

Actualités sur l'utilisation des bactériophages pour traiter les infections chez l'homme

THOMAS BRIOT

thomas.briot@univ-lyon1.fr

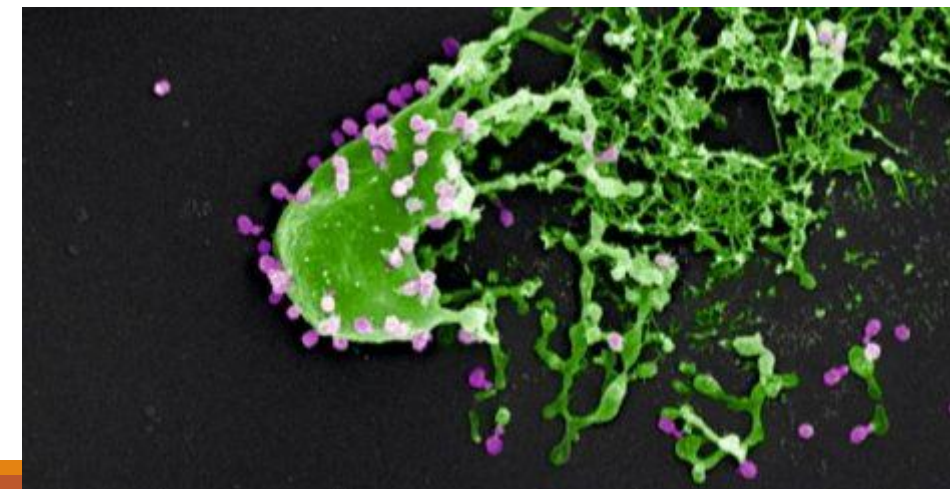
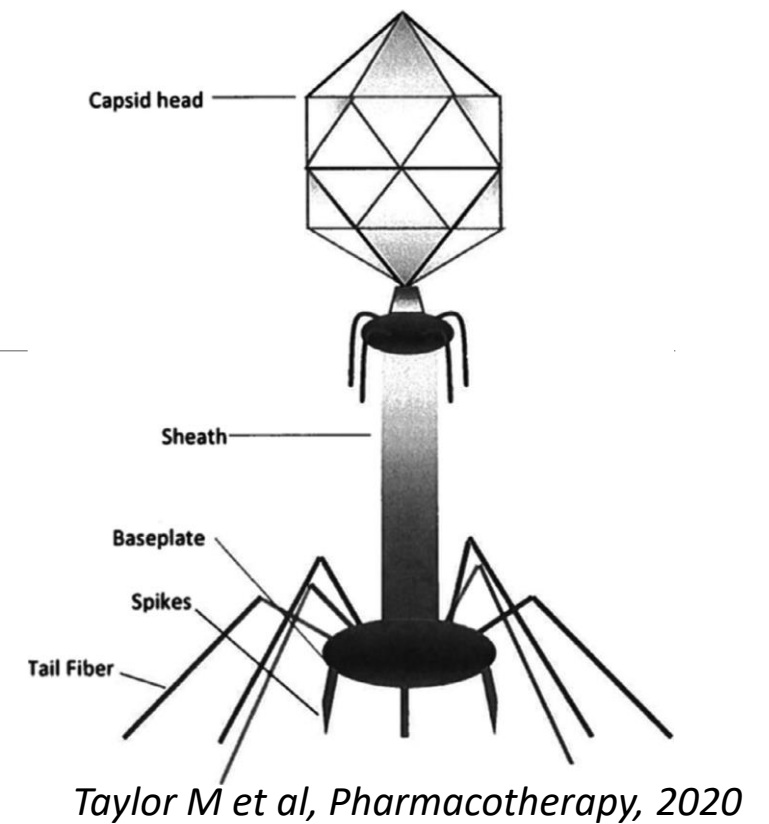
Hôpital de la Croix Rousse – Service pharmacie

