

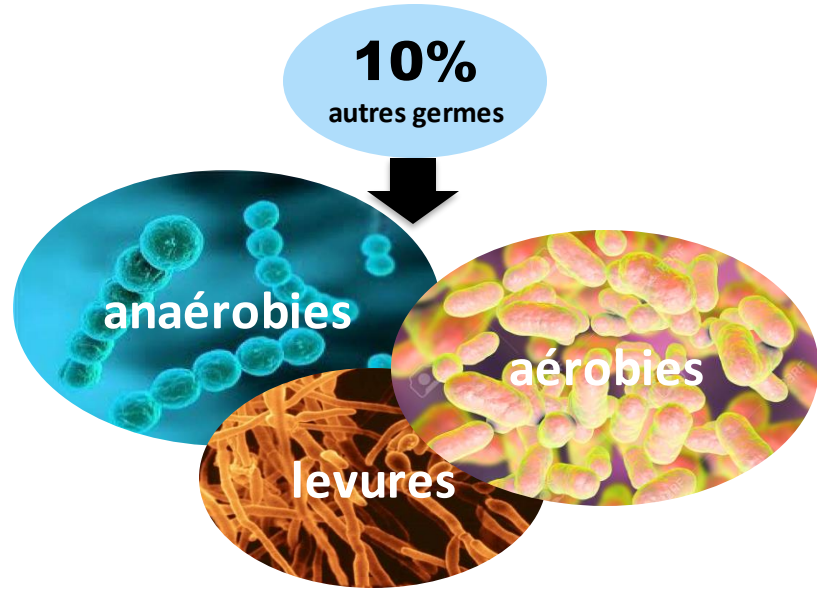
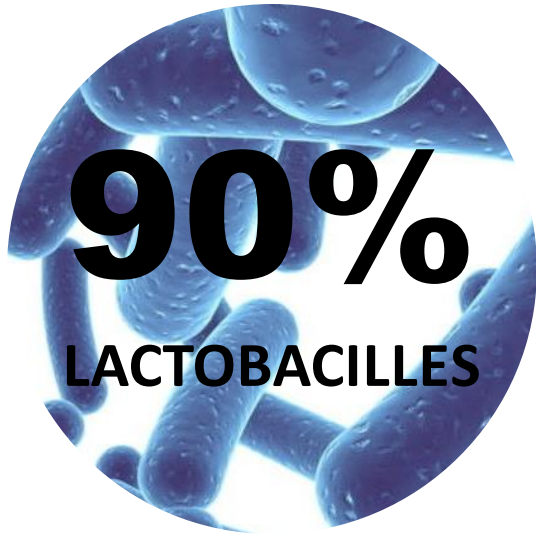


PROBIOTIQUE SOUS FORMES VAGINALE

LE MICROBIOTE VAGINAL

CHEZ LA FEMME ADULTE NON MÉNOPAUSÉE

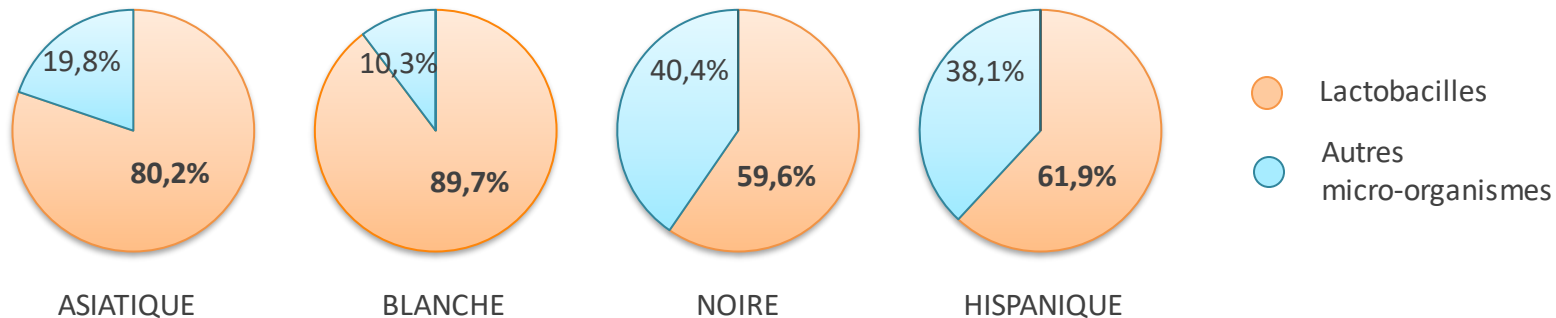
10^9 germes par ml de sécrétions vaginales



