

# Thérapies ciblant le microbiote en maladies infectieuses

Nicolas Benech MD PhD  
DES HGE – DESC MIT



Groupe d'étude du microbiote



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : IP pour EXELIOM Bioscience**
- **Interventions ponctuelles : Tillots pharma**
- **Intérêts indirects : Travel fees : Maat Pharma, Biocodex, Pfizer**

# Plan

- **Pourquoi cibler le microbiote en Infectiologie**
- **Outils disponibles : de la TMF aux Live biotherapeutic products**
- **Perspectives**

# Pourquoi cibler le microbiote en Infectiologie ?

Propriétés du microbiote altérées  
en contexte d'infection

Potentielles indications de traitement ciblant  
le microbiote en infectiologie



**Fonction Barrière**



**Immunomodulation**



**Réservoir de potentiels pathogènes**

**Traitement des infections réfractaires**  
*C. difficile/ Norovirus ?/ Autres ?*

**Prévention des infections**

**Décolonisation BMR/BHRe**

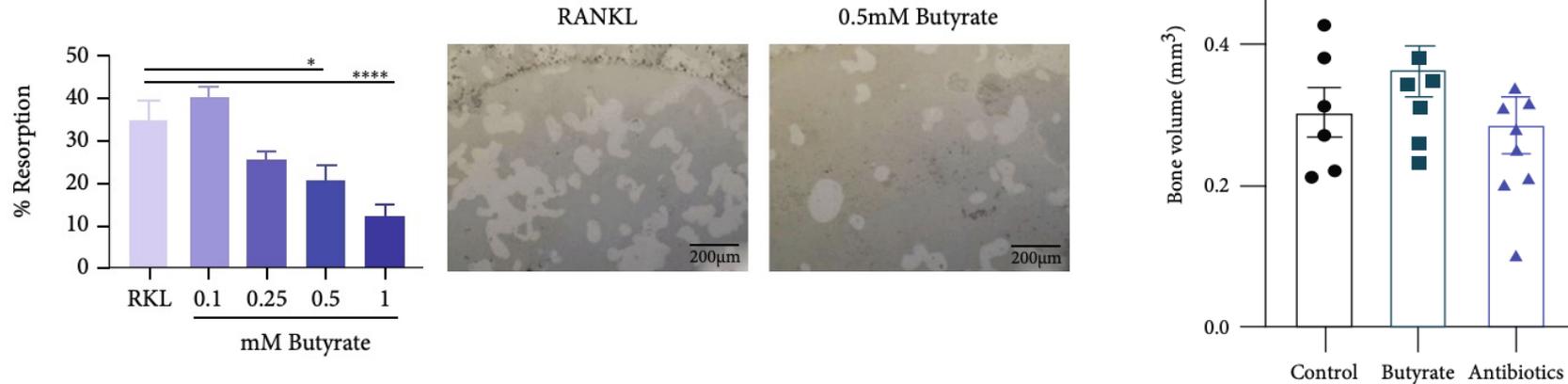


**Rétablir la symbiose hôte/ microbiote  
post-antibiothérapie**

# La dysbiose : un impact sur la cicatrisation tissulaire ?

## Research Article

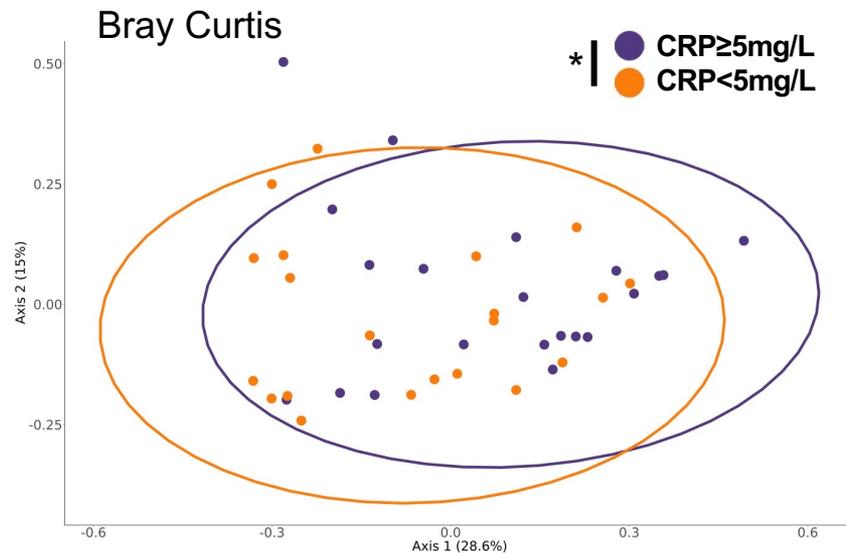
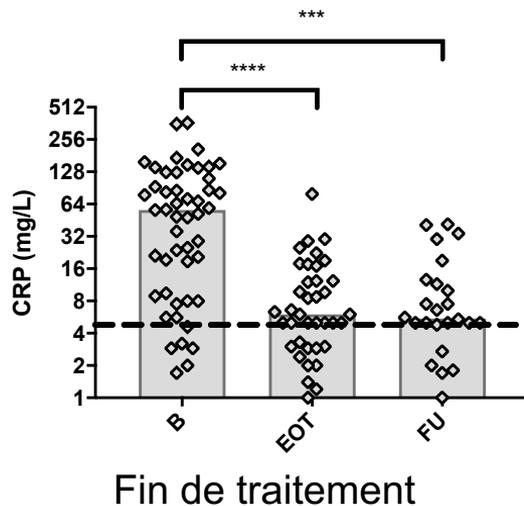
### Butyrate Inhibits Osteoclast Activity *In Vitro* and Regulates Systemic Inflammation and Bone Healing in a Murine Osteotomy Model Compared to Antibiotic-Treated Mice



