, MD, PhD; Céline Chauleur, MD, PhD; Caroline Bohec, MD; Gilles Kayem, MD, PhD; Cynthia Trastour, MD; André Bongain, MD, PhD; Patrick Rozenberg, MD, PhD; Valerie Serazin, MD, PhD; Florence Fenollar, MD, PhD; for the Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynécologie (GROG) Investigators

2023

Figure 2. Subgroup Analyses of the Primary Outcome



Treatment consisted of azithromycin, 1 g, repeated after 48 hours, or 2 g of amoxicillin per day for 7 days.

Femmes nullipares :
Réduction de 40% de la prématurité chez les patientes ayant bénéficiées d'un diagnostic systématique de vaginose et d'un traitement le cas échéant.

Diagnostic clinique - Score d'Amsel



Sensibilité : 70-92%
Spécificité : 94-99%

- 3 critères parmi les 4 suivants :
- Leucorrhées fluides grisâtre
 - Sécrétions malodorantes et/ou test à la potasse positif
 - pH>5
 - Clue-cells à l'examen direct

Diagnostic microbiologique - Score de Nugent

Microscope

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

Culture bactérienne

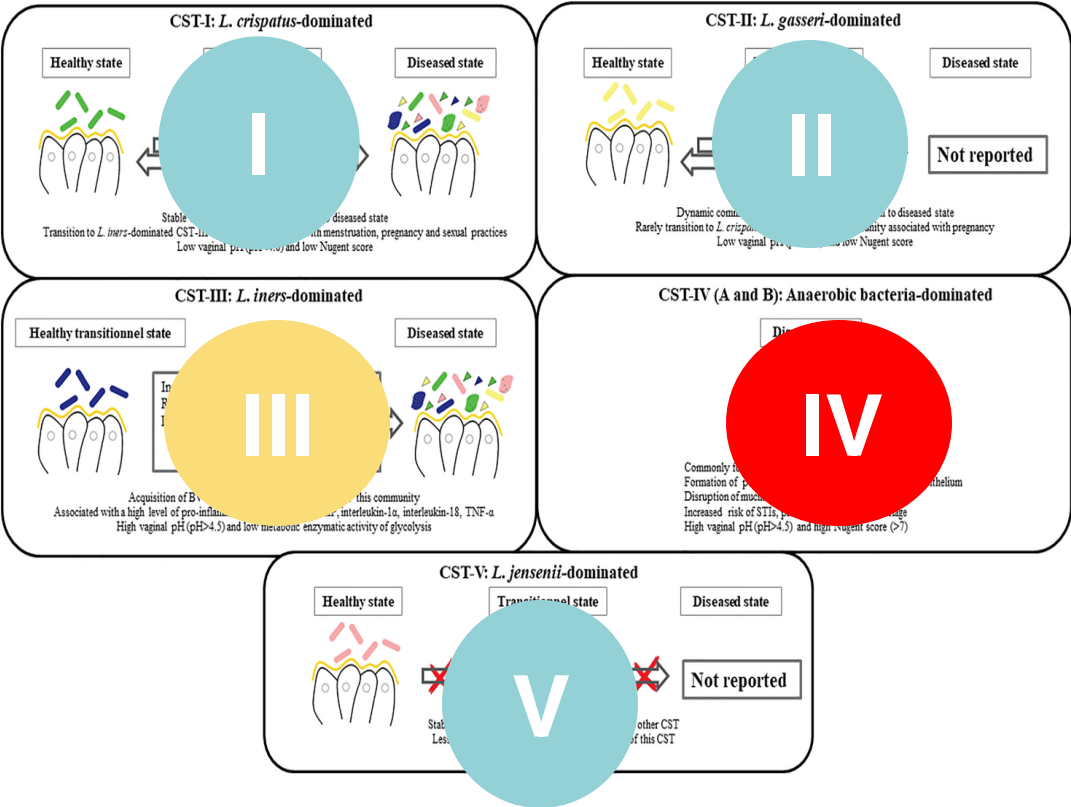
Diagnostic génomique – PCR multiplexe

Seegene, allplex *Bacterial vaginosis*

Lactobacillus spp., *Atopobium vaginae*, Bactéries associées à la vaginose bactérienne 2 (BVAB2), *Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mégasphaère* Type 1, *Mobiluncus* spp

- Auto-interprétation de la vaginose bactérienne
- Positif
 - Intermédiaire
 - Normal

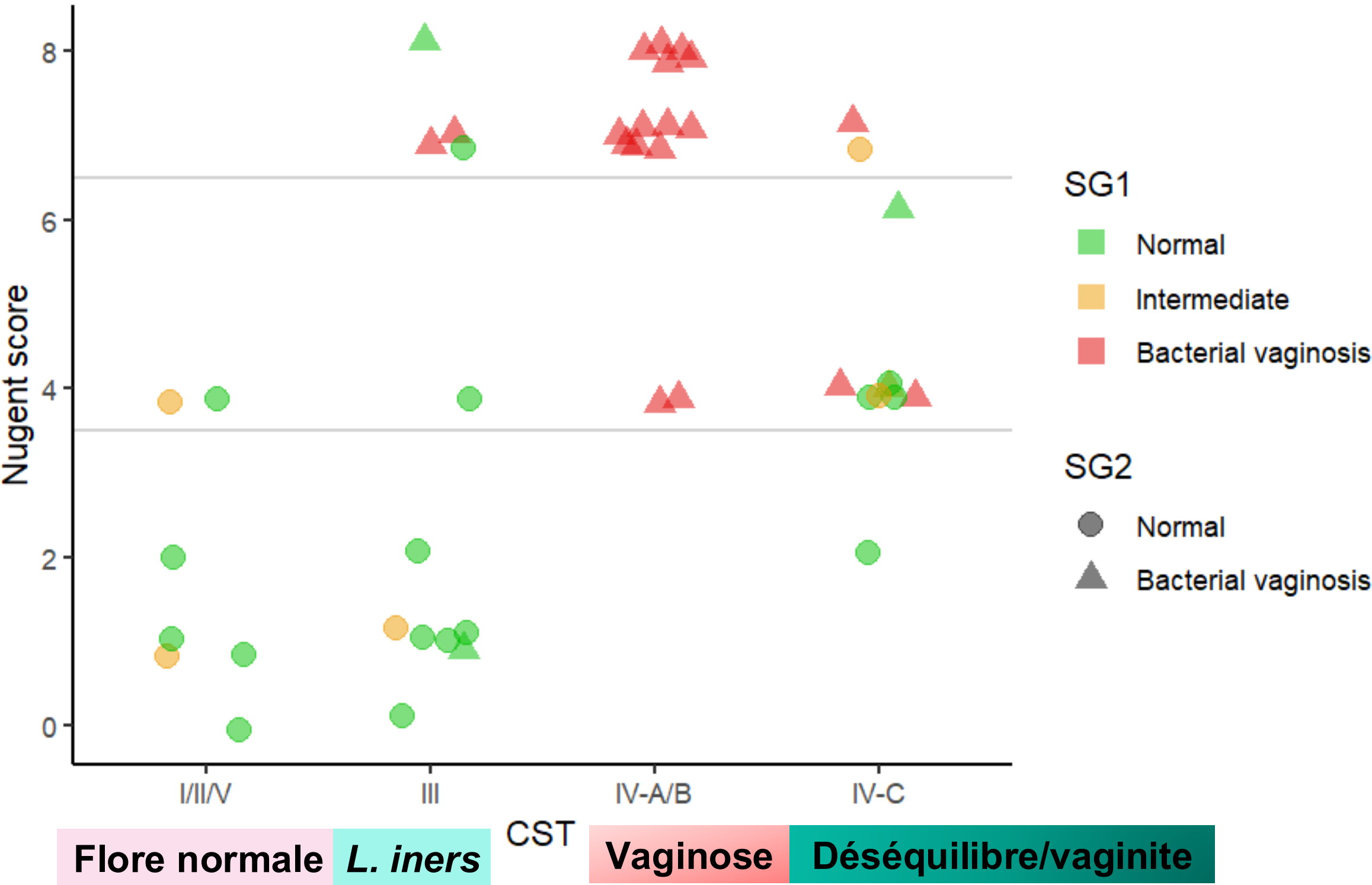
Diagnostic génomique – NGS



Diagnostiquer une vaginose

	sensitivity	specificity	PPV	NPV
Nugent Score	85,71%	80%	66,67%	92,31%
SG1	100%	83,33%	73,68%	100%
SG2	100%	70%	60,87%	100%

Comparaison de méthode

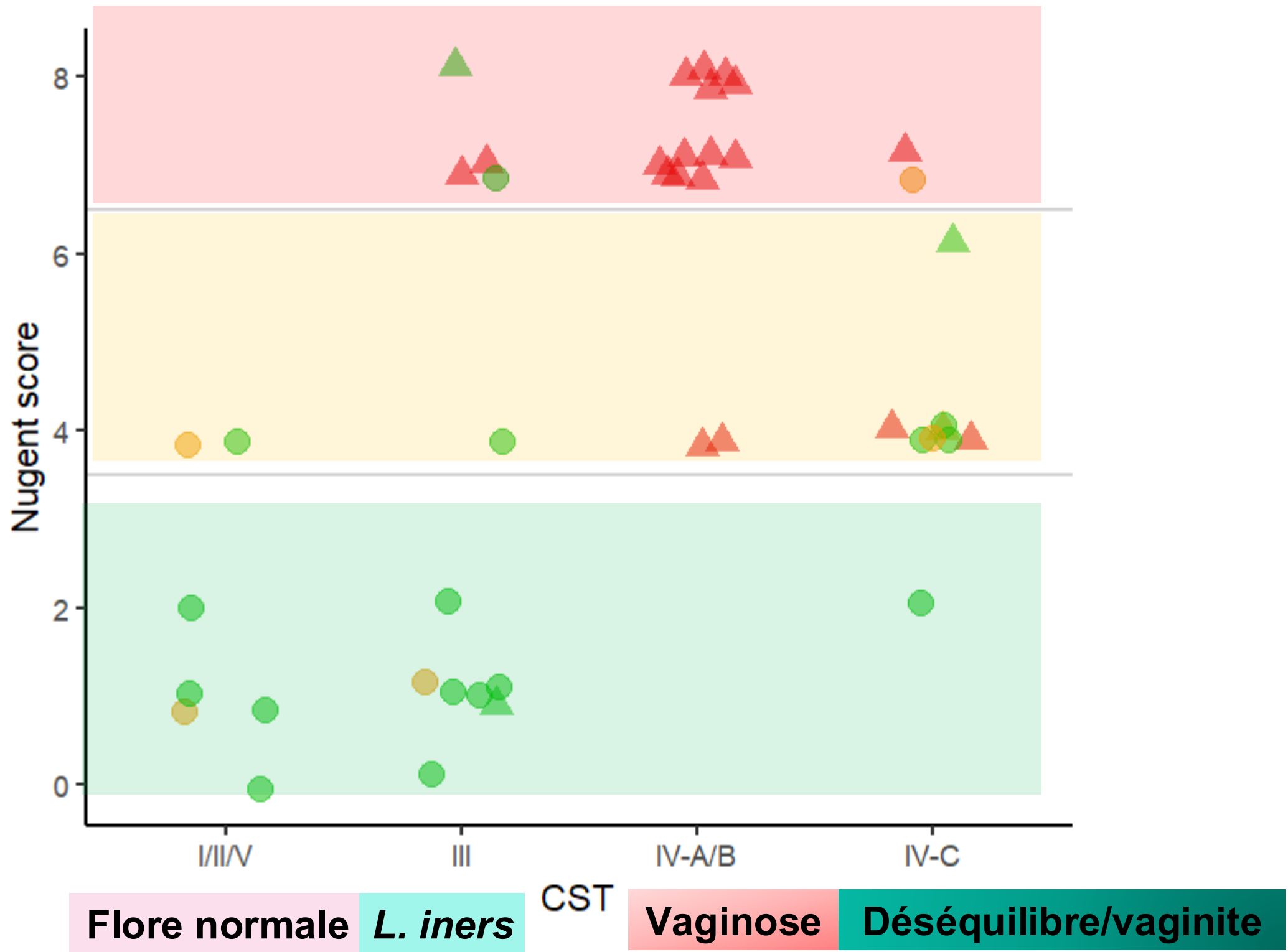


Collaboration avec l'institut fournier d'Humieres et al, en cours de rédaction.