LES LACTOBACILLES

COMPOSANTS MAJORITAIRE DE LA FLORE VAGINALE

LA FLORE VAGINALE SELON L'ETHNIE

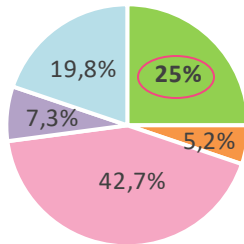


Quelque soit l'ethnie, **plus de 60%** des femmes ont une flore vaginale lactobacillaire majoritaire responsable du **maintient du pH vaginal** et douée d'une **activité antimicrobienne**.

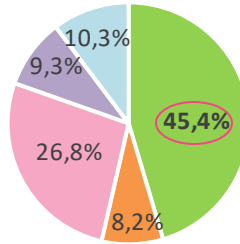
LES LACTOBACILLES

UNE FLORE VAGINALE DOMINÉE PAR *LACTOBACILLUS CRISPATUS*

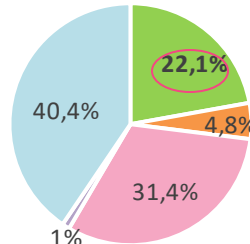
LA RÉPARTITION DES ESPÈCES DE LACTOBACILLES SELON L'ETHNIE¹



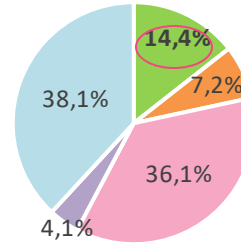
ASIATIQUE



BLANCHE



NOIRE



HISPANIQUE

- Flore dominée par *L. crispatus*
- Flore dominée par *L. gasseri*
- Flore dominée par *L. iners*
- Flore hétérogène sans prédominance d'une espèce de lactobacilles
- Flore dominée par *L. jensenii*

1 femme sur 4 possède une flore dominée par *Lactobacillus crispatus*

& étude canadienne 2015 : 1 femme sur 2 possède une flore dominée par *Lactobacillus crispatus*².

LES LACTOBACILLES

LACTOBACILLUS CRISPATUS MARQUEUR DE LA SANTÉ VAGINALE

COMPOSITION DES FLORES LACTOBACILLAIRES EN FONCTION DE L'ÉTAT DE SANTÉ VAGINALE
Étude Shipitsyna *et al.* 2013 réalisée sur 163 femmes

Flore normale: n=79

43,2% *Lactobacillus crispatus*
38,1% *Lactobacillus iners*
5,4% Autres *lactobacillus*
7,2% *Gardnerella vaginalis*

Dans la **flore saine**, on retrouve des **lactobacilles** mais également des **bifidobactéries** et des **bactéries anaérobies** associées à la vaginose bactérienne.

Flore intermédiaire: n=11

43,9% *Lactobacillus iners*
1,2% *Lactobacillus crispatus*
6,1% Autres *lactobacillus*
30,5% *Gardnerella vaginalis*

Dans la **flore altérée**, la flore **lactobacilles** n'a pas disparu mais s'est **modifiée**.

Vaginose bactérienne: n=73

6,6% *Lactobacillus iners*
0,3% *Lactobacillus crispatus*
0,2% Autres *lactobacillus*
29,1% *Gardnerella vaginalis*

Dans une **flore de vaginose bactérienne**, la flore **lactobacilles** a **disparu** et les bactéries associées à la vaginose bactérienne ont nettement augmenté.

LES LACTOBACILLES

LACTOBACILLUS CRISPATUS MARQUEUR DE LA SANTÉ VAGINALE

Espèces	Saine ¹	Déséquilibrée ¹	Vaginose bactérienne ¹	H ₂ O ₂ production ³
<i>Lactobacillus crispatus</i>	48,3 %	7,4 %	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

Lactobacillus crispatus est le seul lactobacille à être corrélé à une absence de vaginose bactérienne.

