



MICROBIOTES ET
**PATHOLOGIES INFECTIEUSES
UROGÉNITALES**

Extrêmement fréquentes chez la femme, les pathologies infectieuses urogénitales basses semblent largement liées à une dysbiose du microbiote urinaire ou vaginal. Contrairement à une croyance encore très répandue, l'urine n'est jamais stérile mais abrite un microbiote spécifique ; et une perte de diversité représenterait un facteur de risque d'infection des voies urinaires. A l'inverse, le microbiote vaginal est équilibré lorsque sa diversité est faible et qu'un petit nombre de lactobacilles le domine ; et la perte de cette flore dominante serait associée aux infections génitales basses. D'où les efforts de la science pour moduler les microbiotes vaginaux et urinaires *via* des probiotiques (bactéries, levures), voire par transplantation de microbiote vaginal.

SOMMAIRE



1

LES PATHOLOGIES INFECTIEUSES UROGÉNITALES BASSES

Les pathologies infectieuses
urinaires
P. 4

Les pathologies infectieuses
vaginales
P. 5



2

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS UROGÉNITALES BASSES LIÉES À UNE DYSBIOSE

Les infections urinaires liées
à une dysbiose
P. 7

Les infections génitales basses
liées à une dysbiose
P. 9



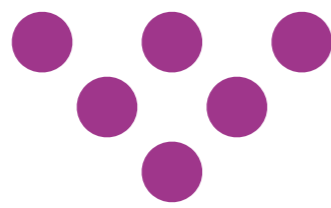
3

MODULER LE MICROBIOTE POUR PRÉVENIR ET GUÉRIR

Sphère urinaire :
une efficacité à confirmer
par des essais cliniques
P. 11

Sphère vaginale :
une efficacité validée
P. 12

PAROLE D'EXPERT
Dr Jean-Marc Bohbot P. 14



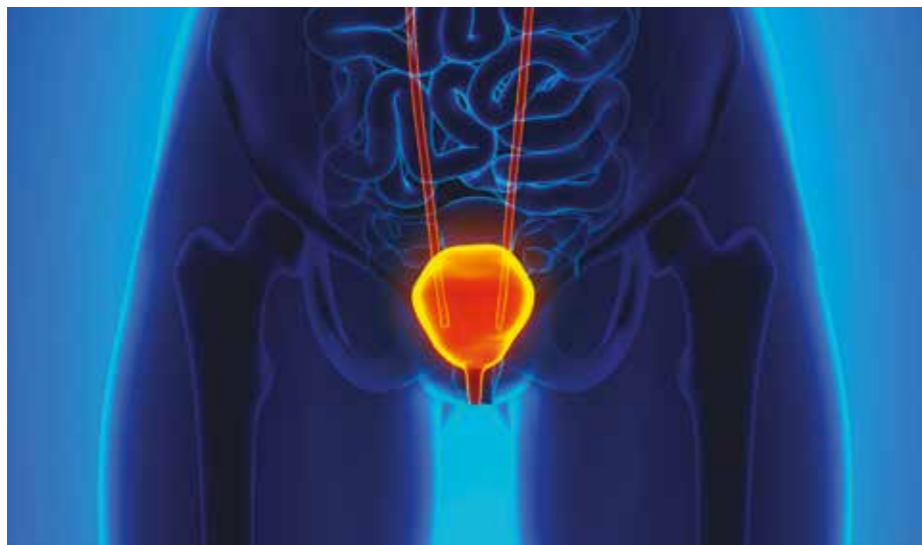
1

LES PATHOLOGIES INFECTIEUSES UROGÉNITALES BASSES

Les pathologies infectieuses urogénitales basses sont extrêmement fréquentes chez les femmes : **7 femmes sur 10** souffriront au moins une fois de pathologie infectieuse urinaire ou de candidose vulvovaginale ; elles seront encore plus nombreuses à présenter une vaginose bactérienne.

Les pathologies infectieuses urinaires

Les infections urinaires basses non compliquées sont largement plus répandues chez les femmes que chez les hommes. Rarement liées à une anomalie structurelle, elles s'expliquent par la colonisation d'un pathogène issu du système digestif, souvent *Escherichia coli*, qui remonte les voies urinaires.