Diagnostiquer une vaginose

	sensitivity	specificity	PPV	NPV
Nugent Score	85,71%	80%	66,67%	92,31%

Comparaison de méthode

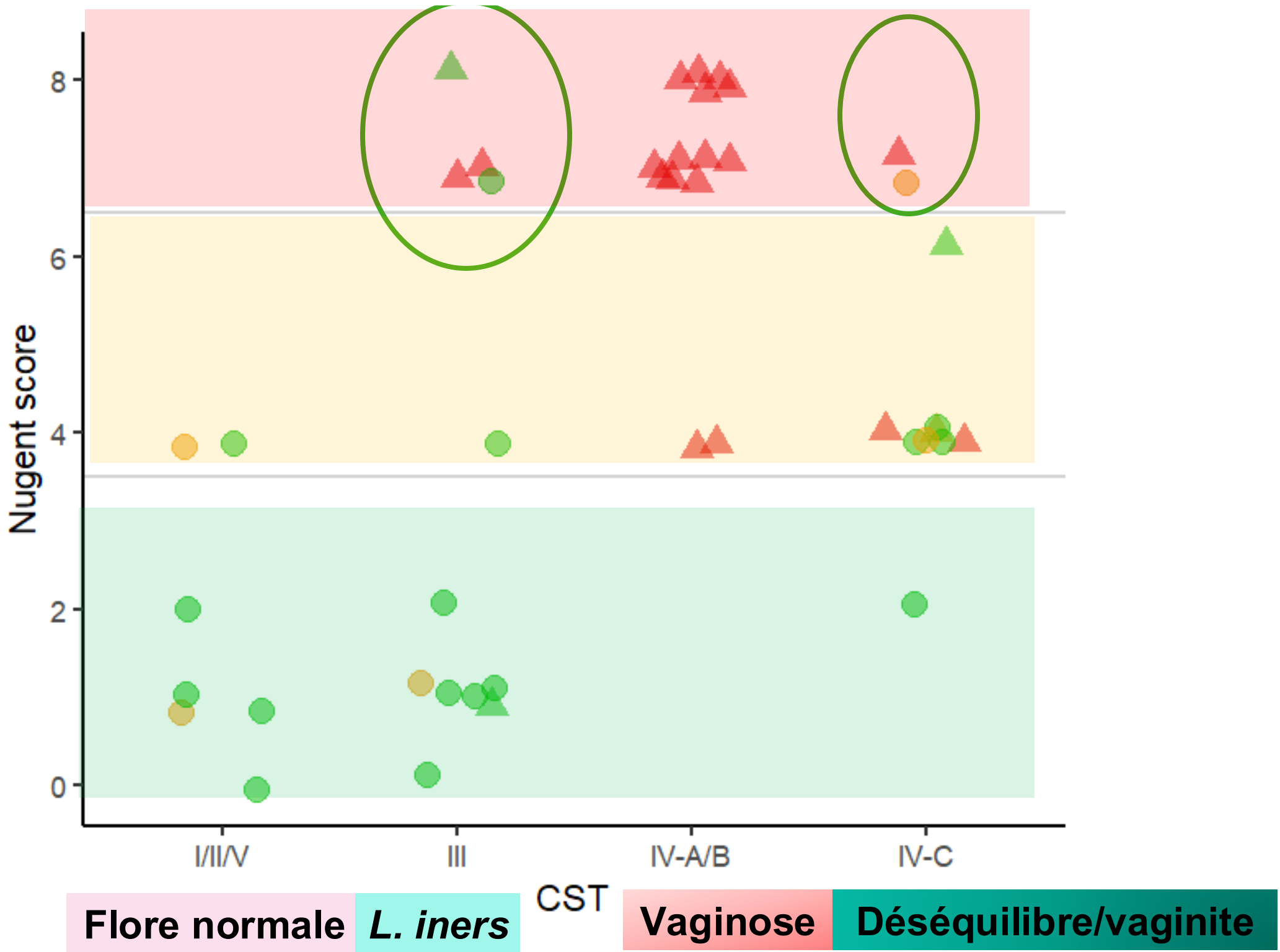


Collaboration avec l'institut fournier d'Humieres et al, en cours de rédaction.

Diagnostiquer une vaginose

	sensitivity	specificity	PPV	NPV
Nugent Score	85,71%	80%	66,67%	92,31%

Comparaison de méthode



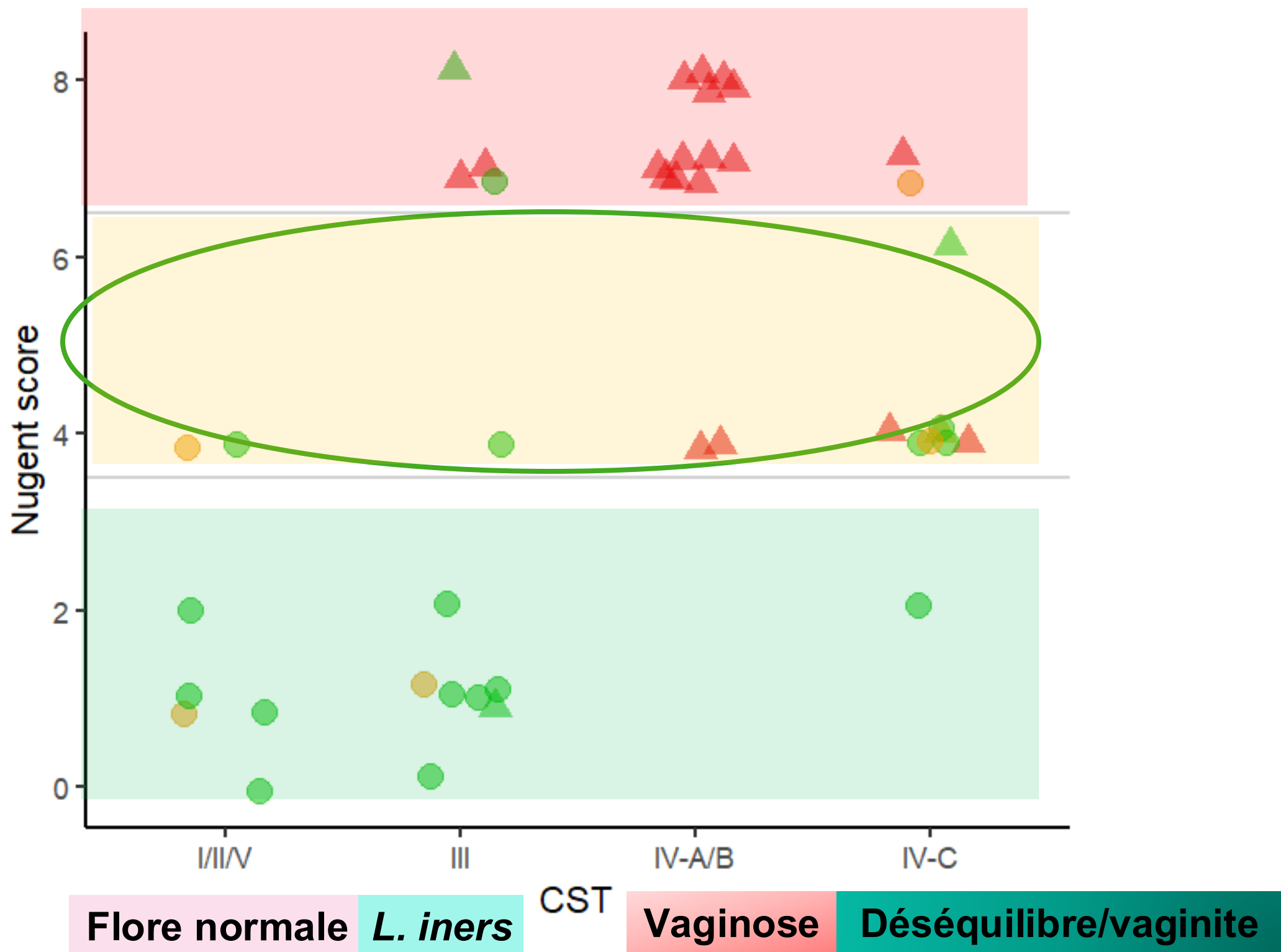
- 18 VB avec score de Nugent
 - 12 confirmés en NGS
 - 4 CST III (*Lactobacillus iners*)
 - 2 CST IV-C (Vaginite aérobie)

Collaboration avec l'institut fournier d'Humieres et al, en cours de rédaction.