ISPB – Sciences physico-chimique et pharmacie galénique

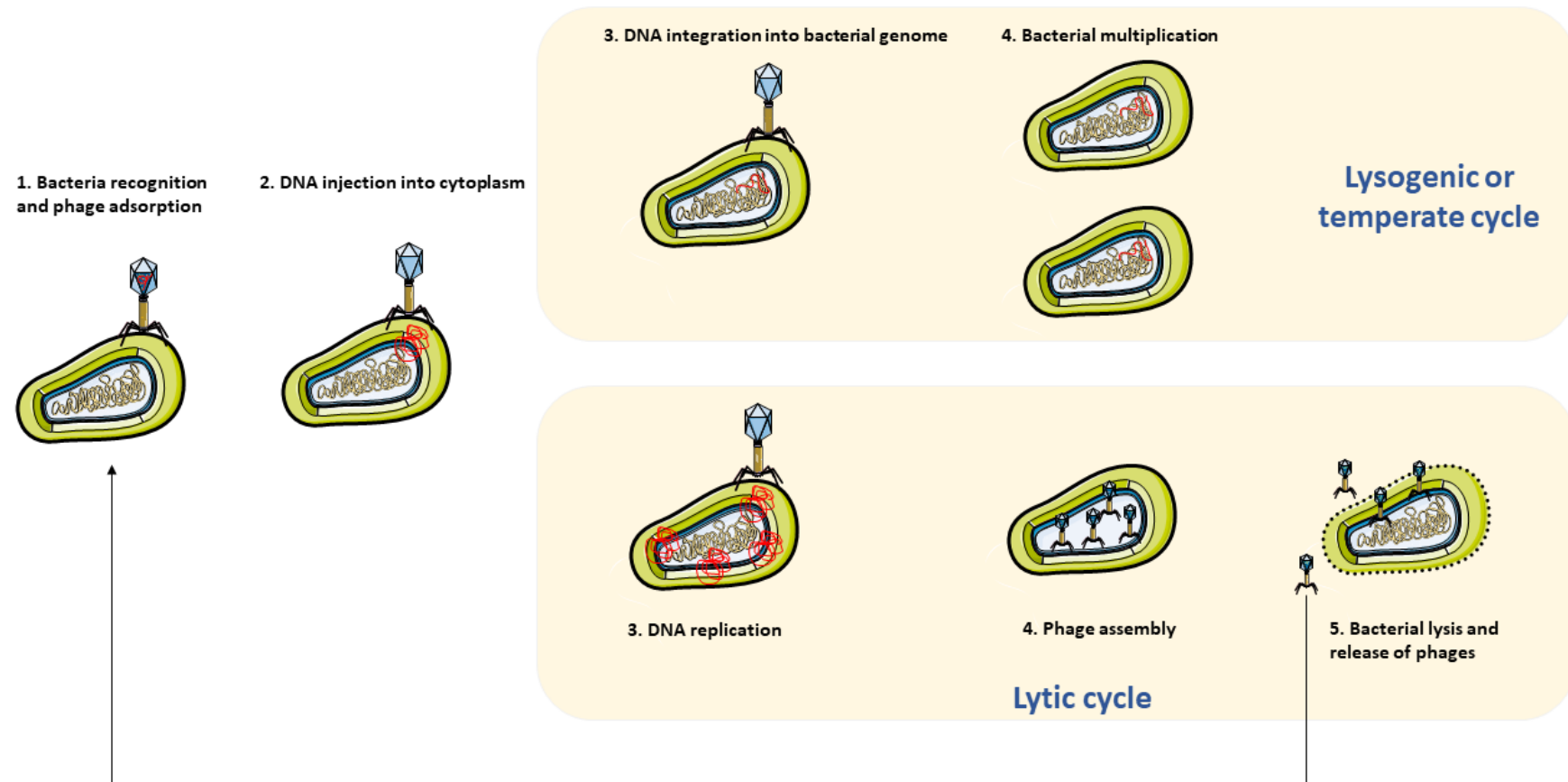


Les phages

- Virus s'attaquant spécifiquement aux bactéries
- Spécifique d'une bactérie
- Inoffensifs pour l'homme
- Biomasse la plus importante sur terre
- Présents de manière ubiquitaire dans l'environnement (même dans environnements hostiles)
- Impliqués dans l'équilibre environnemental bactérien



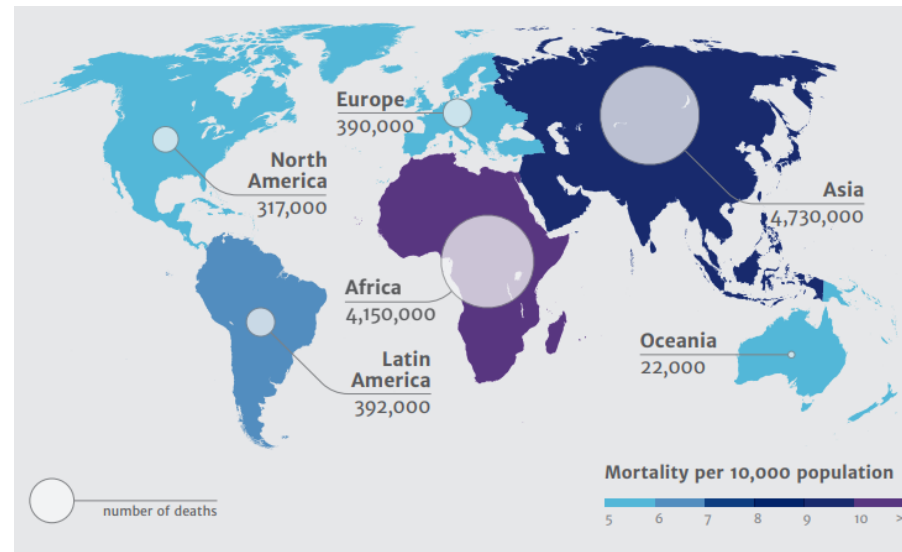
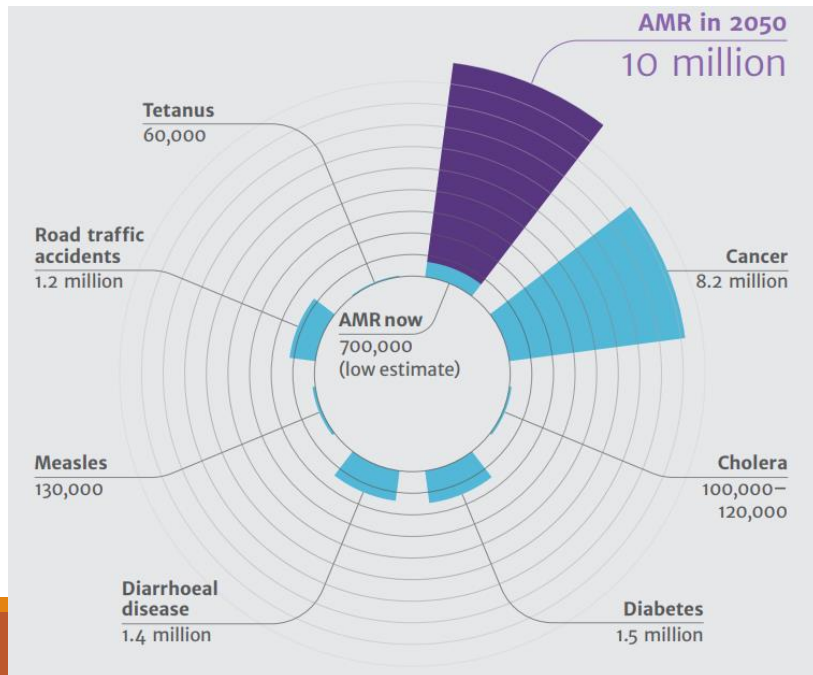
Les phages



Applications cliniques

■ Intérêts :

- Ciblent la bactérie
- Ciblent les biofilms qui protègent les bactéries et favorisent leur multiplication
 - Enzymes ciblant le peptidoglycane
- Favorisent l'action des antibiotiques associés



Répartition géographique de la mortalité due aux résistances aux antibiotiques en 2050

Appliquer la production pharmaceutique à la phagothérapie clinique

Objectif :

1. Obtenir des phages actifs sur des bactéries résistantes aux antibiotiques
2. Avoir une qualité pharmaceutique suffisante pour être utilisables chez l'homme
3. Obtenir une concentration en phages suffisante pour espérer une activité après administration
4. Avoir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration

Enjeux de la production

- Un seul type de phage (et lytique)
- Sélection de la souche de production
 - Facteurs de résistance ?
 - Elimination des débris et métabolites de la souche de production éliminés ?
 - Facteurs de virulence sécrétés ?
- Amplification et purification des phages
 - Concentration de phages importante ($> 10^8$ PFU/mL)
- Lyse de la souche de production et purification du lysat