LES LACTOBACILLES

CE QU'IL FAUT RETENIR



- **Plus de 60% des femmes**, quelque soit l'ethnie, ont une **flore vaginale majoritairement lactobacillaire**.
- Capables de maintenir le pH & antimicrobiens, les lactobacilles ont un **rôle de protection** des flores commensales contre la prolifération des micro-organismes potentiellement pathogènes.
- Ils sont fréquemment **utilisés en cas de dysbioses** (candidose vulvo-vaginale, vaginite bactérienne, vaginose bactérienne, infection urinaire).
- **1 femme sur 2** a une flore vaginale dominée par ***Lactobacillus crispatus***.
- La présence élevée de ***Lactobacillus crispatus*** est un **marqueur de santé vaginale**.

SÉLECTION DU PROBIOTIQUE

HISTOIRE

1996 : 39 souches de
Lactobacilles identifiées

2008 : sélection de 7 (nouveaux tests)
puis 3 (selon 4 critères dont l'appartenance
à *L. crispatus*) puis 1 souche = **BLL 2005**

2000

sélection de 13 souches
grâce à 7 tests
(production de H₂O₂, adhésion
aux cellules épithéliales...)

2007

2014 : Obtention
du brevet de la souche
Lactobacillus crispatus
IP174178



RAPPEL : genre, espèce, souche

Lactobacillus



GENRE

crispatus



ESPÈCE

IP174178



SOUCHE

Chaque souche probiotique est unique et non substituable

(génom, composition de la paroi, enzymes, propriétés technologiques, résistance au tube digestif, capacité d'adhérence aux cellules épithéliales, capacité à produire des substances antimicrobiennes, ...).

LACTOBACILLUS CRISPATUS®

UNE ESPÈCE UNIQUE MARQUEUR DE LA SANTÉ VAGINALE



*Souche vivante et stabilisée,
répertoriée à l'institut Pasteur*

Lactobacillus crispatus est l'espèce lactobacillaire la plus présente au niveau vaginal mais aussi la plus fragilisée en cas de déséquilibre.

Elle a la propriété de **sécréter du peroxyde d'hydrogène** et de **l'acide lactique** qui, en cas d'infection, **acidifient** le milieu et contribuent ainsi à **restaurer un pH vaginal physiologique** et un **écosystème vaginal sain**.

PHYSIOFLOR® permet une **recolonisation de la flore** par cette espèce majeure, tout en créant un **biofilm protecteur** contre les agents infectieux.

LACTOBACILLUS CRISPATUS ®

MODE D'ACTION



Inhibition de
la CROISSANCE

Inhibition de
l'ADHÉSION

- Production d'**acide lactique**
→ acidification du pH vaginal
- Production d'**H₂O₂**
→ inhibition croissance germes pathogènes
- Production de **bactériocines**
→ enzyme à effet bactéricide ou bactériostatique
- **Adhésion épithélium** (biofilm) / mucus (fibronectine)
→ Inhibition de la fixation de germes pathogènes

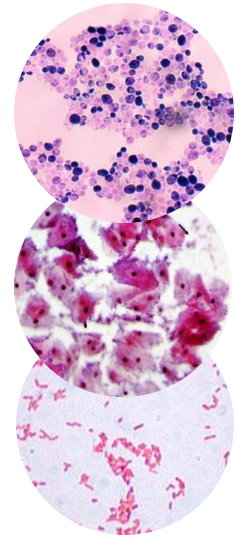
LACTOBACILLUS CRISPATUS ®

MODE D'ACTION

Activité antimicrobienne de la souche
Lactobacillus crispatus IP174178³



- Activité antifongique : inhibition de la prolifération de ***Candida albicans*** *in vivo*
- Inhibition de l'adhésion et de la croissance de ***Gardnerella vaginalis*** *in vivo*
- Inhibition de la prolifération d'***Escherichia coli*** *in vitro*