Diagnostiquer une vaginose

	sensitivity	specificity	PPV	NPV
Nugent Score	85,71%	80%	66,67%	92,31%

Comparaison de méthode



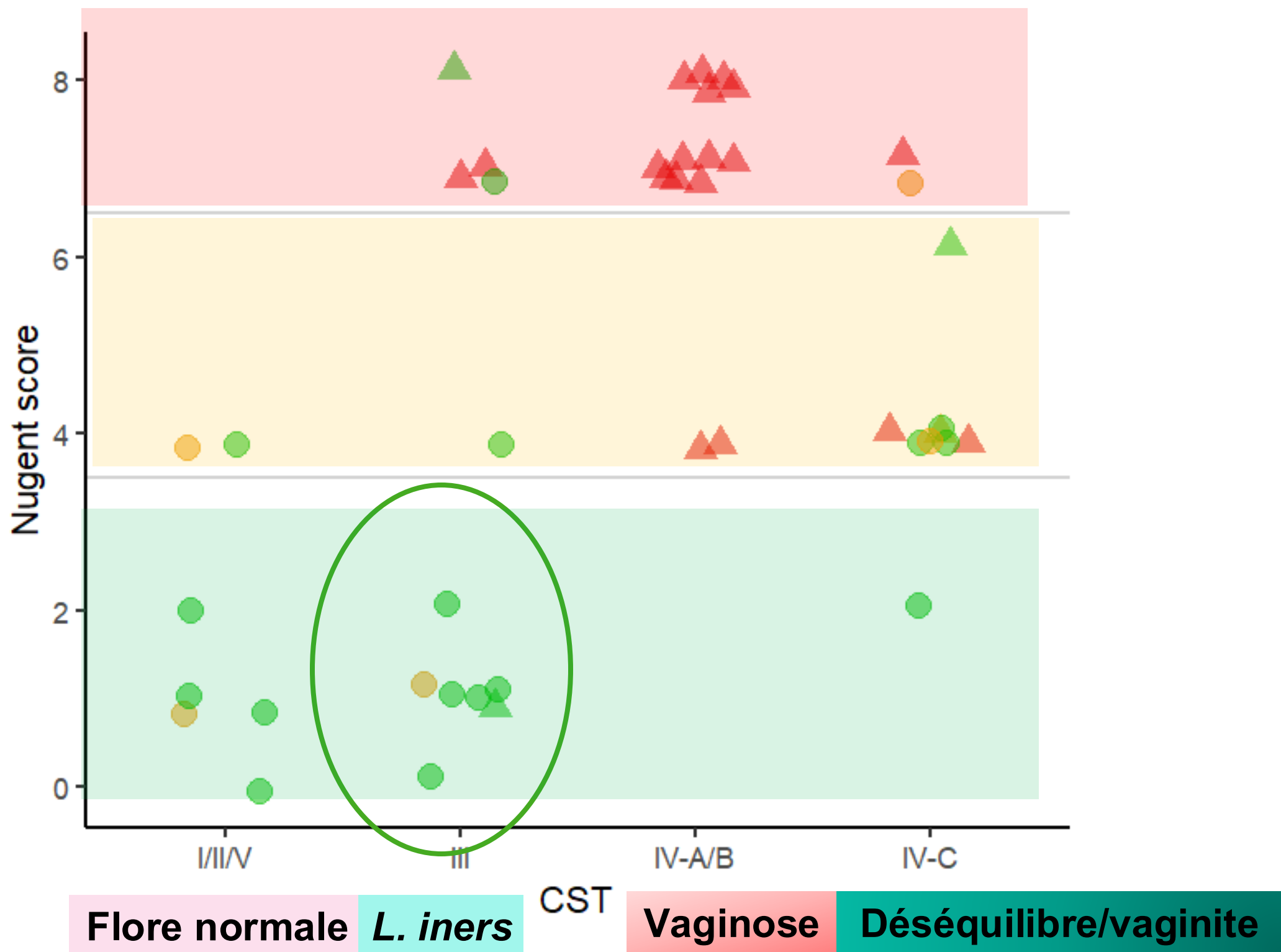
- 13 scores de Nugent “intermédiaire”
 - 2 CST IV-B (VB)
 - 8 CST IV-C (Vaginite aérobie)
 - 2 CST I-II-V (flore normale)
 - 1 CST III (*Lactobacillus iners*).

Collaboration avec l'institut fournier d'Humieres et al, en cours de rédaction.

Diagnostiquer une vaginose

	sensitivity	specificity	PPV	NPV
Nugent Score	85,71%	80%	66,67%	92,31%

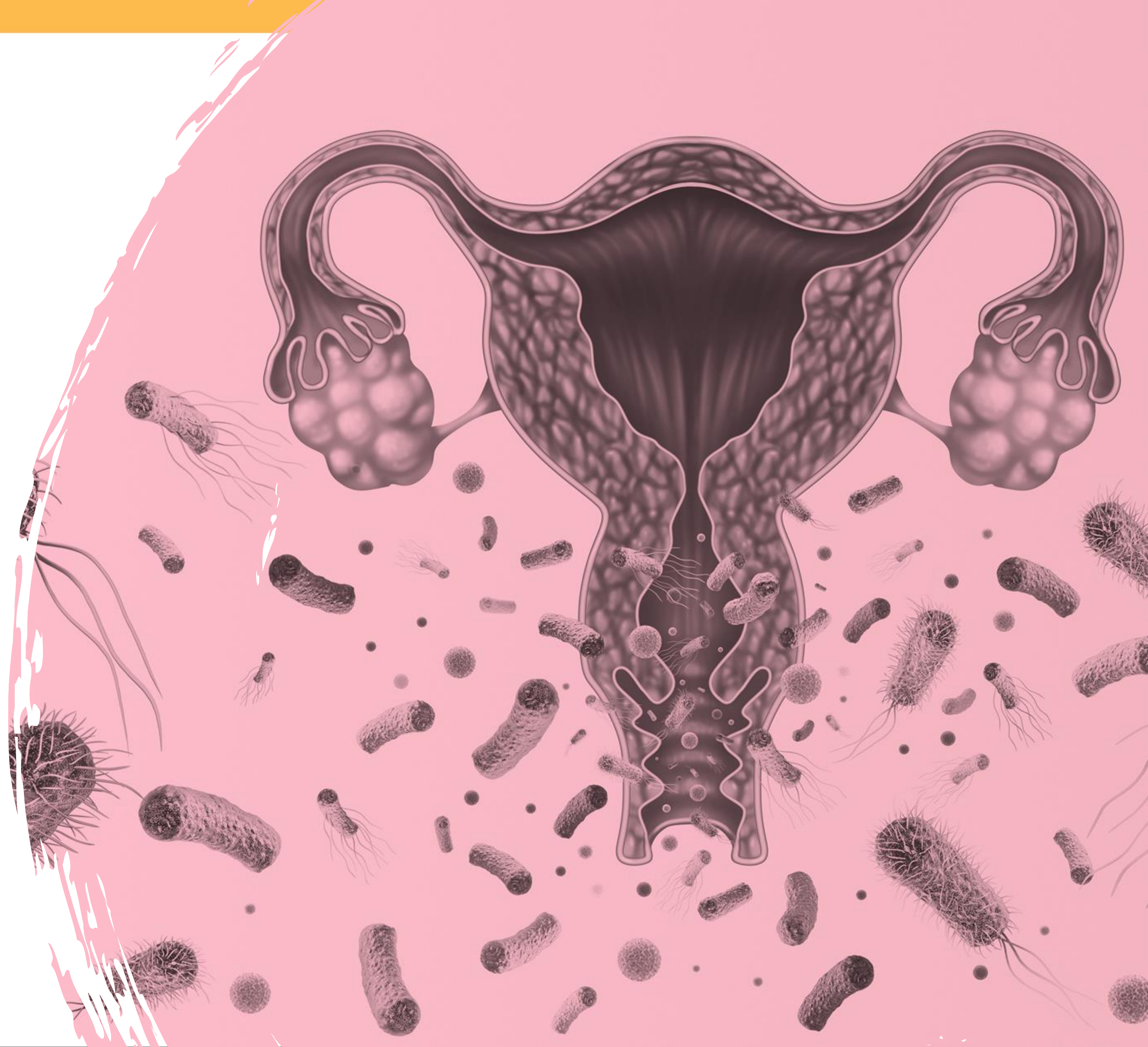
Comparaison de méthode



- 12 scores de Nugent “normal”
 - 5 CST I/II/V (ok)
 - 6 CST III (*Lactobacillus iners*).
 - 1 IV-C (Vaginite aérobie)

Collaboration avec l'institut fournier d'Humieres et al, en cours de rédaction.

04 – TRAITEMENT DE LA VAGINOSE



Traitement Vaginose

Traitement vaginose bactérienne (d'après recommandations européennes 2018).

Traitement	Voie d'administration	Posologie	Durée du traitement
Métronidazole	Per os	500 mg 2 fois/jour	7 jours
Secnidazole ^a	Per os	2 g	1 jour
Clindamycine ^b	Crème vaginale 2 %	1 application/jour	7 jours
Chlorure de dequalinium	Voie vaginale	1 compr vaginal de 10 mg	6 jours

^a Disponible en France.

^b Indisponible en France.

- Eviction des facteurs favorisants: tabac, ATB etc...
- Souvent efficaces à court terme mais décevantes à long terme

- Traitement classique de la VB :
 - Efficacité à court terme : 60 à 80 % de guérison
 - Mais 33% de récurrences à 3 mois
 - Et > 50% de récurrences après 6 à 12 mois

- Sensibilité variable des bactéries : *Atopobium, Gardnarella* ..
- Pas d'action sur étiologies mixtes
- Pas d'action sur la restauration du microbiote

Bohbot JM, et al. Infect Dis Obstet Gynecol.

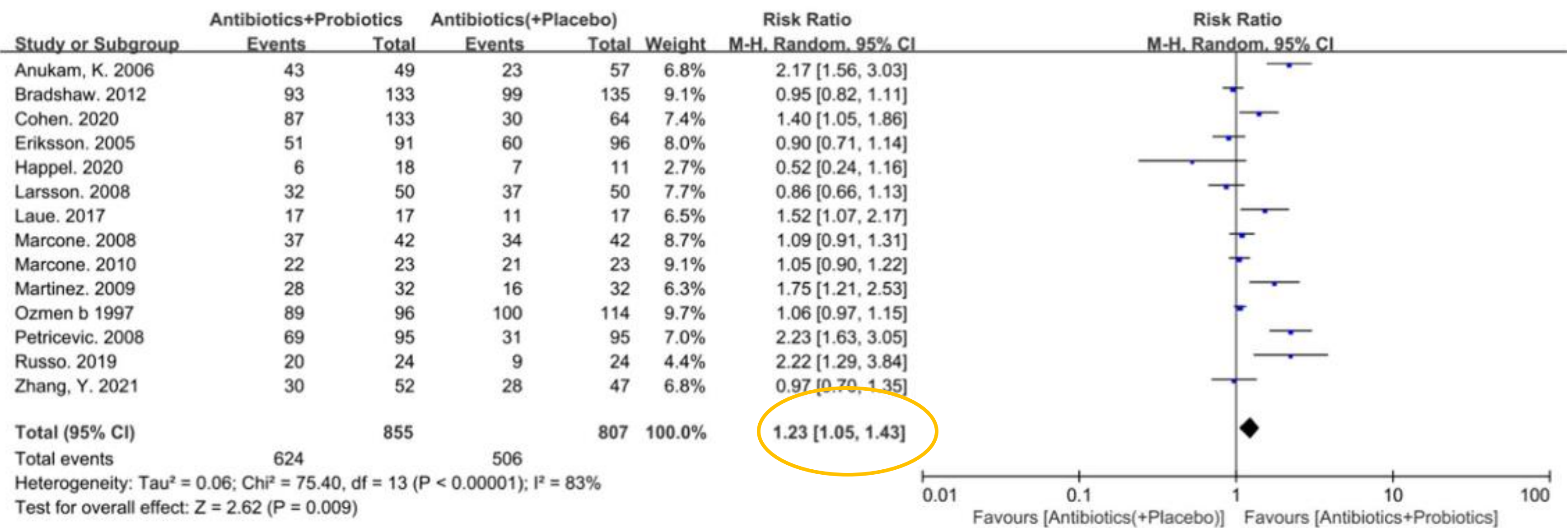
Oduyebo et al., Cochrane Database Syst Rev 2009

Bradshaw CS et al., J Infect Dis.

