

Probiotiques : Nouvelles études cliniques

Jacques Ravel, PhD

John L. Whitehurst Professor of Medicine
Professor of Microbiology and Immunology
Director, Center for Advanced Microbiome Research and Innovation
Institute for Genome Sciences
University of Maryland School of Medicine
javel@som.umaryland.edu



3^e édition

JOURNÉES de l'Académie du Microbiote Urogénital

30 & 31

Janvier 2026

Paris



ACADEMIE
DU MICROBIOTE
UROGENITAL

Lactin-V: *Lactobacillus crispatus* CTV05

2020 The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis

Craig R. Cohen, M.D., Michael R. Wierzbicki, Ph.D., Audrey L. French, M.D., Sheldon Morris, M.D., Sara Newmann, M.D., Hilary Reno, M.D., Lauri Green, B.S., Steve Miller, M.D., Jonathan Powell, M.P.H., Thomas Parks, Ph.D., and Anke Hemmerling, M.D.

Essai clinique randomisé de Lactin-V pour prévenir la récurrence de la vaginose bactérienne

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

Variable	Lactin-V (N = 152)	Placebo (N = 76)	Risk Ratio (95% CI)*	P Value
no. (%)				
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)		

Lactin-V: *Lactobacillus crispatus* CTV05

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-60205-6>

Efficacy of clindamycin and LACTIN-V for in vitro fertilization patients with vaginal dysbiosis: a randomised double-blind, placebo-controlled multicentre trial

Received: 6 August 2024

Accepted: 16 May 2025

Published online: 04 June 2025

Check for updates

Thor Haahr^{1,2}✉, Nina la Cour Freiesleben^{3,4}, Mette Brix Jensen¹, Helle Olesen Elbaek¹, Birgit Alsbjerg¹, Rita Laursen¹, Lisbeth Prætorius³, Henriette Svarre Nielsen^{3,4}, Anja Pinborg^{4,5}, Vibeke Hartvig Boujida⁶, Thomas Roland Pedersen⁷, Axel Skafte-Holm⁷, Jørgen Skov Jensen^{7,8} & Peter Humaidan^{1,8}✉

THE LANCET Microbe

Effect of the vaginal live biotherapeutic LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on vaginal microbiota and genital tract inflammation among women at high risk of HIV acquisition in South Africa: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial

Anke Hemmerling*, Caroline M Mitchell*, Suuba Demby*, Musie Gebremichael, Joseph Elshebini, Jiawu Xu, Nondumiso Xulu, Johnathan Shih, Krista Dong, Vaneshree Govender, Vanessa Pillay, Nasreen Ismail, Gardenia Casillas, Jayajothi Moodley, Agnes Bergerat, Tess Brunner, Lenine Liebenberg, Sinaye Ngcapu, Ian Mbano, Laurel Lagenaur, Thomas P Parks, Thumbi Ndung'u, Douglas S Kwon†, Craig R Cohen†



L'essai n'a pas mis en évidence
d'efficacité (n=338, 3 bras)

LACTIN-V après métronidazole augmente
transitoirement la colonisation vaginale par *L.*
crispatus pendant le dosage. Le groupe placebo
présente une augmentation des cellules cibles
CD4+ du VIH endocervical.

LC106 and LC115 – Produit biothérapeutique vivant vaginal multi-souches de *Lactobacillus crispatus*



VIBRANT: Vaginal Ilve Biotherapeutic RANdomized Trial: A Phase 1 randomized trial of multi-strain vaginal *L. crispatus* live biotherapeutic products in people with bacterial vaginosis

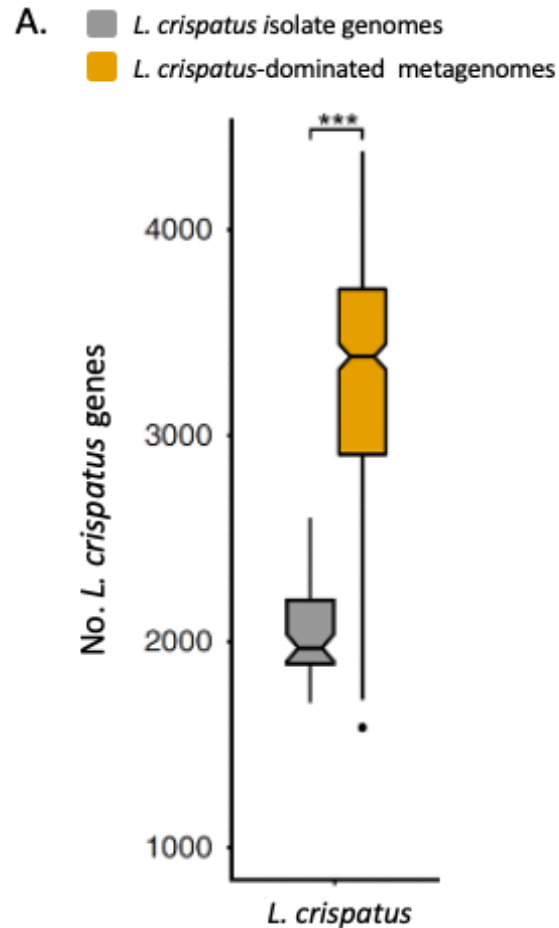
Disebo Potloane¹, Laura Symul², Sinaye Ngcapu^{1,3}, Lara Lewis¹, Michael France⁴, Laura Vermeren⁵, Joseph Elsherbini⁶, Callin Chetty¹, Nomfuneko Mafunda⁷, Asthu Mahabeer Polliah¹, Andile Mtshali^{1,3}, Asavela Kama¹, Nzuzo Magini^{1,3}, Nireshni Mitchev¹, Gugulethu Mzobe^{1,3}, Anam Khan⁷, Bria Cooley Demidkina⁷, Miles Goldenberg⁷, Jiawu Xu⁶, Lindsay Rutt⁴, Breanna Shirliff⁴, Sarah Cook⁴, Jo-Ann S. Passmore^{8,9,10}, Heather B. Jaspan^{8,11}, Brian Kullin⁸, Anna-Ursula Happel^{8,12}, Lenine Liebenberg¹³, Susan Holmes¹⁴, Douglas S. Kwon^{6,15,16}, Jacques Ravel^{4,17}, Caroline M. Mitchell^{7,15,18}

Accepté à Cell Host & Microbes

BILL & MELINDA
GATES *foundation*



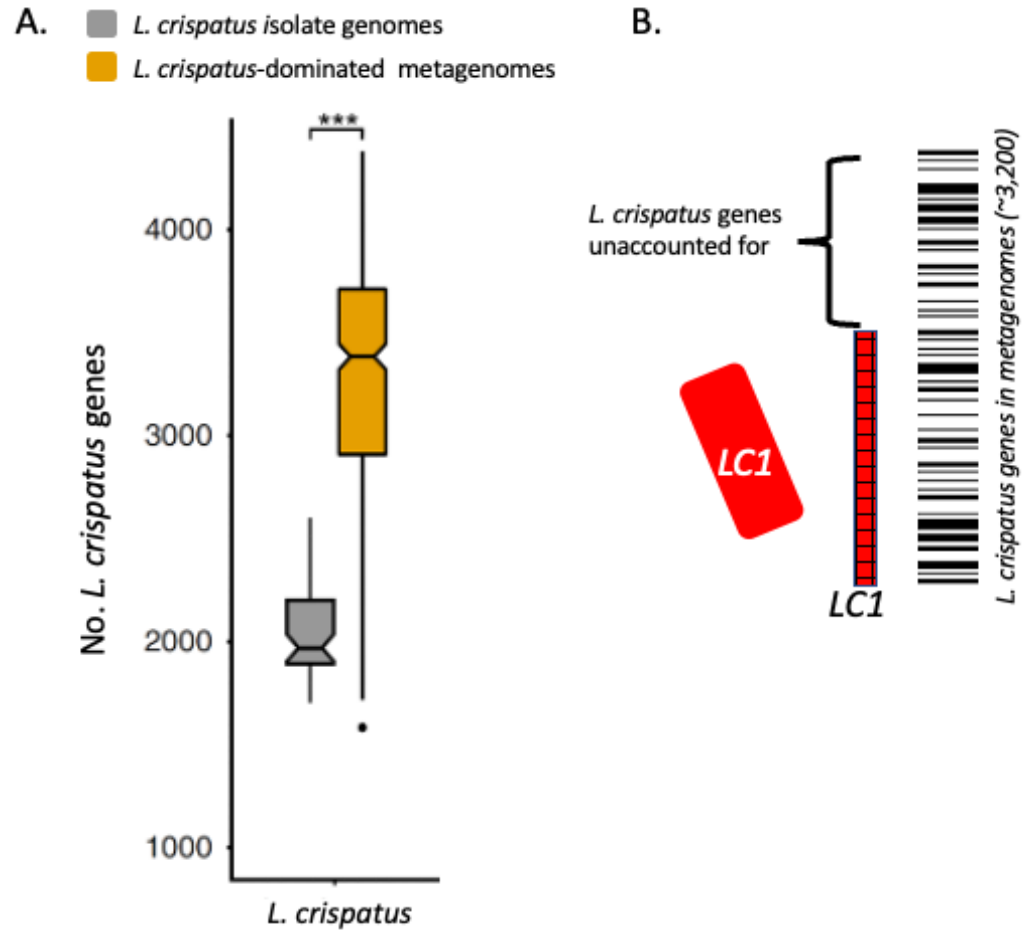
Approche de conception : Pourquoi un consortium multi-souches?



Assemblages de génotypes conspécifiques (souches de la même espèce) dans les microbiomes vaginaux

Utiliser les informations pour concevoir un produit biothérapeutique vivant vaginal composé de plusieurs génotypes conspécifiques de *Lactobacillus crispatus*

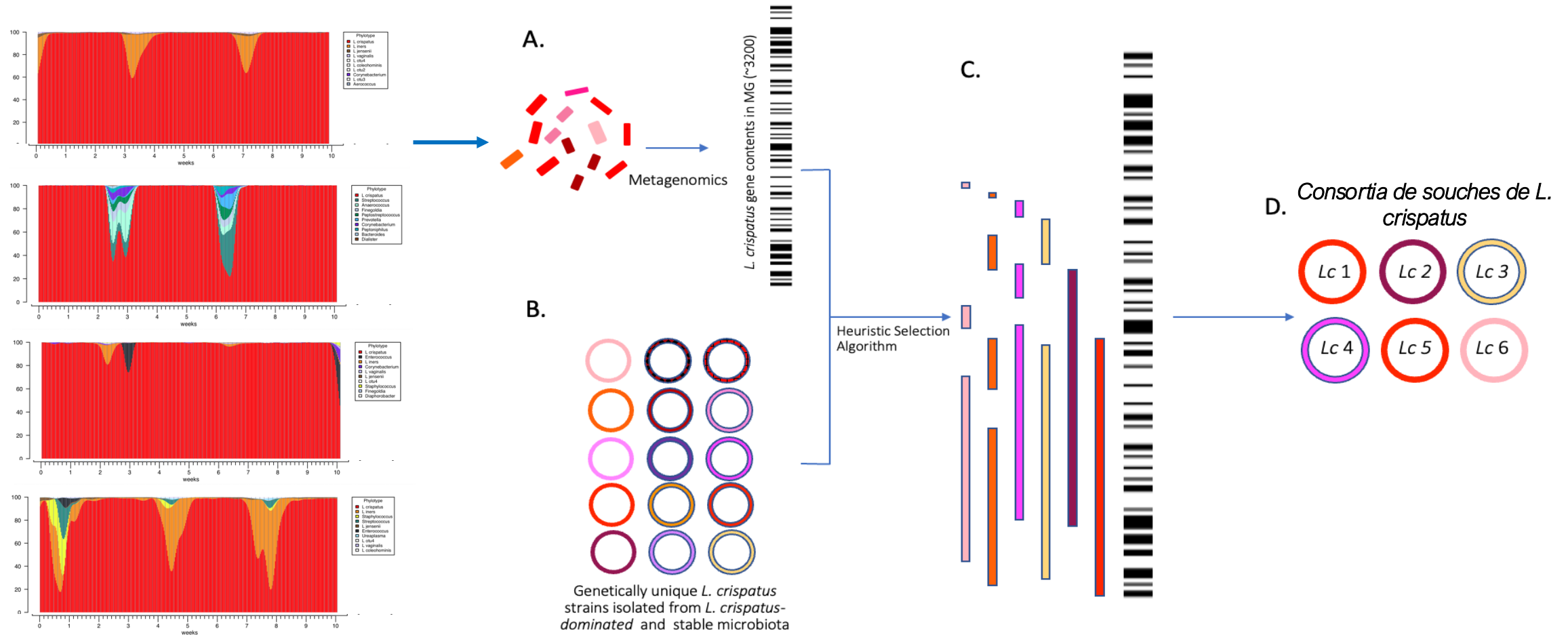
Approche de conception : Pourquoi un consortium multi-souches?



Assemblages de génotypes conspécifiques (souches de la même espèce) dans les microbiomes vaginaux

La diversité intraspécifique offre une redondance fonctionnelle

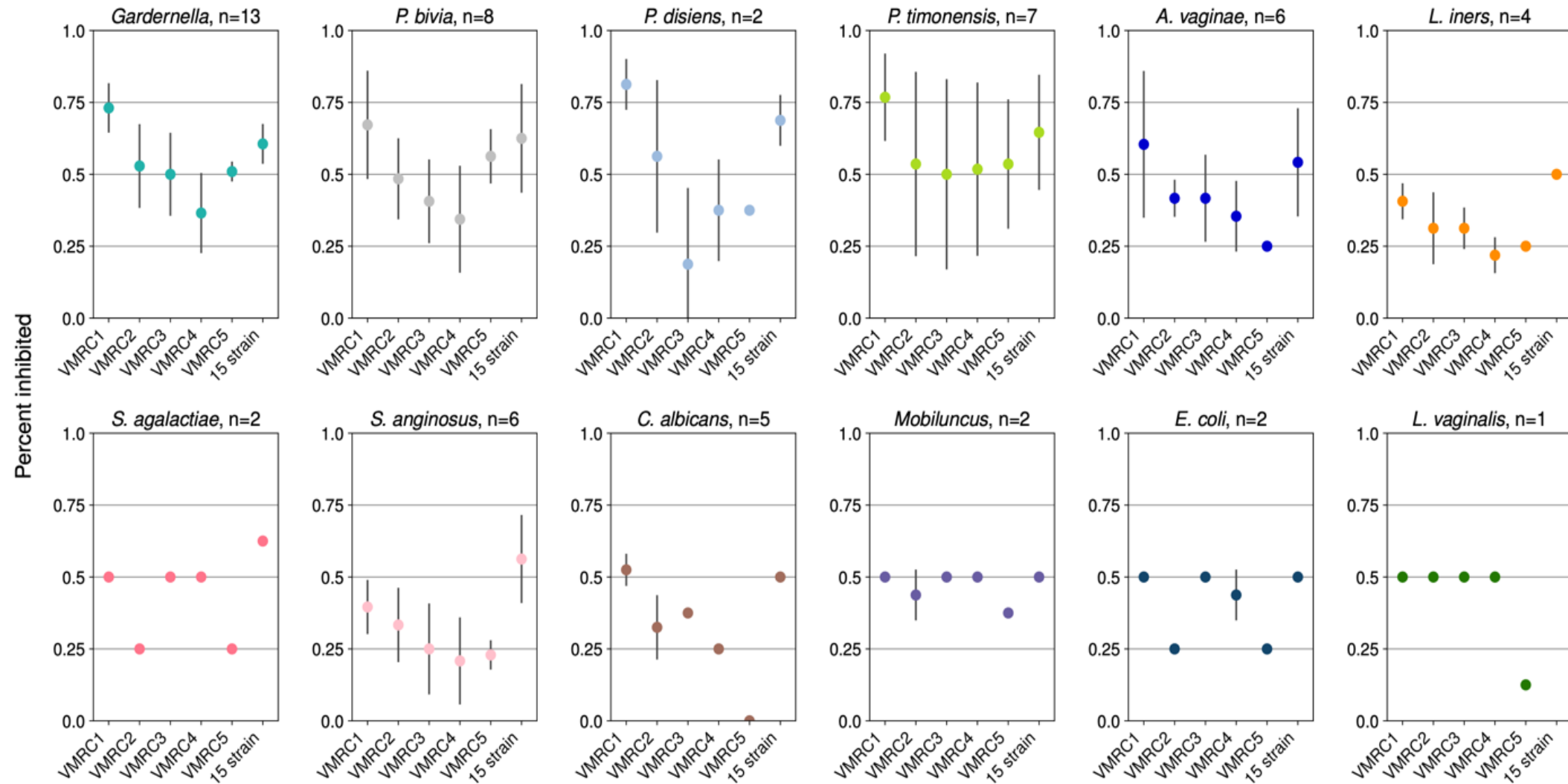
Construire des produits biothérapeutiques vivants informés par le microbiote



L'algorithme a généré plusieurs consortia candidats de 6 souches de *L. crispatus*

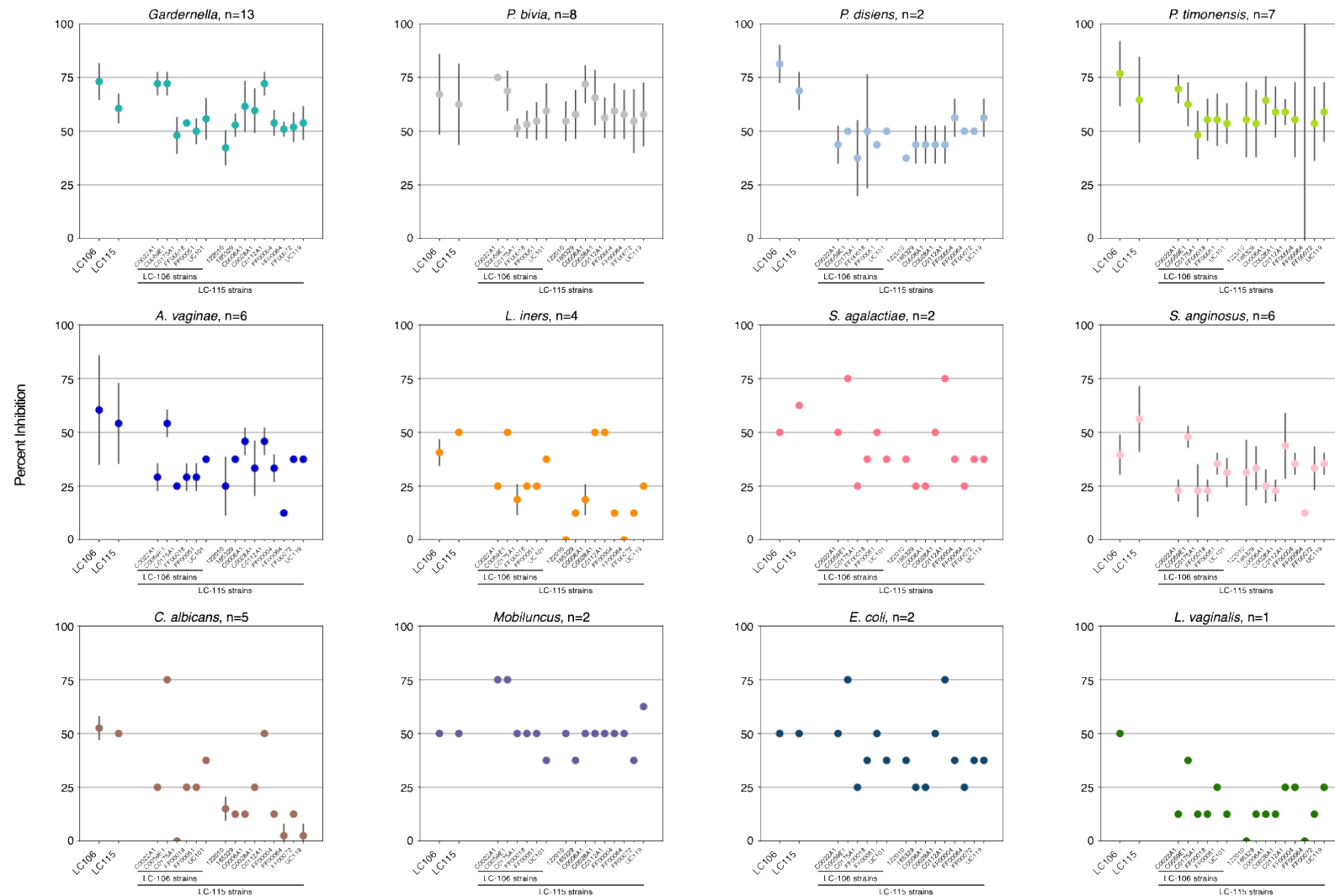
Biothérapeutiques vivants informés par le microbiote

Propriétés antimicrobiennes



Biothérapies vivants informés par le microbiote

Propriétés antimicrobiennes

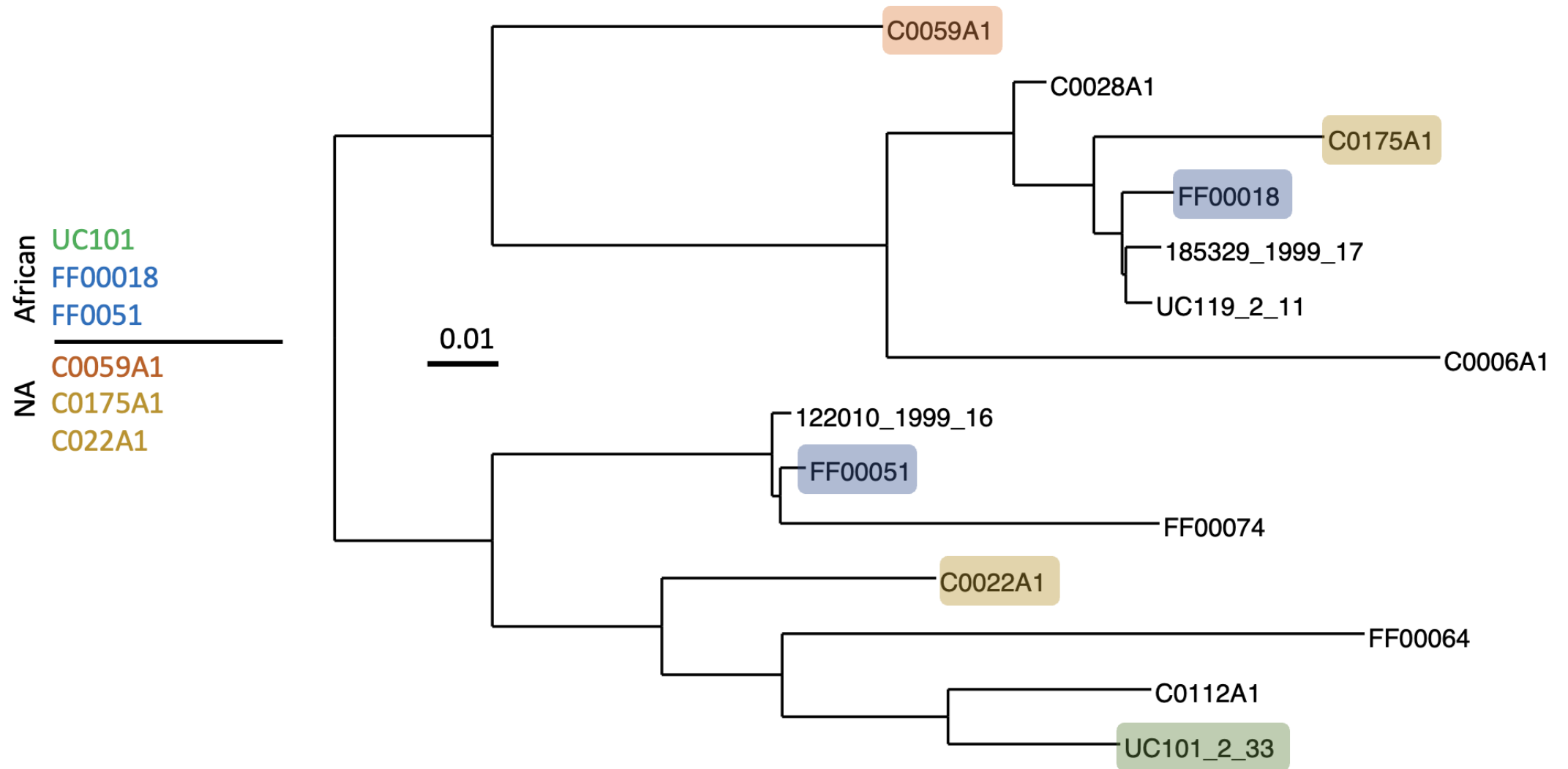


Les formulations **LC106** et **LC115** (BPF/cGMP) ont été produites sous forme de comprimés mucoadhésifs de 1 g.

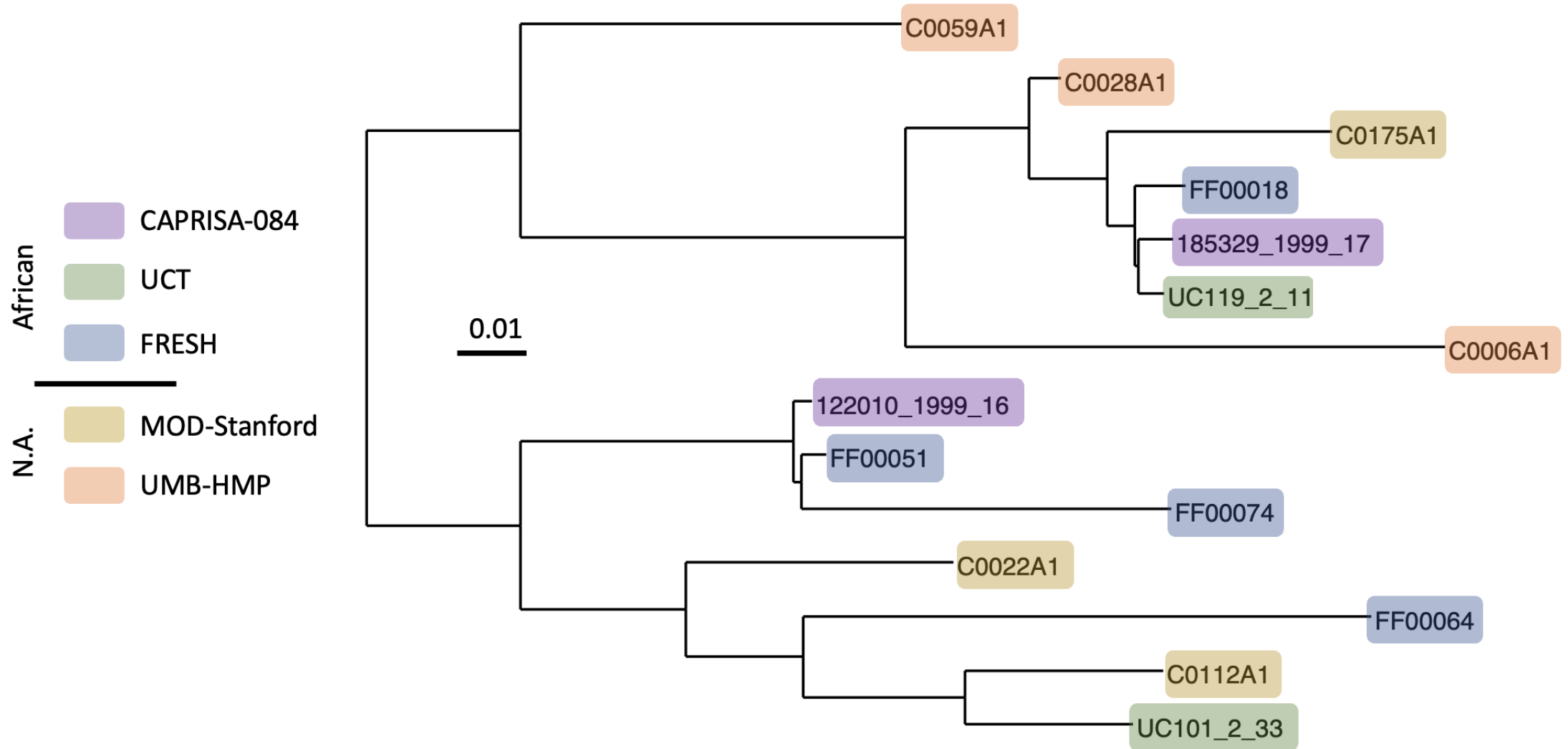
LC106 and LC115 - Dosage

Produit	Dose	Temps de disintegration (0.1 M HCl)
Placebo	-	1.11 heures
LC106	6×10^9 CFU/tablette	6 heures
LC115	9×10^9 CFU/tablette	38 minutes

Représentation phylogénétique de LC106



Les souches de *L. crispatus* de LC115 sont relativement diverses



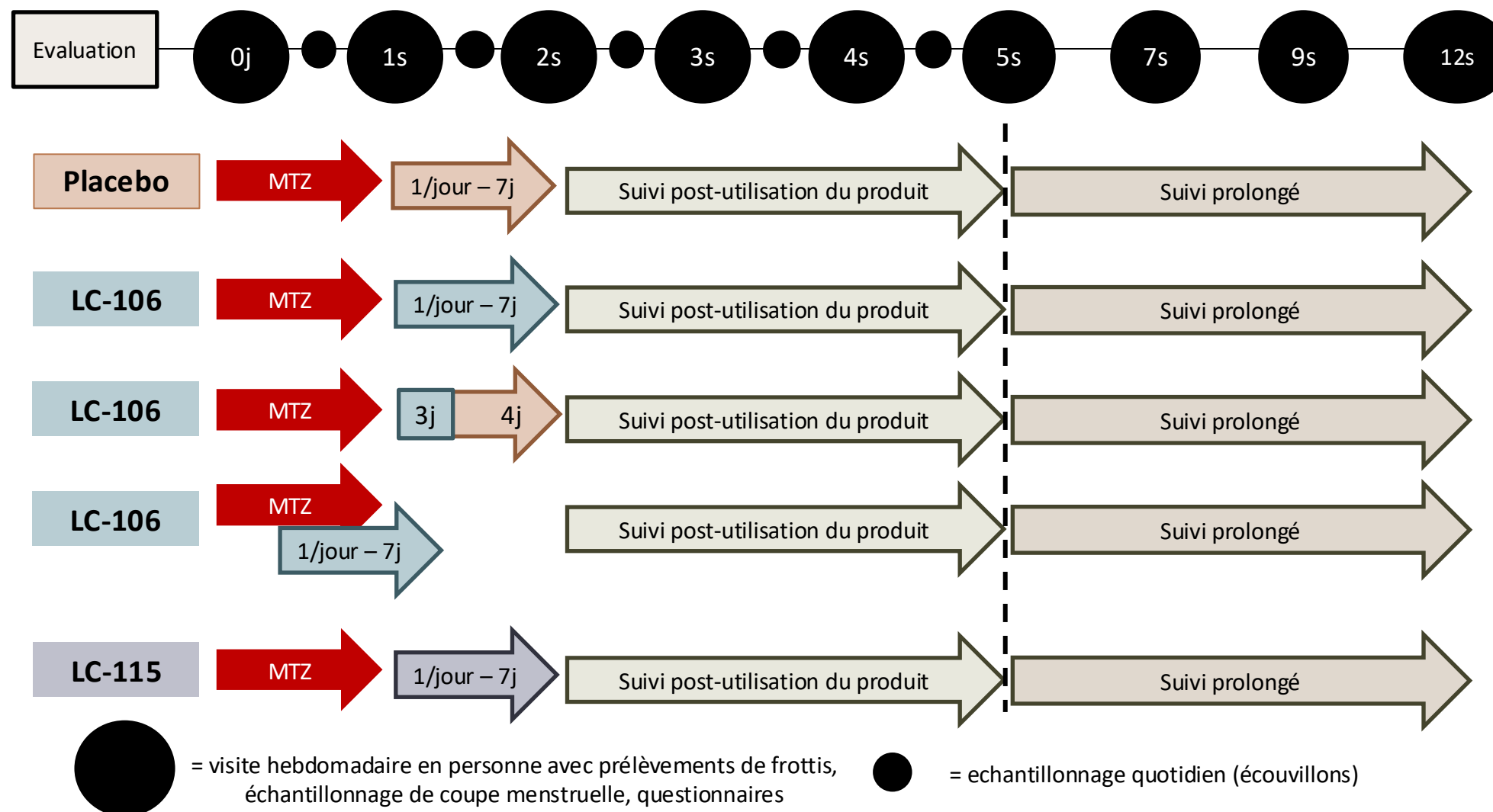
Essai clinique pour la prévention des récurrences de vaginose bactérienne

VIBRANT

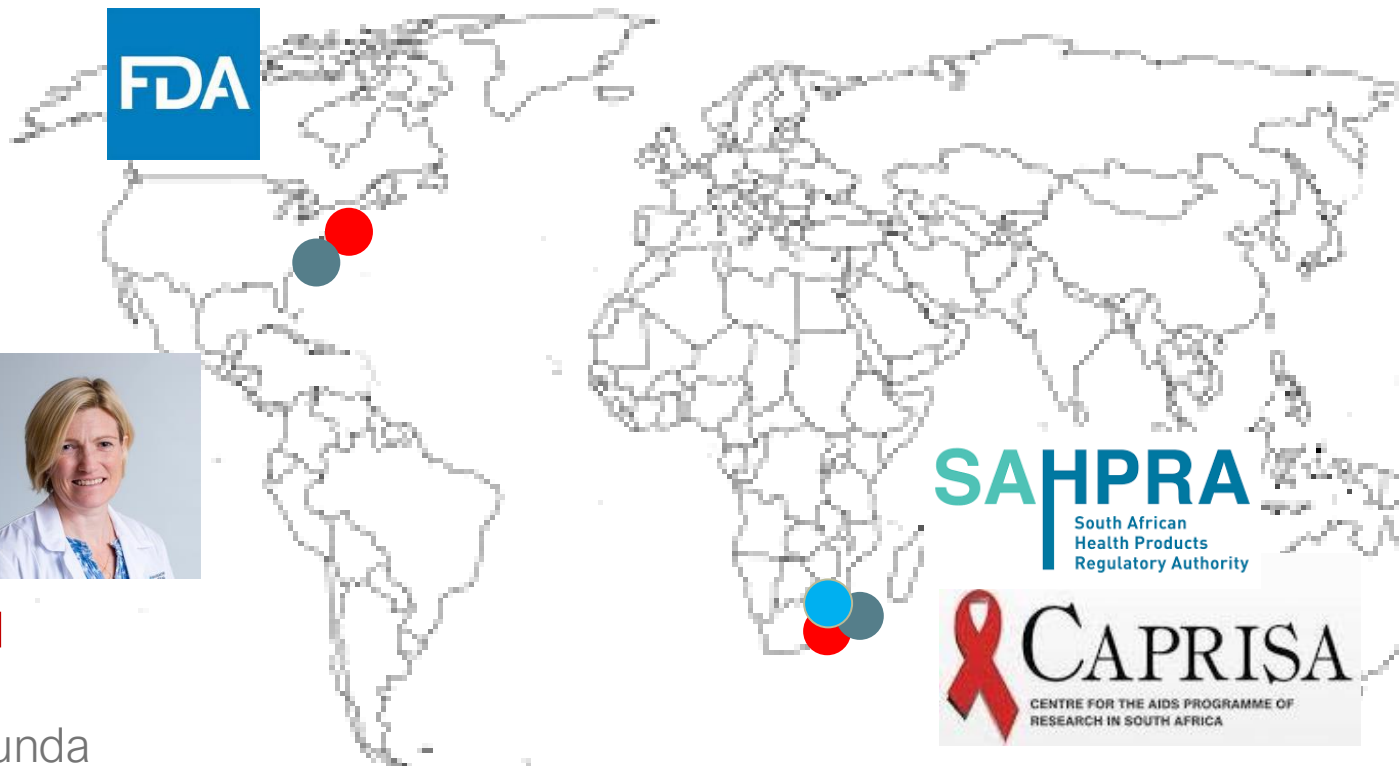
Vaginal live Biotherapeutic RANdomized Trial



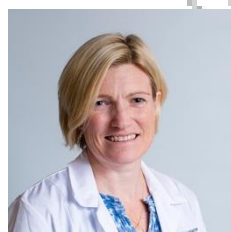
Essai clinique VIBRANT



Essai clinique VIBRANT



- Site clinique
- Site lab
- Centre de coordination



Caroline Mitchell

Doug Kwon

Nomfuneko Mafunda



- **Disebo Potloane**
- Sinaye Ngcapu
- JoAnn
- Passmore
- Lenine
- Leibenberg

Site Laboratoire: University of Maryland School of Medicine

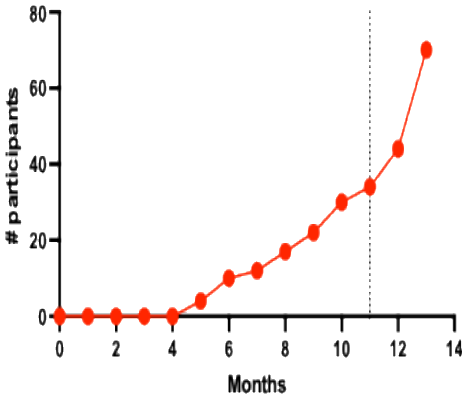
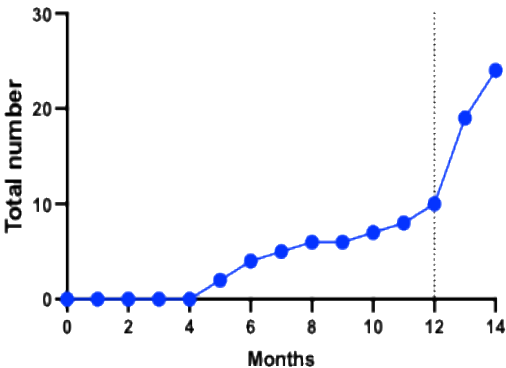
BILL & MELINDA
GATES *foundation*



Modifications pendant l'étude

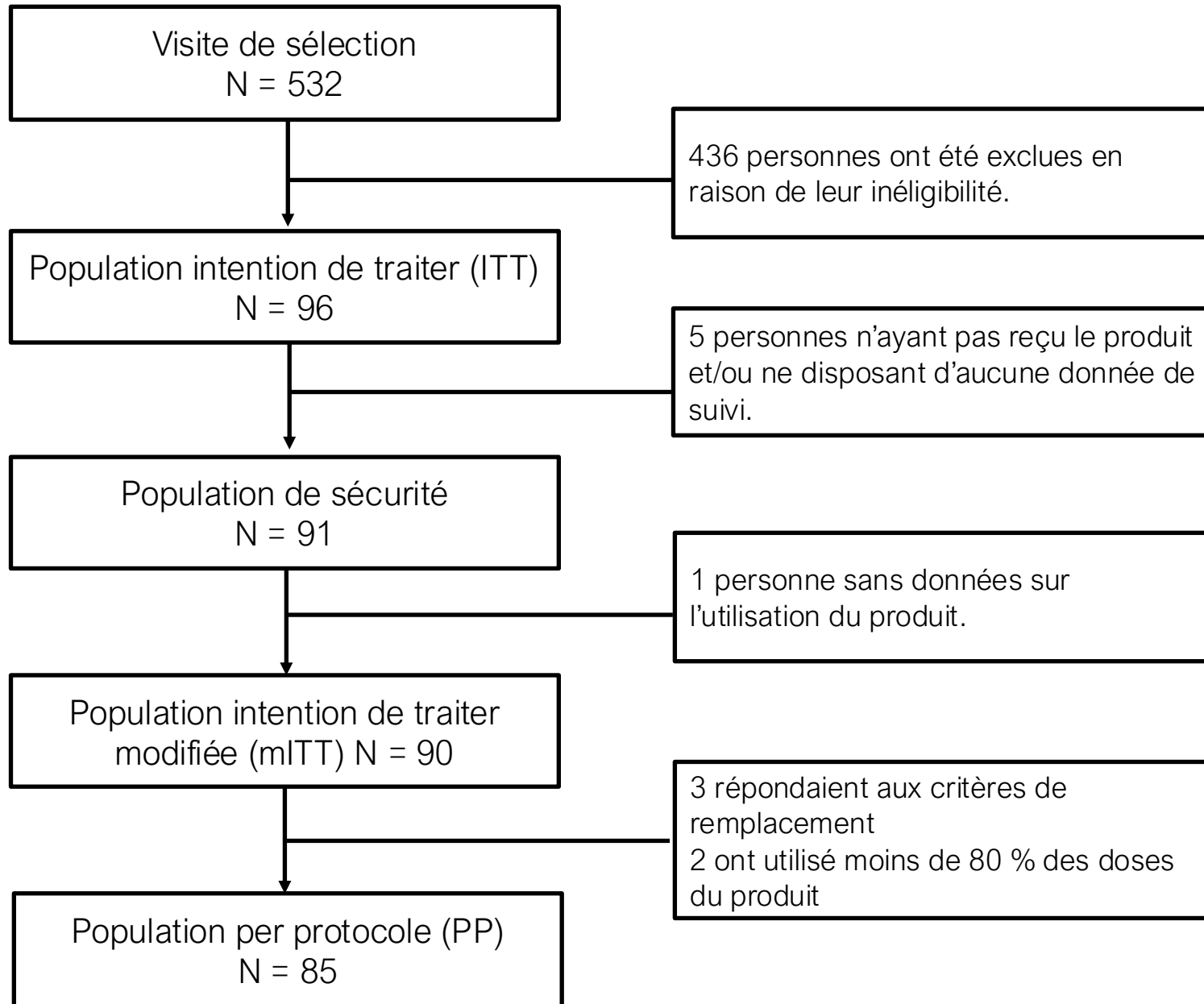
	MGH	CAPRISA
Inclusion de la première participante	Feb 2024	Feb 2024
Suppression de deux bras de l'étude	May 2024	
Modification des critères d'éligibilité en matière de contraception	August 2024	
Abandon des critères d'Amsel		July 2024
Inclusion de la dernière participante	November 2024	November 2024

Inclusion à MGH
et CAPRISA



Randomisation sur chaque site

Characteristic	CAP N = 70 ¹	MGH N = 20 ¹
Arm		
PI	14 (20%)	5 (25%)
LC-106-7	14 (20%)	7 (35%)
LC-106-3	14 (20%)	1 (5.0%)
LC-106-o	14 (20%)	1 (5.0%)
LC-115	14 (20%)	6 (30%)



Caractéristiques de la cohorte

		Placebo N = 19	LC106-7 N = 21	LC106-3 N = 15	LC106-o N = 15	LC115 N = 20
Site	CAP	14 (74%)	14 (67%)	14 (93%)	14 (93%)	14 (70%)
	MGH	5 (26%)	7 (33%)	1 (7%)	1 (7%)	6 (30%)
Age		29 (20-38)	29 (18-40)	26 (21-34)	26 (19-35)	29 (20-40)
Race	Asiatique	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Noir	14 (74%)	18 (86%)	14 (93%)	15 (100%)	18 (90%)
	Blanche	2 (11%)	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	1(5%)
	Autre	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	Préfère ne pas répondre	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ethnicité*	Non-Hispanique	3 (60%)	6 (86%)	1 (100%)	1 (100%)	4 (67%)
	Hispanique	2 (40%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
Précarité alimentaire	Derniers 12 mois	7 (37%)	7 (33%)	6 (40%)	5 (33%)	6 (30%)

Caractéristiques de la cohorte

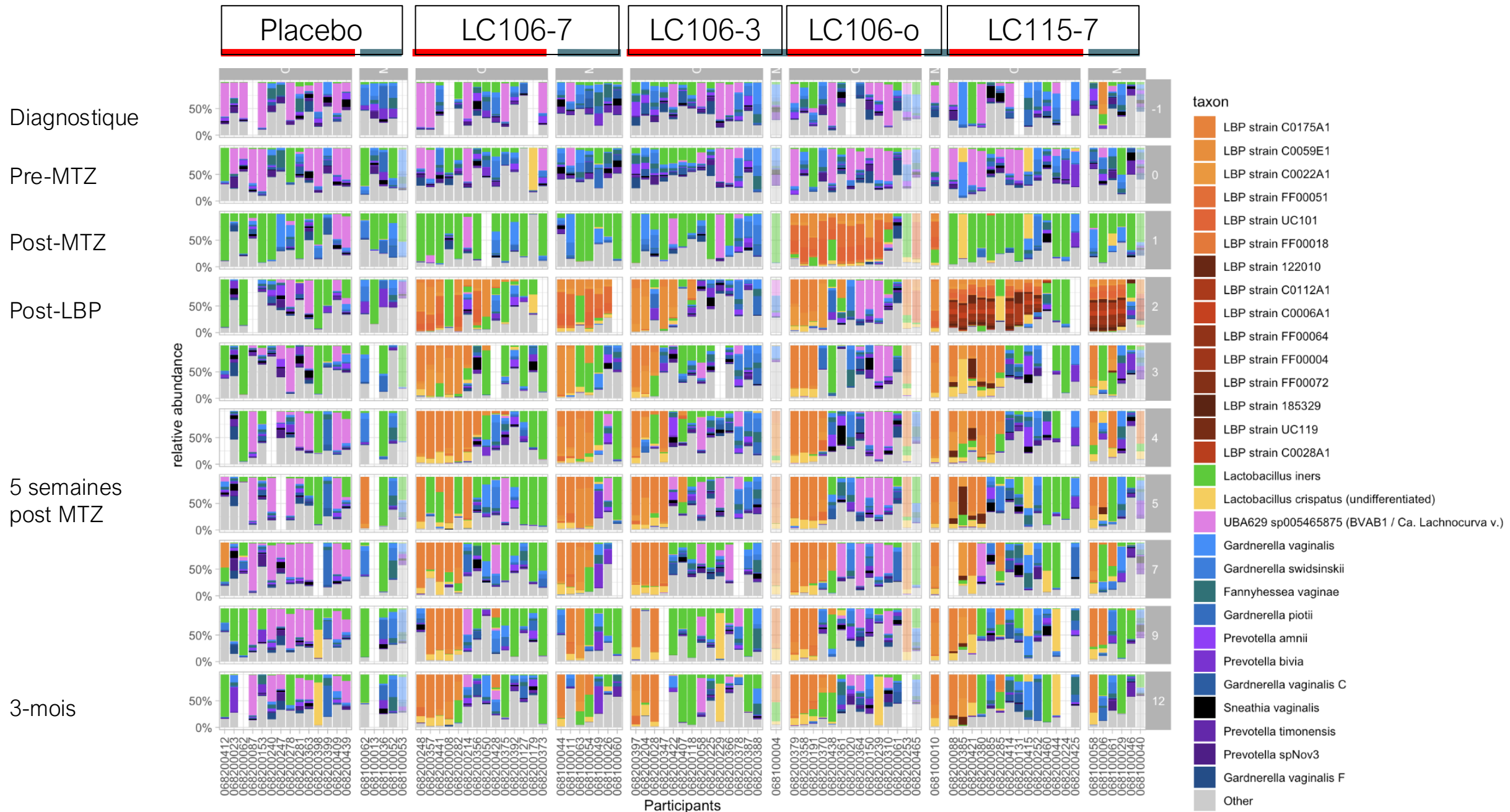
		Placebo N = 19	LC106-7 N = 21	LC106-3 N = 15	LC106-o N = 15	LC115 N = 20
Contraception	COC en prise continue	3 (16%)	5 (24%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (15%)
	COC (cyclique)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	Anneau vaginal	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	DMPA	11 (58%)	10 (48%)	12 (80%)	11 (73%)	11 (55%)
	NET-EN	2 (11%)	2 (9.5%)	2 (13%)	3 (20%)	2 (10%)
	Implant	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Lng-IUD	2 (11%)	2 (9.5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)
	Autre	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Nombre de partenaires le mois dernier		1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)
Nombre de partenaires au cours de la vie		6 (1-10)	1 (1-90)	4 (1-10)	6 (1-20)	5 (1-10)
Genre des partenaires	No sex	1 (5%)	3 (14%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (15%)
	Seulement Masculins	18 (95%)	18 (86%)	14 (93%)	14 (93%)	17 (85%)

Différences entre les sites

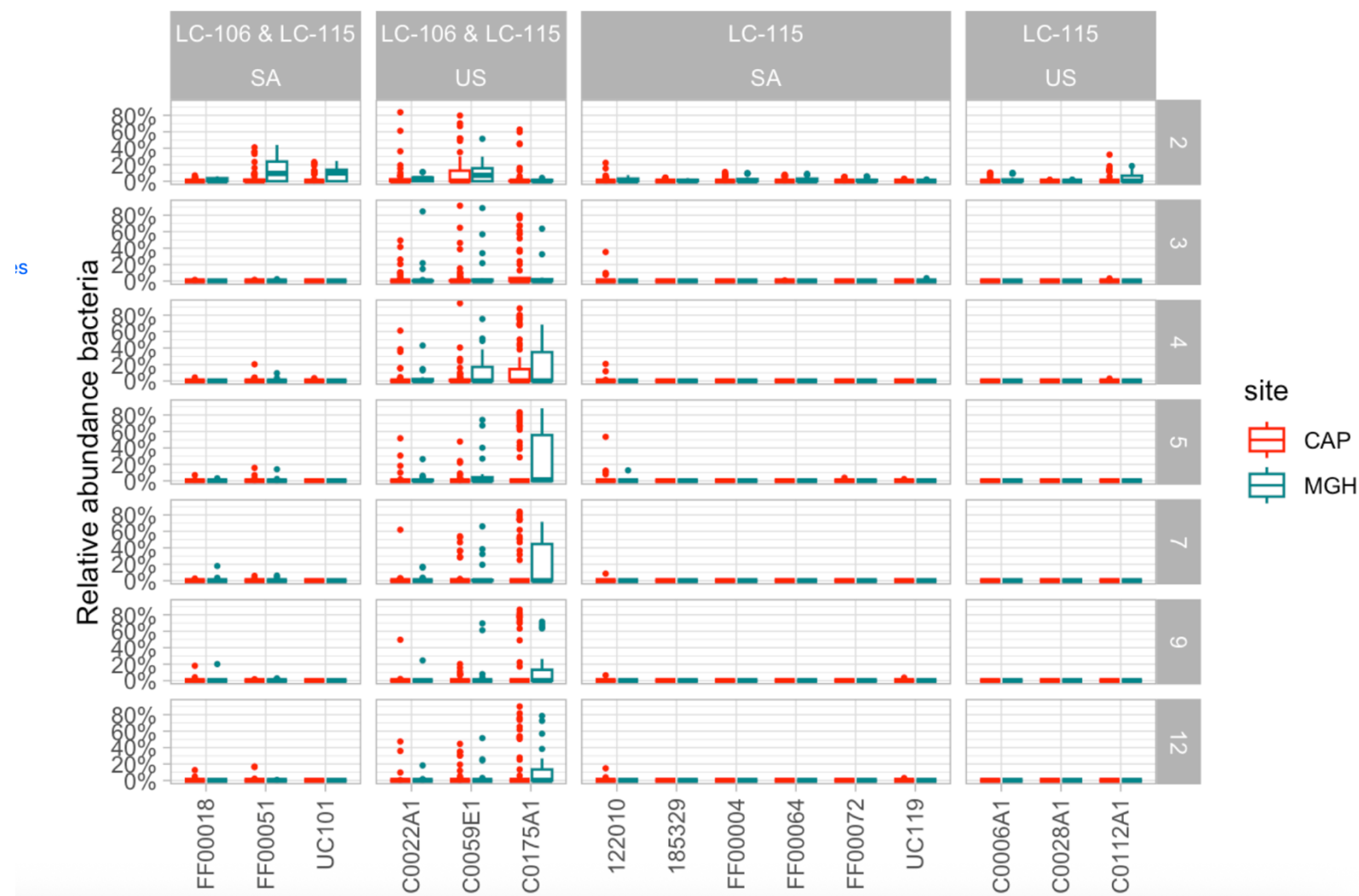
		CAPRISA (N = 70)	MGH (N = 20)	P value
Race	Asian	0	2 (10%)	< 0.001
	Black	70 (100%)	9 (45%)	
	White	0	6 (30%)	
	Other	0	3 (15%)	
Contraception	COC	5 (7%)	9 (45%)	< 0.001
	DMPA	54 (77%)	1 (5%)	
	NET-EN	11 (16%)	0 (0%)	
	Implant	0 (0%)	1 (5%)	
	Vaginal ring	0 (0%)	1 (5%)	
	<u>Lng</u> -IUD	0 (0%)	6 (30%)	
	Other	0 (0%)	2 (10%)	
Food insecurity		28 (40%)	3 (15%)	0.038
Lifetime partners		4 (1-20)	14 (4-90)	< 0.001
Partners last month		1 (0-3)	1 (0-2)	0.4

Critère principal – Colonisation à la semaine 5

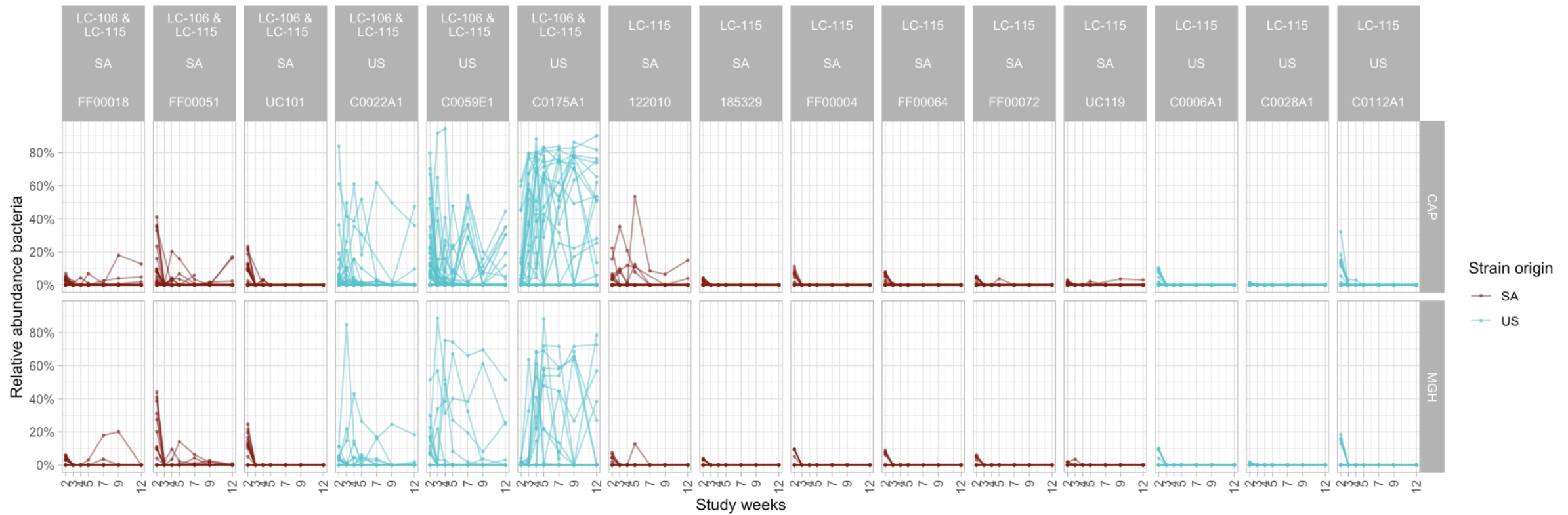
		Placebo	LC-106 7 days	LC-106 3 days	LC-106 overlap	LC-115 7 days
CAP	N participants	N = 14	N = 14	N = 14	N = 14	N = 14
	n (%) participants with LBP strain detected	0 (0 %)	9 (64 %)	7 (50 %)	7 (50 %)	10 (71 %)
	95% CI		35% - 87%	23% - 77%	23% - 77%	42% - 92%
MGH	N participants	N = 5	N = 7	N = 1	N = 1	N = 6
	n (%) participants with LBP strain detected	1 (20 %)	6 (86 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	6 (100 %)
	95% CI		42% - 100%	3% - 100%	3% - 100%	54% - 100%
	Adj. p-value	Ref.	<0.001	0.002	0.002	<0.001
	OR		39.76	18.61	18.61	60.46
	95% CI		5.69 - Inf	2.48 - Inf	2.48 - Inf	8.17 - Inf



Abondance relative par souche



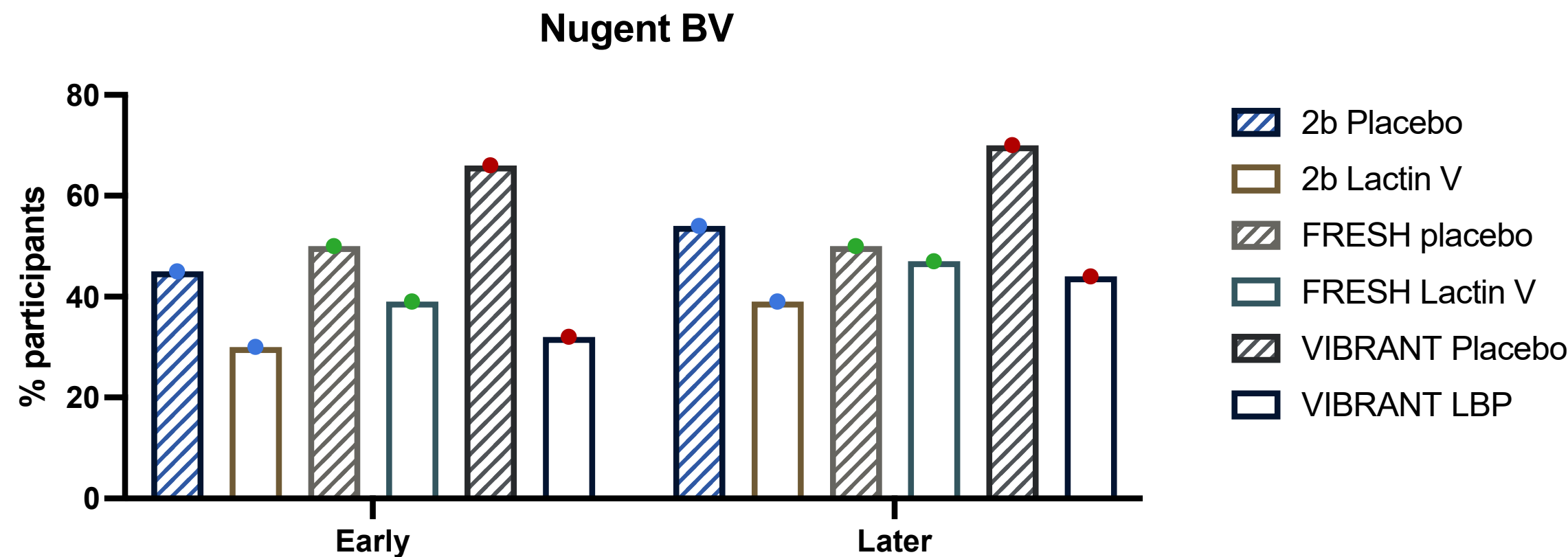
Abondance relative par souche et par personne



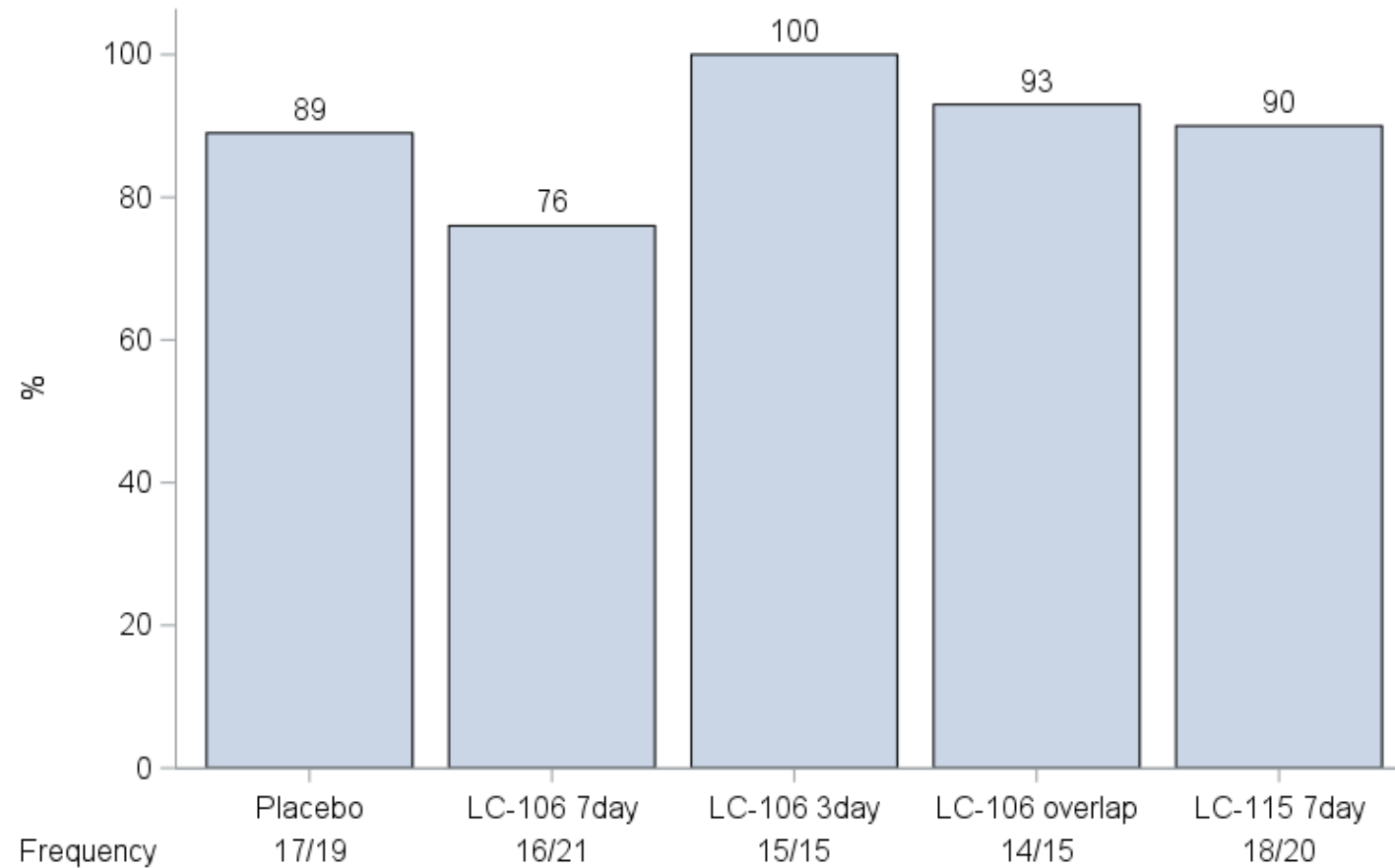
Récurrence de la vaginose bactérienne (score de Nugent) dans la population mITT avec un score de Nugent < 7 à la semaine 1 (N = 68)

	Placebo (N=11)	LC106 7 days (N=18)	LC106 3 days (N=9)	LC106 overlap (N=13)	LC115 7 days (N=17)
Recurrence outcome at week 5					
Recurrence, no. (%)	6(66%)	4(24%)	4(44%)	4(34%)	6(36%)
95% confidence interval	36%-88%	10%-48%	18%-74%	14%-60%	18%-58%
Recurrence outcome unknown	2	1	0	1	0
Odds ratio (95% CI), adj. site	reference	0.14(0.02-0.88)	0.31(0.04-2.3)	0.18(0.02-1.29)	0.24(0.04-1.38)
Recurrence outcome at week 12					
Recurrence, no. (%)	7(70%)	8(44%)	5(56%)	6(46%)	6(36%)
95% confidence interval	40%-90%	24%-66%	26%-82%	24%-70%	18%-58%
Recurrence outcome unknown	1	0	0	0	0
Odds ratio (95% CI), adj. site	reference	0.34(0.06-1.76)	0.46(0.07-3.21)	0.3(0.05-1.87)	0.22(0.04-1.20)

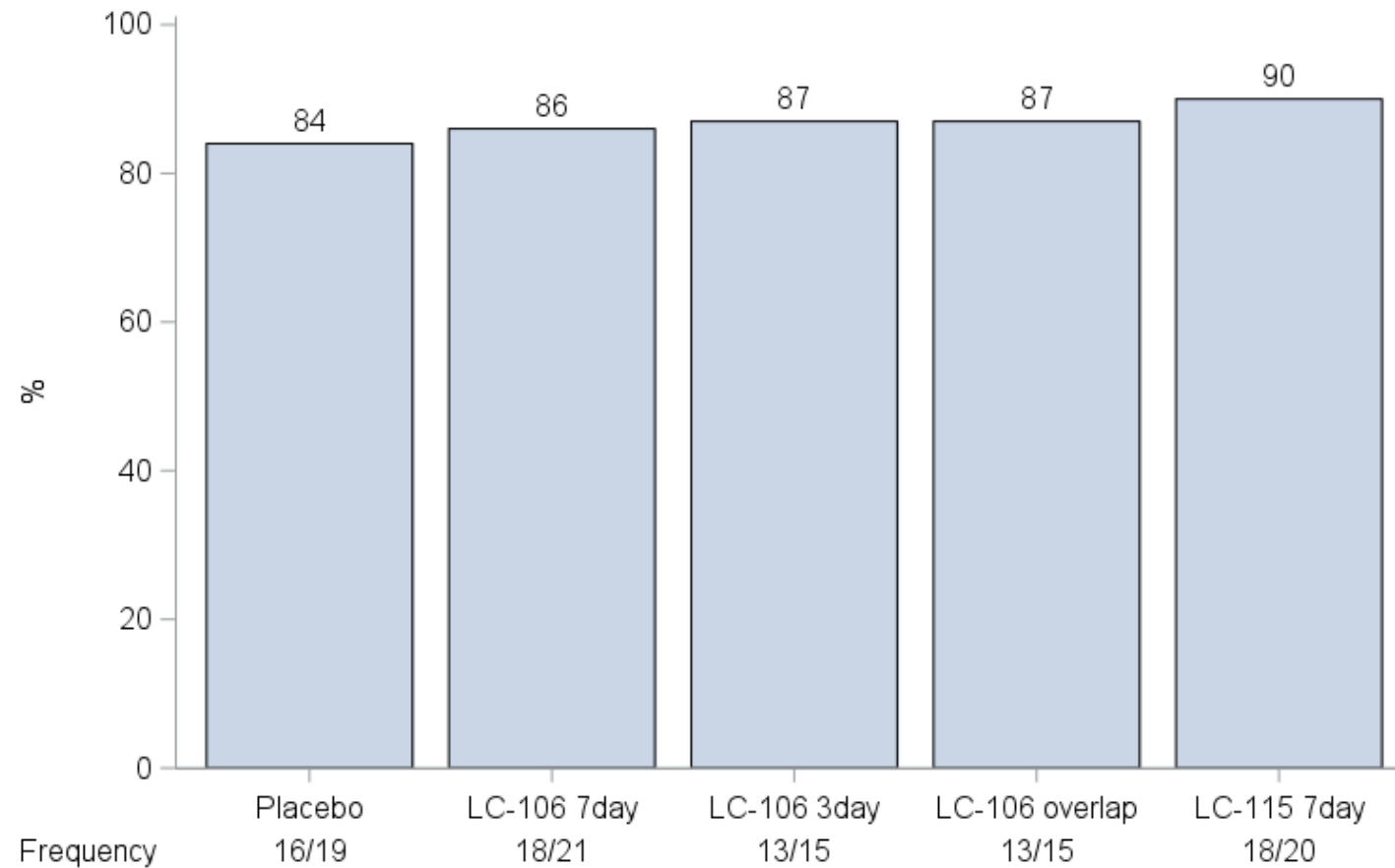
Comparaison avec LACTIN-V – récurrence de la vaginose bactérienne



Souhaitez-vous utiliser de nouveau le produit de l'étude ?



Pensez-vous que le produit vous a été bénéfique ?



Conclusions – Essai clinique

- Ces produits apparaissent très sûrs et bien acceptés
- Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire
- La colonisation survient principalement immédiatement ou pas du tout ; l'échec est déterminé tôt, pendant la phase d'administration
- Aucune géoadaptation évidente n'est observée : des souches américaines colonisent en Afrique du Sud
- Efficacité prometteuse dans la prévention des récurrences de la vaginose bactérienne en Afrique

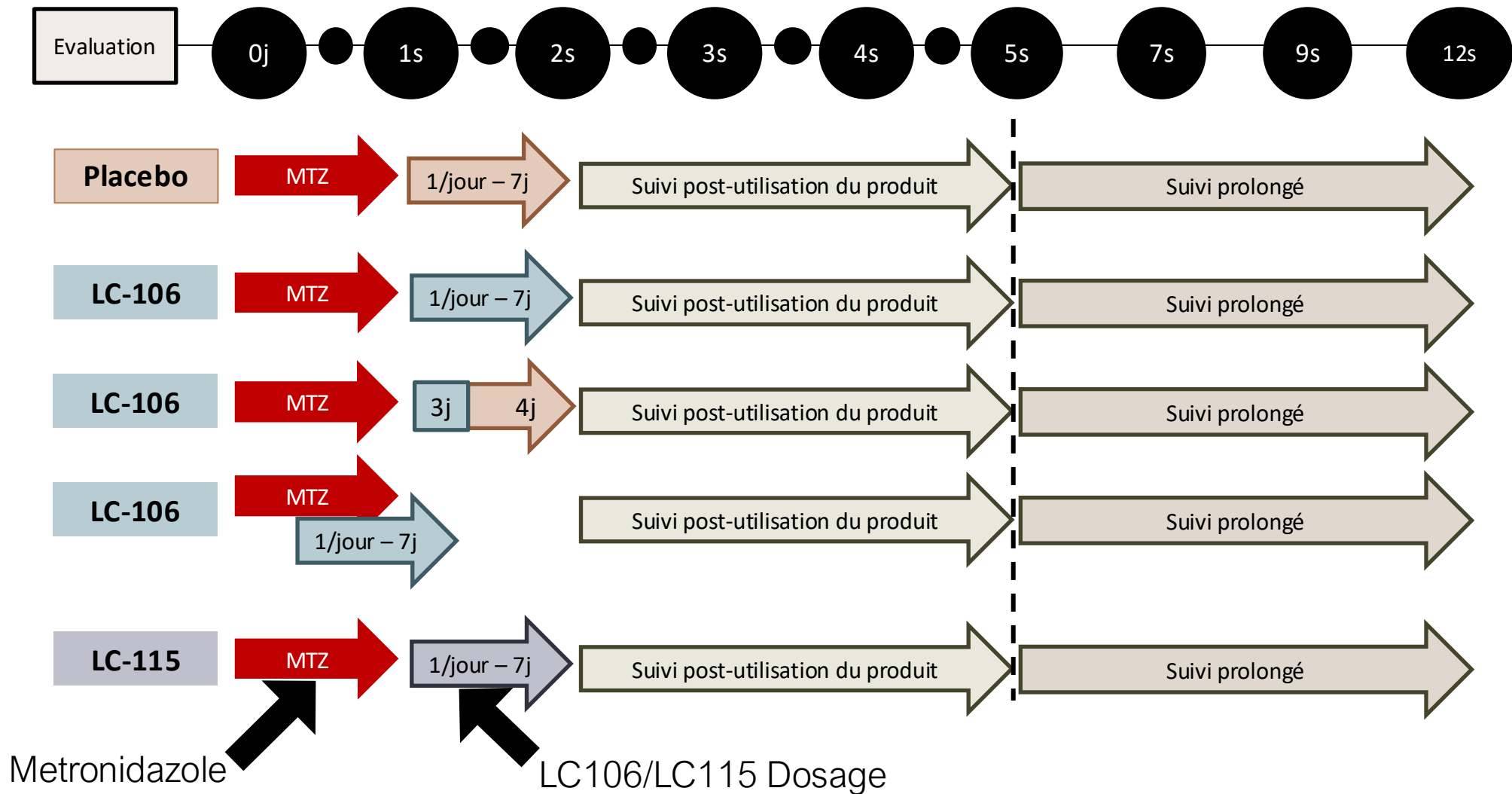
VIBRANT

Vaginal live Biotherapeutic RANdomized Trial



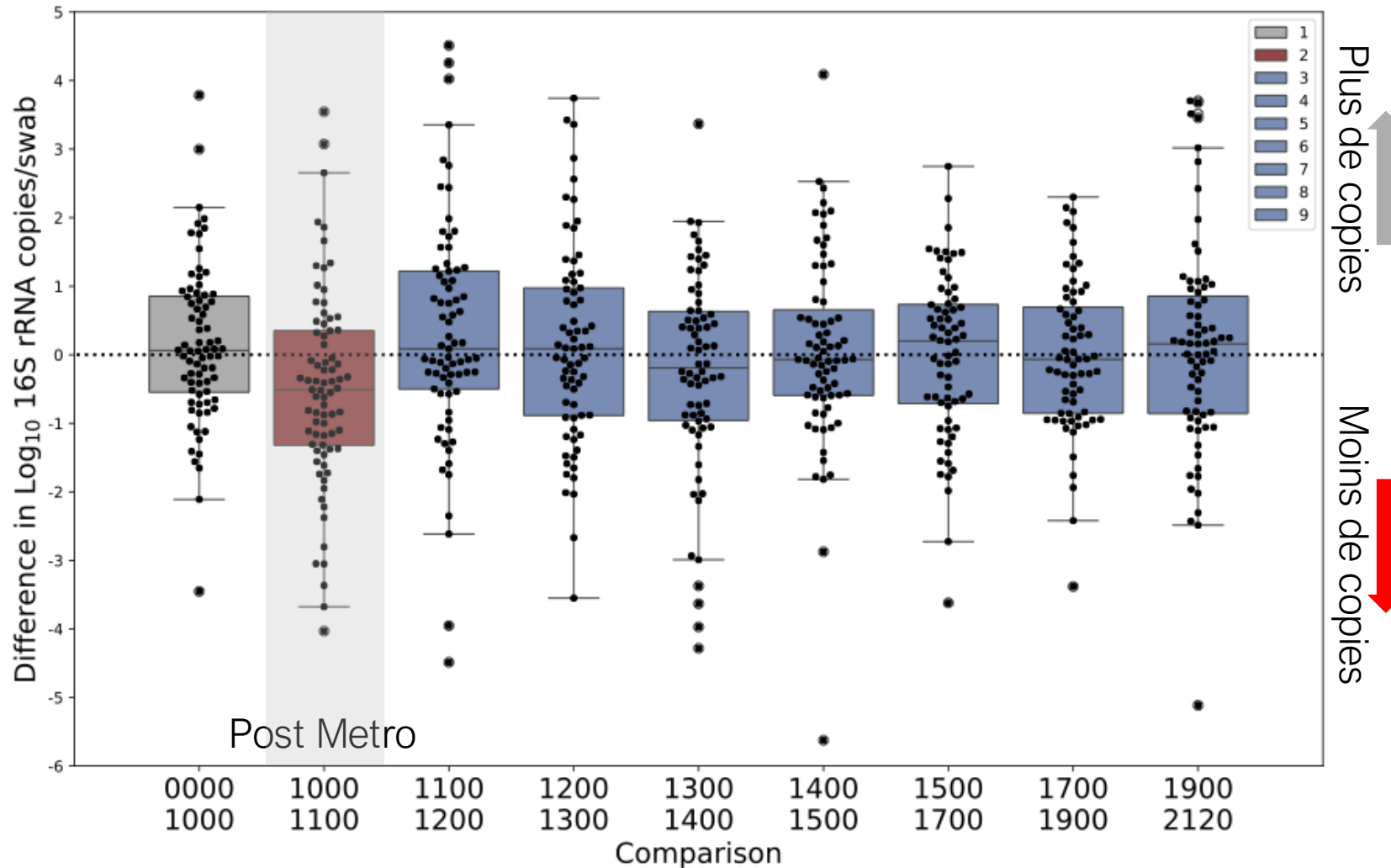
Dynamiques autour du métronidazole

Dynamiques autour du métronidazole



Dynamiques autour du métronidazole

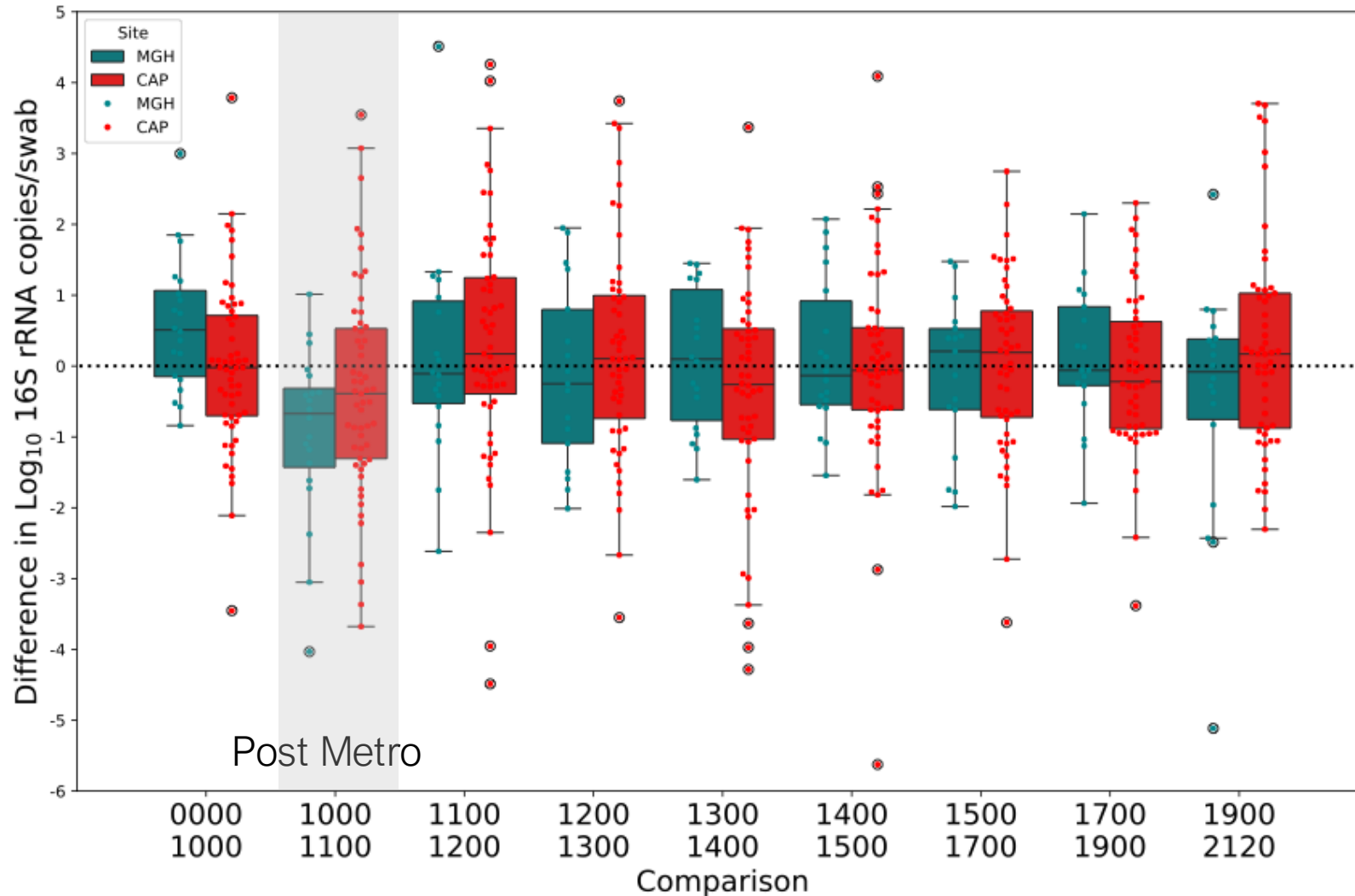
Charge bactérienne (copie du gène rRNA 16S /écouvillon)



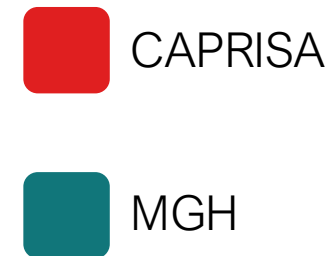
Diminution moyenne d'environ $0,5 \log_{10}$ des copies du gène 16S rRNA par écouvillon, avec une forte variabilité interindividuelle.

Dynamiques autour du métronidazole

Charge bactérienne (copie du gène rRNA 16S /écouvillon)



En stratifiant selon le site d'inclusion, une différence très modeste a été observée, les participantes recrutées à CAPRISA présentant en moyenne une perte moindre.



Dynamiques autour du métronidazole

Chez la majorité des participantes, post-metronidazole, les modification observées de la composition du microbiote étaient principalement dues à une augmentation de l'abondance relative de *L. iners*.



BVAB1



Gardnerella spp.



Prevotella spp.



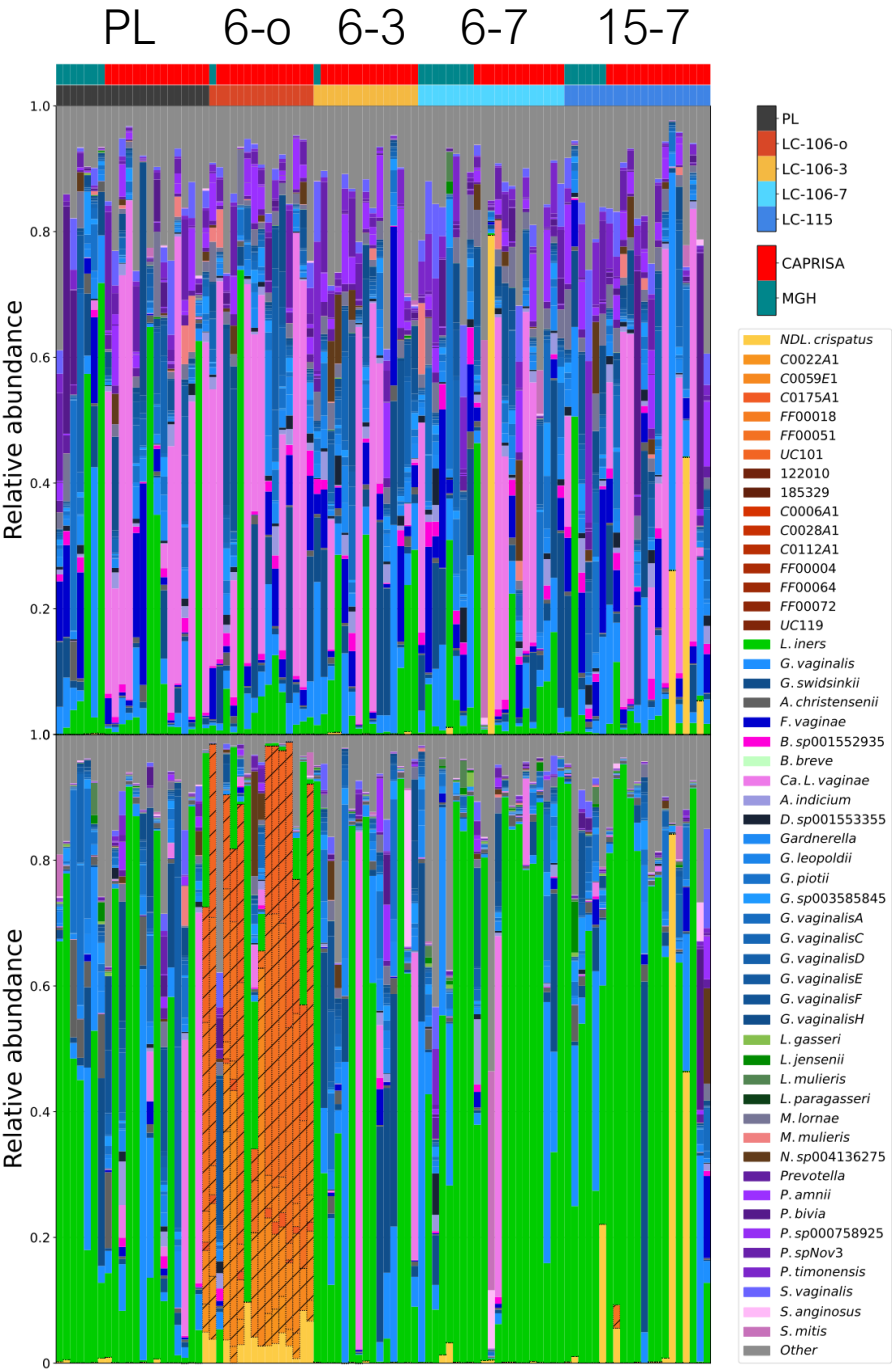
L. iners



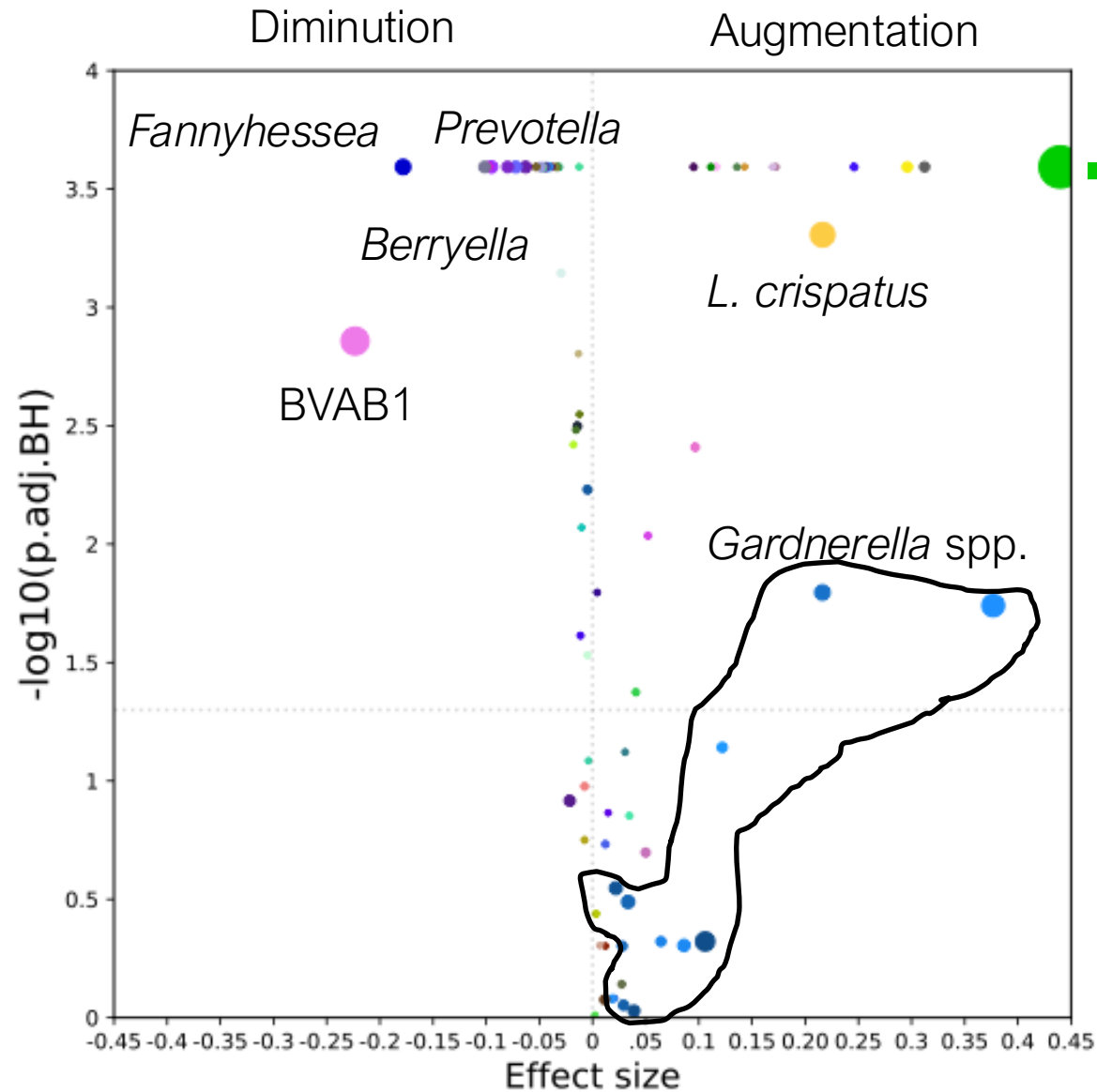
ND *L. crispatus*



LBP *L. crispatus*



Dynamiques autour du métronidazole



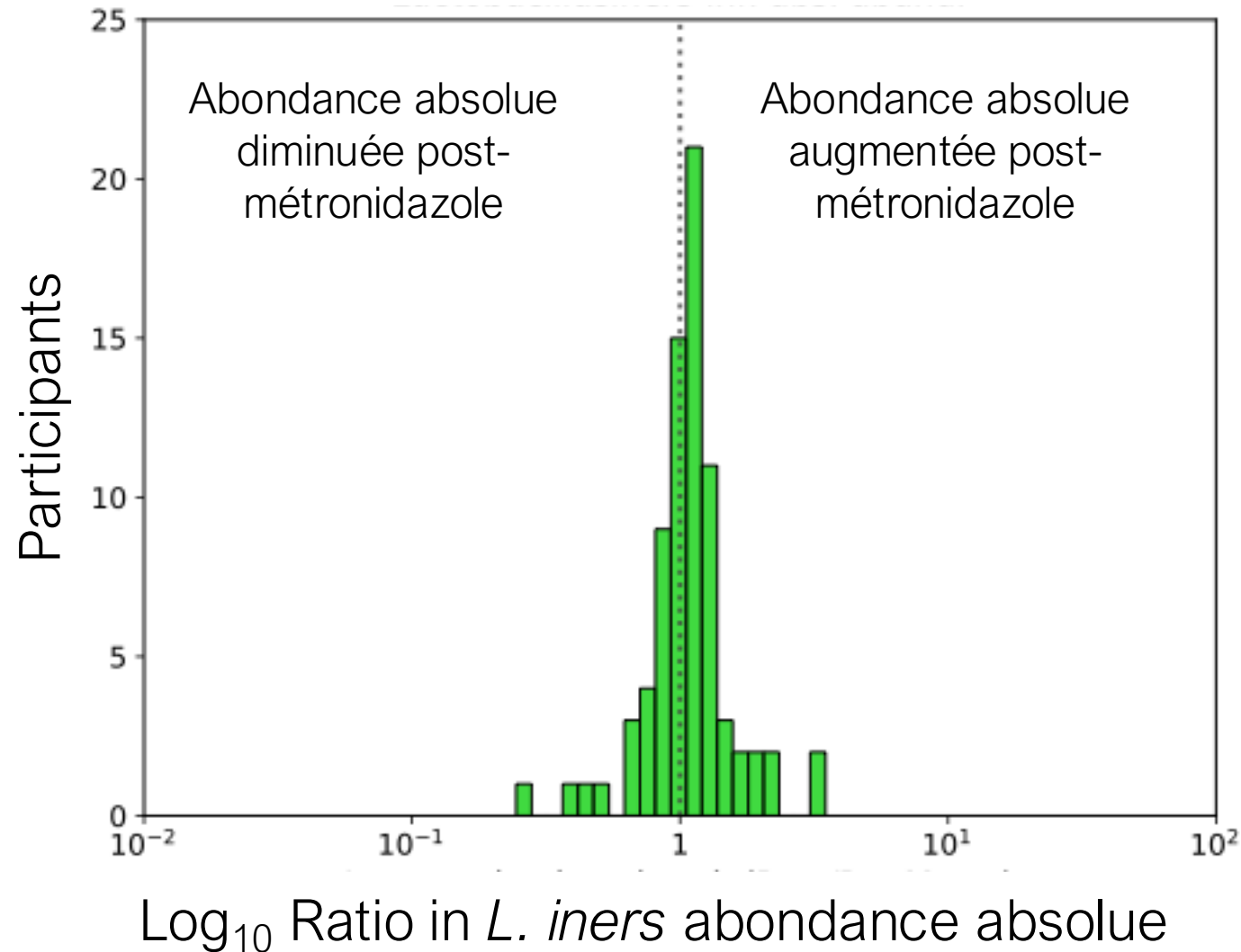
L. iners,
effect size
10X

↑ *Lactobacillus* (surtout *L. iners*)

↑ *Gardnerella*

↓ anaérobies stricts

Augmentation seulement modeste de l'abondance absolue de *L. iners* après métronidazole.



L'augmentation apparente de *L. iners* est principalement proportionnelle, liée à la diminution des autres bactéries.

Dynamiques autour du métronidazole

- Après le traitement par métronidazole, les communautés montrent généralement une légère diminution de la charge bactérienne et une modification de la composition du microbiote, avec un enrichissement en *L. iners* et une diminution des anaérobies stricts. *Gardnerella* persiste fréquemment
- L'augmentation de *L. iners* est proportionnelle plutôt qu'absolue
- Une tendance suggère que les participantes présentant des changements de composition induits par le métronidazole plus marqués sont plus aptes à une implantation durable, d'où l'importance d'un traitement efficace pour la colonisation.

Acknowledgments



Michael France

Lindsay Rutt
Breanna
Shirtliff



Disebo Potloane
Sinaye Ngcapu
JoAnn Passmore
Lenine Leibenberg



Caroline Mitchell
Doug Kwon
Nomfuneko Mafunda



Laura Symul

BILL & MELINDA
GATES *foundation*

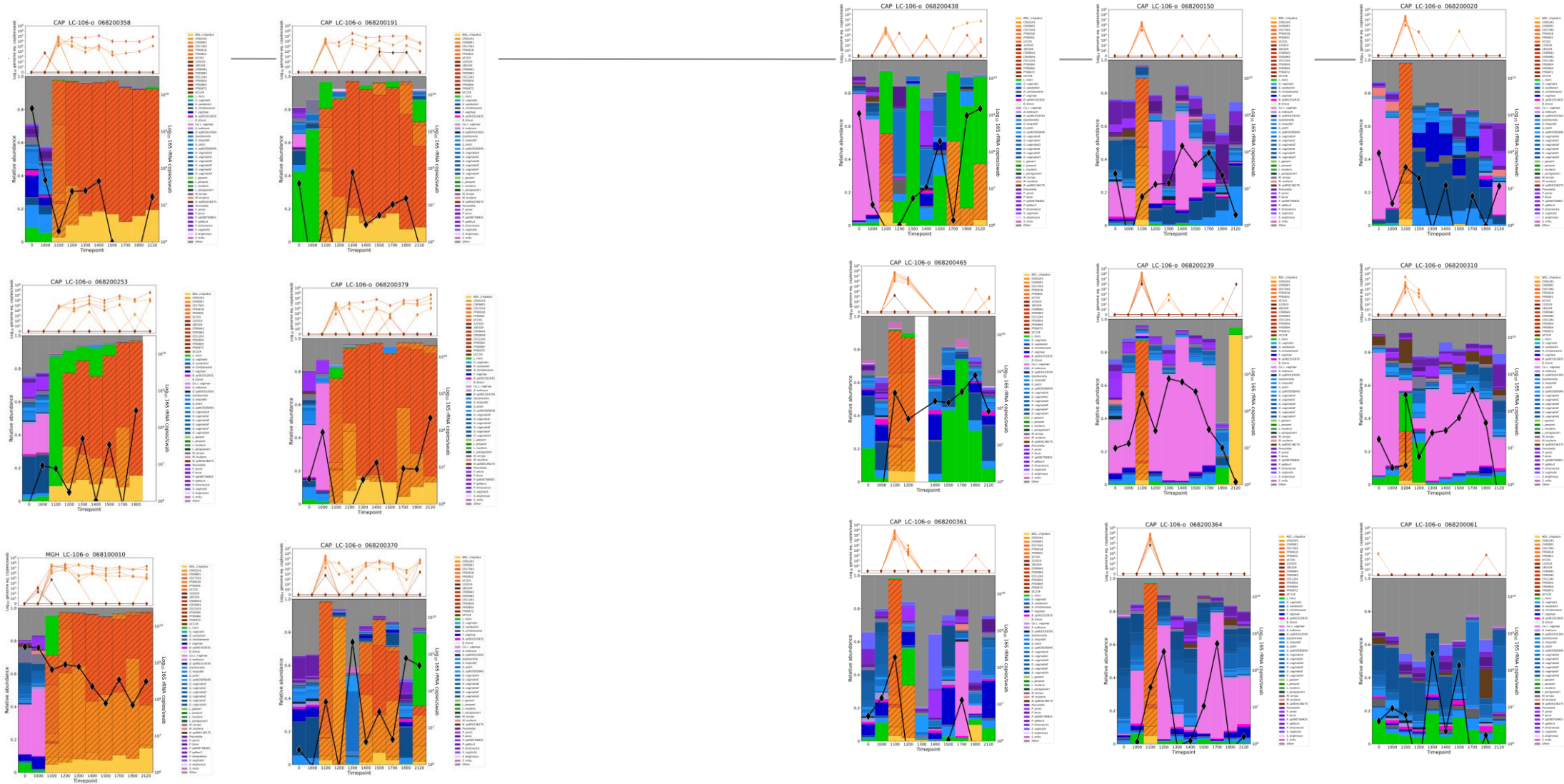


Probiotiques : Nouvelles études cliniques

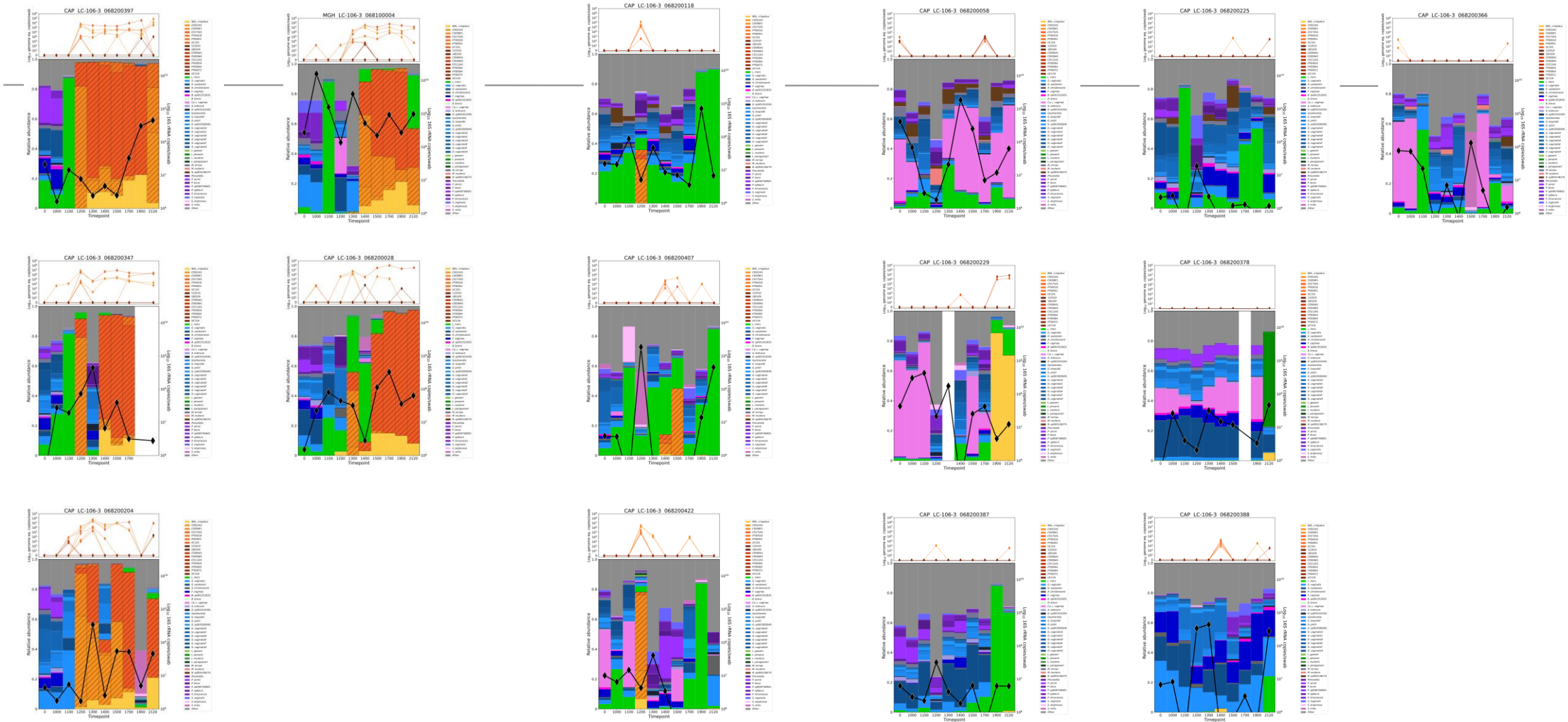
Questions ?

Discussion

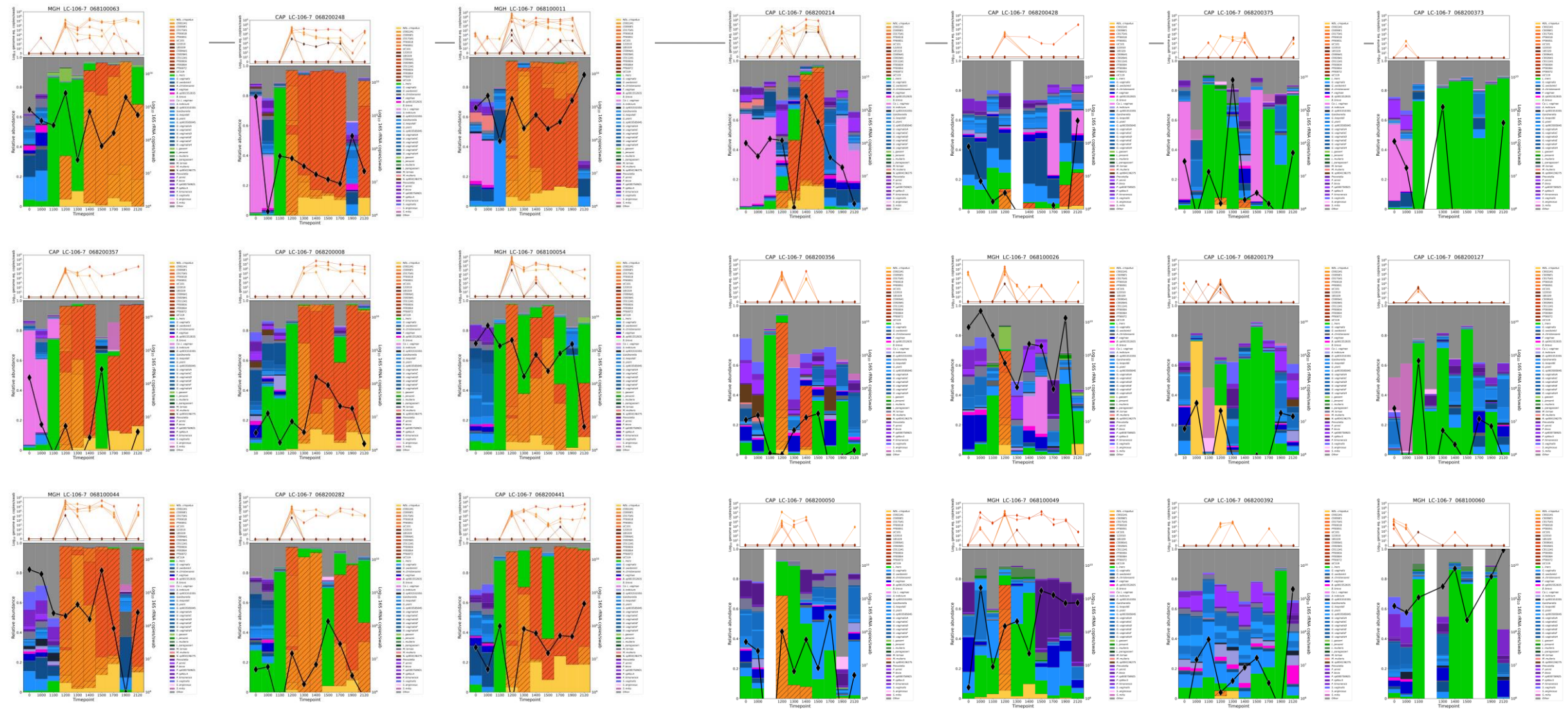
LC106-o



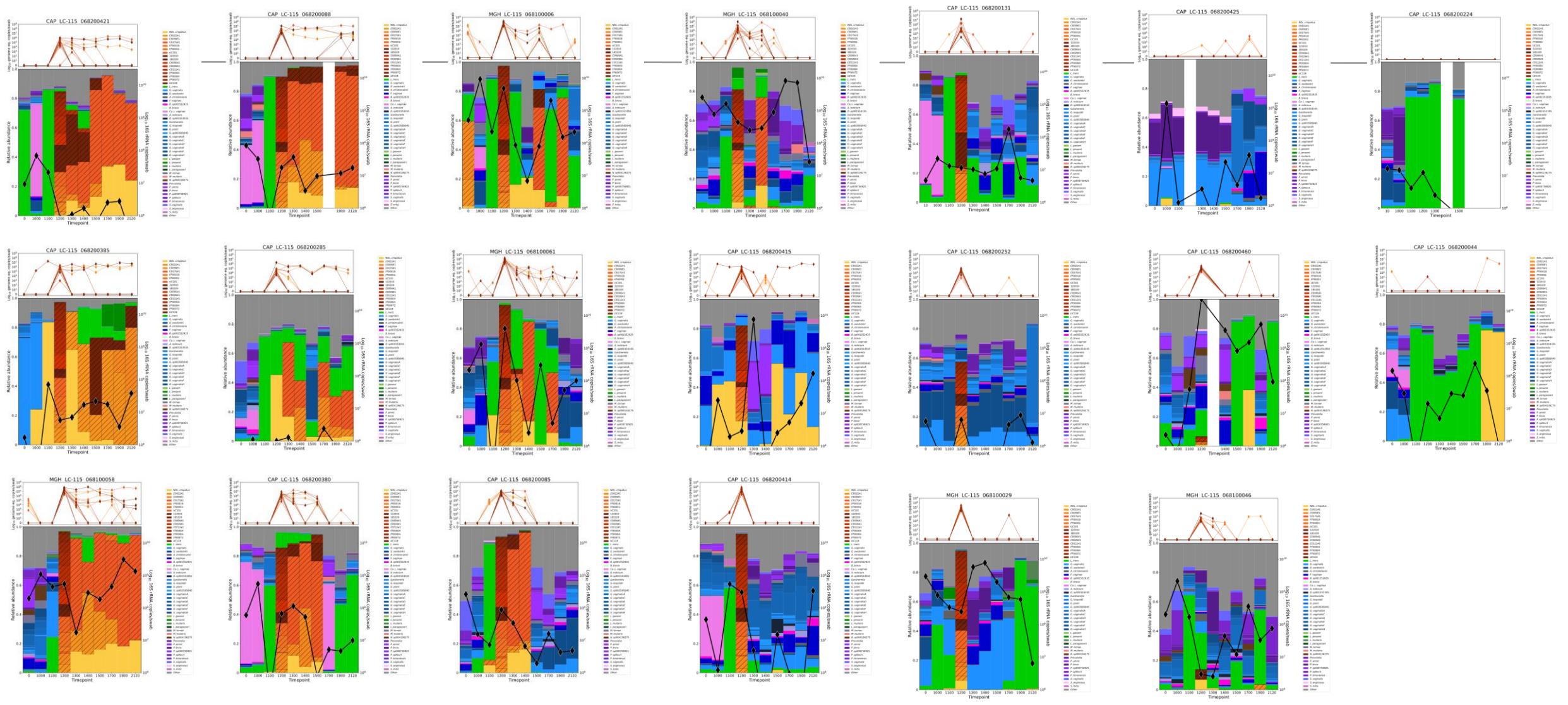
LC106-3



LC106-7



LC115



Placebo