EN SAVOIR

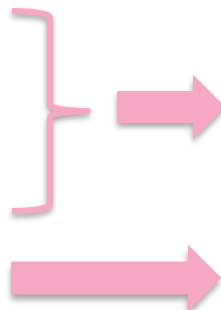
PLUS



PROBIOTIQUE, MICROBIOTIQUE & FERMENT LACTIQUE *3 termes*

selon le statut du produit

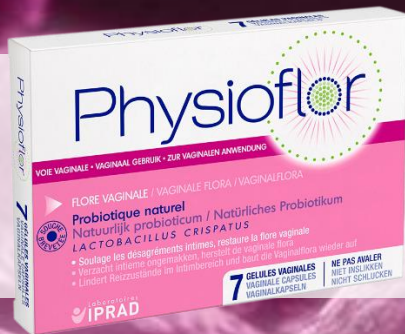
- Médicament (voie orale ou vaginale)
- Dispositif médical (voie vaginale)
- Cosmétique
- Complément alimentaire



PROBIOTIQUE

**MICROBIOTIQUE
FERMENT LACTIQUE**





PROBIOTIQUE VAGINAL CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR

PHYSIOFLOR® VAGINAL

DISPOSITIF MÉDICAL



Dispositif médical de **classe IIA***

* Selon la directive 93/42/CEE

Un dispositif médical est un instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure.

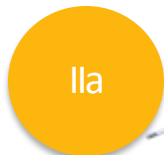
Les dispositifs médicaux sont répertoriés en **quatre classes** selon leur niveau de dangerosité.



Lunettes correctrices



Compresse



Thermomètre



Lentilles de contact



Physioflor®



Préservatif masculin



Prothèse de hanche



Cathéter

* Selon la directive 93/42/CEE



Marquage CE

Le marquage CE est sous la responsabilité du fabricant.

Le marquage atteste que le dispositif médical est conforme à la directive régissant les dispositifs médicaux.

Il confère au produit le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne.

PHYSIOFLOR® VAGINAL

INDICATIONS

Pour restaurer et stabiliser la flore vaginale

Inconfort vaginal et désagréments intimes :

- Odeurs désagréables
- Démangeaisons
- Pertes inhabituelles

Récidives d'infections



*Peut être utilisé
pendant l'allaitement*

PHYSIOFLOR® VAGINAL

PROPRIÉTÉS

PHYSIOFLOR® permet une **recolonisation de la flore** par libération de *Lactobacillus crispatus*®, tout en créant un **biofilm protecteur** contre les agents infectieux.

Soulage rapidement les symptômes de l'**inconfort vaginal** : odeurs désagréables • démangeaisons • pertes inhabituelles
Rééquilibre le pH physiologique **vaginal**, en complément d'un traitement ou en prévention des déséquilibres de la flore vaginale
Renforce les **mécanismes de défense physiologiques** contre les infections



PHYSIOFLOR® VAGINAL

2 PRÉSENTATIONS

GÉLULE VAGINALE



**1 gélule/jour
pendant 7 jours**



**1 comprimé
à renouveler 4 jours après**

CONSEILS D'UTILISATION

*Humidifier & insérer au fond du vagin le soir au coucher
Ne pas avaler - Ne pas utiliser pendant les règles*

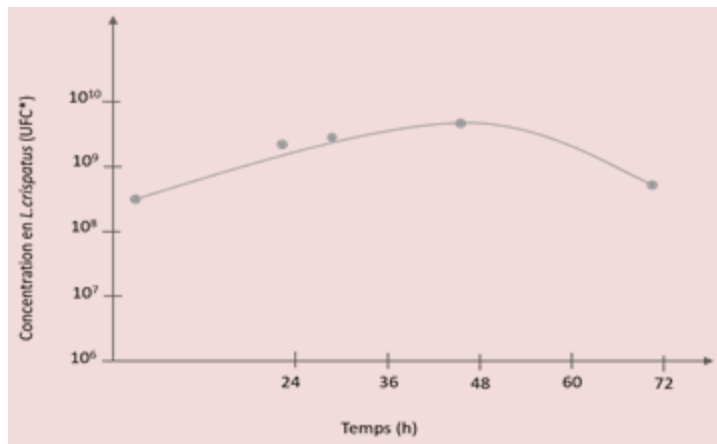
COMPRIMÉ VAGINAL À LIBÉRATION PROLONGÉE (LP)