7 FEMMES SUR 10

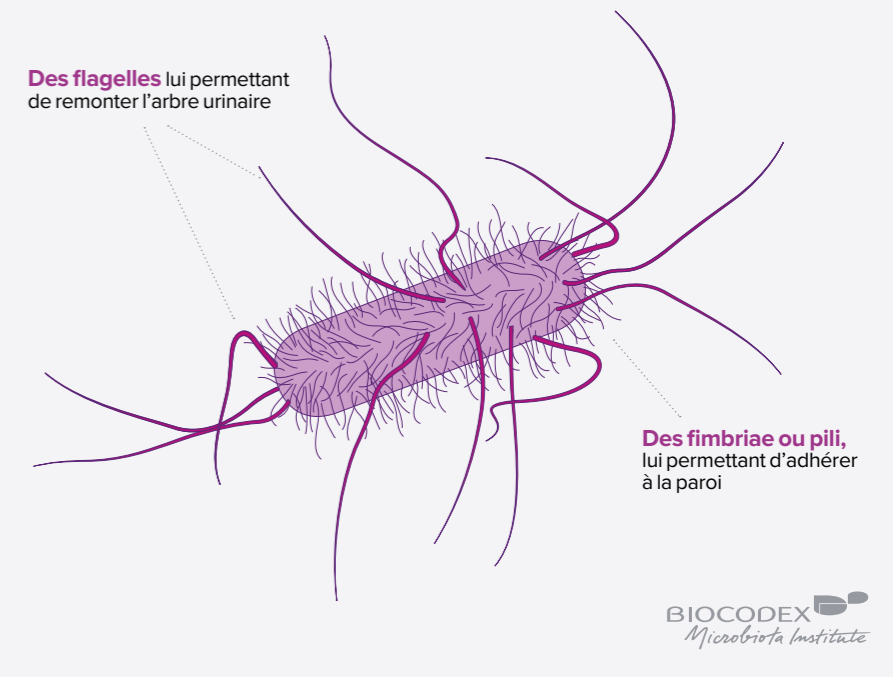
Avec 150 millions de nouveaux cas annuels, les pathologies infectieuses urinaires (IU) représentent un problème de santé mondial. On constate une inégalité hommes-femmes, ces dernières étant deux fois plus touchées à âge égal : une femme sur trois est diagnostiquée avant ses 24 ans, une sur deux avant ses 35 ans, et jusqu'à 7 sur 10 une fois dans sa vie (dont 30 % de manière récurrente¹). La fréquence des IU augmente avec l'âge de la patiente et autour de deux événements clés : le début de l'activité sexuelle et la ménopause². Différencier les IU compliquées des cas simples revêt une importance clinique : en dépendront la durée et le type de traitement. Sachant qu'en général, les IU non compliquées sont présentes chez les patients ne présentant aucune anomalie anatomique ou fonctionnelle de leur système urinaire. Et qu'à l'inverse, les IU compliquées sont favorisées par une obstruction du tractus urinaire, une grossesse, une immuno-suppression,

une fièvre, une pose de cathéter, une insuffisance rénale ou un diabète. Des symptômes prolongés (> 1 semaine) et une non-réponse au traitement et une bactérie qui persiste malgré le traitement sont aussi caractéristiques des IU compliquées¹.

UNE COLONISATION PAR DES PATHOGÈNES DIGESTIFS

Il est rare que l'infection urinaire soit secondaire à une anomalie structurelle sous-jacente ; elle naît en général d'une colonisation du vagin et de la zone péri-urétrale par des uro-pathogènes issus du tractus digestif, qui remontent les voies urinaires. La virulence des pathogènes, et notamment de *E. coli*, tient principalement à leur capacité d'adhésion, qui leur permet d'initier la colonisation de l'arbre urinaire jusqu'à la formation de biofilms au sein de la barrière urothéliale, les maintenant à l'abri du système immunitaire de l'hôte¹.

RÔLES DES DIFFÉRENTS APPENDICES CHEZ *E. COLI*



Les pathologies infectieuses vaginales

La vaginose bactérienne et la candidose vulvovaginale sont deux pathologies infectieuses gynécologiques très communes. La première est liée à une infection bactérienne, la seconde à la multiplication d'un champignon.

VAGINOSE BACTÉRIENNE

La vaginose bactérienne (VB) est considérée comme le syndrome microbiologique le plus fréquemment rapporté chez les femmes en âge de procréer. Le score d'Amsel, bien que discuté, reste la méthode de référence permettant de diagnostiquer une vaginose bactérienne, sur la base de la présence d'au moins 3 des critères cliniques suivants : (1) écoulement vaginal mince

et homogène ; (2) pH vaginal > 4,5 ; (3) odeur d'amine (poisson) lors du test à l'hydroxyde de potasse réalisé à partir du frottis vaginal ; (4) présence de « clue cells » (cellules de l'épithélium vaginal auxquelles adhèrent de très nombreuses bactéries) à l'examen microscopique des sécrétions vaginales³. Le score de Nugent, examen au microscope d'une coloration de Gram des sécrétions vaginales, est également utilisé

dans de nombreux pays pour classer la flore bactérienne en 3 groupes : saine si le score est entre 0 et 3, intermédiaire si le score est entre 4 et 6, et enfin vaginose bactérienne si le score est supérieur à 6.

Selon certains auteurs, le terme de VB pourrait en fait recouvrir un ensemble de signes et symptômes cliniques courants provoqués par une large palette de bactéries pro-inflammatoires, couplées à une réponse immunitaire dépendant de l'hôte. Au point que certains spécialistes préféreraient parler de vaginose polymicrobienne³.

CANDIDOSE VULVOVAGINALE

La candidose vulvovaginale (CVV), ainsi nommée car liée à la prolifération

¹ Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann.* 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

¹ Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann.* 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

² Infections urinaires de l'adulte / Connaître les particularités de l'infection urinaire au cours de la grossesse (UE6 n°157 / UE2 N°27). In : *ECN.PILLY 2020 – 6e édition. Maladies infectieuses et tropicales – Préparation ECN – Tus les items d'infectiologie.* Editions Alinéa Plus. 320 pages.