Probiotiques

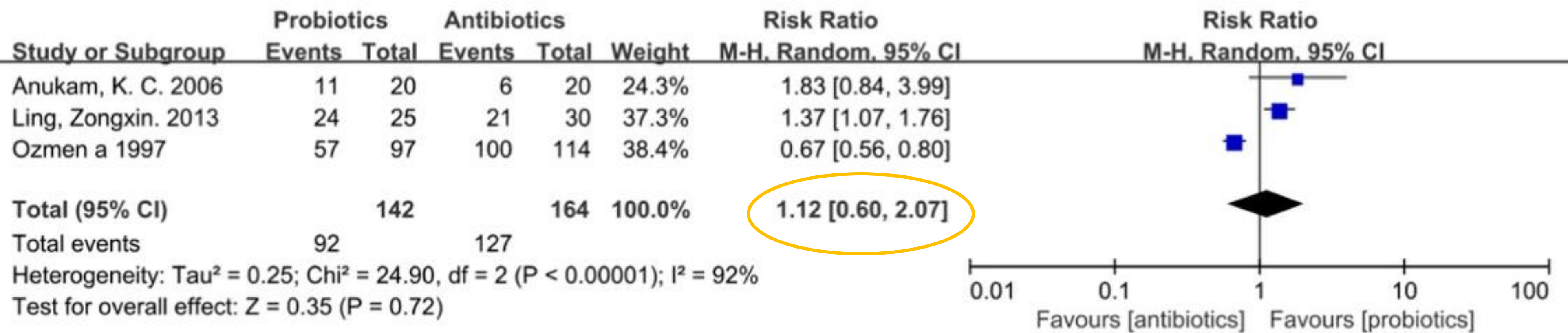
- Méta analyse d'études randomisées vs placebo ou vs antibiotiques seuls
- Hétérogénéité des souches, mode d'administration (PO, vaginal), dosage, durée
- *L. rhamnosus* (po ou V), *L. reuteri* (po), *L. acidophilus* (po ou V), *L. crispatus* (po ou V), *L. plantarum* (po ou V)...

A. Antibiotics + Probiotics/Antibiotics (+Placebo)

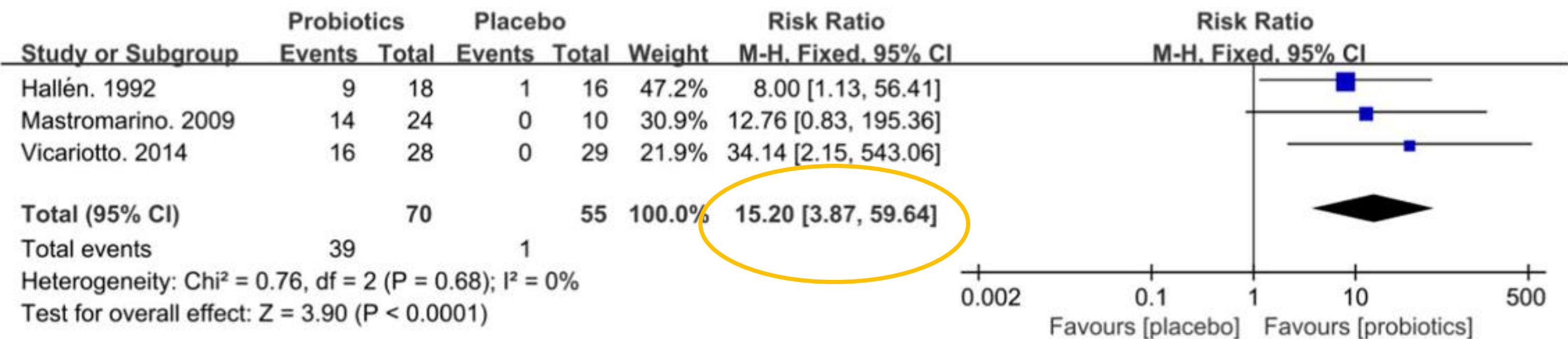


All studied	14
Administration route of probiotics	
Oral	5
Vagina	8
Oral plus Vagina	1
Diagnosis standards	
Nugent score	7
Amsel's criteria	4
Amsel and/or Nugent score	3
Recruitment area of participants	
Europe	6
Non-Europe	8
Follow-up time	
Short-term (≤ 1 month)	11
Long-term (≥ 1 month)	3
Species of probiotics	
Single species	6
Multiple species	8
Use of <i>L. rhamnose</i>	
Yes	11
No	3
Dosage of probiotics	
< 1 × 10 ⁹	7
≥ 1 × 10 ⁹	7

B. Probiotics/Antibiotics.



C. Probiotics/Placebo.



Probiotiques

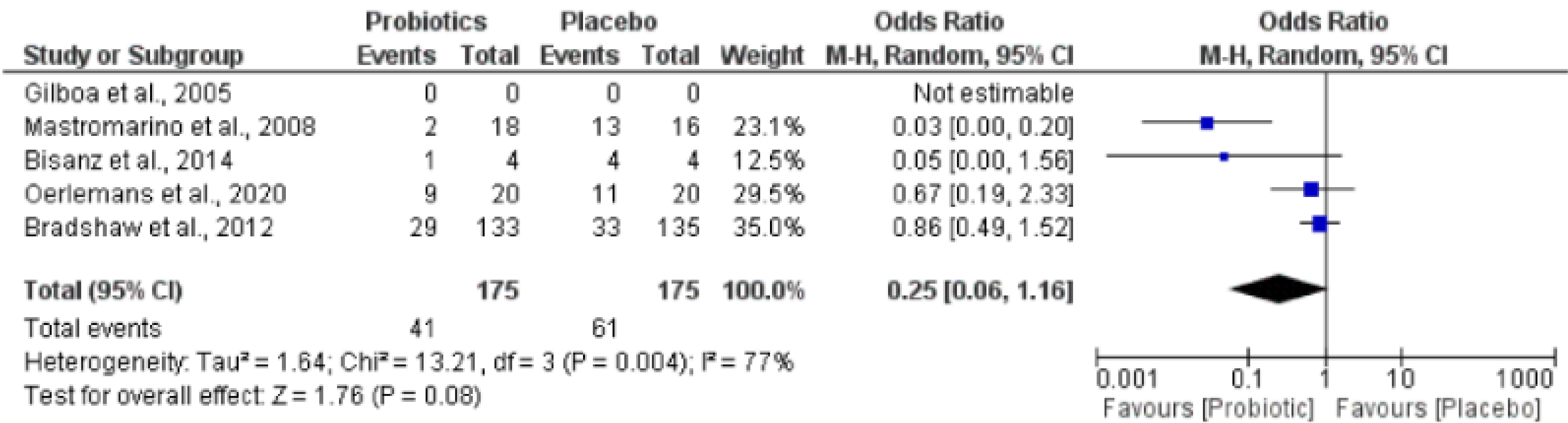


Figure 5. Effect of vaginal probiotics for modulation reduction in abnormal microbiota.

Probiotiques → réduction des anomalies du microbiote vaginal

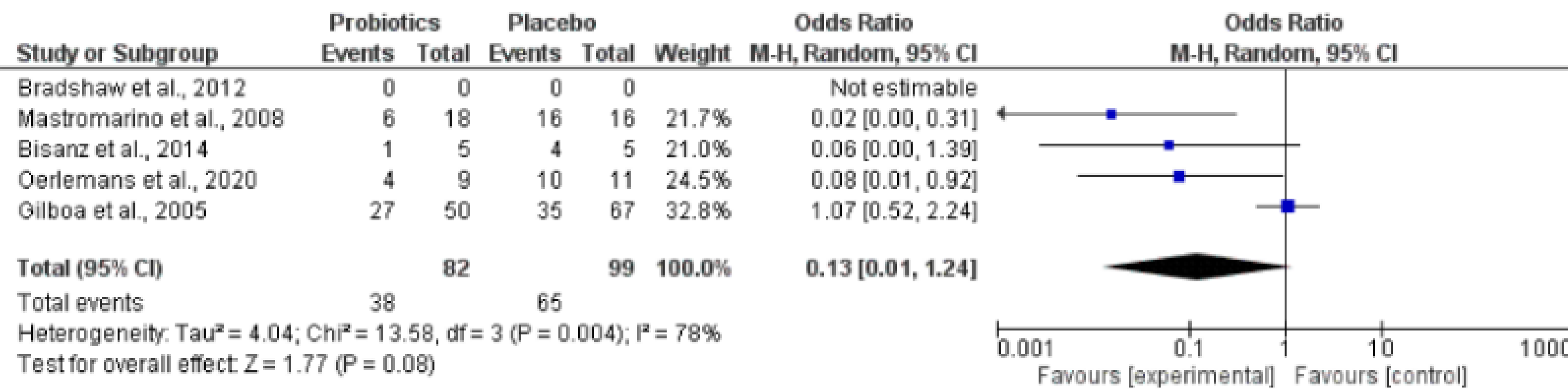


Figure 6. Effect of vaginal probiotics for modulation increase in *Lactobacillus* spp.

Probiotiques → augmentation des Lactobacilles vaginaux

- Etude randomisée en double aveugle
- Evaluation de *lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V)
- 228 femmes avec VB
- TTT par metronidazole gel
- - 152 traitées par *L. crispatus* 11 semaines
- - 76 groupe placebo.
- Primary outcome :
- recurrence de la vaginose à semaine 12 (puis 24)

**Effet protecteur du
probiotique sur les
réurrences de VB**

Table 2. Bacterial Vaginosis Recurrence Status in the Intention-to-Treat Population.

Variable	Lactin-V (N=152) no. (%)	Placebo (N=76) no. (%)	Risk Ratio (95% CI)*	P Value
Status of recurrence by wk 12				
Recurrence†	46 (30)	34 (45)	0.66 (0.44–0.87)	0.01
No recurrence	87 (57)	30 (39)		
Unknown	19 (12)	12 (16)		
Status of recurrence by wk 24				
Recurrence	59 (39)	41 (54)	0.73 (0.54–0.92)	
No recurrence	63 (41)	21 (28)		
Unknown	30 (20)	14 (18)		

* Risk ratios were calculated with the use of logistic-regression multiple imputation, under the assumption of a monotone pattern of missing data. 95% confidence intervals (CIs) were not adjusted for multiplicity and should not be used to make definitive conclusions regarding treatment effects.

† This variable represents the primary outcome.

Cohen et al., et al.,. NEJM. 2020.

Traitement du partenaire

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2025 Mar 6;392(10):947-957.
doi: 10.1056/NEJMoa2405404.

Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis

Lenka A Vodstrcil^{1 2 3}, Erica L Plummer^{1 2}, Christopher K Fairley^{1 2}, Jane S Hocking³,
Matthew G Law⁴, Kathy Petoumenos⁴, Deborah Bateson⁵, Gerald L Murray^{6 7 8},
Basil Donovan⁴, Eric P F Chow^{1 2 3}, Marcus Y Chen^{1 2}, John Kaldor⁴,
Catriona S Bradshaw^{1 2 3}; StepUp Team

FULL TEXT LINKS

NEJM FULL TEXT

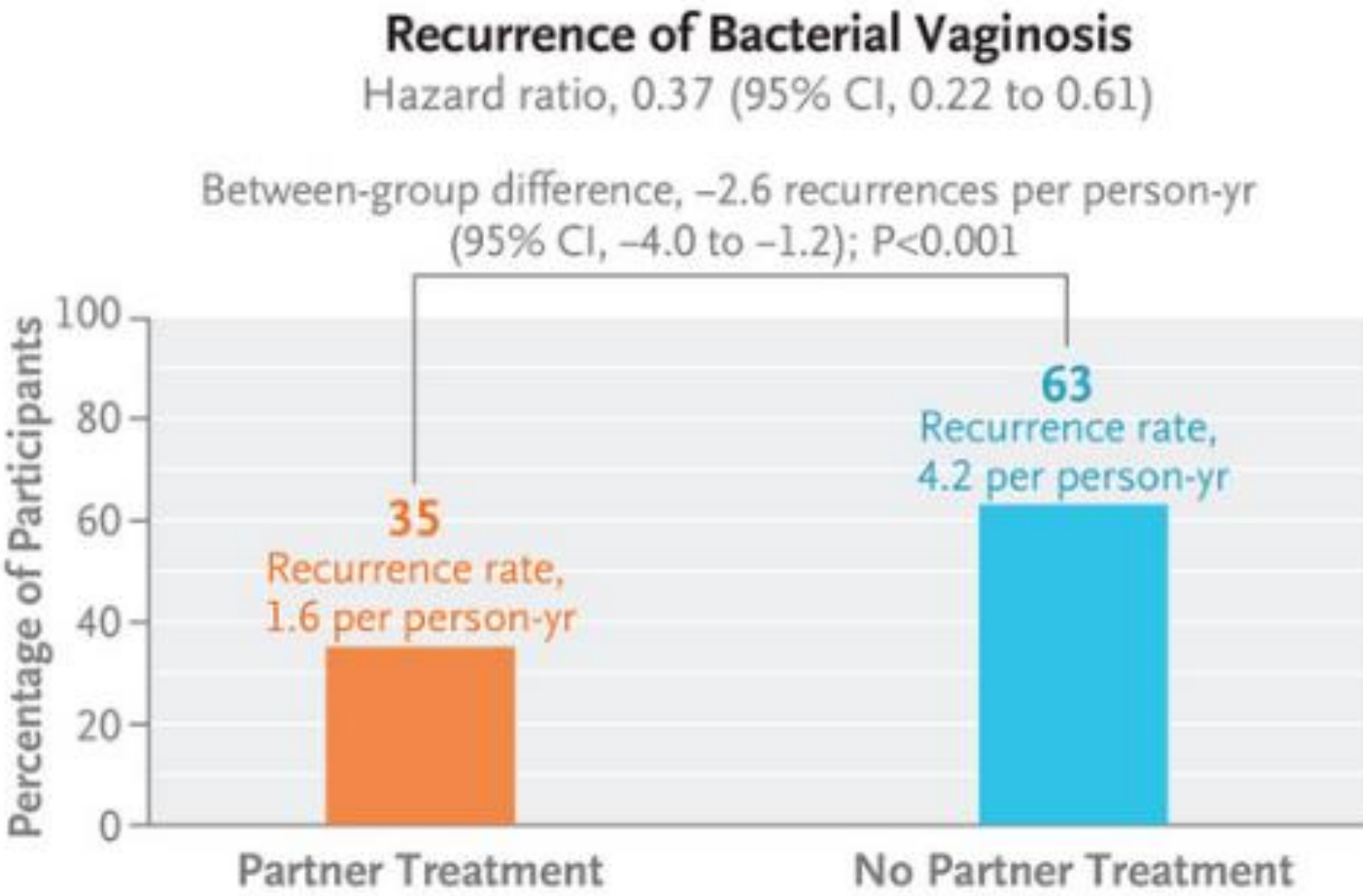
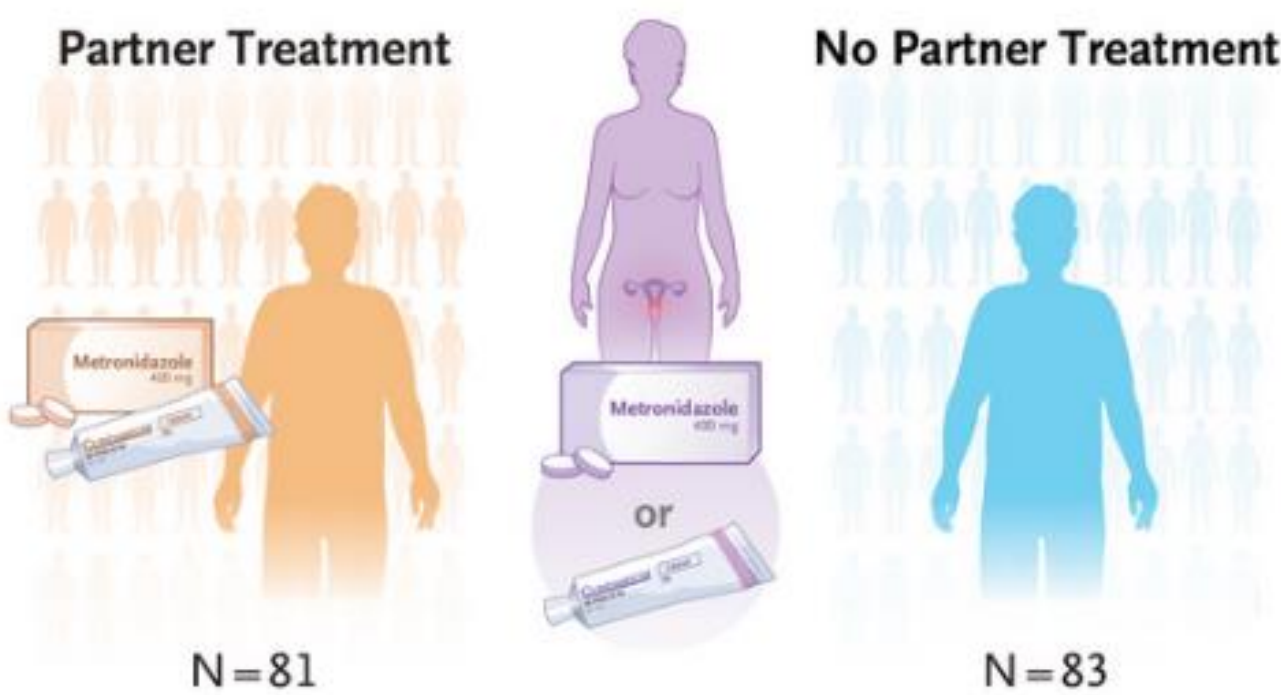
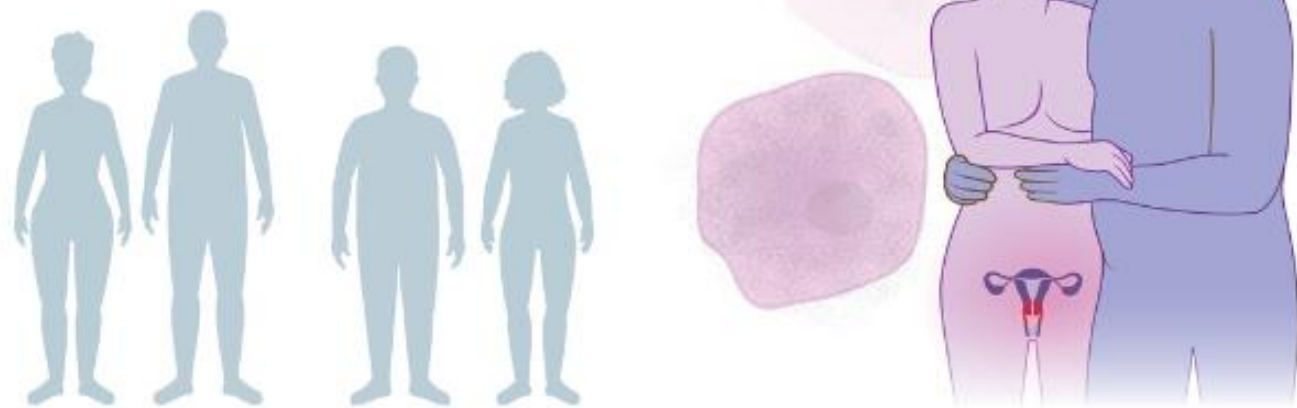
ACTIONS