# Effets délétères de la dysbiose induite aux ATB pour la guérison ?

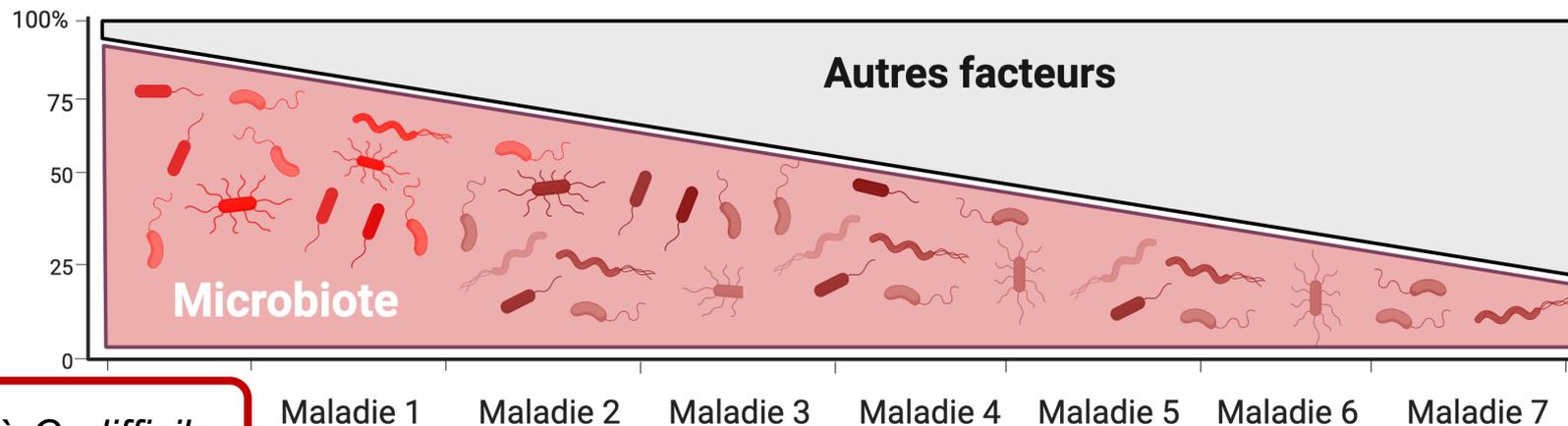


Pr. Tristan Ferry



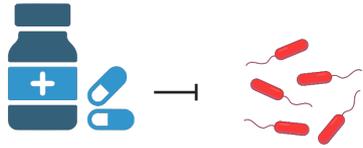
# Une part variable du microbiote dans la physiopathologie des maladies

Imputabilité dans la physiopathologie



Colite à *C. difficile*

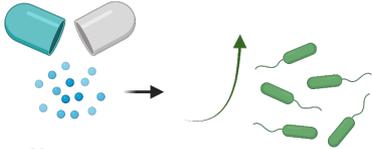
# Les outils de modulation du microbiote