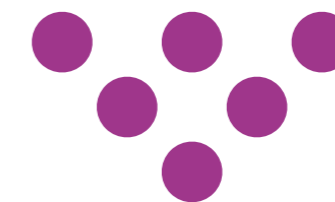
³ Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.

de champignons (et plus spécifiquement de levures) du genre *Candida*, est considérée comme la seconde pathologie infectieuse vaginale la plus commune après la VB : 70 à 75 % des femmes seraient concernées au moins une fois dans leur vie, 50 % deux fois, et 5 à 10 % souffriraient de CVV récurrentes. Les symptômes et signes de la CVV ne sont pas spécifiques, d'autant que la colonisation par le champignon n'est pas un bon indicateur, certaines femmes étant asymptomatiques bien que colonisées⁴. Les manifestations cliniques les plus courantes sont un prurit vulvaire, des brûlures accompagnées de douleurs et irritations vaginales pouvant mener à une dyspareunie et une dysurie, et parfois un érythème vulvaire et vaginal, un œdème et des lésions⁴. Les facteurs de risque incluent la grossesse (et d'autres situations dans les-



quelles les niveaux d'œstrogènes sont augmentés), le diabète, l'immuno-suppression et les antibiotiques systémiques. L'incidence augmente avec le début de l'activité sexuelle, mais les associations avec différents types de contraceptifs demeurent peu claires⁵. Enfin, de nombreuses levures *Candida*

alternent entre une phase unicellulaire et une phase filamenteuse bien plus virulente : les formes filamenteuses offrent une plus grande résistance mécanique, ce qui favorise la colonisation et l'invasion des tissus de l'hôte et confère une résistance accrue à la phagocytose⁴.



2

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS UROGÉNITALES BASSES LIÉES À UNE DYSBIOSE

Le microbiote semble jouer un rôle important dans les infections urogénitales basses, qu'il s'agisse du microbiote urinaire (l'urine n'est pas stérile) dans le cas des infections urinaires ou du microbiote vaginal dans les vaginoses bactériennes et dans les candidoses vulvovaginales. Avec une différence de taille : la diversité est favorable à l'un, défavorable à l'autre.

LES CRITÈRES CLINIQUES DES PATHOLOGIES INFECTIEUSES VAGINALES

Vaginose bactérienne (VB) (*Gardnerella vaginalis*)

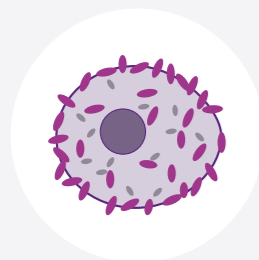


- Écoulement vaginal mince, homogène, à odeur de poisson
- Pas d'inflammation

Candidose vulvovaginale (CVV) (*Candida albicans*)



- Leucorrhée blanchâtre, pâteuse, adhérente aux parois vaginales
- Prurit vulvaire et sensation de brûlures
- Erythème vulvaire +/- œdème avec lésions de grattage
- Ulcérations, fissures
- Dyspareunie et dysurie



« clue cells »

- PH vaginal > 4,5
- Positif au test de l'odeur d'amine (whiff test)
- Cellules à inclusion « clue cells »



C. albicans

- pH acide (3,8 - 4,2)
- Spores et filaments mycéliens

Les infections urinaires liées à une dysbiose

Bien que longtemps considéré comme stérile, l'appareil urinaire possède en réalité un microbiote fort de plus de 500 espèces bactériennes. Et une perte de diversité semble constituer un facteur de risque d'infection des voies urinaires.

L'URINE N'EST PAS STÉRILE

Historiquement, l'urine a été considérée comme un liquide stérile. Pourtant, les progrès techniques ont récemment démontré qu'il n'en était rien : 562 espèces bactériennes ont été identifiées dans le microbiote urinaire humain⁶. Parmi elles, 352 espèces (62,6 %) ont été associées à au moins une déclaration de cas d'infection humaine, dont 225 (40,0 %) décrites comme agent causal d'infection

des voies urinaires. Les 8 bactéries les plus communément impliquées dans les IU sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, et *Enterococcus faecalis*⁶. A l'inverse, des bactéries sécrétrices d'acide lactique, à savoir des *Lactobacillus* et des *Streptococcus*, joueraient un rôle protecteur vis-à-vis des patho-



gènes⁷ : l'acide lactique abaisse le pH urinaire (pH = 4,5) induisant un micro-environnement défavorable à la majorité des bactéries pathogènes ; les lactobacilles produisent également des métabolites antibactériens (peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et bactériocine).

⁴ Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015 42(6):905-927.

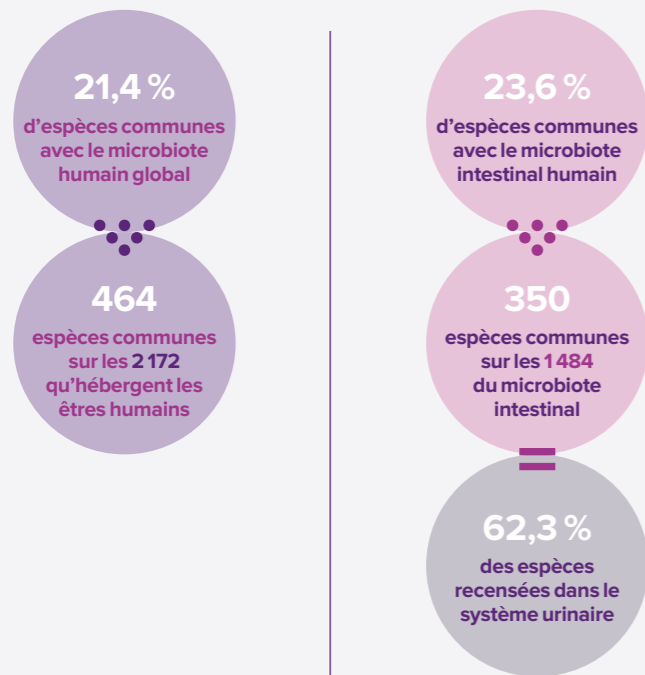
⁵ Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015 Mar 16;2015. pii: 0815.