Cite

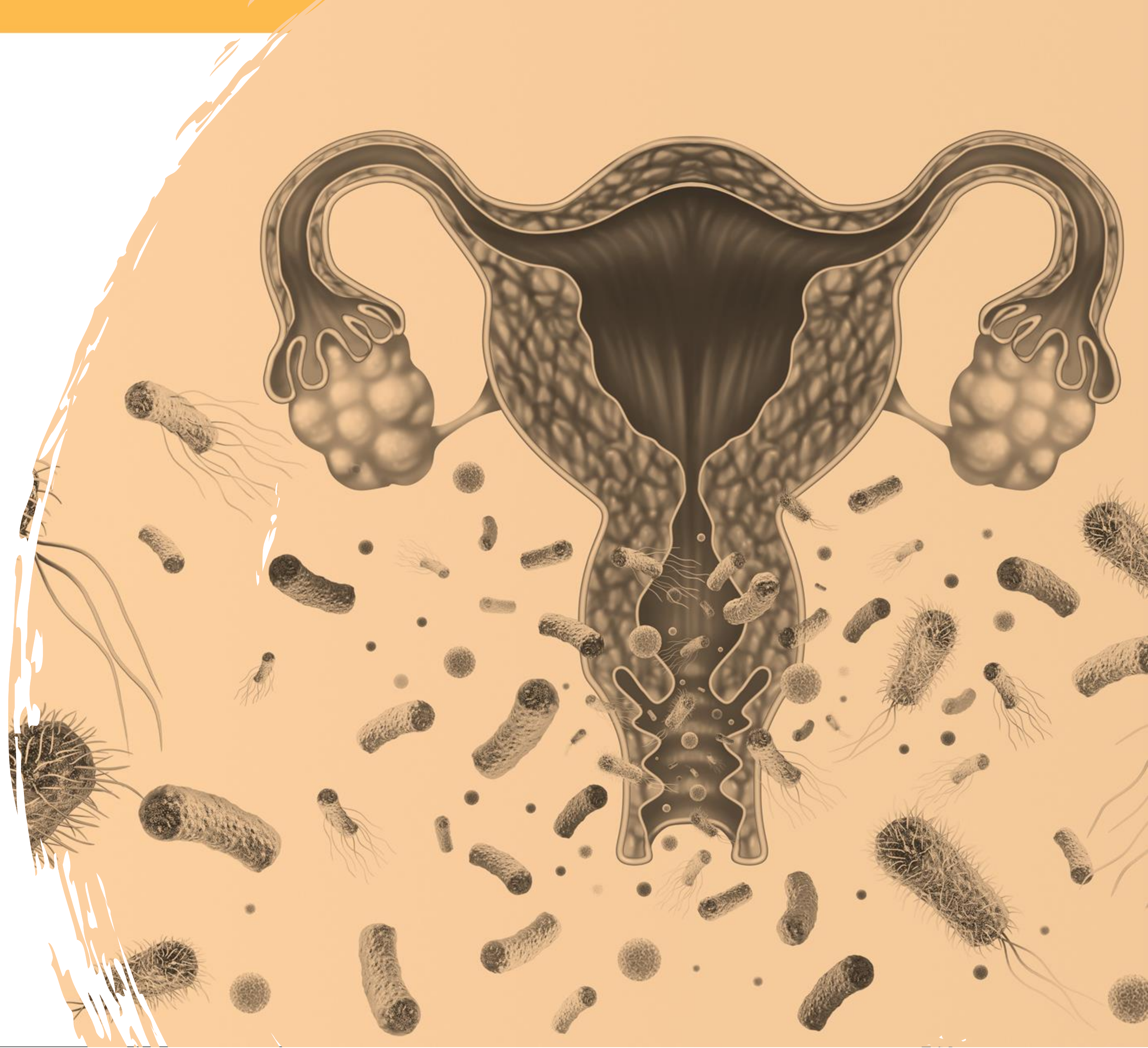
Collections

Participants

- 164 adult heterosexual couples
- Women: premenopausal



05 - MICROBIOTE VAGINAL ET MENOPAUSE



- **Le syndrome génito-urinaire** de la ménopause est défini comme un ensemble de symptômes associés à une **diminution des œstrogènes** et autres stéroïdes sexuels lors de la ménopause.
- Symptômes : Les principaux symptômes sont **vulvovaginaux** (sécheresse, brûlure, irritation), sexuels (dyspareunie), et **urinaires** (infections urinaires, pollakiurie, nycturie, douleur à la miction, incontinence urinaire par urgenturie).
- Conséquence: **altération de la qualité de vie**, particulièrement sexuelle.
- **Prévalence de 27%** (Etude WHI, 100 000 femmes 50-79 ans)

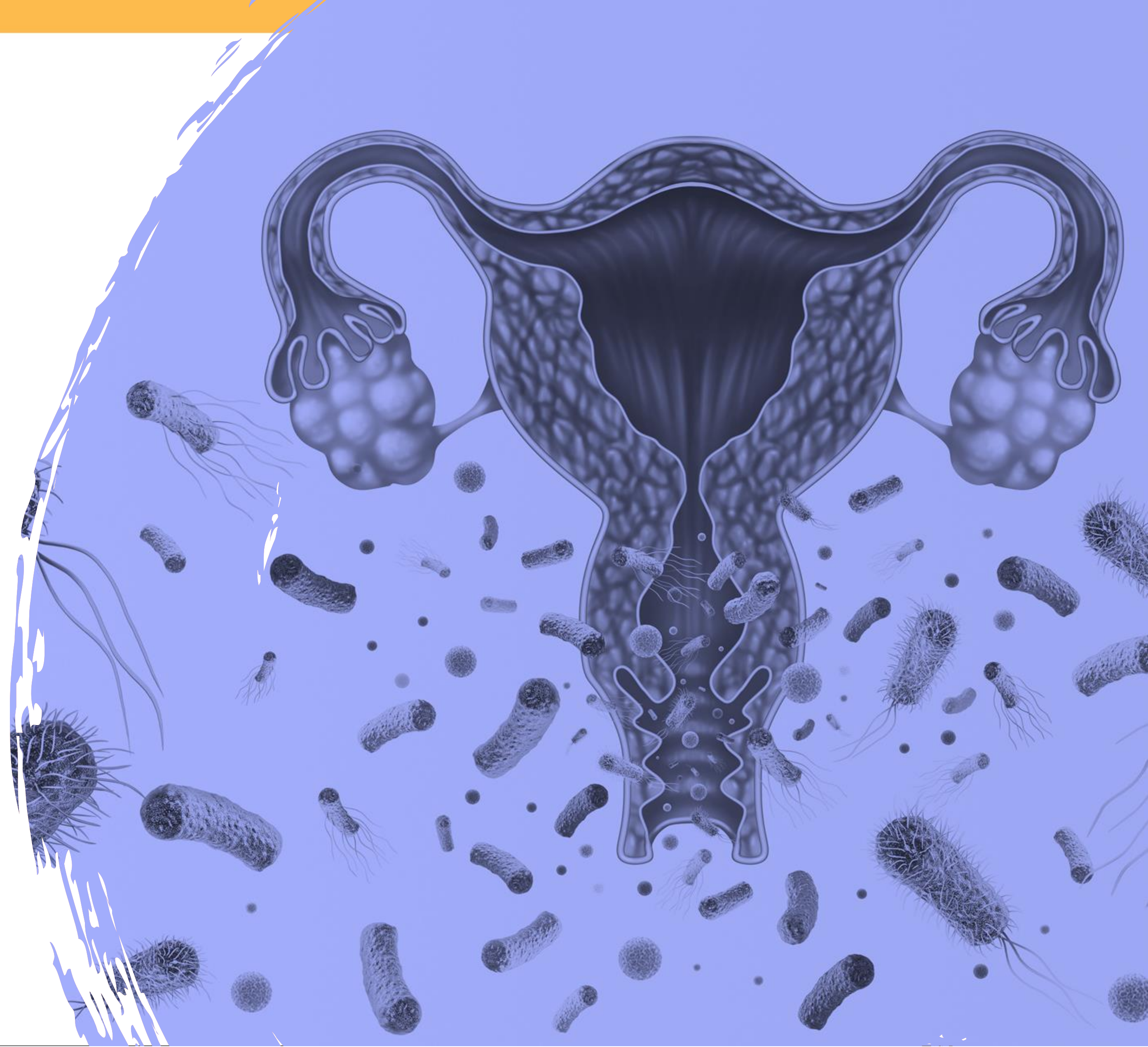
- **Traitement local non hormonal** : lubrifiants, hydratants et acide hyaluronique
- **Traitement local hormonal** :
 - L'œstrogénothérapie locale à faible dose et la Prastérone
 - Testosterone PO (non commercialisé en France), tibolone, DHEA, phytothérapie → données trop limitées.

La *North American Menopause Society* (NAMS) et l'*American College of Obstetrician and Gynecologist* (ACOG) et l'EMAS ont déclaré l'œstrogénothérapie locale préférable à la thérapie systémique par œstrogènes en raison de son innocuité et de son efficacité [45,49–51].

Les œstrogènes utilisés par voie locale à faible dose sont efficaces sur l'ensemble des symptômes du SGUM (NP2).

Les données de tolérance à 1 an ne montrent pas d'effet indésirable important mais les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure pour les traitements de longue durée (NP2).

06 - POURQUOI ÉTUDIER LE MICROBIOTE VAGINAL ?



- Pour mieux diagnostiquer la vaginose (le type IV-A/B), vaginite aérobie (type IV -C) et l'état de pré-vaginose (le type III, *Lactobacillus iners*).
- Cible :
 - Femme avec vaginose/vaginite à répétition
 - Femme qui rentre en parcours PMA
 - Femme enceinte avec antécédant de vaginose
 - Femme et ménopause?

Etude du microbiote vaginal en NGS : quelles informations

Etude des genres et espèces bactériennes

Classification de la flore (Ravel) : I, II, III, IV, V

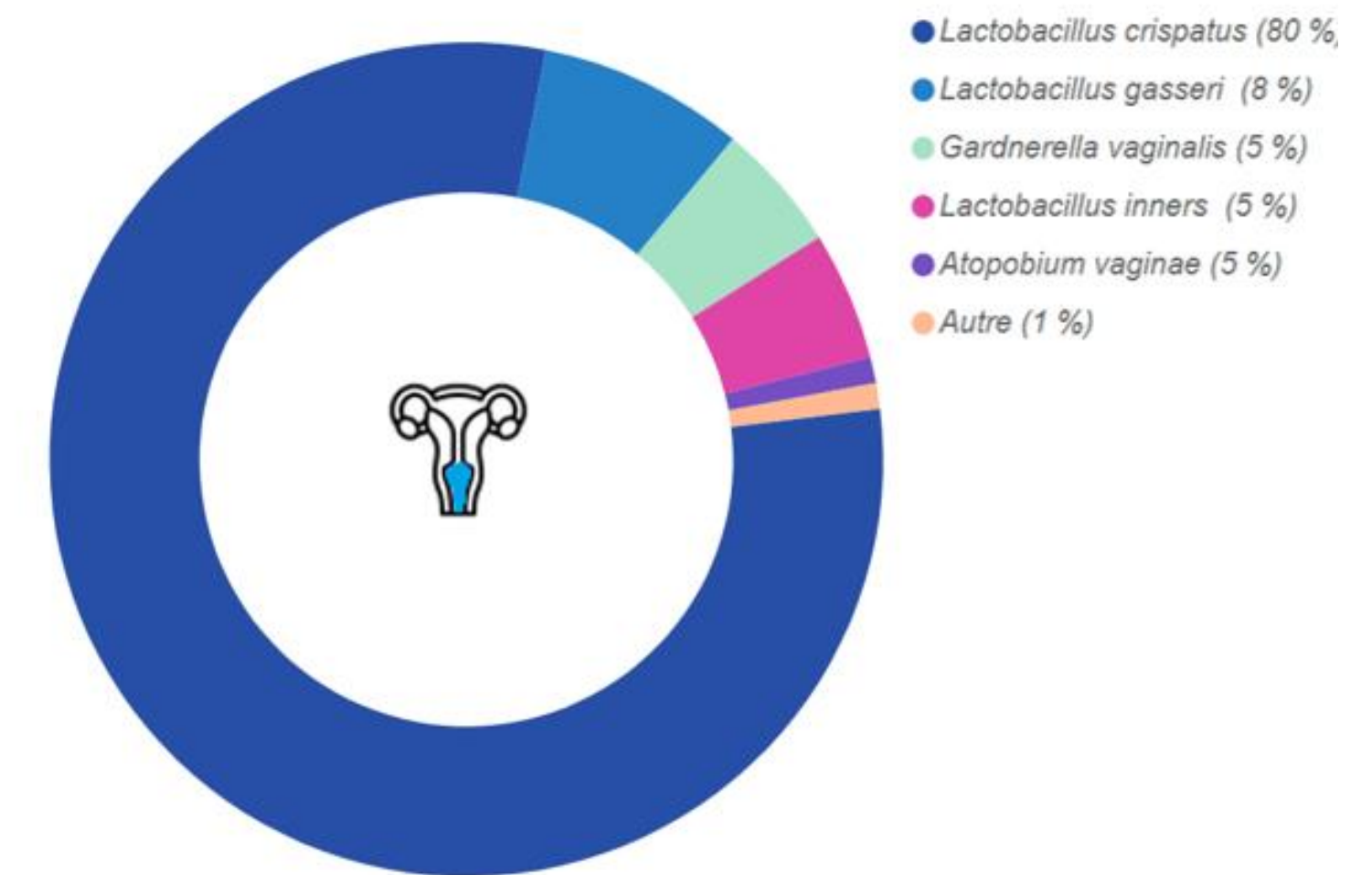
Etude de la diversité (entropie de Shannon)