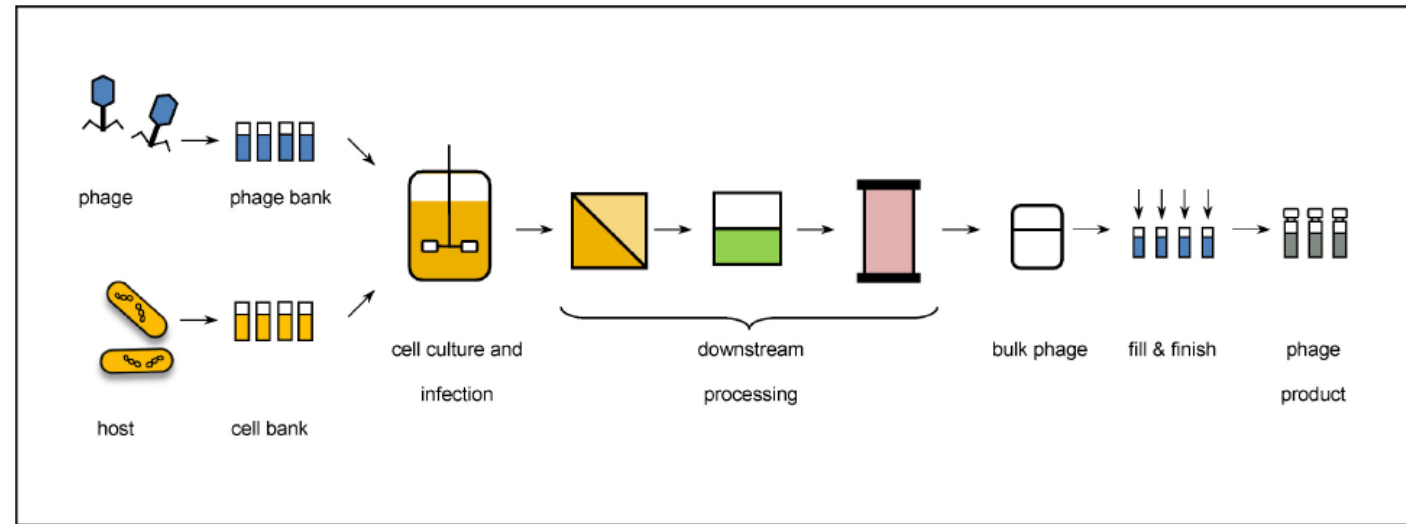
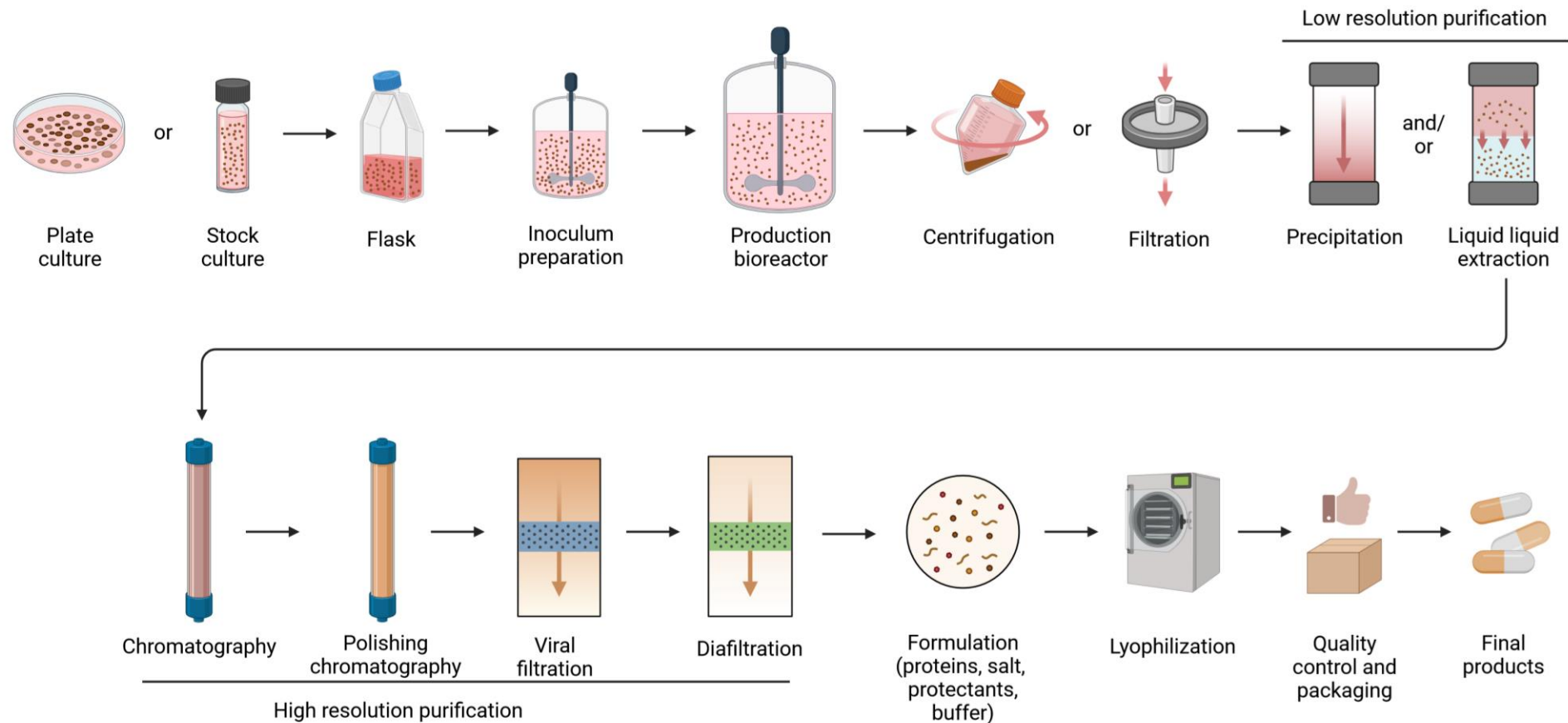