⁶ Morand A et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18.

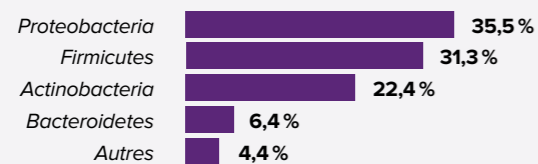
⁷ Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

MICROBIOTE GLOBAL, INTESTINAL ET URINAIRE

RÉPERTOIRE BACTÉRIEN DES VOIES URINAIRES



Les 4 phyla les plus représentés dans les urines*



*Tout comme dans le microbiote intestinal et global humain. Pour autant, le microbiote urinaire se distingue des autres microbiotes par la caractéristique suivante : on y relève davantage de streptocoques (5,3 %), et surtout une bien plus grande proportion de bactéries aéro-intolérantes (30,8 %)⁶.

QUAND LA DYSBIOSE OUVRE LA PORTE AUX PATHOGÈNES

Les études publiées à ce jour ont démontré un rôle clair du microbiote urinaire dans les infections urinaires et dans la réponse au traitement⁷. Plusieurs mécanismes sont avancés⁶ : les bactéries commensales agissant comme une barrière contre les uro-pathogènes (sécrétion de molécules inhibitrices ou bactéricides) ; et une perte de diversité du microbiote urinaire représente un facteur de risque d'infection des voies urinaires. Ainsi, alors que la majorité des micro-organismes colonisent le corps humain sans générer d'infection, ils deviendraient pathogènes dans certaines conditions (immuno-suppression, pression antibiotique...). Une infection des voies urinaires pourrait ainsi se développer sous l'action de bactéries commensales, en raison d'une dysbiose. D'autres facteurs sont évoqués : désordres traumatiques (cathéter), biochimiques (acidité, etc.), hormonaux (grossesse), mécaniques (constipation), alimentaires (agent pathogène alimentaire qui, à la sortie du système digestif, rejoint les voies urinaires), etc.⁶. A l'inverse, certaines habitudes alimentaires (consommation de produits laitiers fermentés contenant des bactéries probiotiques ou de jus de cranberries) pourraient participer à réduire le risque d'infection récurrente des voies urinaires en modulant le microbiote^{6,7}.

Les infections génitales basses liées à une dysbiose

Contrairement au microbiote urinaire ou à de nombreux autres microbiotes, le microbiote vaginal gagne à afficher une faible diversité et à être largement dominé par quelques lactobacilles. Une dysbiose remettant en question cette prédominance est associée aux infections génitales basses (vaginose bactérienne, candidose vulvovaginale).

UN MICROBIOTE VAGINAL SAIN : PEU DE DIVERSITÉ ET DOMINÉ PAR DES LACTOBACILLES

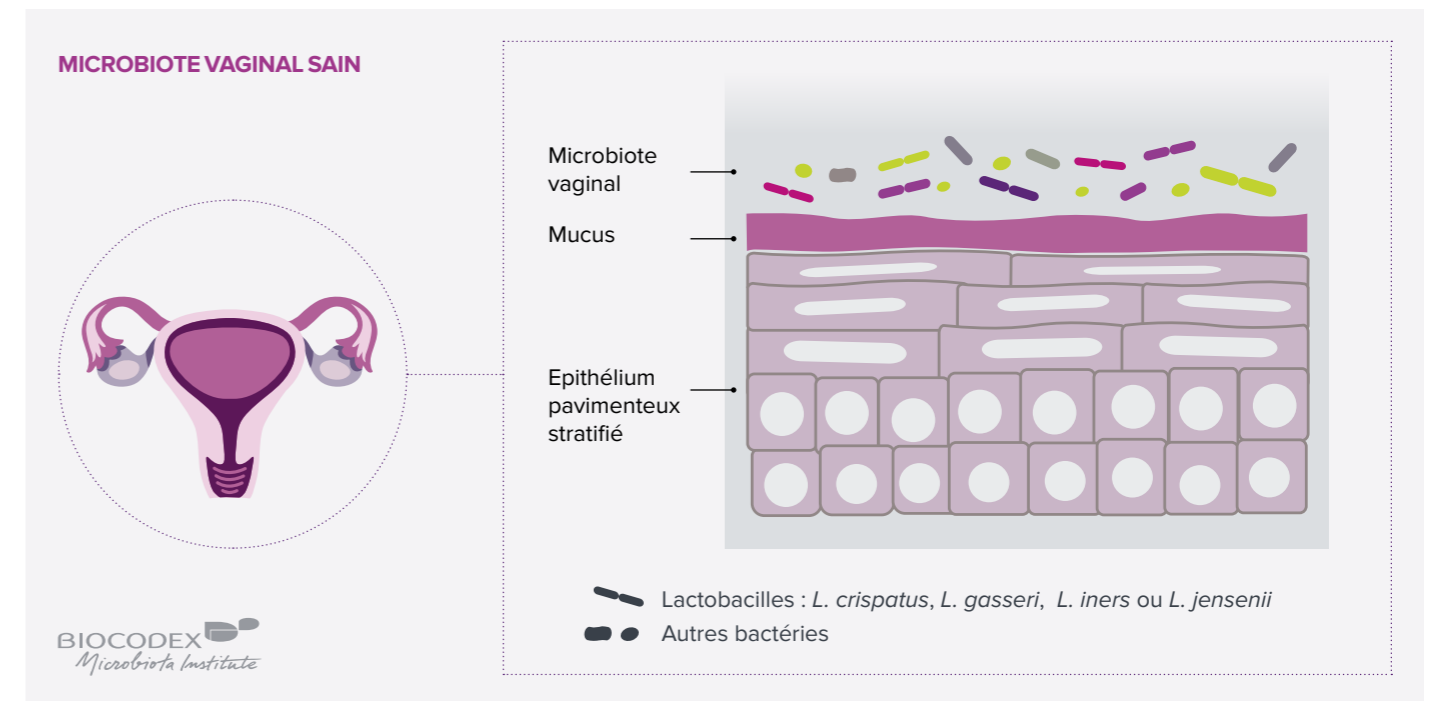
Le microbiote vaginal comprend majoritairement des lactobacilles aux effets protecteurs. Malgré une forte variabilité d'une femme à l'autre, généralement 5 types de communautés ont été décrits, selon qu'elles sont dominées par *Lactobacillus crispatus*, par *L. gasseri*, par *L. iners* ou par *L. jensenii*, ou à l'inverse avec peu ou pas de lactobacilles et une quantité importante de bactéries anaérobies strictes (*Megasphaera*, *Prevotella*, *Gardnerella* et *Sneathia*)