Boîte de 2 ou 8
comprimés LP



EN SAVOIR

PLUS



Cinétique de libération de Physioflor® gélule vaginale
Libération prolongée pendant 4 jours & Cmax à 48h

La forme LP (Libération Prolongée)

Objectif

Retarder la libération du principe actif (PA) *in vivo*

Intérêt :

- Contrôler la libération du principe PA
- Diminuer la fréquence des prises
- Améliorer l'observance

Principe

Durée de libération étalée dans le temps

PHYSIOFLOR® VAGINAL

COMPOSITION

GÉLULE VAGINALE



Lactobacillus crispatus
IP174178

10⁸ UFC*/gélule

10⁹ UFC*/comprimé

* UFC = CFU = Unité formant colonie

AUTRES COMPOSANTS

STÉARATE DE MAGNÉSIUM, POUDRE DE LAIT, FRUCTO OLIGOSACCHARIDE, GLUTAMATE DE SODIUM, ACIDE ASCORBIQUE, THIOSULFATE DE SODIUM, GLUCOSE, LEVURE DE BIÈRE, POLYSORBATE 80, GÉLULE EN HYDROXYMETHYL PROPYLCELLULOSE D'ORIGINE VÉGÉTALE.

COMPRIMÉ VAGINAL À LIBÉRATION PROLONGÉE (LP)



POUDRE DE LAIT, FRUCTO OLIGOSACCHARIDE, GLUTAMATE DE SODIUM, ACIDE ASCORBIQUE, THIOSULFATE DE SODIUM, GLUCOSE, LEVURE DE BIÈRE, POLYSORBATE 80, HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC), STÉARATE DE MAGNÉSIUM, DIOXYDE DE SILICIUM.



AUTRES COMPOSANTS



Les composants du **milieu de culture** de la souche
(glucose, poudre de lait,...)



Les **agents de protection** pour la lyophilisation
(thiosulfate de sodium,...)



Les agents de **conditionnement** de **PHYSIOFLOR®**
en gélule ou comprimé (gélatine et agent de glisse
pour la gélule, anti-agglomérant pour le comprimé)

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴



Étude IPRAD d'efficacité et de tolérance
de **PHYSIOFLOR®**

EVAFLORE

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Évaluer la supériorité sur l'**efficacité** et la **tolérance** de **PHYSIOFLOR®** (*L. crispatus* IP174178) dans la **prévention des récides de vaginoses bactériennes (VB)** chez des patientes présentant une VB confirmée bactériologiquement.

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE³

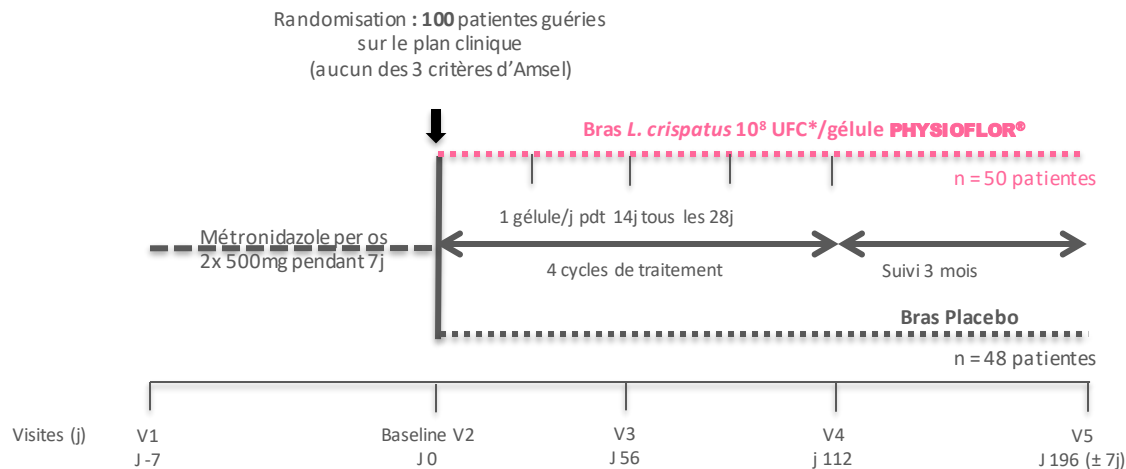
MÉTHODOLOGIE

- Étude nationale de **supériorité**
- Multicentrique (29 centres)
- De phase III
- Randomisée
- En double-aveugle
- *Versus* placebo
- Incluant 100 femmes ayant eu **au moins 2 épisodes de vaginose bactérienne** au cours des 12 derniers mois, guéries cliniquement après traitement par Métronidazole