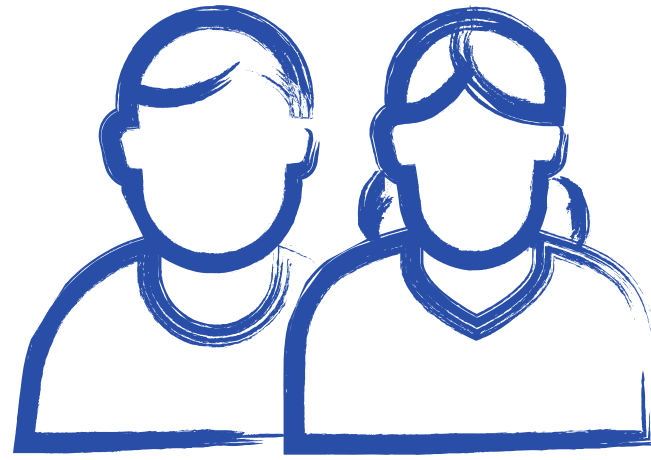
Recherche de bactéries spécifiques

- Bactéries anaérobies pouvant être responsables de la vaginose

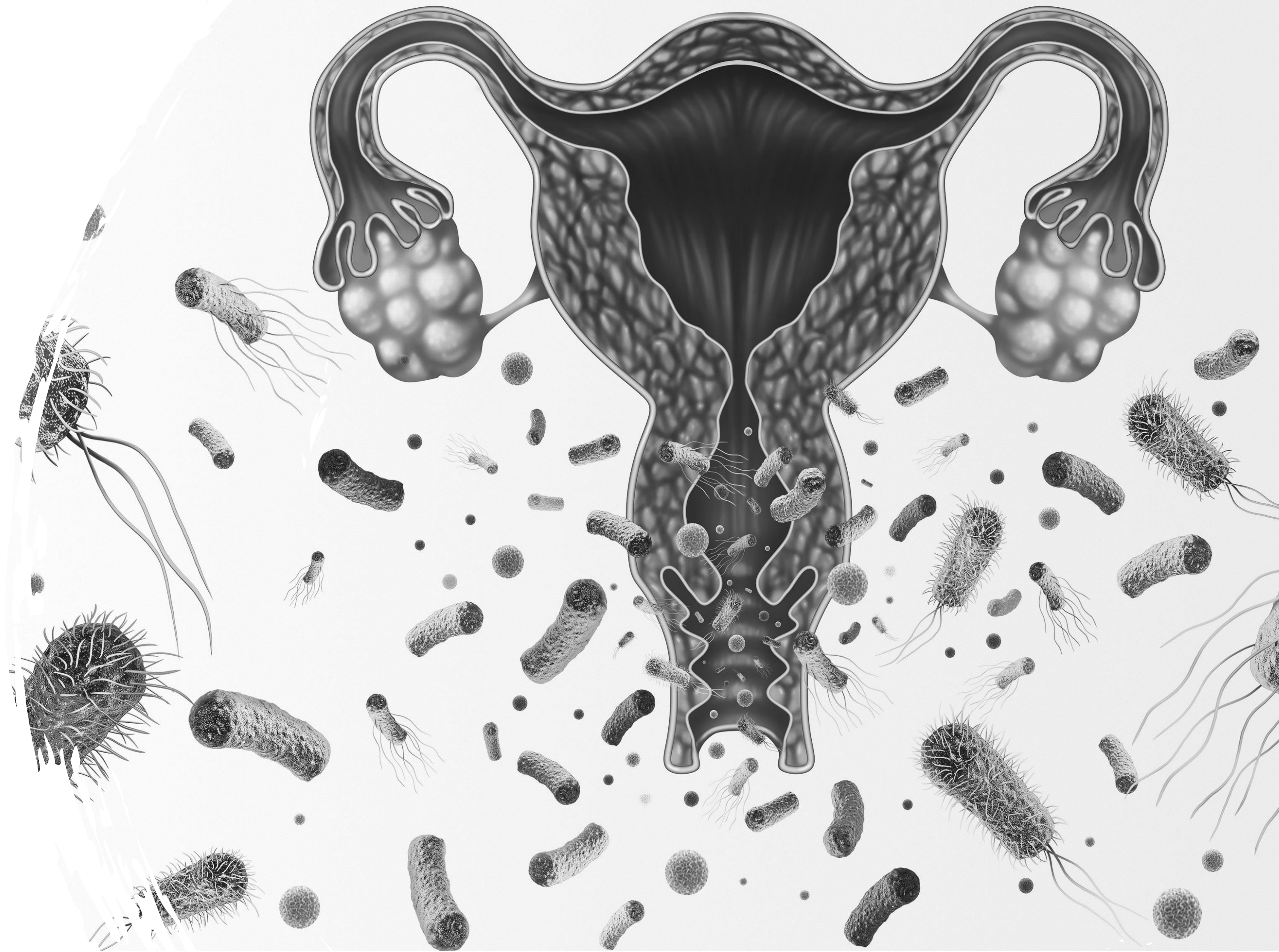
- Bactéries responsable d'IST

- Bactéries d'intérêt médicales (Ex: vaginite)





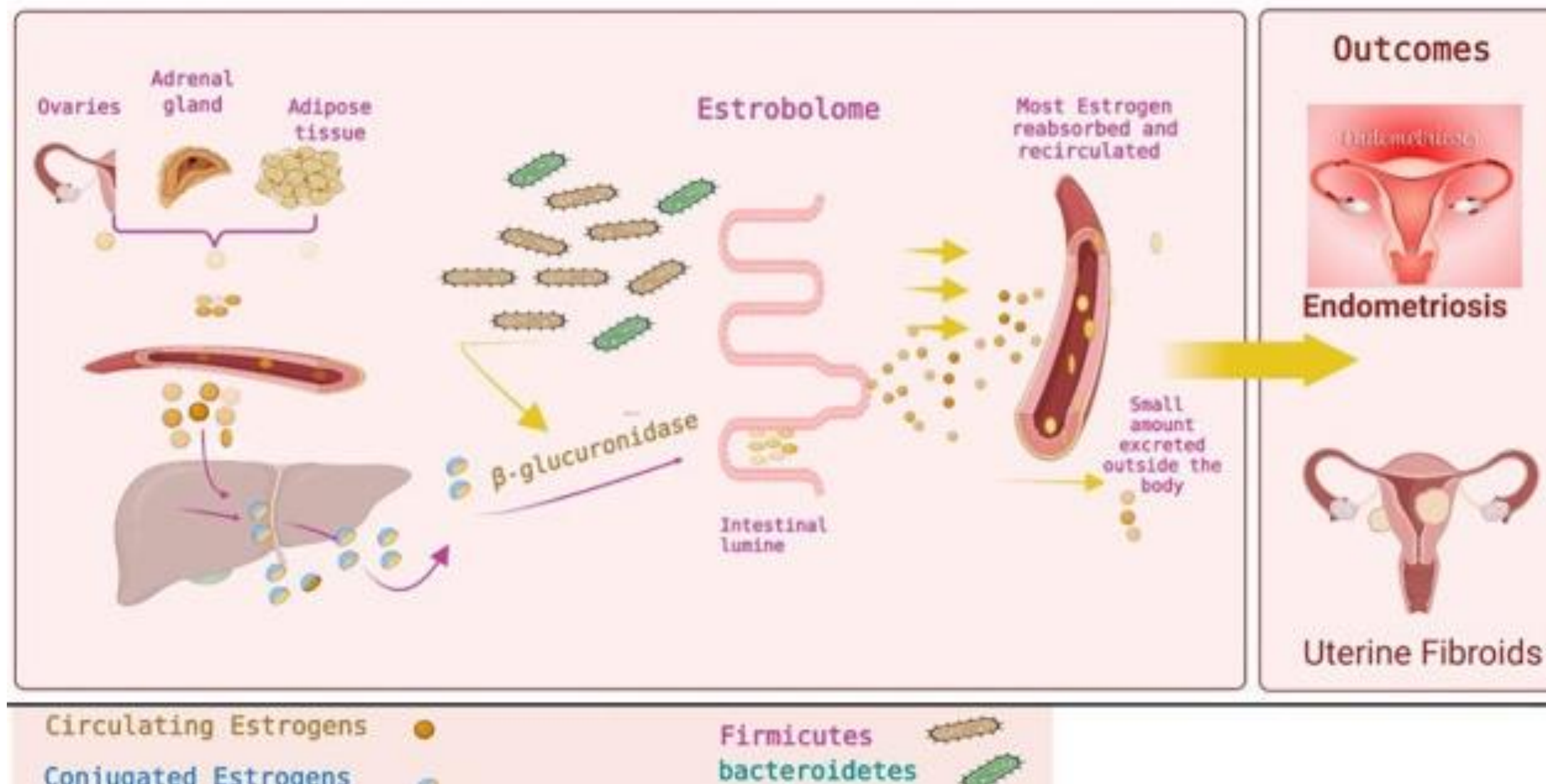
Poser vos questions ?