connues pour être caractéristiques de la vaginose bactérienne⁸. Ainsi, alors qu'un nombre élevé de communautés microbiennes signe la bonne santé de nombreux microbiotes (digestifs, etc.), le microbiote vaginal est équilibré lorsque sa diversité est faible et dominée par une ou quelques espèces de lactobacilles au sein de la communauté bactérienne du vagin. Chez la femme en âge de procréer, les hormones favoriseraient la prolifération des lactobacilles : les niveaux d'œstrogènes induisent le dépôt sur les parois vaginales d'importantes quantités de

glycogène, principale source d'énergie des lactobacilles⁸. Ainsi, de l'adolescence à la ménopause, les niveaux élevés d'œstrogènes favorisent la colonisation vaginale par les lactobacilles qui métabolisent le glycogène, produisent de l'acide lactique et maintiennent une santé intravaginale en y abaissant le niveau de pH.

VAGINOSE BACTÉRIENNE : QUAND G. VAGINALIS CHASSE LES LACTOBACILLES

Malgré plus de 60 ans de recherche, l'étiologie de la VB reste inconnue. Néanmoins, la piste de la dysbiose semble se dessiner, selon laquelle les lactobacilles dominants seraient remplacés par une flore polymicrobienne issue de nombreux genres bactériens (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*...) : *G. vaginalis* est en effet présent chez 90 % des sujets symptomatiques et 45 % des sujets normaux ; à l'inverse, *Lactobacillus sp.* est présent chez 70 % des sujets manifestement en bonne santé et 40 % des sujets symptomatiques⁹.



⁸ Gupta S et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019 Aug 23;136:103696.
⁹ Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.

Ainsi, *G. vaginalis* a été suspectée d'être l'agent pathogène principal de la VB. Mais la controverse a longtemps subsisté¹⁰ : cette bactérie virulente était aussi retrouvée chez les femmes vierges et des femmes sexuellement actives présentant un microbiote vaginal normal ; sa colonisation ne conduit pas toujours à une VB.

Une voie d'explication récente pourrait mettre fin aux débats : il n'existe pas une mais au moins 13 espèces différentes du genre *Gardnerella*, dont certaines pourraient être non pathogènes. Un mécanisme de mise en place de la dysbiose a même été suggéré¹⁰ : *G. vaginalis*, transmis sexuellement, s'insinuerait entre les lactobacilles vaginaux sains, tels que *L. crispatus*, initiant la formation d'un biofilm, structure qui protège davantage le pathogène de l'H₂O₂ et de l'acide lactique sécrétés par les lactobacilles ; en réduisant le potentiel redox du microbiote vaginal, *G. vaginalis* réduirait progressivement la population de lactobacilles au profit de bactéries anaérobies strictes comme *P. bivia* et *A. vaginae* ; *G. vaginalis* et *P. bivia* favoriseraient chacune le développement de l'autre, la première fournissant des acides aminés à la seconde, la seconde de l'ammoniaque à la première ; enfin, les deux pathogènes produiraient une enzyme détruisant le mucus de l'épithélium vaginal, facilitant l'adhésion de différentes bactéries associées à une VB comme *A. vaginae* et potentiellement une infection polymicrobienne.

CANDIDOSE VULVOVAGINALE : UNE PROLIFÉRATION DES CANDIDA

La candidose vulvovaginale (CVV) pourrait être liée à un déséquilibre du microbiote vaginal accompagné d'une prolifération du champignon *Candida*, dont *C. albicans* dans 80 % à 92 % des cas¹¹, et dans une moindre mesure *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*



Chlamydia trachomatis

et *C. krusei*¹². Parmi les facteurs déclenchants, l'exposition aux antibiotiques, qu'elle soit locale ou systémique, serait l'une des principales causes de la CVV¹³. La réduction de certaines espèces bactériennes, lactobacilles ou non, contrôlant la répllication et la virulence du champignon pourrait permettre aux levures *Candida* déjà présent au niveau vaginal de se multiplier et d'induire une infection^{11,13}. De futures études impliquant les nouvelles technologies de séquençage sont nécessaires pour caractériser plus en détail l'interaction entre le microbiote vaginal,

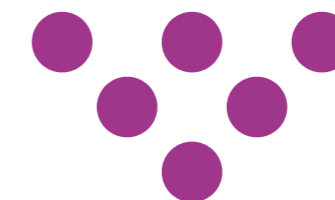


Candida albicans

ces levures et la survenue de la CVV et de sa récurrence.