Antibiotiques



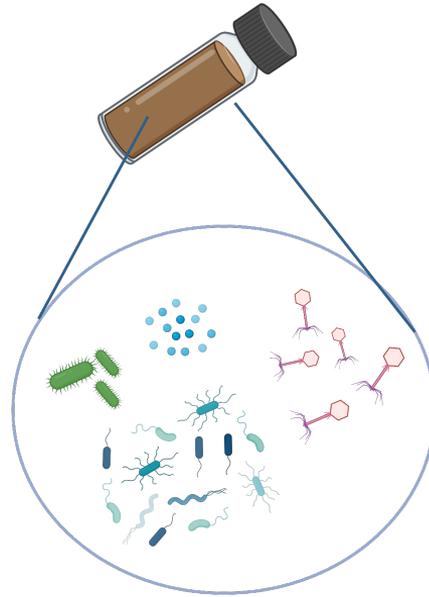
Probiotiques



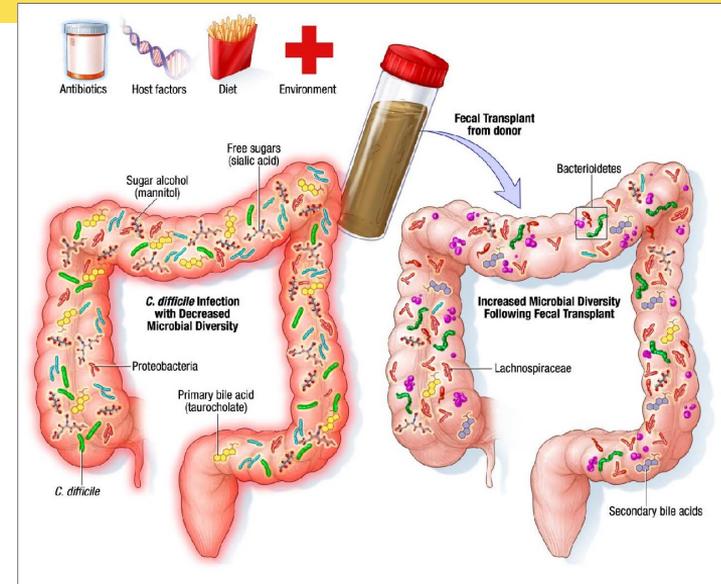
Prébiotiques



Phagothérapie ?  
24<sup>es</sup> JNI, GRENOBLE



Transplantation de microbiote fécal



Seul traitement permettant le transfert d'un écosystème complet

Colleen *et al*, Gastroenterology 2015

# La TMF – le traitement le plus efficace pour l'ICD récidivante

## TMF

Absence de récurrence à 8 Se  
:>90%

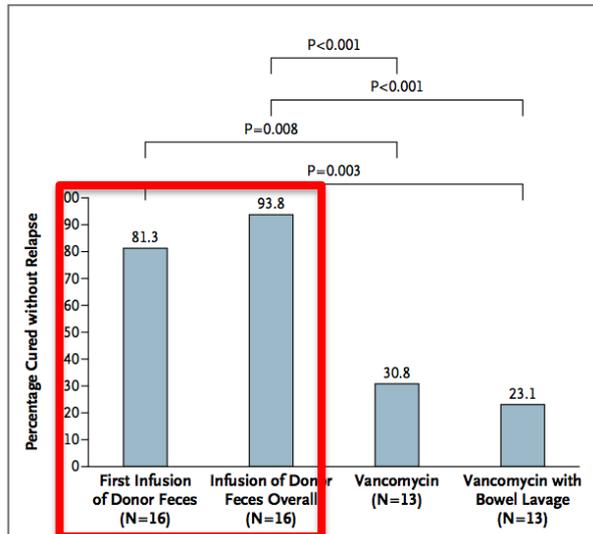
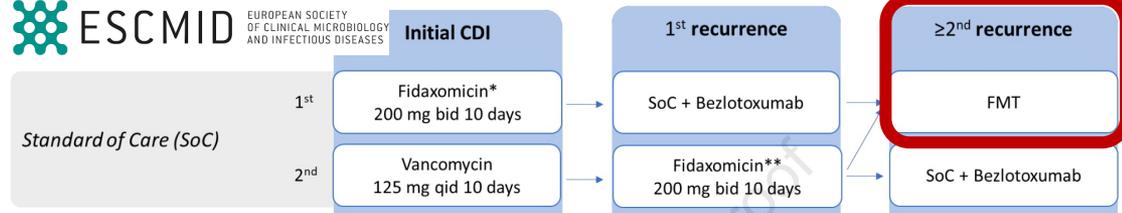


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Van Nood et al, NEJM, 2013

## Alternatives

Traitement	Absence de récurrence	Références
Fidaxomicine	67.1% à J40	Cornely et al, JAMA 2012
Bezlotoxumab	75% à S12	Wilcox et al, NEJM 2017
Vancomycine à dose décroissante	58.3% - 69% à S8	McFarland et al, AmJGastro 2002 Hota et al, CID 2017



# TMF : d'autres indications dans les infections réfractaires intestinales ?

Case Report



## Fecal microbiota transplantation for norovirus infection: a clinical and microbiological success

Brigida Barberio <sup>1,\*</sup>, Davide Massimi<sup>2,\*</sup>, Luciana Bonfante<sup>3</sup>, Sonia Facchin<sup>4</sup>, Lorenzo Calò<sup>5</sup>, Marco Trevenzoli<sup>6</sup>, Edoardo Vincenzo Savarino <sup>7</sup>, and Anna Maria Cattelan<sup>8</sup>