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

SCHEMA DE L'ÉTUDE



* UFC = CFU = Unité formant colonie

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

DÉFINITION DES POPULATIONS



2 patientes exclues
pour absence de prise
de traitement

13 patientes exclues de la PP :

- 9 pour absence de suivi
- 1 pour non respect de la durée de l'intervalle V2-V3
- 1 pour non respect d'un critère d'inclusion (pas d'antécédent de vaginose bactérienne documentée)
- 2 pour non respect d'un critère d'inclusion (pas d'antécédent de vaginose bactérienne documentée) et absence de visite de suivi

*Full Analysis Set = ITT intention de traiter

**Per Protocol

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

CRITÈRES D'EFFICACITÉ

Critère primaire (= principal)

- Taux de patientes présentant **au moins 1 récurrence clinique** (critères d'Amsel) **prouvée bactériologiquement** (Nugent) à la fin des 4 cycles de traitement (V4)

Critères secondaires

- **Délai moyen** avant la 1^{ère} récurrence (clinique et bactériologiquement prouvée)
- **Nombre de récurrences** (clinique et bactériologiquement prouvée) par patiente
- **Observance**
- **Tolérance**



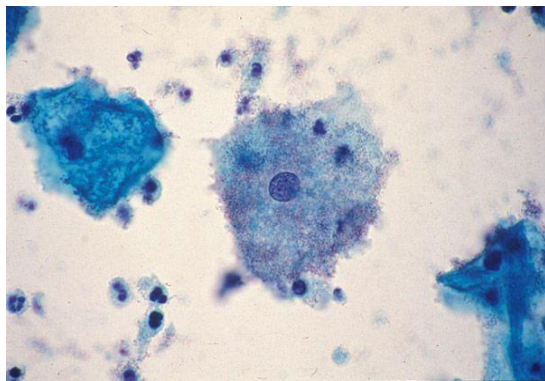
PHYSIOFLOR® VAGINAL

Méthodes diagnostiques de la vaginose bactérienne

SCORE D'AMSEL : diagnostic clinique

Présence d'au moins **3 critères** parmi :

- Leucorrhées fluides
- Malodeur et/ou test à la potasse + (odeur de poisson pourri)
- pH > 4,5
- Clue-cells à l'examen direct



Clue-cells vues au microscope



PHYSIOFLOR® VAGINAL

Méthodes diagnostiques de la vaginose bactérienne

SCORE DE NUGENT : diagnostic bactériologique

Évaluation semi-quantitative
de 3 bactéries en se fondant
sur l'examen au microscope
des sécrétions vaginales après
coloration de Gram

=> 3 groupes de flore vaginale :

- **Groupe 1 (score compris entre 0 et 3) : flore normale**
- **Groupe 2 (score compris entre 4 et 6) : flore intermédiaire**
- **Groupe 3 (score compris entre 7 et 10) : flore évocatrice d'une vaginose bactérienne**

	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Mobiluncus spp</i>
Sous-score	Nombre de gros bacilles à Gram positif par champ	Nombre de petits bacilles à Gram négatif ou Gram variable par champ	Nombre de bacilles à Gram négatif incurvé par champ
0	> 30	0	0
1	5-30	< 1	1-5
2	1-4	1-4	> 5
3	< 1	5-30	
4	0	> 30	

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION		Placebo N=48	PHYSIOFLOR® N=50
Âge moyen		35,2	36,2
IMC	<18,5	10,4	10
	18,5- 25	64,6	66
	>25	25	24
Statut tabagique %	Fumeuses actuelles	52,1	36
	Ex fumeuses	12,5	14
	Jamais fumé	35,4	50
Enfants %		63,8	75
DIU*%		45,5	55,1
Douches vaginales >2/mois %		12,5	4