UN MICROBIOTE VAGINAL SAIN, REMPART CONTRE LES MST

Le microbiote vaginal joue également un rôle important dans le maintien de la santé vaginale et la protection de l'hôte contre l'acquisition et la transmission de maladies sexuellement transmissibles. Ainsi, alors qu'un microbiote vaginal limité à un nombre restreint de communautés dominées par les lactobacilles (et en particulier *Lactobacillus crispatus*) est celui le plus associé à la santé vaginale, une augmentation de la diversité semble aller de pair avec une moindre résilience au déséquilibre et une sensibilité accrue aux MST. Et ce, qu'il s'agisse de l'herpès (la vaginose bactérienne augmentant le risque d'herpès et inversement), du papillomavirus (augmentation de la prévalence, des probabilités de contracter le HPV, d'élimination retardée, de sévérité supérieure de la dysplasie intraépithéliale cervicale), du HIV (risques augmentés d'acquisition et de transmission), et d'infections (gonorrhée, chlamydia, trichomonase)¹⁴.



3



MODULER LE MICROBIOTE POUR PRÉVENIR ET GUÉRIR

Puisque les infections uro-génitales basses semblent largement liées à une dysbiose du microbiote urinaire ou vaginal, la thérapeutique s'est essayée à moduler le microbiote pour prévenir, voire guérir, ces infections.

Sphère urinaire : une efficacité à confirmer par des essais cliniques

Afin de redonner au microbiote urinaire toute la diversité nécessaire à son équilibre et de diminuer le développement de résistances bactériennes aux antibiotiques, l'administration de probiotiques et de canneberge est également envisagée. Différentes souches de lactobacilles ont démontré leur intérêt, même si d'autres essais cliniques sont attendus.

Populaires auprès des patientes, les traitements alternatifs aux antibiotiques ont pour objectif de limiter les rechutes et le développement d'antibiorésistances. Ils vont dans le sens des recommandations des autorités de santé dont la HAS (Haute autorité de santé), qui travaille à « favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques »¹⁵. La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli*, à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine¹⁶. L'appauvrissement du microbiote urinaire chez les femmes sensibles aux infections urinaires a soulevé la question de savoir si un apport en microorganismes *via* des probiotiques pouvait réduire les taux d'infection urinaire. Sachant qu'un probiotique idéal doit pouvoir adhérer aux cellules, prévenir et réduire l'adhésion des pathogènes, sécréter des acides (par exemple lactiques), du peroxyde d'hydrogène et des bactéricides capables de réduire la croissance des pathogènes, être



Canneberge *Vaccinium macrocarpon*

¹⁰ Muzny CA et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019 Sep 26;220(9):1399-1405.

¹¹ Ceccarani C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific Reports – Nature research.* 2019 9:14095

¹² Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology.* 2015 42(6):905–927.

¹³ Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44.

¹⁴ Lewis FM et al. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):643-654.

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/en/acute-simple-cystitis-cystitis-with-risk-of-complication-or-recurrent-cystitis-in-women, consulté le 23/01/2020

¹⁶ Caron F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infec.* 2018 Aug;48(5):327-358.



Lactobacillus

sans effet indésirable (ni invasif, ni carcinogène, ni pathogène) et capable de former des amas afin de produire une flore normale et équilibrée¹⁷.

Selon la littérature, les probiotiques se sont révélés efficaces dans le traitement et la prévention des infections urogénitales¹⁷. Un effet bénéfique de

différents lactobacilles (*L. rhamnosus*, *L. fermentum* et *L. reuteri*) a été démontré dans la prise en charge des infections urinaires¹⁸. *In vitro*, un effet inhibiteur sur *E. coli* a été démontré, en particulier certaines souches de lactobacilles (*L. rhamnosus* et *L. plantarum*) possèdent une activité antimicrobienne envers *E. coli*¹⁹.

Ainsi, de plus en plus de données suggèrent qu'il est possible d'utiliser les probiotiques comme première étape dans la régulation du microbiote urinaire afin de réduire le risque de certaines pathologies urinaires ou pour les traiter. Et ce, d'autant plus qu'ils sont sûrs, mieux tolérés que les antibiotiques et souvent réclamés par les patients¹⁷. Toutefois, d'autres essais cliniques futurs, impliquant un grand nombre de patients, seront nécessaires à l'obtention de preuves précises sur le rôle préventif et curatif des probiotiques dans les infections urinaires¹⁷.