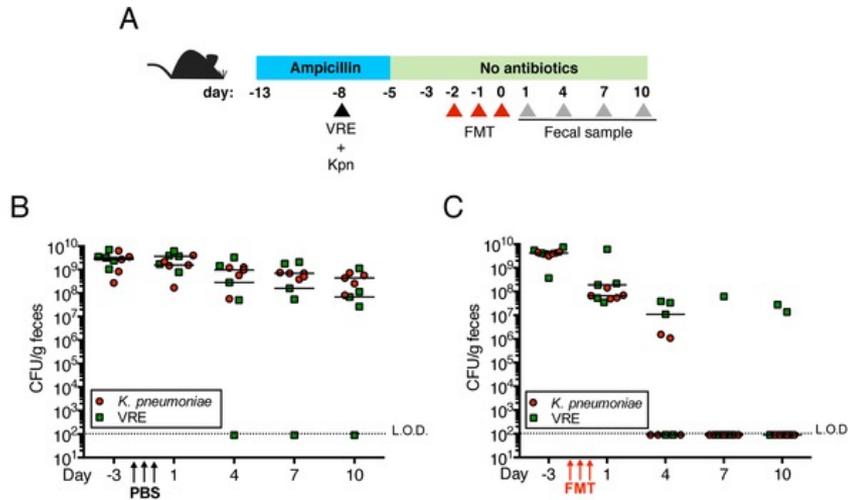


- Série de 4 cas consécutifs avec amélioration post-TMF
- Négativation de la PCR inconstante
- Impact du microbiote sur le contrôle de l'infection et son caractère symptomatique ?

Souages et al, submitted

# La TMF pour décolonisation de portage BMR/ BHRé ?

## ■ Des données précliniques



## ■ Des Cases Report (>10aine)

Letters to the Editor

Decolonization of multi-drug resistant bacteria by fecal microbiota transplantation in five pediatric patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: gut microbial and clinical outcomes

LETTER

Donor feces infusion for eradication of Extended Spectrum beta-Lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease

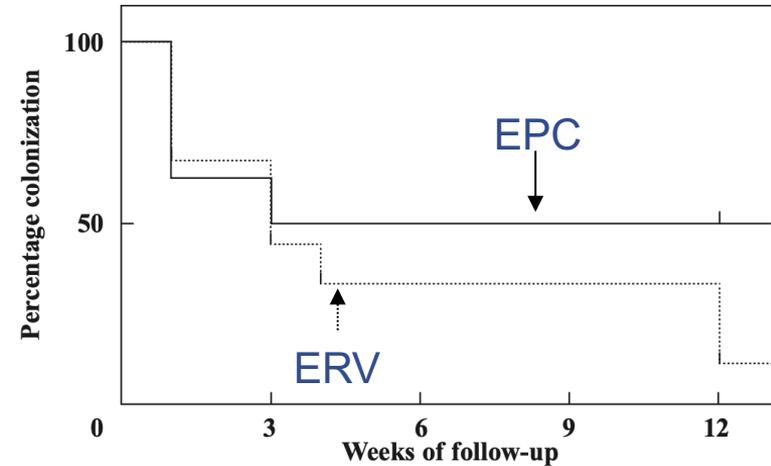
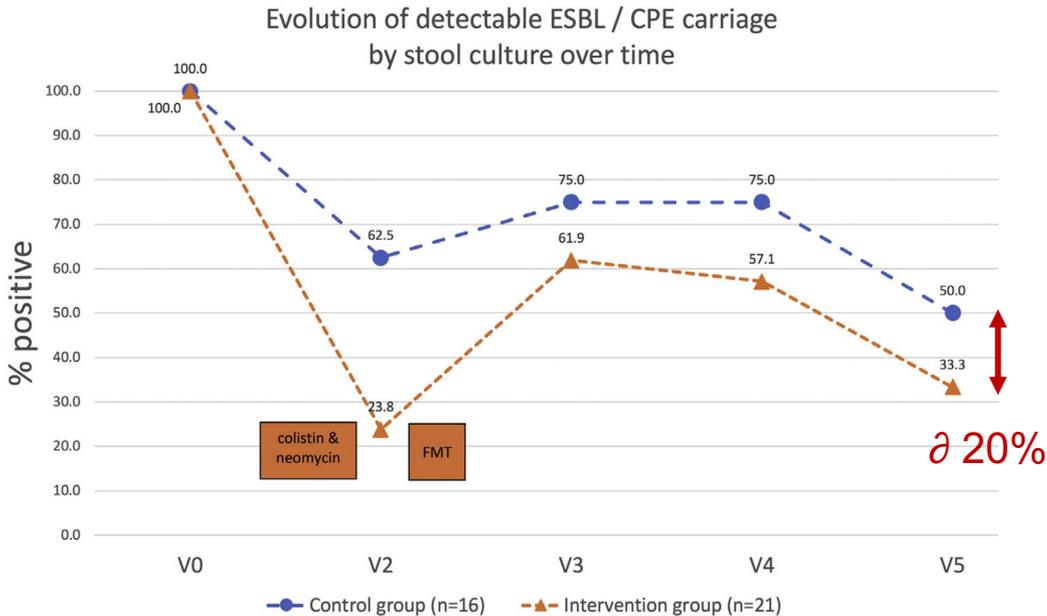
AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