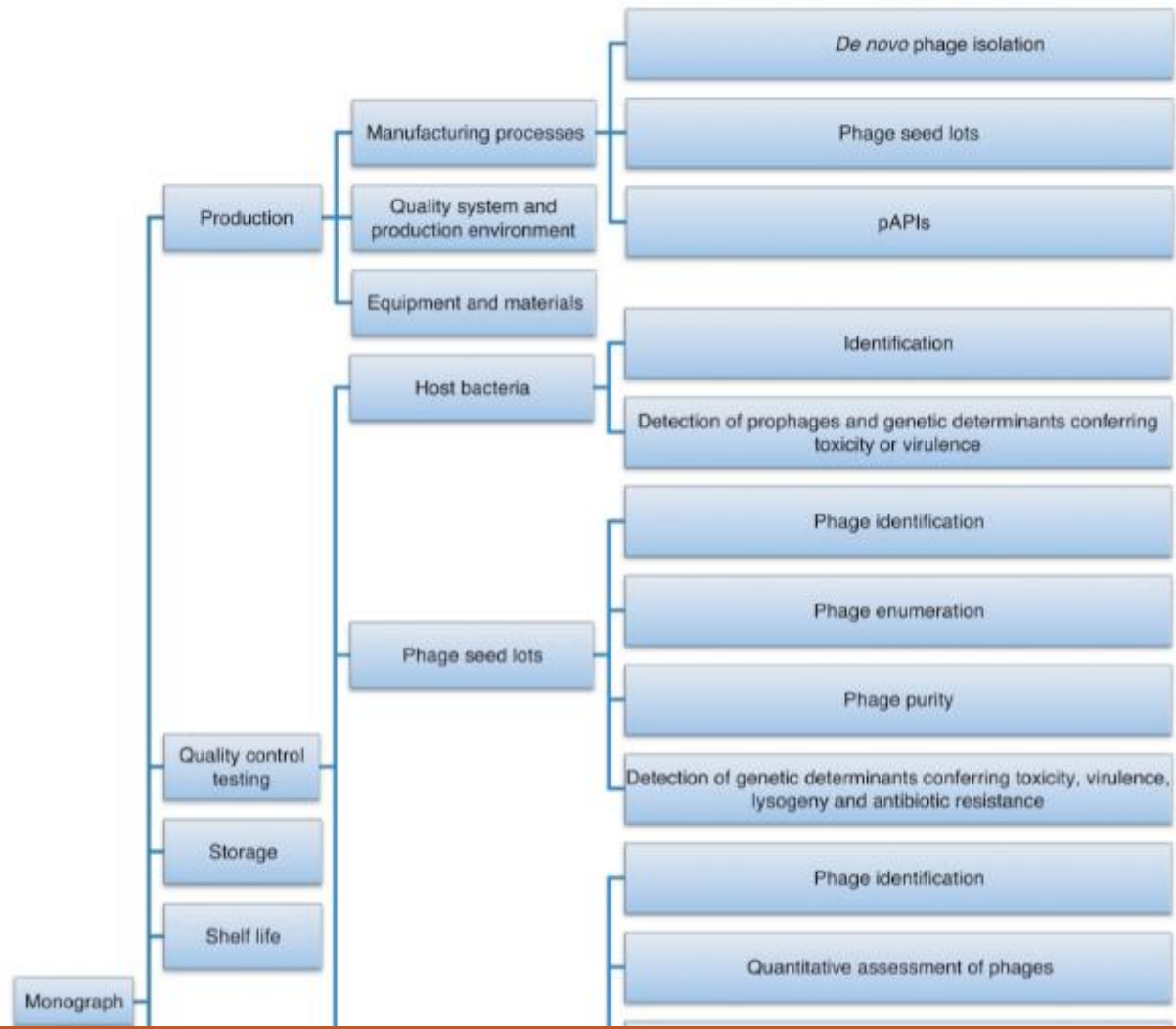
Fig. 2. Overview of phage manufacturing.

João J. *et al.*, Biotechnology Advances, 2021

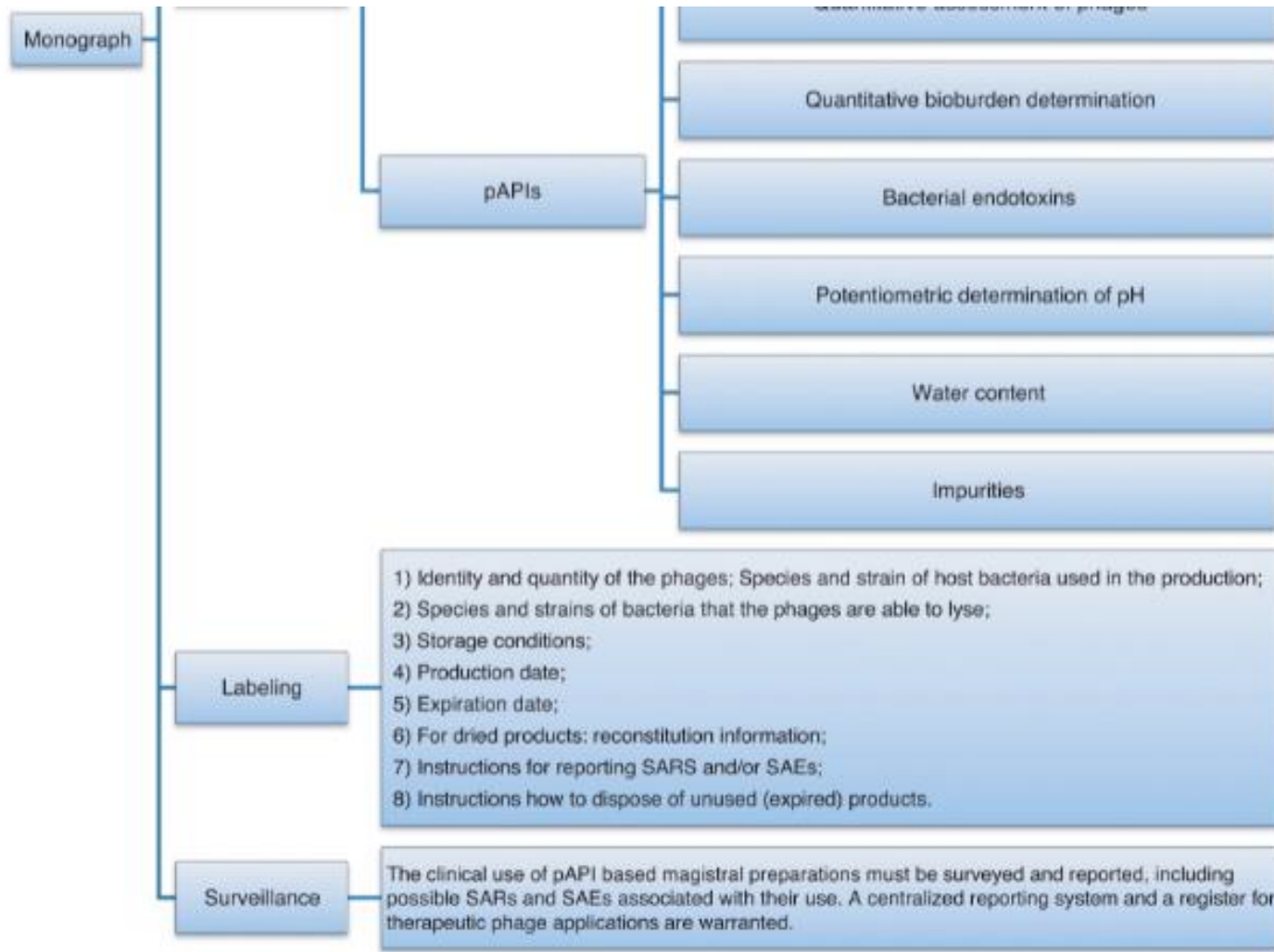
Enjeux de la production



Qualité pharmaceutique des phages



Qualité pharmaceutique des phages



Qualité pharmaceutique des phages

01/01/2025 : chapitre général dans pharmacopée européenne (5.31) : médicaments utilisés en phagothérapie

1^{ère} version : 2025

Ce chapitre général publié à titre d'information

Ensemble d'exigences relatives **aux substances actives et médicaments** pour **usage humain ou vétérinaire** utilisés en phagothérapie, ainsi qu'à leur production et leur contrôle.

Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 11.8

07/2025:53100



5.31. MÉDICAMENTS UTILISÉS EN PHAGOTHÉRAPIE

Ce chapitre général est publié à titre d'information.