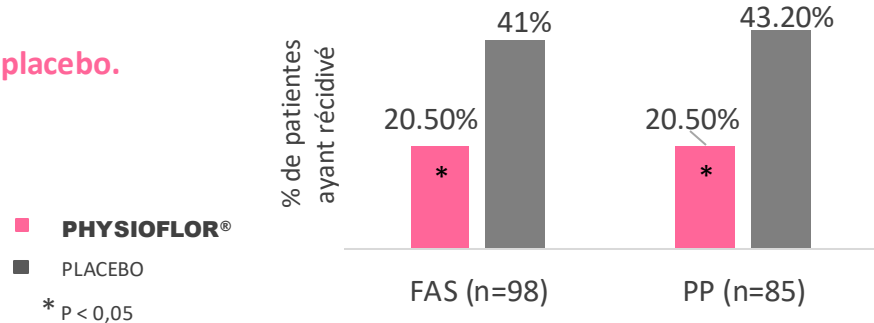
PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

RÉSULTATS

Critère primaire d'efficacité : % patientes présentant **au moins 1 récurrence clinique** (critères d'Amsel) **prouvée bactériologiquement** (Nugent) à la fin des 4 cycles de traitement (V4)

- **2 fois moins de patientes ayant eu 1 récurrence ou plus dans le groupe **PHYSIOFLOR®** vs placebo.**
- **79,5%** de patientes **sans récurrence à 4 mois** dans le groupe **PHYSIOFLOR®** vs 59% dans le groupe placebo.



PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

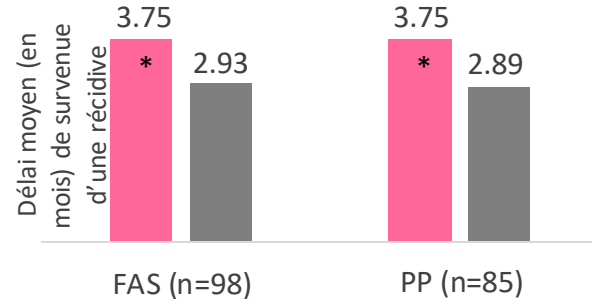
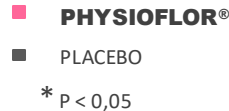
RÉSULTATS

Critères secondaires d'efficacité :

Délai moyen avant la première récurrence

(clinique prouvée bactériologiquement) à la fin des 4 cycles de traitement (V4)

- 1^{ère} récurrence retardée de +28%
= environ 1 mois



PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

RÉSULTATS

Critères secondaires d'efficacité :

Nombre de récurrences (clinique prouvée bactériologiquement) par patiente :

- **Nombre moyen de récurrence par patiente** était de **0,3** dans le groupe **PHYSIOFLOR®** vs **0,7** dans le groupe placebo.

Observance :

- **Pas de différence significative** entre les 2 groupes :
 - Durée totale moyenne de la prise de traitement (53,9 jours \pm 11,7 vs 56 jours théoriques)
 - Nombre total moyen de jour d'interruption de traitement (5,7 jours \pm 7,2)

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

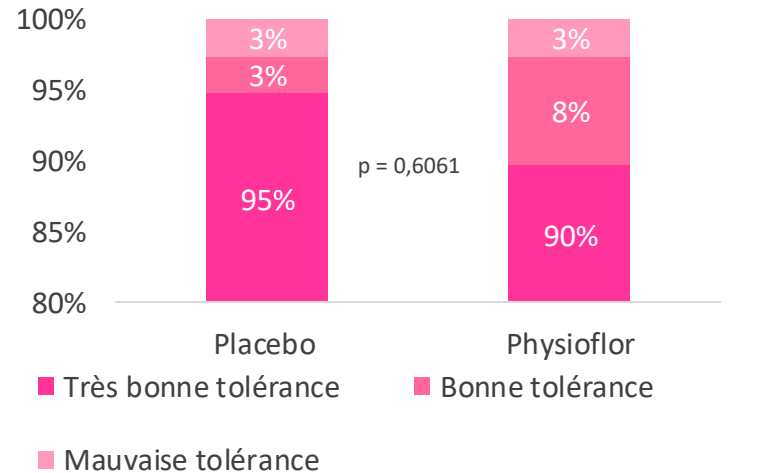
RÉSULTATS

Critères secondaires d'efficacité :