CASE REPORT  
June 2015 Volume 53 Issue 6  
<https://doi.org/10.1128/jcm.00820-15>

Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization

# La TMF pour décolonisation de portage BMR/ BHRé ?

- Un efficacité à démontrer et probablement modérée



# La TMF pour décolonisation de portage BMR/ BHRe ?



NIH U.S. National Library of Medicine

*ClinicalTrials.gov*

26 Studies found for: **multi-drug resistant infection | fecal microbiota transplantation**

Also searched for **Communicable Disease, Resistance, and Transplant.** [See Search Details](#)

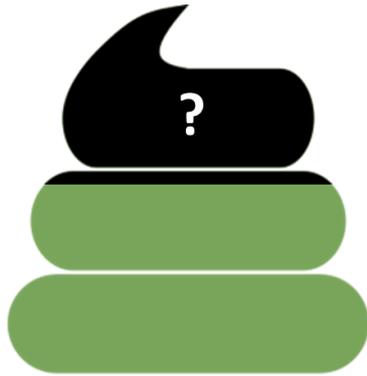
## Projet 'FeCeS'

Fecal transplantation to Eradicate Colonizing Emergent Superbugs  
PHRC National 2018, 850k€

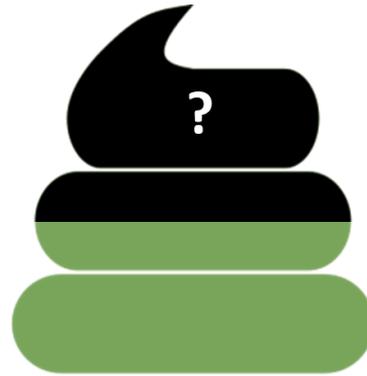
- Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo utilisant gélules de FMT
- **Objectif principal** : déterminer si la FMT est efficace pour décoloniser les patients porteurs d'enterobactéries BLSE ou CRE à J30 (+/-10j)

Victoire de Lastours

# Le transplant de TMF est impossible à caractériser complètement, même avec les meilleurs méthodes d'analyse



**20% des séquences**  
issues d'une analyse  
métagénomique shotgun  
**ne sont pas connues**



**30-50% des gènes**  
**identifiés** ont une  
fonction **inconnue**



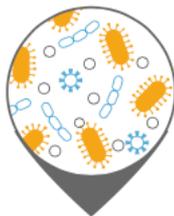
**80-90% des**  
**metabolites fécaux**  
isolés ne sont **pas**  
**connues**

# De la TMF aux probiotiques de nouvelle génération

FMT-based  
therapeutics



Defined bacterial  
consortia



Single bacterial  
strains



More complex

Less complex

Rebiotix  
Seres Therapeutics  
Finch Therapeutics  
MaaT Pharma

Vedanta Biosciences  
Siolta  
Assembly Biosciences

Evelo  
4D Pharma  
Caelus  
Synlogic

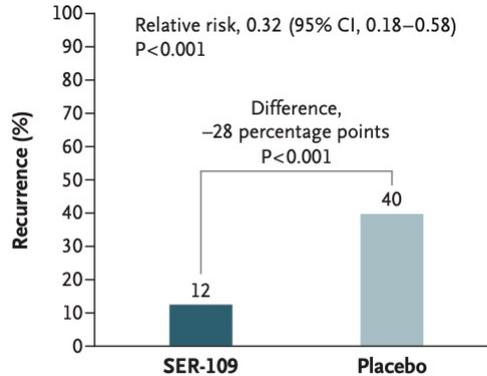
# TMF de production industrielle ↔ Consortia de bactérie contrôlés ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

## SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection



No. of Events	11	37
No. of Patients	89	93

Traitement TMF standard avec 50 – 70% v/v EtOH

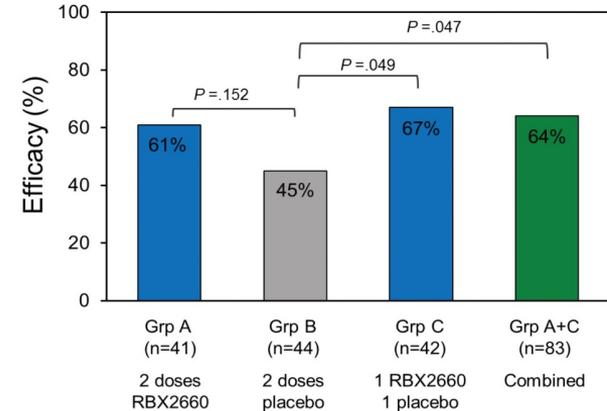
Clinical Infectious Diseases



MAJOR ARTICLE



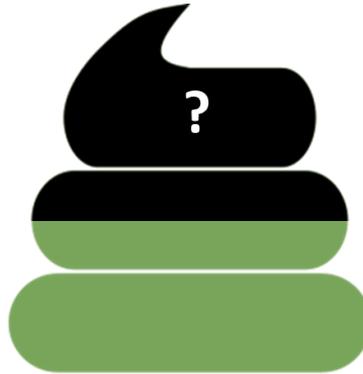
## Results From a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of a RBX2660—A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection



# Consortia de bactéries directement issus de selles de donneur – Mêmes enjeux que la TMF classique



Variabilité de composition au cours  
du temps (fonction des donneurs)



Composition  
partiellement  
caractérisable



Risques infectieux et non infectieux

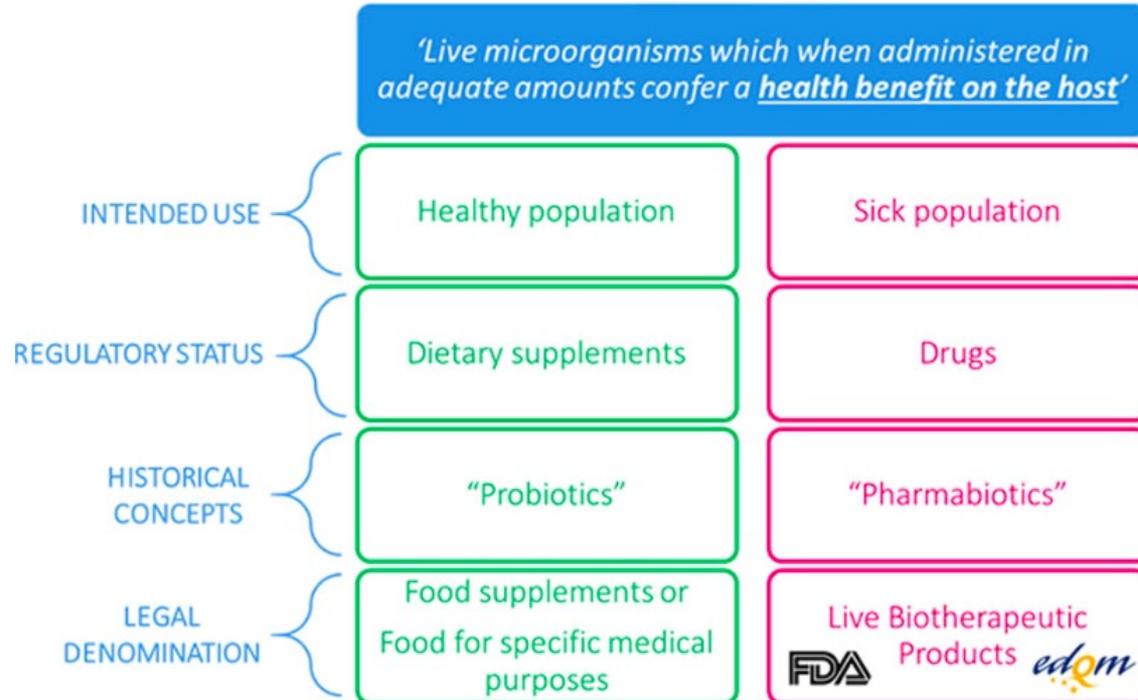
# Une place pour les probiotiques ?

Contexte d'utilisation des probiotiques	Recommandations	Niveau de preuve
Dans l'ICD	Utilisation uniquement dans le cadre d'essai clinique	Manque de connaissance
En prévention de l'ICD sous ATB	Utilisation conditionnelle: <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>S.boulevardii</i></li><li>- 2 souches <i>L acidophilus</i> CL1285 - <i>L casei</i> LBC80R</li><li>- 3-souches <i>L acidophilus</i>, <i>L delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, <i>B bifidum</i>;</li><li>- 4-souches <i>L acidophilus</i>, <i>L delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, <i>B bifidum</i>, <i>S salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i></li></ul>	Faible
Chez l'enfant avec GEA	Pas d'indication	Manque de connaissance

# Des probiotiques aux Live Biotherapeutic Products



**Table 1 Modified list of NIH-mentioned application fields for LBPs.**

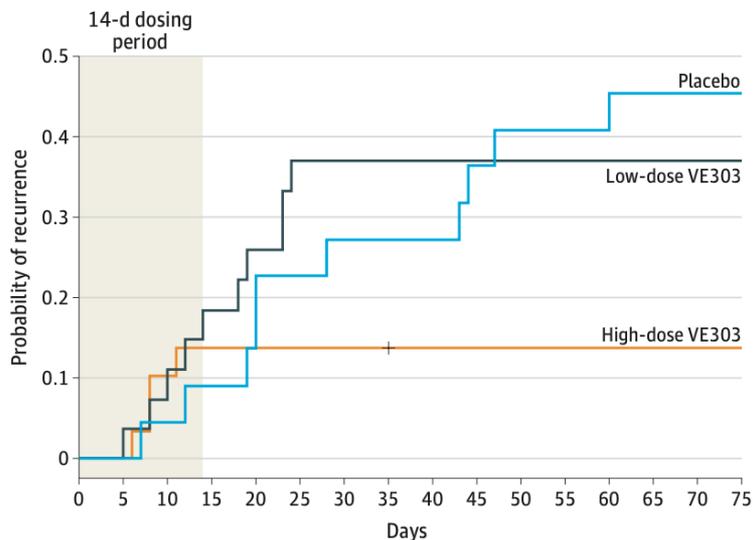


- Diarrhée associée aux ATB
- Infection à *C. difficile*
- Diverticulite
- Diarrhée du voyageur
- Sepsis chez l'enfant
- Pneumopathie
- Infections urinaires

# VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

## A Randomized Clinical Trial

- Patients avec 1<sup>ère</sup> ICD et haut risque de récurrence:
  - ≥75 ans
  - ≥65 ans +
    - DFG<60ml/min ou IPP ou ATCD ICD > 6 mois
- 5 souches de *Clostridia* cluster XIVa,
- 2 souches *Clostridia* Cluster IV,
- 1 souche *Clostridia* cluster XVII



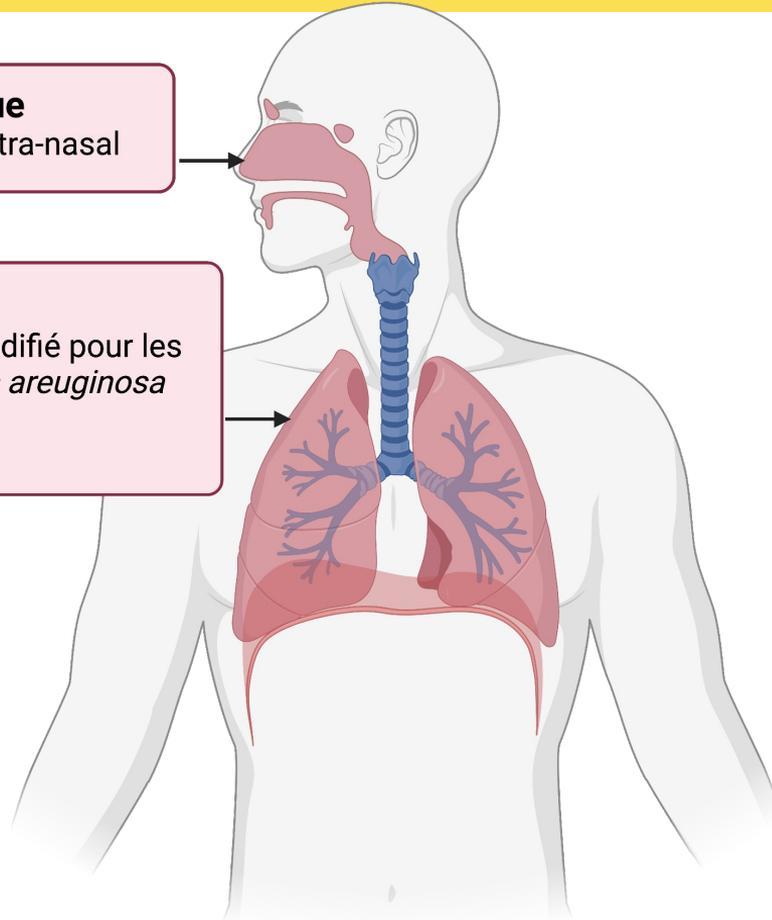
# Des LBP hors infection intestinale ?

## Rhinosinusite chronique

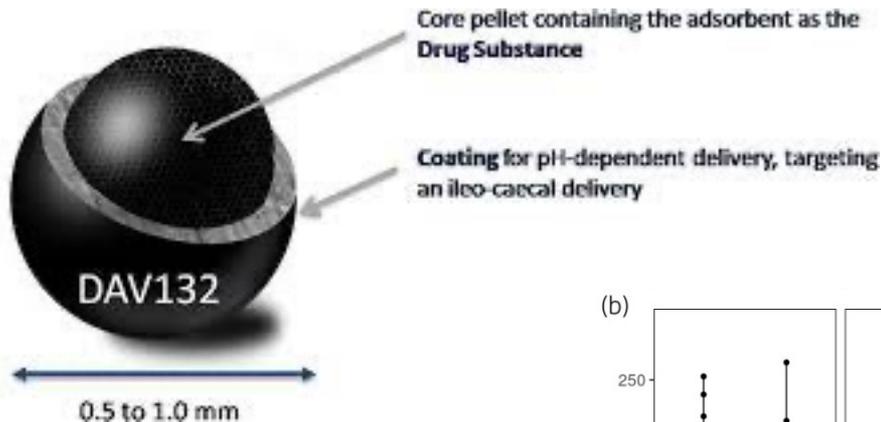
- *Lactobacillus casei* intra-nasal

## Infection pulmonaire :

- SCB-203 lactobacillus modifié pour les infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- SCB-211 pour les MAC
- ...