Il contient un ensemble d'exigences relatives aux substances actives et médicaments pour usage humain ou vétérinaire utilisés en phagothérapie, ainsi qu'à leur production et leur contrôle.

Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente.

Qualité pharmaceutique des phages

Définition : Les bactériophages (ou phages) sont des virus qui infectent des bactéries, et dont la reproduction se fait aux dépens de la bactérie hôte. Le génome des phages est constitué d'ADN ou d'ARN, simple ou double brin, empaqueté dans une capside protéique.

« Les **médicaments utilisés en phagothérapie** (MPT) sont **des préparations à base de phages naturels ou génétiquement modifiés** utilisées pour **traiter ou prévenir** des infections bactériennes humaines ou vétérinaires. »

Un MPT peut contenir **un seul phage** (une seule substance active phagique) **ou un mélange de phages**, le tout combiné à des excipients. Ces médicaments peuvent être administrés par diverses voies et sont disponibles sous différentes formes pharmaceutiques.

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 11.8

07/2025:53100



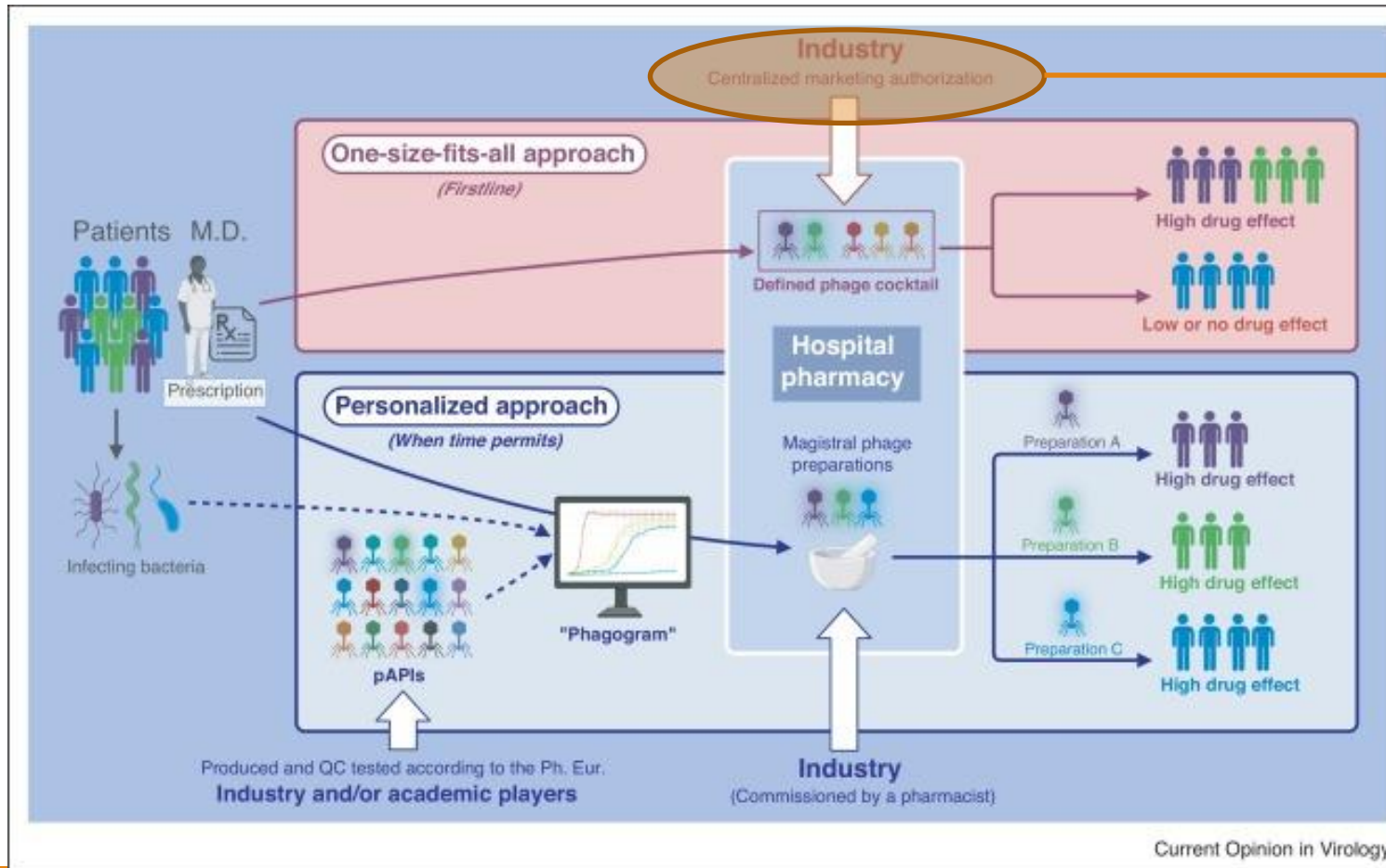
5.31. MÉDICAMENTS UTILISÉS EN PHAGOTHÉRAPIE

Ce chapitre général est publié à titre d'information.

Il contient un ensemble d'exigences relatives aux substances actives et médicaments pour usage humain ou vétérinaire utilisés en phagothérapie, ainsi qu'à leur production et leur contrôle.

Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente.

Quel développement pharmaceutique aujourd'hui ?