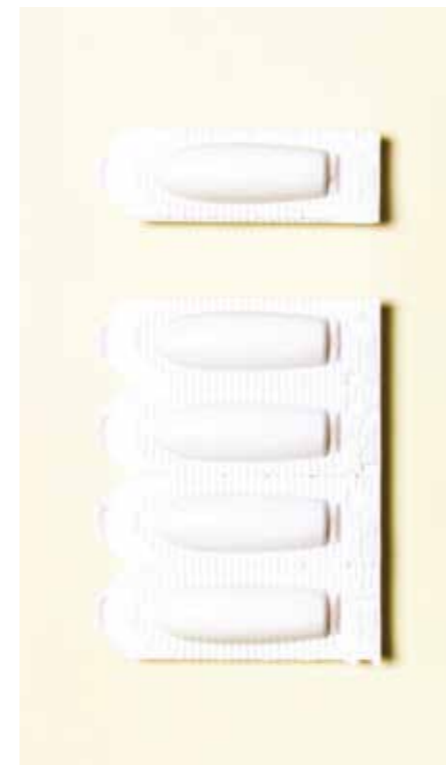
Sphère vaginale : une efficacité validée

Afin de maintenir une flore protectrice dominée par des lactobacilles, l'administration de probiotiques locaux ou oraux en prévention ou traitement des infections vaginales ainsi qu'un premier essai de transplantation de microbiote vaginal ont été entrepris. Avec des résultats positifs.

PROBIOTIQUES : INTÉRÊT DES BACTÉRIES ET LEVURES

Un microbiote vaginal dominé par des lactobacilles étant considéré comme optimal, les probiotiques vaginaux contiennent sans surprise des souches de *Lactobacillus*, variables d'une préparation à l'autre (*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*). Une revue réalisée début 2019²⁰ sur

22 probiotiques vaginaux à application locale disponibles sur le marché souligne leur caractère prometteur pour le traitement et la prévention de la vaginose bactérienne (VB), mais beaucoup moins pour le traitement et la prévention de la candidose vulvovaginale (CVV). Aucune des études ne signale de problème majeur de sécurité. La détection vaginale de souches probio-



tiques n'a jamais dépassé la période d'administration, suggérant qu'elles ne parviennent pas à coloniser durablement le milieu.

Outre les probiotiques à usage local, les probiotiques oraux ont pris une importance considérable. En termes de souches, 4 souches (sur 127 lactobacilles vaginaux étudiés) se distinguent, *in vitro*, par leur capacité à acidifier le milieu, inhiber la croissance de *G. vaginalis* et de *C. albicans* et à survivre au transit gastro-intestinal : *L. crispatus* ; *L. gasseri* ; *L. jensenii* et *L. rhamnosus*²¹. Mais qu'en est-il *in vivo* ? Consommées sous la forme d'un yaourt à boire par des patientes souffrant de VB (2 fois par jour durant 4 semaines), ces 4 mêmes souches permettent 100 % de guérison (score d'Amsel) vs 65 % sous placebo²².

Outre les bactéries, certaines levures pourraient également présenter un intérêt, notamment face à *C. albicans* : *Saccharomyces boulardii*, déjà utilisée



dans la prévention et le traitement des infections intestinales, secrète naturellement de l'acide caprique qui va modifier la structure de *C. albicans* ce qui aura pour conséquence de réduire son adhérence, inhiber sa filamentation et sa capacité à former des biofilms²³.

TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE VAGINAL : DES PREMIERS ESSAIS ENCOURAGEANTS

En octobre 2019, ont été publiés dans *Nature Medicine*²⁴ les résultats d'une première étude exploratoire testant la transplantation de microbiote vaginal de donneuses comme alternative thérapeutique chez 5 patientes souffrant de vaginose bactérienne symp-

tomatique, intraitable et récurrente : 4 d'entre elles montrent une rémission complète à long terme (parfois au prix de plusieurs transplantations voire d'un changement de donneuse) jusqu'à la fin du suivi (5 à 21 mois après la transplantation), avec une amélioration marquée des symptômes, des critères d'Amsel, de l'apparence microscopique des liquides vaginaux et la reconstitution d'un microbiote vaginal dominé par les lactobacilles ; une patiente est en rémission incomplète. Aucun effet indésirable n'est observé. D'où la conclusion des chercheurs quant à la nécessité de nouveaux essais évaluant l'efficacité thérapeutique de la transplantation de microbiote vaginal.

¹⁷ Akgül T et Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018 Sep;44(5):377-383.

¹⁸ Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

¹⁹ Mogna L et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl:S29-32.

²⁰ van de Wijgert J et Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*. 2019 Jul 12.

²¹ Domig et al. Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics from human sources: an exemplary study. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):263-72.

²² Laue C et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):35-50.

²³ Krasowska A et al. The antagonistic effect of *Saccharomyces boulardii* on *Candida albicans* filamentation, adhesion and biofilm formation. *FEMS Yeast Res*. 2009 Dec;9(8):1312-21.

²⁴ ev-Sagie A et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019 Oct 7.

DR JEAN-MARC BOHBOT



Le Dr Jean-Marc Bohbot, infectiologue spécialiste des infections génito-urinaires, est responsable du département « Infection sexuellement transmissible » au sein de l'Institut Alfred Fournier (Paris 14^e). Il est par ailleurs auteur de livres destinés au grand public sur les infections sexuellement transmissibles et sur le microbiote vaginal.

L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE COMPLET : CELUI QUI CIBLERA AUSSI LE MICROBIOTE

Dans la sphère urogénitale, ne surestime-t-on pas le pouvoir du microbiote ?

Depuis quelques années, le microbiote urogénital est mieux connu :

on sait qu'il peut interférer avec des infections, des problèmes urinaires liés à la ménopause voire des tumeurs. Ce microbiote et ses anomalies doivent être pris en compte dans la prise en charge des patients, et les probiotiques faire partie de l'arsenal thérapeutique : ce n'est évidemment pas notre seule arme mais c'est un élément incontournable car les traitements anti-infectieux ne traitent pas la cause des récurrences, à savoir la dysbiose.