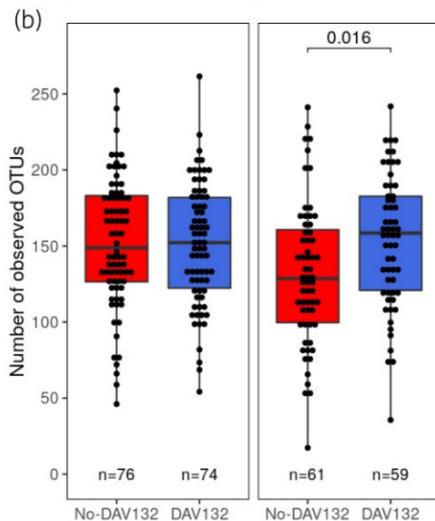
# Protéger le microbiote contre nos anti-infectieux ?



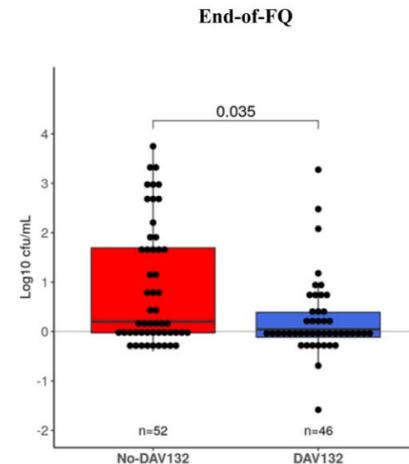
No-DAV132  
N=120

Included N=260  
Randomized &  
GCP compliant N=243  
(analysed as randomized)

DAV132  
N=123



Culture *C. difficile* à partir des selles



# Conclusion

- Le microbiote un co-facteur de santé en Infectiologie
- TMF et LBP pour l'ICD – c'est maintenant



## Conventional FMT



Largely uncharacterized  
fecal transplant



## Microbiota-derived therapy

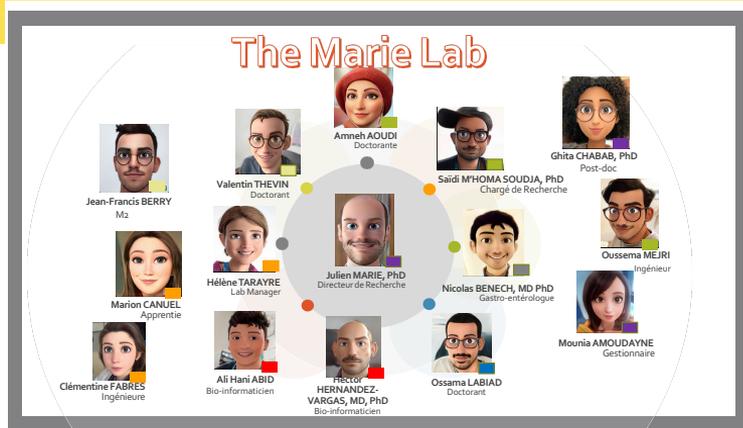


Fully characterized, stable  
and reproducible



- Enjeu thérapeutique et stratégique de préservation de la symbiose hôte/microbiote

# Merci !!!



[Dr.BenechNicolas](#)

**Hôpital Edouard**

**Herriot**

JC Saurin  
T Ponchon  
M Pioche  
S Romain  
F Mion

**FHU Pacemm**



Harry SOKOL



Groupe d'étude du microbiote



GENomique  
EPIdémiologique  
des maladies  
Infectieuses



Metanutriobiota

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

Lyon Microbiota  
Study Group

Florence ADER  
Maud ALLIGIER  
Nicolas BENECH  
Emilie BLOND  
Thomas BRIOT  
Corinne BROCHIER  
Cyrielle CAUSSY  
Karim CHIKH  
Charlotte CUERQ  
Tristan FERRY  
Asmaà FRITAH-LAFONT

**CRNH**  
CENTRE DE RECHERCHE  
EN NUTRITION HUMAINE  
RHÔNE-ALPES

Sophie JARRAUD  
Laetitia KOPPE  
Gilles LÉBOUCHER  
Massimo LEVRERO  
Benjamin LEVEAU  
Laura MECHTOUFF  
Julie-Anne NAZARE  
Elsa PFLIMLIN  
Valérie SAUVINET  
Eleonore VASSEL  
Hubert VIDAL



**CRCL** CENTRE DE  
RECHERCHE EN  
CANCÉROLOGIE  
DE LYON

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

**Lyon FMT Center**

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

# Centre de TMF des Hospices Civils de Lyon



Infection réfractaire/  
récidivante à  
*Clostridioides difficile*



Indication  
compassionnelle

Indication à une transplantation de  
microbiote fécal ?

GFTF

Groupe Français de Transplantation Fécale



**CONTACT**

**[GHN.tmf@chu-lyon.fr](mailto:GHN.tmf@chu-lyon.fr)**