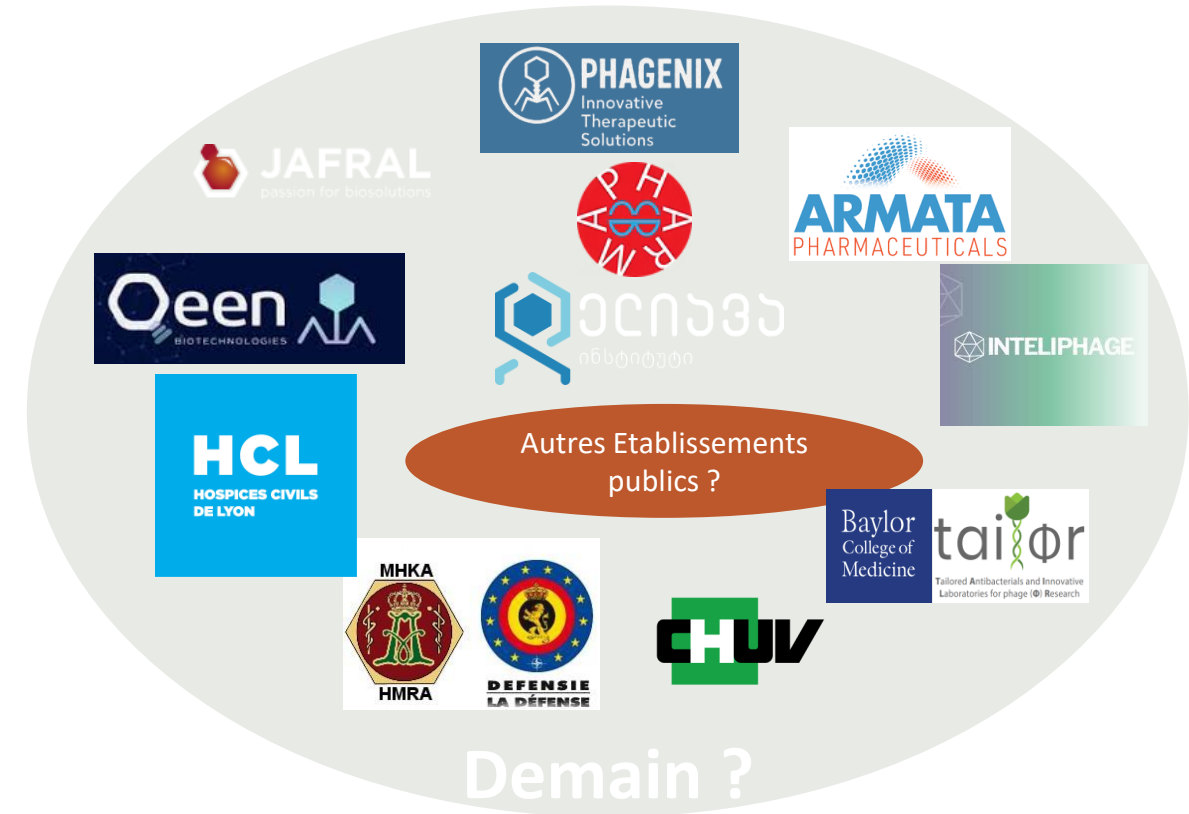
GMP + essais cliniques

Current Opinion in Virology

Qui produit des phages ?



D'une matière première vers une spécialité pharmaceutique



Spécialités pharmaceutiques et autres statuts

Applications cliniques des phages

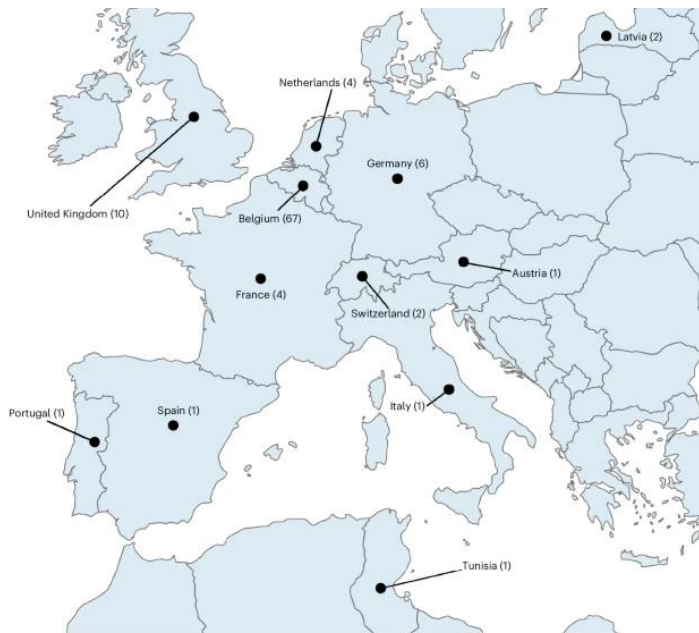
- Phages utilisés depuis plus de 100 ans en clinique
- Mais preuve de l'efficacité clinique non démontrée par des essais cliniques bien conduits
 - Randomisés
 - Double aveugle
 - Grand nombre de patients traités
 - ...
- Aucune spécialité ne dispose d'une AMM à travers le monde

=> Essais cliniques de phases 2 et 3 nécessaires

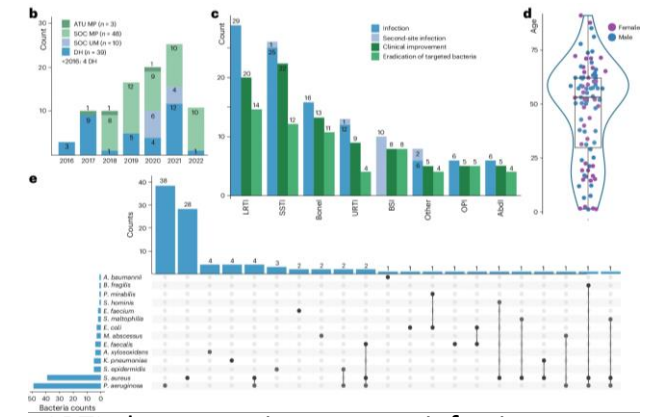
Applications cliniques des phages

- Pas d'effets indésirables notables constatés dans les utilisations actuelles et passées
 - Etudes retrospectives, essais cliniques phase 1

a



- Consortium belge (Queen Astrid Military Hospital, KU Leuven and Sciensano)
 - Étude rétrospective
 - 100 premiers patients inclus (2008 => 2022)
 - 77% d'amélioration clinique



LRTI : lower respiratory tract infections
SSTI : skin and soft tissue infections
BoneI : bone infections
URTI : upper respiratory tract infections
BSI : bloodstream infection
UTI : urinary tract infection
OPI : orthopaedic prostheses infection
Abdi : abdominal infection

Pirnay JP. *et al.*, Nat Microbiol (2024)

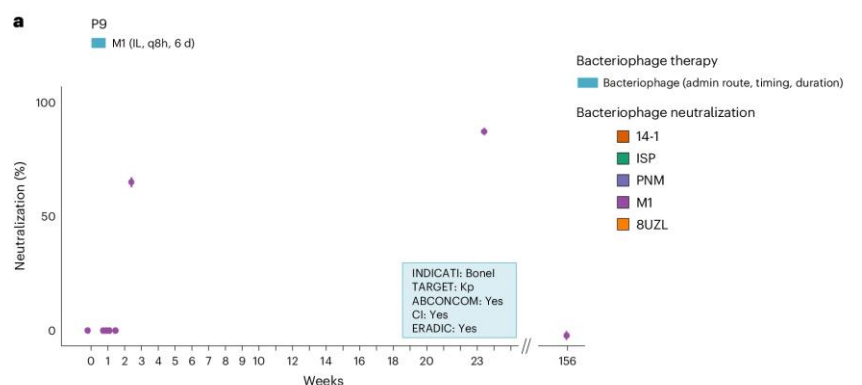
Applications cliniques des phages

Infection type	Application route	Bacteriophage carrier	Volume (mL)	Concentration (p.f.u.s ml ⁻¹)	Dose	Duration
Lower respiratory tract infections	Nebulization	NaCl 0.9%	2–4	10 ⁷ –10 ⁸	q6h	5 days–6 weeks
Bone and orthopaedic prostheses infections	Intralesional	NaCl 0.9%	2–70	10 ⁷ –10 ⁸	q24h	5 days–3 weeks
Skin and soft tissue infections	Topical	NaCl 0.9% or Flaminal Hydro	In excess	10 ⁷ –10 ⁹	q24h	5 days–3 weeks
Upper respiratory tract infections	Nasal spray	NaCl 0.9%	1–15	10 ⁷	q8h	1–3 weeks
Bloodstream infections or other infection types	Intravenous	NaCl 0.9%	50–100	10 ⁶ –10 ⁷	q24h	5–10 days

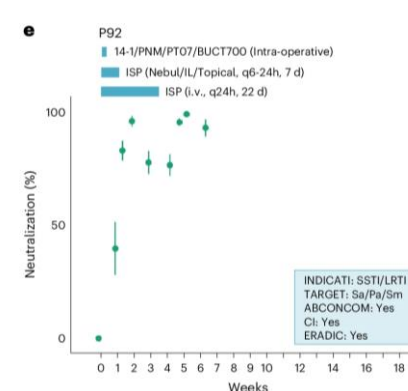
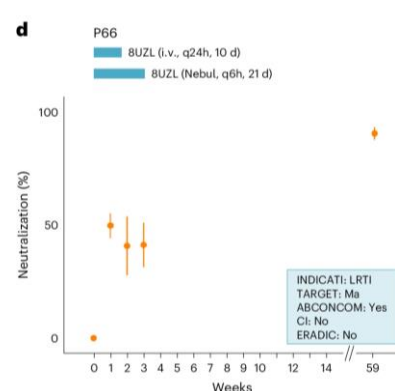
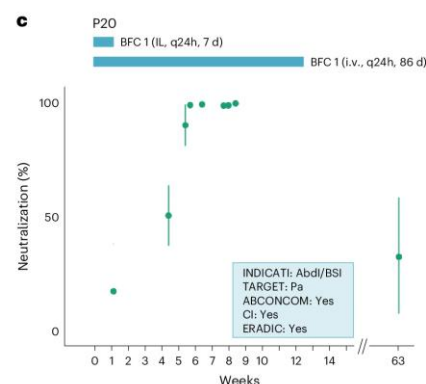
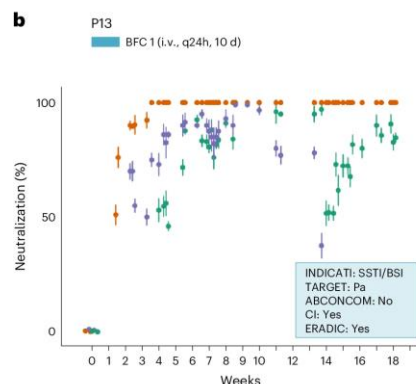
Résistances acquises aux phages ?

13 patients inclus

- Tous traités par administrations IV ou intra-lésionelles



Chronological bacteriophage immune neutralization (BIN) activity against the applied bacteriophages in sera collected before, during and after BT in patients 9 (**a**), 13 (**b**), 20 (**c**), 66 (**d**) and 92 (**e**). The evolution over time of the serum BIN activity against the applied bacteriophages is shown as **% bacteriophage titre loss** (compared to pre-BT control sera) after incubation of the bacteriophages with sequential serum samples for 30 min



Applications cliniques

Exemple d'infection cutanées⁽¹⁾

- **Essai clinique Phagoburn (phase 1/2)**
- Infections cutanées chez patients brûlés : évaluer Phages vs sulfadiazine crème 1% (SOC)
- Phages anti *P aeruginosa* imprégnés sur des pansements
- Cocktail de 12 phages
- Application topique tous les jours, pendant 7 jours
- Suivi à 14j
- Essai randomisé en ouvert (impossible de masquer les bras)

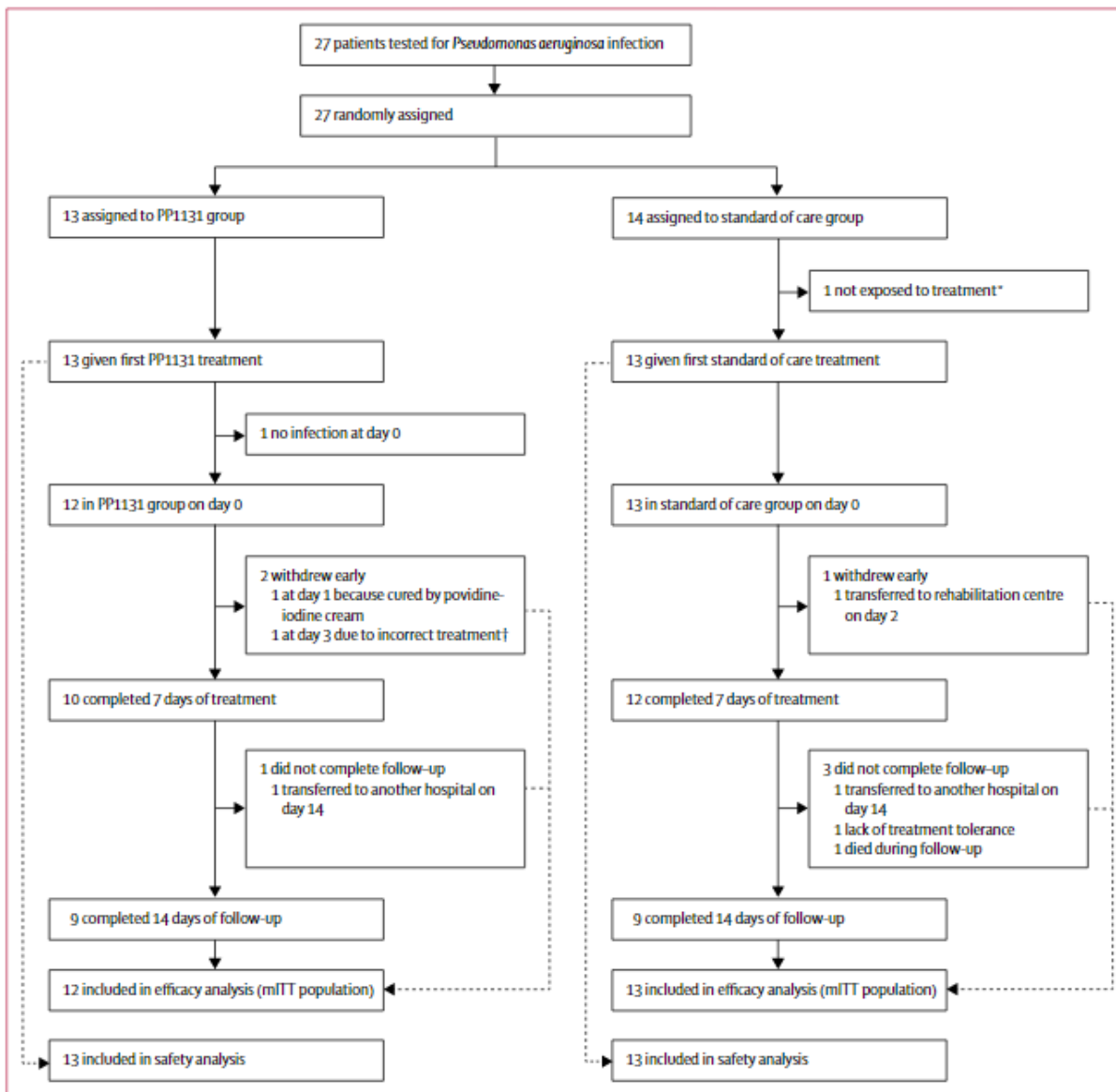


Figure 1: Trial profile

The safety population contains participants who were given at least one dressing. mITT population includes all patients from the safety population with a microbiologically documented infection at day 0. mITT=modified intention to treat. PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.