Axe intestin-Vagin

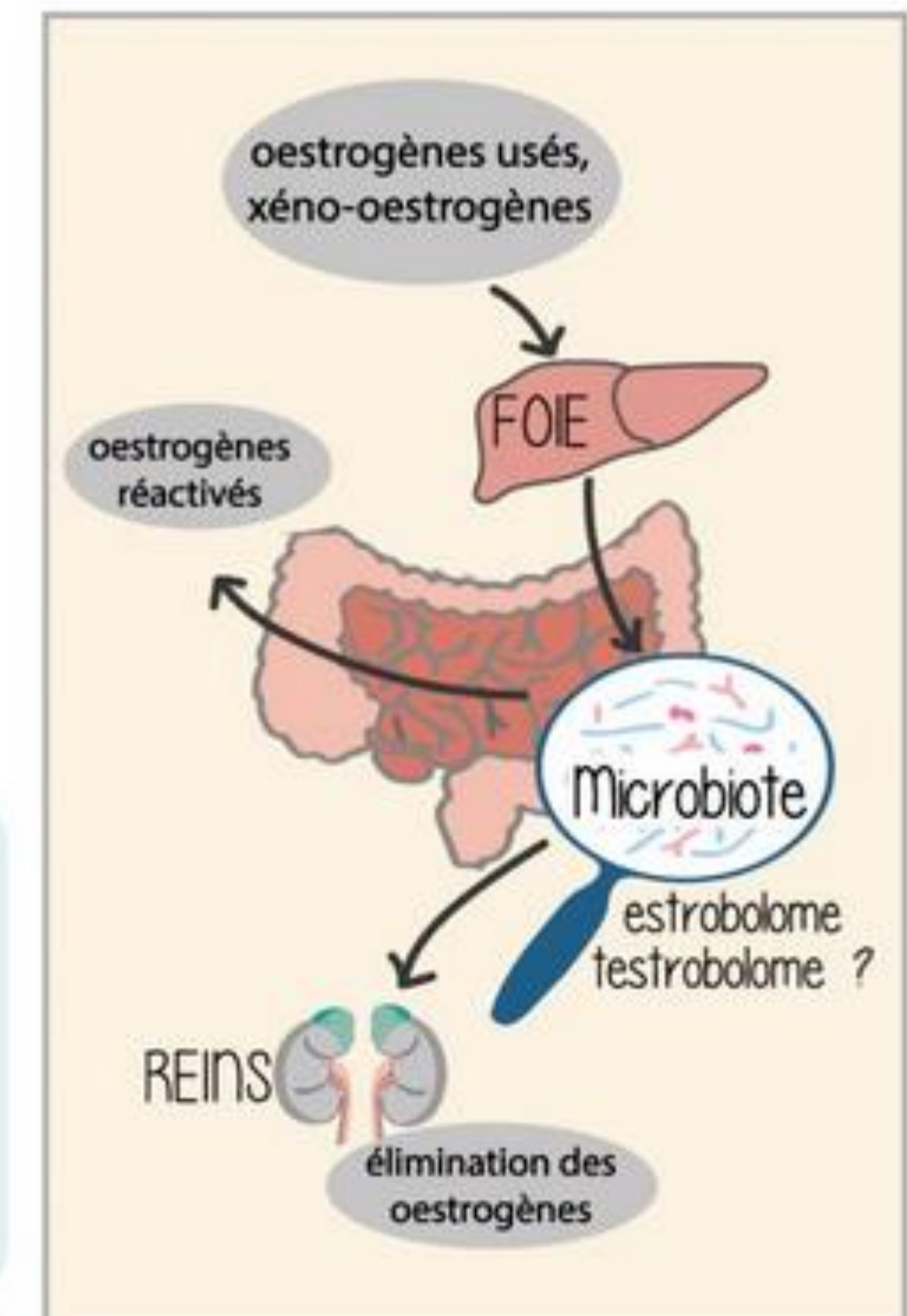
Oestrobolome : ensemble de bactéries entériques qui ont la capacité de métaboliser les oestrogènes dans le microbiote intestinal (deconjugaison par activité de la beta-glucoronidase)
→ Régulation de la circulation d'oestrogène

B. Pathological Condition



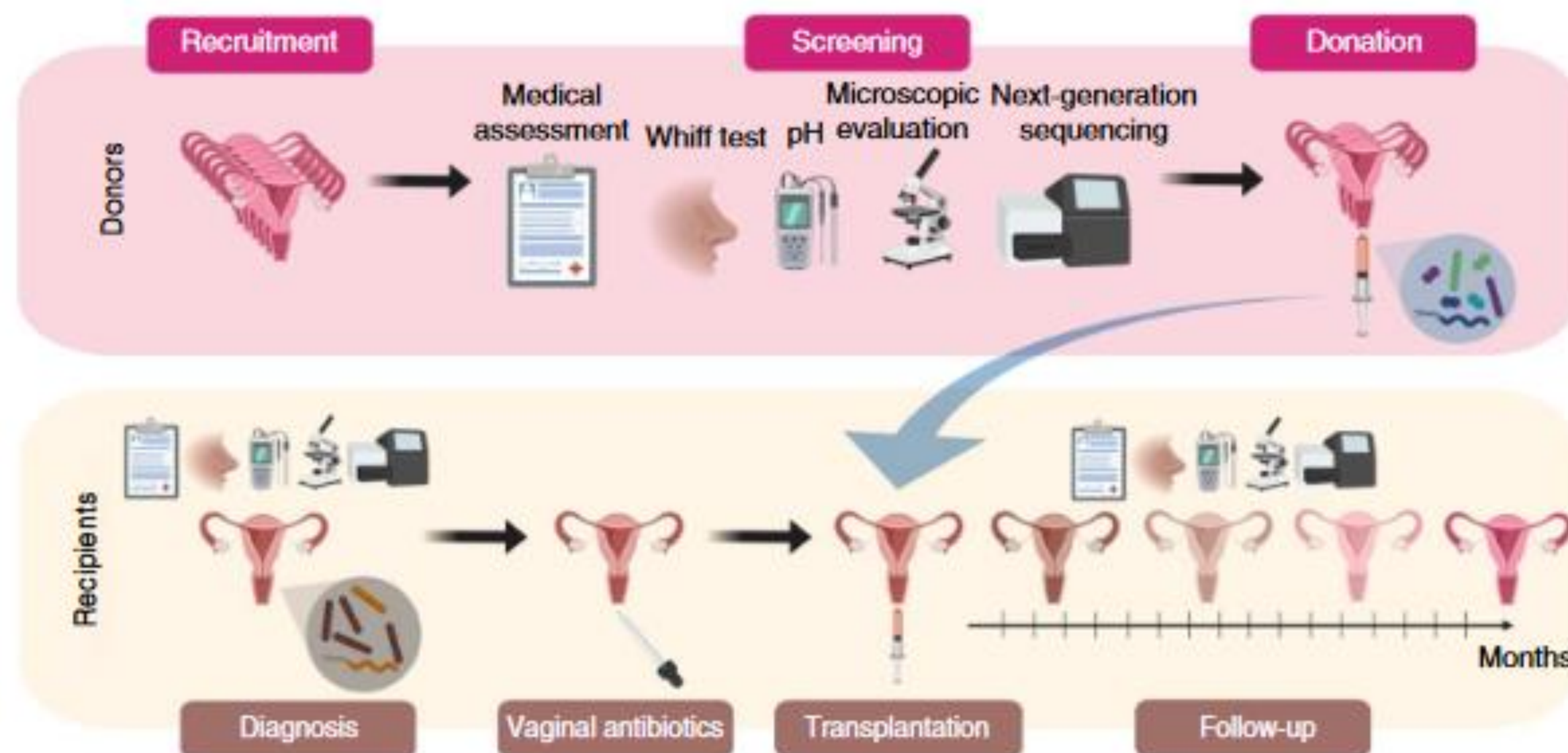
- La métabolisation et l'élimination des hormones sexuelles sont réalisées dans une première étape au niveau du foie avant de passer au niveau intestinal avec une action de notre microbiote intestinal. Les chercheurs ont découvert un ensemble de gènes codants des enzymes à l'activité β -glucuronidase. Cet ensemble a été nommé **estrobolome**.
- Il est responsable de la **réactivation d'oestrogènes** qui devaient être éliminés. Dans un fonctionnement sain, les rôles de cette réactivation ne sont pas encore très bien compris (rôle au niveau local ?)

Une sur-activité d'enzymes de l'estrobolome et donc un microbiote enrichi en bactéries possédant ces enzymes (= un estrobolome sur-actif) conduit à une réactivation massive d'oestrogènes usagés inactivés par le foie, et augmentant la quantité d'oestrogènes actifs en circulation. Des liens sont observés avec l'endométriose, le SOPK, le SPM, les cancers hormono-dépendants.



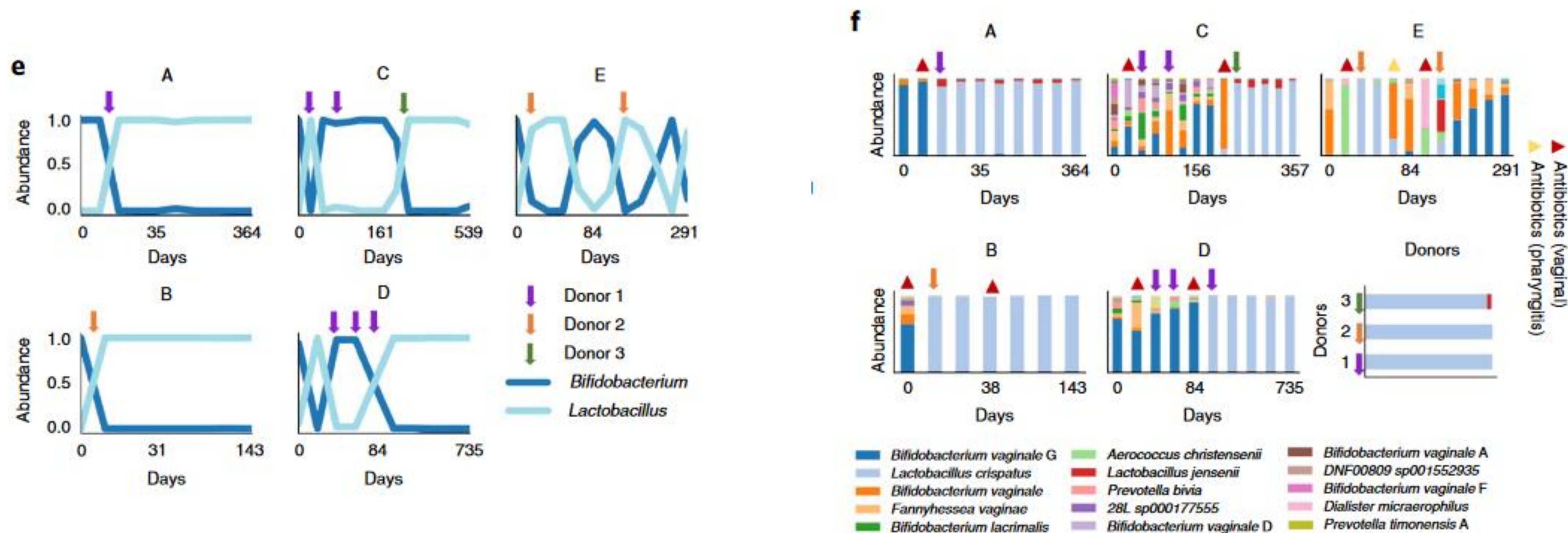
Transplantation de microbiote vaginal

Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis



5 Patientes

Transplantation de microbiote vaginal



Acide Lactique

Acidification du milieu

Revue de la littérature

7 articles retenus

4 études avec comme outcome : la guérison de la vaginose

Etudes randomisées contrôlées

- Comparaison Acide lactique VS MTZ pour traitement vaginose
 - Acide lactique equivalent MTZ
 - 2 études Acide lactique inferieur au MTZ (dont une Acide lactique équivalent au groupe contrôle)
- Comparaison Acide lactique vs groupe contrôle
 - Acide Lactique plus efficace que groupe contrôle
- 2 études avec comme outcome : composition de la flore vaginale
 - Les produits avec de l'acide lactique n'impacte pas significativement la composition du microbiote vaginal

Plummer EL et al., PLoS One. 2021