Aujourd'hui, face aux infections urinaires, quelle peut être selon vous la place des probiotiques ?

Les infections urinaires s'avèrent intimement liées au déséquilibre de 3 microbiotes : le microbiote urinaire, l'urine n'étant pas stérile ; le microbiote vaginal, avec lequel il partage de nombreuses similitudes ; et le microbiote intestinal, d'où proviennent les pathogènes impliqués dans les uropathologies, à l'instar d'*E. coli* qui transite de l'anus au vestibule vaginal puis à la vessie.

Face à une infection urinaire isolée, un traitement antibiotique classique se justifie. En revanche, en

« Plus le microbiote vaginal est déséquilibré, plus le risque d'acquérir une IST s'accroît »

cas d'infection urinaire récurrente (plus de 4 épisodes par an), il est indispensable, après avoir éliminé des étiologies fonctionnelles (tumeur de la vessie, etc.), d'interroger la femme sur de possibles désordres du microbiote intestinal (constipation, etc.) et/ou du microbiote vaginal, qui joue un rôle de sas de protection entre les systèmes digestifs et urinaires. La prévention des récurrences passera par la prescription, pendant 3 à 6 mois, de probiotiques intestinaux par voie orale en cas de dysbiose du microbiote intestinal et/ou de probiotiques vaginaux idéalement par voie vaginale. Ces traitements peuvent être associés à de la canneberge qui réduit la fixation des colibacilles dans la vessie.

Et dans les infections vaginales ?

Il existe deux types d'infections vaginales : les infections endogènes liées au développement de micro-organismes (bactéries ou champignons) endogènes ; et les infections exogènes contractées lors de rapports sexuels.

Pour les infections endogènes, en cas d'épisode isolé, un ovule antimycosique ou un traitement antibiotique peut suffire. Mais s'il existe un risque de récurrence, la dysbiose doit être traitée *via* la prescription de probiotiques gynécologiques durant plusieurs mois.

Les probiotiques trouvent aussi leur place face aux infections exogènes : plus le microbiote vaginal est déséquilibré, plus le risque d'acquérir une IST (Infection sexuellement transmissible) s'accroît, de même que le risque d'une évolution défavorable. Par exemple, le papillomavirus a 4 à 5 fois plus de risque de ne pas être totalement éliminé en cas de dysbiose, et la lésion évolue plus rapidement vers des formes potentiellement cancéreuses. D'où l'importance d'évaluer un possible déséquilibre du microbiote vaginal chez les femmes infectées par simple mesure de l'acidité (le pH doit être compris entre 3,5 et 4,5) puis par prélèvement vaginal si le pH est supérieur à 4,5. En cas de déséquilibre, des probiotiques testés en laboratoire et ayant fait l'objet d'études cliniques doivent être prescrits.

Une dysbiose vaginale augmente également le risque de contracter le VIH : alors que l'acidité des lactobacilles détruit le virus, un état inflammatoire multiplie la présence de lymphocytes qui sont autant de cellules cibles du virus.

Enfin, que peut-on attendre de la transplantation de microbiote vaginal ?

Un peu plus d'une vingtaine de cas de transplantation vaginale ont été publiés. Si les résultats sont intéressants, ils ne sont pas encore décisifs. L'idée de transplanter un microbiote pour régler une vaginose bactérienne récurrente se heurte encore à la définition des critères de choix pour la donneuse - d'autant que l'absence de symptômes ne signifie pas que sa flore est équilibrée -, et d'indications pour la receveuse. D'ici un an ou deux, on saura sans doute si la transplantation vaginale peut être utilisée en dernier recours. ●



Retrouvez-nous
sur notre site

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro



Microbiotes et pathologies infectieuses urogénitales

Largement répandues chez la femme, les infections urinaires, la vaginose bactérienne et la candidose vulvovaginale sont les plus communes des pathologies infectieuses urogénitales basses. Pour la sphère urinaire, l'infection s'explique par la colonisation d'un pathogène issu du système digestif, souvent *Escherichia coli*, qui remonte les voies urinaires. Pour la sphère gynécologique, les infections sont liées à une multiplication bactérienne (vaginose bactérienne) ou d'un champignon (candidose vulvovaginale).

Ces troubles urogénitaux féminins semblent largement liés à des dysbioses urinaires ou vaginales. Longtemps considéré comme stérile, l'appareil urinaire possède en réalité un microbiote spécifique. Son déséquilibre représente un facteur de risque d'infection des voies urinaires, permettant aux bactéries opportunistes de coloniser la vessie. A l'inverse, un microbiote vaginal sain affiche une faible diversité où domine une ou quelques espèces de lactobacilles. Alors que la candidose vulvovaginale serait liée à un déséquilibre du microbiote vaginal, l'étiologie exacte de la vaginose bactérienne reste encore inconnue. Néanmoins la piste d'une dysbiose favorisant la colonisation d'une flore polymicrobienne (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*...) semble la plus pertinente.

Comment restaurer une flore protectrice et maintenir un microbiote en bonne santé ? Quels sont les enjeux des thérapies de demain ? Est-il déjà envisageable de prévenir, voire traiter certaines infections génitales basses en modulant les écosystèmes microbiens ? Ce dossier donne l'état actuel des connaissances, questionne et précise l'intérêt des probiotiques (bactéries, levures) pour la sphère urogénitale.



BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro