

Probiotiques : et après ?

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

Disclosures

- Cofondateur de LUCA Biologics, une startup spécialisée dans la traduction de la recherche sur le microbiome en médicaments biothérapeutiques vivants pour la santé des femmes.
- LUCA Biologics a concédé une licence de sa technologie à SEED Health.

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Efficacité du Traitement Antibiotique/Antiseptique**

- Il s'agit d'une étape critique du protocole thérapeutique : en l'absence d'un traitement efficace, les produits biothérapeutiques vivants ont peu de chances de s'implanter durablement. Diminuer la charge bactérienne est essentiel.



EXPERIMENTAL THERAPEUTICS



Preclinical Data on the *Gardnerella*-Specific Endolysin PM-477 Indicate Its Potential to Improve the Treatment of Bacterial Vaginosis through Enhanced Biofilm Removal and Avoidance of Resistance

Christine Landlinger,^a Vera Oberbauer,^a Lenka Podpera Tisakova,^a Timo Schwes,^a Rocío Berdaguer,^a Leen Van Simaey,^b Mario Vaneechoutte,^b Lorenzo Corsini^a

^aBioNTech R&D (Austria) GmbH, Vienna, Austria

^bUniversity of Ghent, Laboratory Bacteriology Research, Department of Diagnostic Sciences, Faculty of Medicine & Health Sciences, Ghent, Belgium

medRxiv

THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES

Vaginal Microbiota Transplantation (VMT) for treatment of vaginal dysbiosis without the use of antibiotics – A Double-Blinded Randomized Controlled Trial in healthy women with vaginal dysbiosis

Authors and affiliations

Tine Wrønding (1), Kilian Vomstein (1), Kevin DeLong (2), Agnete Troen Lundgaard (1), Sarah Møllerup (3), Brynjulf Mortensen (2), Elleke F. Bosma (2), Ann Marie Hellerung (1), Emilie Vester Engel (1), Klara Dorte Wiil (1), Julie Elm Heintz (3), Sofie Ingdam Halkjær (3), Luisa W Hugerth (6), Tanja Schlaikjær Hartwig (1), Andreas Munk Petersen (3,4,5), Anne Bloch Thomsen (2), David Westergaard (1), Nina La Cour Freiesleben (1), Henrik Westh (3)(5), Johan E.T. van Hylckama Vlieg (2), Laura M. Ensign PhD (2, 5) and Henriette Svarre Nielsen (1,5).

Chlorhexidine-Cetrimide 0.2%-0.1%

- Boric acid should also be tested
- Evaluer un traitement antibiotique local vs un traitement oral.

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- *Lactobacillus iners* post-metronidazole
 - Après le métronidazole, *L. iners* domine souvent en abondance relative et pourrait limiter la colonisation par *L. crispatus*.

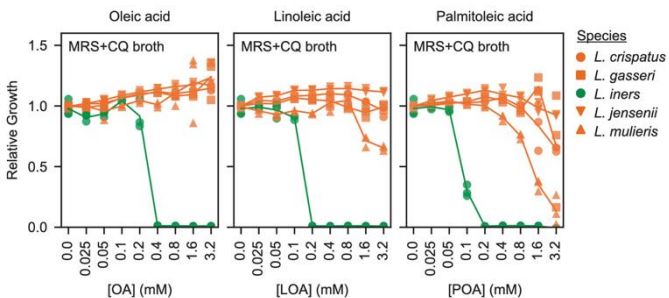
Cell

CellPress
OPEN ACCESS

Article

Vaginal *Lactobacillus* fatty acid response mechanisms reveal a metabolite-targeted strategy for bacterial vaginosis treatment

Meilin Zhu,^{1,2,3} Matthew W. Frank,⁴ Christopher D. Radka,⁵ Sarah Jeanfavre,² Jiawu Xu,³ Megan W. Tse,^{1,2} Julian Avila Pacheco,² Jae Sun Kim,³ Kerry Pierce,² Amy Deik,² Fatima Aysha Hussain,^{3,6} Joseph Elsherbini,³ Salina Hussain,³ Nondumiso Xulu,⁷ Nasreen Khan,⁷ Vanessa Pillay,⁸ Caroline M. Mitchell,^{3,6,9} Krista L. Dong,^{3,6,8,10} Thumbi Ndung'u,^{3,7,11,12,13} Clary B. Clish,² Charles O. Rock,^{4,15} Paul C. Blainey,^{1,2,14,16,17,*} Seth M. Bloom,^{3,6,10,16,17,*} and Douglas S. Kwon^{3,6,10,16,17,18,*}



ARTICLES

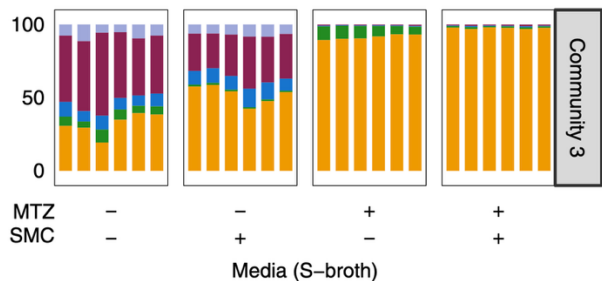
<https://doi.org/10.1038/s41564-022-01070-7>

nature
microbiology

Check for updates

Cysteine dependence of *Lactobacillus iners* is a potential therapeutic target for vaginal microbiota modulation

Seth M. Bloom^{1,2,3}, Nomfuneko A. Mafunda^{1,17}, Benjamin M. Woolston^{4,5}, Matthew R. Hayward^{1,3}, Josephine F. Frempong^{1,18}, Aaron B. Abai⁶, Jiawu Xu¹, Alissa J. Mitchell^{7,19}, Xavier Westergaard^{1,7,20}, Fatima A. Hussain^{1,3}, Nondumiso Xulu⁸, Mary Dong^{1,9}, Krista L. Dong^{1,2,3}, Thandeka Gumbi¹⁰, F. Xolisile Ceasar¹⁰, Justin K. Rice^{3,21}, Namit Choksi^{17,22}, Nasreen Ismail⁸, Thumbi Ndung'u^{1,8,11,12,13}, Musie S. Ghebremichael^{1,3}, David A. Relman^{14,15,16}, Emily P. Balskus⁴, Caroline M. Mitchell^{1,3,7} and Douglas S. Kwon^{1,2,3}✉



Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Période de Dosage**

- La colonisation survient principalement immédiatement ou pas du tout. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire
- Redoser pendant des périodes de charge bactérienne basse ou après l'utilisation d'antiseptique pour un traitement d'entretien
- Initier l'administration en même temps que le métronidazole (non possible avec antiseptiques)
- Considération du cycle menstruel (doser après les règles, par exemple), effet des règles, traitement au métronidazole pendant les règles suivi du dosage.

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Autres indications où les probiotiques vaginaux / LBP pourraient avoir le plus d'impact**
 - “Restauration du microbiome” post-antibiotique comme adjuvant standard
 - Positionnement comme l'étape manquante après la guérison antimicrobienne
 - Réduction de l'inflammation génitale / modulation du risque d'IST (VIH, persistance du HPV)
 - Issues liées à la grossesse (risque de prématurité)
 - Seuil plus élevé. Enjeux de sécurité et réglementaires. Nécessite un signal préliminaire solide et un design d'essai rigoureux (et coûteux)
 - Ménopause / syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGM)
 - Écologie différente (œstrogènes, glycogène, pH). Pourrait nécessiter d'autres souches et/ou des co-thérapies adjacentes aux hormones locales
 - Management des fertilisation *in vitro* (FIV)

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Exploiter les échantillons des essais pour identifier les déterminants de la colonisation**
 - Des données supplémentaires sont nécessaires pour expliquer les résultats des essais cliniques, en particulier pour mieux comprendre le rôle de l'hôte ainsi que les facteurs microbiens, environnementaux et comportements dans les succès versus les échecs,
 - Comprendre la biologie des « non-répondeurs »
 - Immunologie, réponse de l'hôte, glycomique (mucus, groupes sanguins), métabolomique, microbiomique, transcriptomique

Implication:

- Les produits thérapeutiques vivants actuellement testés devront probablement être modifiés (améliorés) selon les résultats.

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Ciblage de précision : adapter le produit au patient et à son écosystème**
 - Prédiction de la réponse au traitement
 - Communauté microbienne de départ, pH, marqueurs de biofilm, inflammation de l'hôte, exposition antibiotique antérieure.
 - Traitement adaptative
 - Phase courte d'« induction », suivie d'un traitement de maintien personnalisé uniquement chez les patientes qui en ont besoin
 - Diagnostics compagnons
 - Classificateurs mgCST et/ou à résolution souche pour guider le choix de la formulation et le moment d'administration

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Composition du produit thérapeutique vivant**

- La logique multi-souches fonctionne, mais pas comme prévu.
- Contrairement à l'hypothèse d'une forte sélection de souches spécifique à l'hôte, dans VIBRANT, trois souches émergent de façon répétée comme les colonisateurs les plus fréquents, tous bras et sites confondus.
- La question demeure : faut-il inclure d'autres espèces de *Lactobacillus* en plus de *L. crispatus*, par exemple *L. jensenii* ou *L. gasseri* ? Nous ne voyons pas de bénéfice des *Lactobacillus* non typiques dans les essais antimicrobiens *in vitro*.

Implication:

- Affiner les formulations autour de souches “gagnantes” à forte compatibilité, et ajouter des fonctions complémentaires (rétention, acidification, perturbation des biofilms) plutôt que d'augmenter simplement le nombre de souches (LC106 vs LC115)

Quelles leçons peut-on tirer de ces essais cliniques ?

- **Synbiotiques (et « écobiotiques ») : association de LBP avec des substrats sélectifs**
 - Tous les produits biothérapeutiques vivants testés à ce jour ne contiennent que des bactéries.
 - Si le mode d'échec est l'incapacité à s'implanter, fournir au LBP sa niche métabolique préférée.

Implication:

- Formulations plus compliquées et probablement des essais cliniques plus compliqués du côté régulateur.

Synbiotique (VS-01)

PROBIOTIQUES

Trois souches probiotiques vivantes de *L. crispatus* sélectionnées pour leur diversité génomique et leur contribution à la stabilité et à la résilience du microbiome vaginal.

LUCA103
LUCA011
LUCA009



COMPLEXE NUTRITIONNEL

Un complexe riche de nutriments et de molécules, incluant un prébiotique et un postbiotique innovants, conçu pour créer un environnement optimal et une source d'énergie permettant aux souches probiotiques de VS-01 non seulement de survivre, mais de prospérer.

TECHNOLOGY D'ADMINISTRATION SMART TABLET™

Système de libération prolongée assurant une exposition continue, supérieur aux formes orales et encapsulées.

Seed ●

Synbiotique (VS-01)

Ingredient	Scientific Rationale
<i>L. crispatus</i> strains: LUCA009, LUCA0111, LUCA103	Écologie à 3 souches couvrant au maximum la diversité pangénomique naturellement observée de <i>L. crispatus</i> .
Maltose	Source de carbone et d'énergie pour les souches de <i>L. crispatus</i> , correspondante à un produit de dégradation connu du glycogène produit par l'hôte dans l'épithélium vaginal.
Calcium Lactate	Sel stable de l'acide lactique favorisant l'acidification vaginale ; l'acide lactique, produit final de la fermentation par <i>L. crispatus</i> , induit un pH vaginal bas et confère un avantage de croissance aux souches tolérantes à l'acidité.
DiBasic Magnesium Citrate	Agent tampon contribuant à la stabilisation du pH vaginal et à l'activité acidifiante du lactate de calcium, tout en soutenant la croissance des <i>Lactobacillus</i> .
L-glutamine	Élément essentiel de la paroi cellulaire de <i>L. crispatus</i> : la glutamine est utilisée comme donneur d'amine dans la biosynthèse du peptidoglycane et dans l'amidation des résidus aspartate des ponts peptidiques.
L-cystine	Maintien d'un potentiel rédox positif élevé dans le vagin, favorisant la croissance de <i>L. crispatus</i> .
Microcrystalline Cellulose Hydroxypropylmethylcellulose Magnesium Stearate	Excipients de soutien pour la fabrication des comprimés.

Synbiotique (VS-01)

SYNBIOTIQUE EVALUATION

Analyse génomique et expérimentale rigoureuse des souches

Évaluation formelle de la sécurité du contenu génomique des souches LUCA

Tests expérimentaux de résistance aux antibiotiques

Tests réalisés

Dépistage de 14 classes différentes d'allergènes

Absence de substances nocives, notamment PFAS, parabènes, BPA, phtalates, plus de 500 pesticides et métaux lourds

Mesure de l'osmolalité de VS-01™ (généralement réalisée uniquement pour les lubrifiants)

Évaluation toxicologique

Revue complète des ingrédients par un toxicologue professionnel

Tests de biocompatibilité de VS-01 à l'aide d'un modèle de tissu humain évalué par la FDA (MatTek Epivaginal VEC-100)

Viabilité cellulaire / irritation (test MTT)

Intégrité de la barrière épithéliale (test TEER)

Absence d'induction de cytokines inflammatoires

Histologie : inspection visuelle et catégorisation de toute altération de la barrière

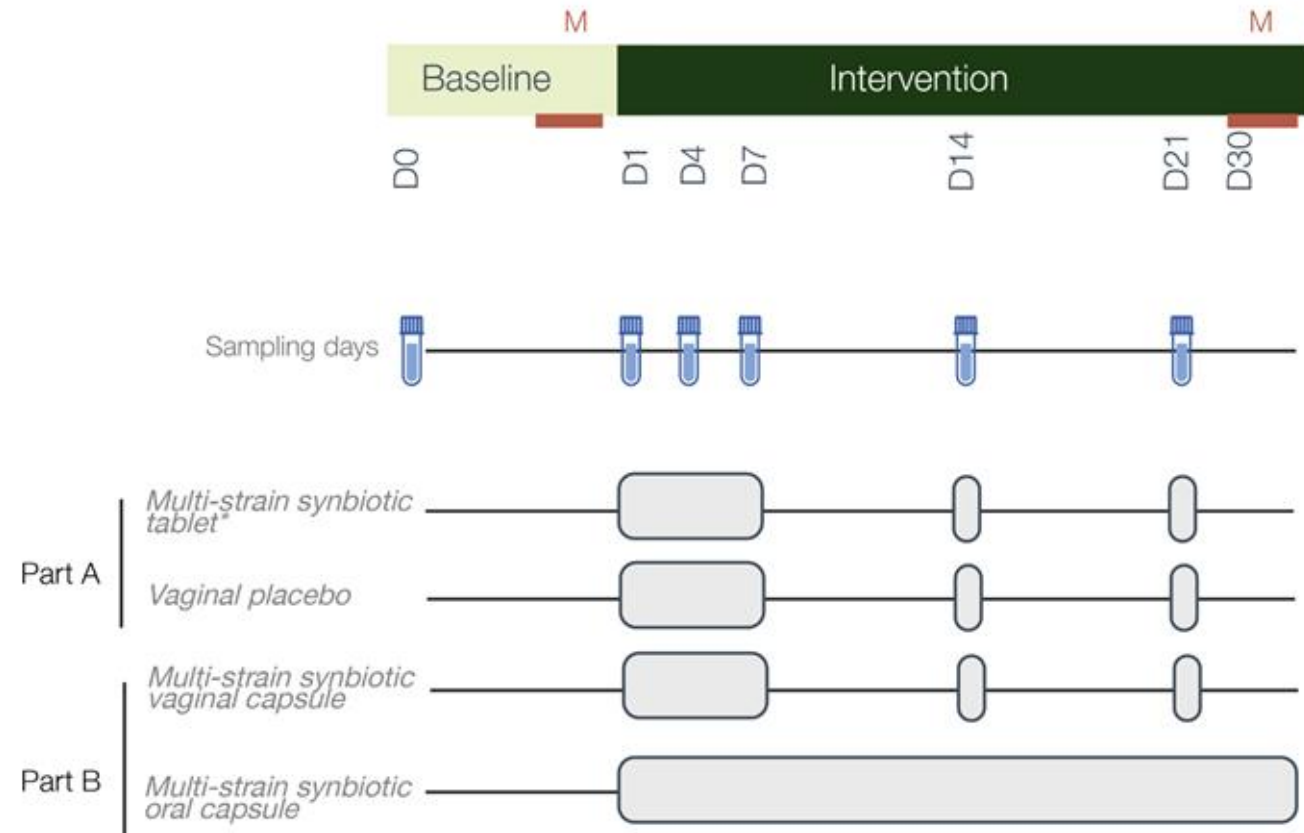
Synbiotique (VS-01) essai clinique de phase 1

Essai clinique: essai randomisé, en aveugle, contrôlé par placebo

Taille de l'échantillon : Partie A : n = 34 – Partie B : n = 36

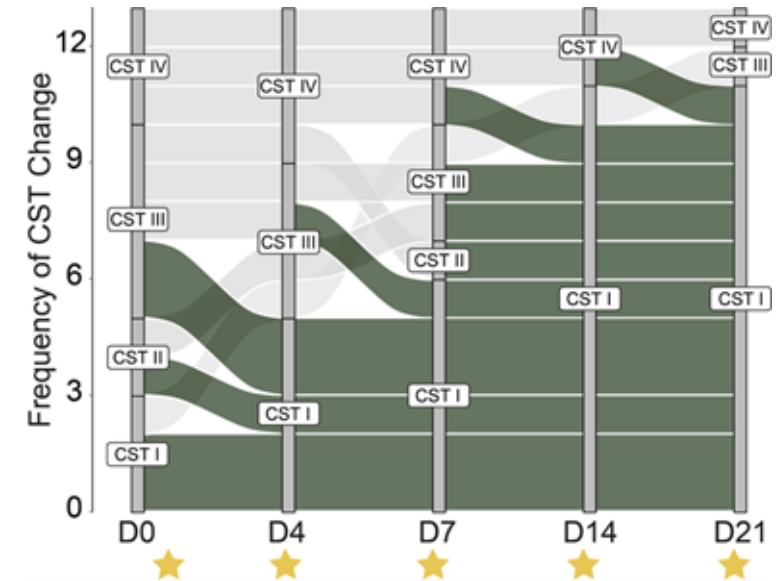
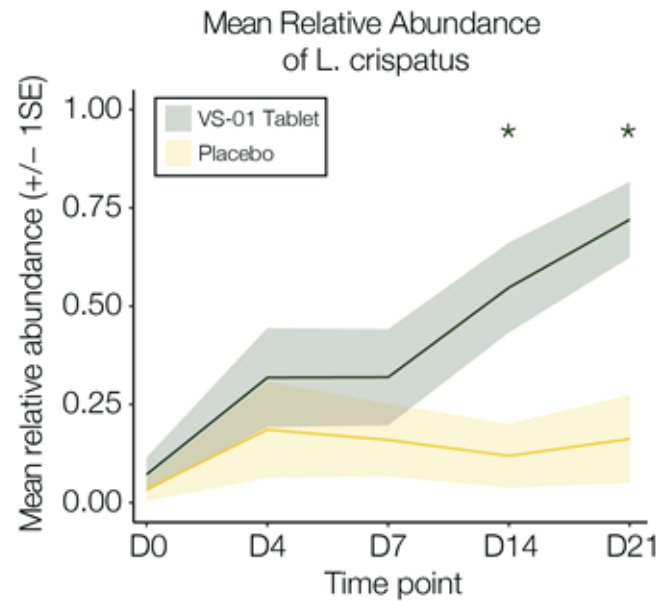
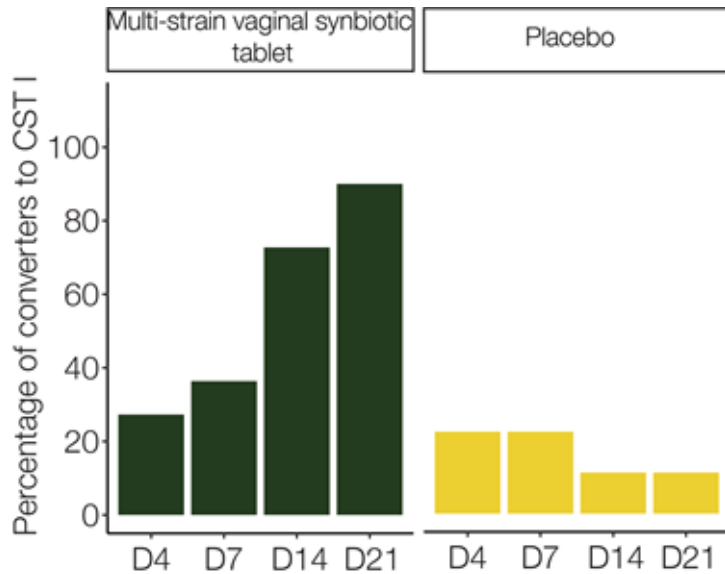
Participants : femmes adultes en bonne santé (18–55 ans)

Première administration : après le dernier jour des menstruations



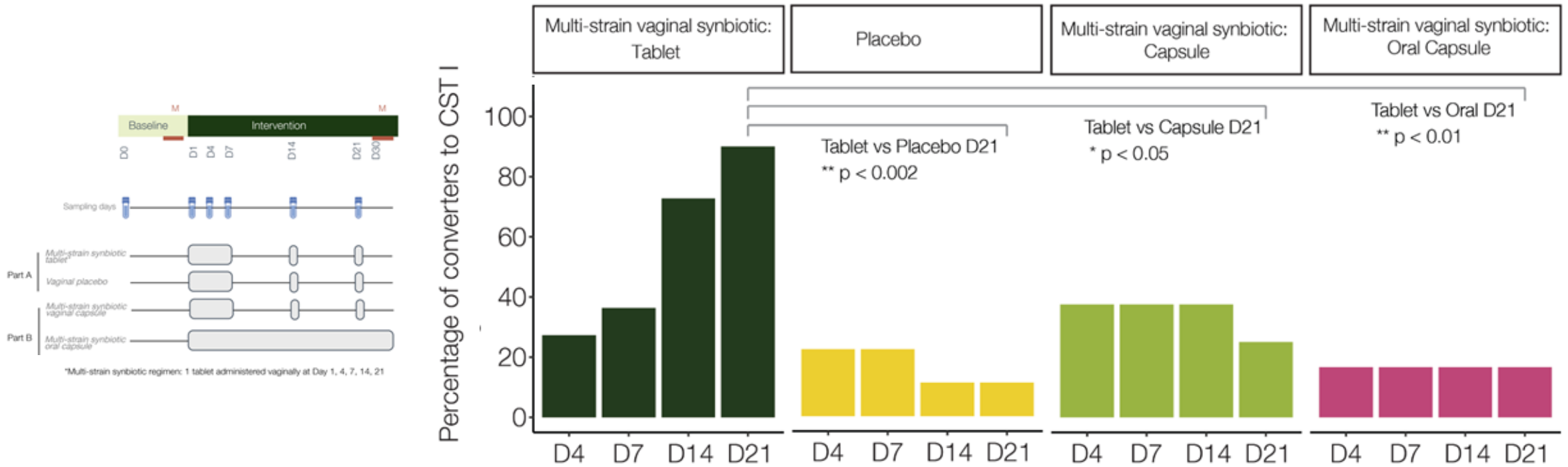
*Multi-strain synbiotic regimen: 1 tablet administered vaginally at Day 1, 4, 7, 14, 21

Synbiotique (VS-01) essai clinique de phase 1

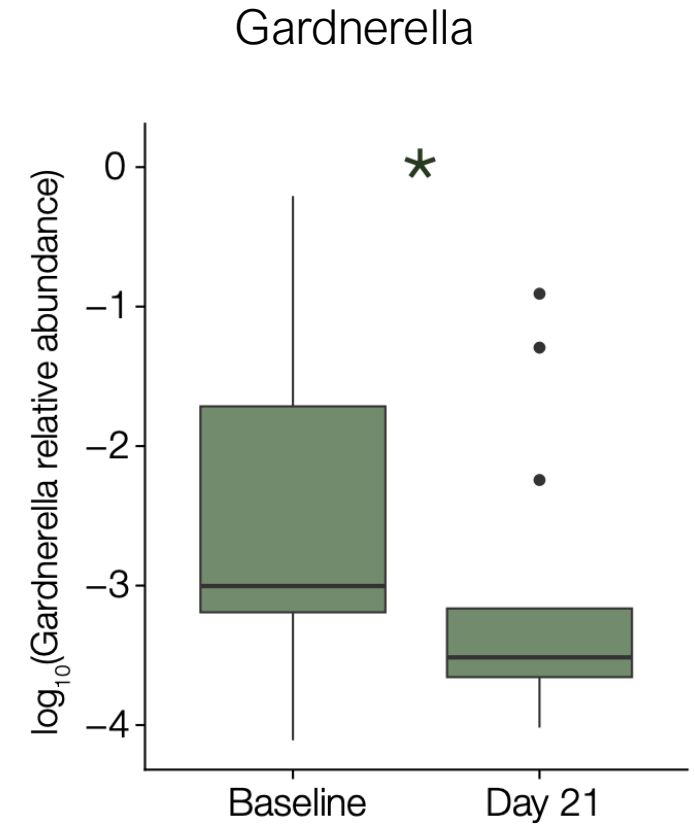
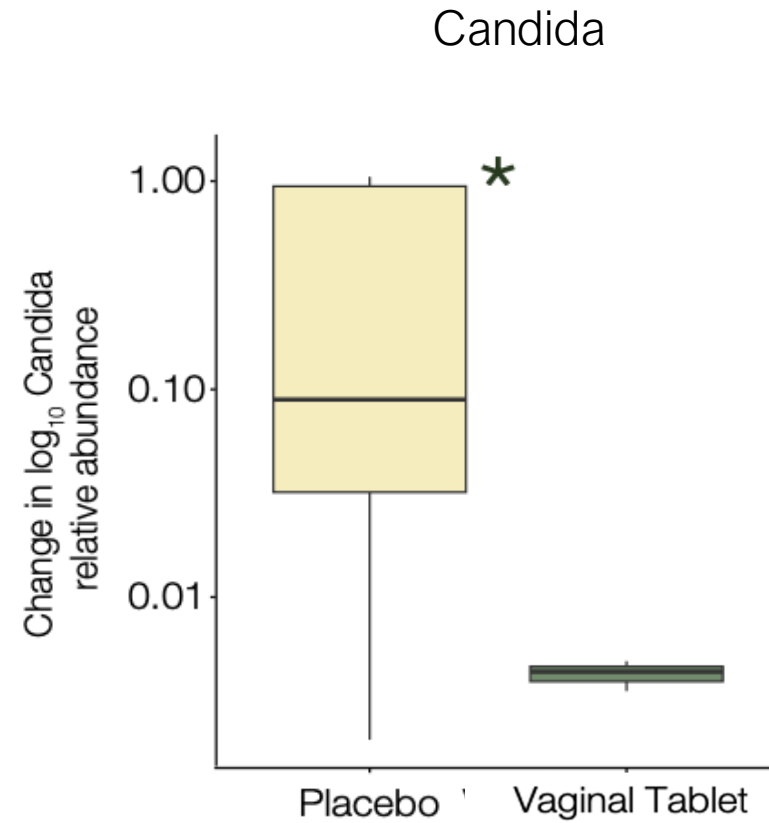
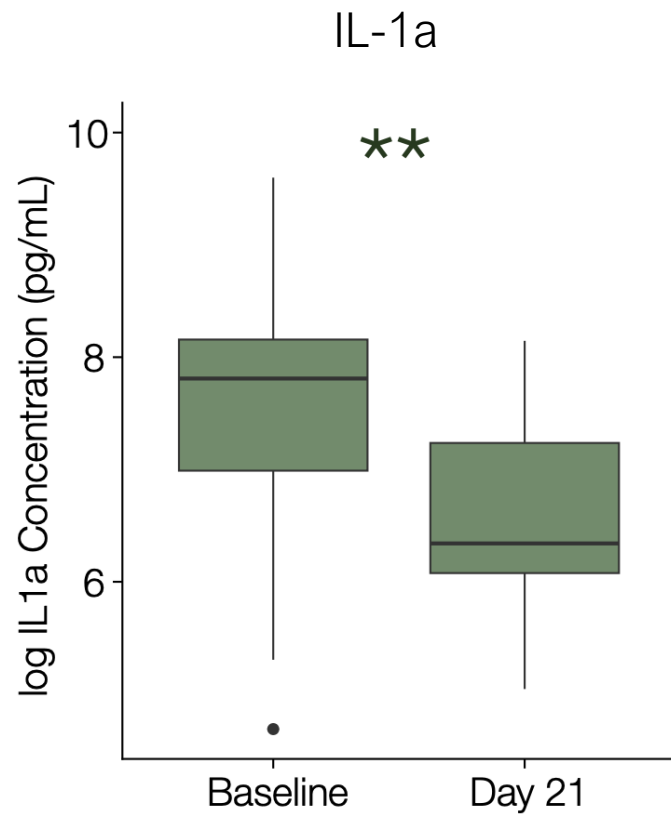


- Conversion vers le CST I chez 90 % des participantes, contre 11 % dans le bras placebo ($p < 0,002$)
- L'abondance relative moyenne de *L. crispatus* augmente par rapport au placebo et à un microbiome de base non CST I ($p = 0,024$, J21)
- La conversion vers le CST I s'est produite indépendamment de la composition initiale du microbiome.

Synbiotique (VS-01) essai clinique de phase 1



Synbiotique (VS-01) essai clinique de phase 1



Synbiotique (VS-01) essai clinique de phase 1

	VS-01™	Placebo
Événements Indésirables Sérieux (EIS)	0	0

Tous les événements indésirables (EI) observés avec VS-01 étaient d'intensité légère à modérée et étaient similaires entre tous les bras de l'étude, y compris le placebo.

Méthode : Évaluation standard de la sécurité et des événements indésirables

Transplantation de Microbiote Vaginal (TVM)



3 doneuses



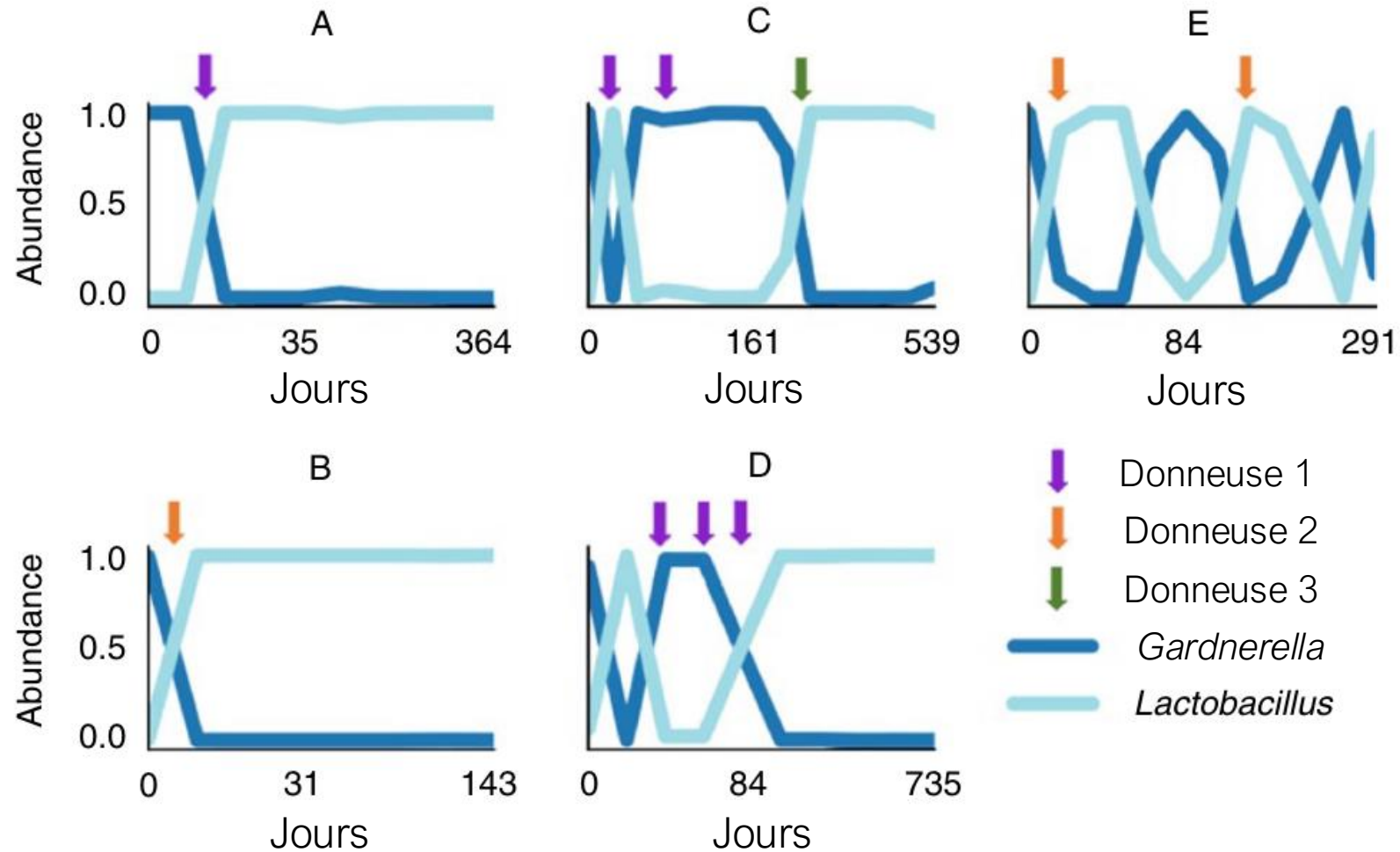
5 patientes

Une spatule en plastique a été utilisée pour collecter les fluides vaginaux de donneuses, et cela a été transféré aux patientes dans les 60 minutes.

Les donneuses ont été testés négatifs pour GC/CT/TV/MG/VPH/Streptocoque/VIH/CMV/syphilis/HSV/Hépatite B et C.

Les patientes ont reçu des antibiotiques avant la transplantation

Transplantation de Microbiote Vaginal (TVM)



Transplantation de Microbiote Vaginal – où en sommes nous?

- Les transplantations du microbiote vaginal présentent des difficultés de mise à l'échelle, des risques potentiels pour la sécurité et des défis techniques importants.
- Exploiter les souches et les consortiums de souches issues de transplantation du microbiote vaginal réussie
 - Formuler les souches et les tester *in vitro*
 - Développer de nouveaux produits biothérapeutiques vivants et les évaluer dans des essais cliniques.



Investissement dans des produits thérapeutiques vivants et essais clinique

- **Le développement de nouveaux produits biothérapeutiques vivants est coûteux et nécessite des investissements conséquents**
 - La fabrication est complexe, en particulier pour les produits biothérapeutiques vivants multi-souches
 - Le cadre réglementaire pour la fabrication évolue constamment et est devenu très complexe et coûteux à mettre en œuvre. Ces éléments constituent des obstacles majeurs au développement des produits biothérapeutiques vivants (LBP)
 - Les essais cliniques, lorsqu'ils sont conduits rigoureusement et conformément aux exigences réglementaires, sont onéreux et longs à mettre en œuvre.

Conclusions

- Les réglementations ont rendu le processus de développement des produits biothérapeutiques vivants (LBP) très coûteux et long
- Nous ne disposons pas encore d'un produit biothérapeutique vivant (LBP) présentant une efficacité élevée et prêt à passer en essai clinique de phase 3, condition nécessaire pour accéder au statut de médicament
- Malgré des avancées prometteuses, il faudra encore beaucoup de temps avant qu'un produit biothérapeutique vivant (LBP) ne soit approuvé en Europe et aux États-Unis
- Des investissements majeurs pourraient accélérer les délais. De nombreuses initiatives et un regain d'intérêt pour les LBP vaginaux émergent dans le secteur des biotechnologies comme auprès du public, ce qui nourrit un réel espoir.