Tolérance :

- Évènements indésirables graves :
0% dans le groupe PHYSIOFLOR®
vs 4,2% dans le groupe placebo
- Patientes ayant au moins un EI* lié au traitement :
2% dans le groupe PHYSIOFLOR®
(prise orale de la gélule)
vs 4,2 % dans le groupe placebo

→ **BONNE TOLÉRANCE**



*EI = Evènement indésirable

PHYSIOFLOR® VAGINAL

ÉTUDE CLINIQUE⁴

CONCLUSION

EVAFLORE est la 1^{ère} étude avec **PHYSIOFLOR®** dans la prévention des vaginoses bactériennes.



Résultats d'efficacité :

- Significativement **2 fois moins de patientes présentant une récurrence** ou plus après 4 cycles de traitement vs placebo.
- **79,5% de patientes sans récurrence à 4 mois** dans le groupe traité vs 59% dans le groupe placebo.
- Le **délai de la 1^{ère} récurrence** est significativement **retardé de +28%, soit d'environ 1 mois**.
- **Bonne tolérance.**

EN SAVOIR
PLUS



Sécurité

1. Contre-indications

Ne pas utiliser **PHYSIOFLOR®** en cas d'**allergie** à l'un des composants. En particulier, risque d'effet indésirable à cause de la **poudre de lait** (excipient à effet notoire).

2. Effets indésirables

Aucun effet indésirable connu. Dans de rares cas, l'utilisation de **PHYSIOFLOR®** peut provoquer une **réaction allergique**. En cas de signe de réaction allergique, arrêter immédiatement l'utilisation du produit et informer son médecin ou pharmacien.

3. Interactions

- L'effet des lactobacilles peut être réduit en cas d'utilisation simultanée d'un **antibiotique**.
- L'utilisation de **spermicide** ou autres moyens contraceptifs peut diminuer la capacité de colonisation des lactobacilles.

EN SAVOIR
PLUS



4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Si **aggravation** des symptômes, présence de **sang dans les pertes vaginales** ou **absence d'amélioration des symptômes** après 8 jours de traitement : consultez son médecin.
- Utilisation des lactobacilles sous surveillance médicale si maladie associée à une **atteinte du système immunitaire** car risque de bactériémie.
- Aucun effet nocif en cas d'ingestion d'une gélule.
- Déconseillé en association avec les préservatifs (pas de données cliniques)

5. Grossesse et allaitement

- Consulter son médecin en cas de grossesse ou si la grossesse est envisagée.
- **PHYSIOFLOR®** peut être utilisé pendant **l'allaitement**.

PHYSIOFLOR® VAGINAL

DIFFÉRENTS CONDITIONNEMENTS POUR SATISFAIRE TOUS LES BESOINS...

GÉLULE VAGINALE



*Boîte de 1 blister en aluminium
de 7 gélules vaginales*

COMPRIMÉ VAGINAL À LIBÉRATION PROLONGÉE (LP)



*Boîte de 1 blister en aluminium
de 2 comprimés vaginaux
Boîte de 1 blister en aluminium
de 8 comprimés vaginaux*

Bibliographie

1. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7.
2. Albert Ay *et al*; VOGUE Research Group. A Study of the Vaginal Microbiome in Healthy Canadian Women Utilizing cpn60-Based Molecular Profiling Reveals Distinct Gardnerella Subgroup Community State Types. PLoS One.
3. Brevet Français n°0 1256569, Souche de *Lactobacillus crispatus* IP174178
4. J.M. Bohbot *et al*. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction Volume 47, Issue 2, February 2018, Pages 81-86
5. M. Strus *et al*. Studies on the effects of probiotic Lactobacillus mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 136 (2012)210-215
6. N. A. El Aila *et al*. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. BMC Infectious Diseases 2009, 9:167
7. C. Laue *et al*. Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women- a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. Beneficial Microbes, 2018; 9(1) : 35-50



MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION !!!