*Patient randomised on the day the trial was suspended (Jan 2, 2016). †Patient was exposed to treatment for a different clinical study.

	PP1131 (n=12)	Standard of care (n=13)
Age, years	61 (35–75)	37 (32–62)
Sex		
Male	8 (67%)	7 (54%)
Female	4 (33%)	6 (46%)
Burn severity		
TBSA (%)	19 (12–39)	35 (13–39)
Third degree burn TBSA (%)	6 (3–11)	23 (7–30)
Inhalation injury	3 (25%)	4 (31%)
At randomisation, time since injury, days	29 (21–43)	23 (23–36)
On active antibiotics on day 0	2 (17%)	2 (15%)

Data are median (IQR) or n (%). mITT population comprised patients with a burn wound infected with *Pseudomonas aeruginosa* who were given at least one application of PP1131 or standard of care. mITT=modified intention to treat. PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages. TBSA=total body surface area.

Table 1: Baseline characteristics of mITT population

Applications cliniques

Exemple d'infection cutanées⁽¹⁾

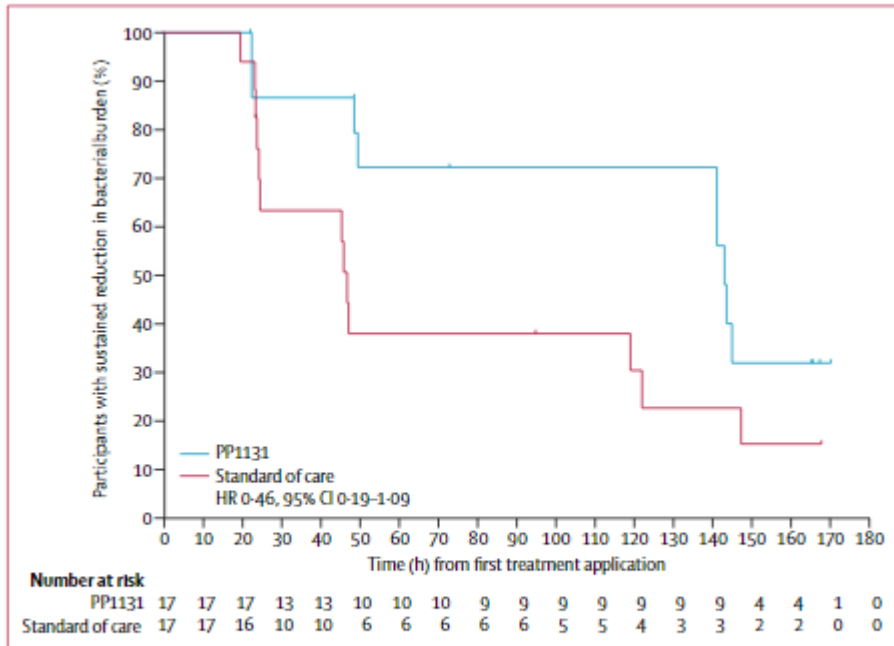


Figure 3: Time to observe reduction in bacterial burden for all areas

Kaplan-Meier analysis of median time to sustained semi-quantitative reduction of two or more quadrants of daily bacterial burden across all wounds compared with day 0. HR=hazard ratio. PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.

- Instabilité des phages
- Concentrations appliquées plus faible que prévues

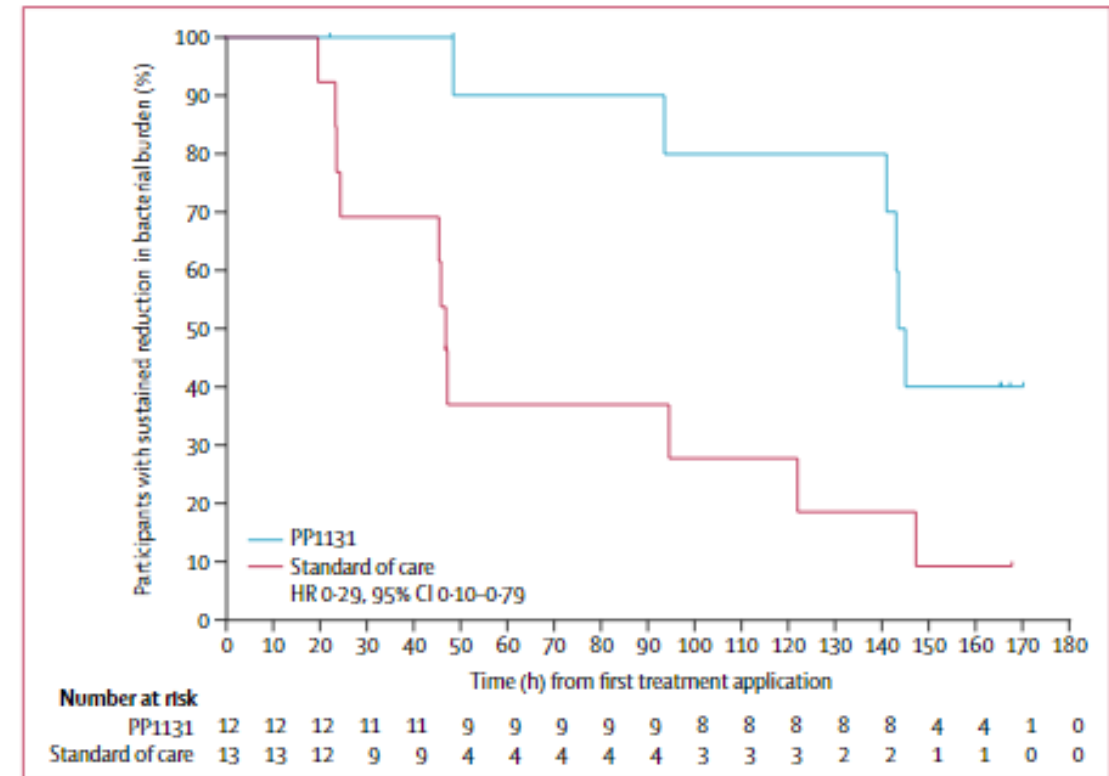


Figure 2: Time to observe reduction in bacterial burden in the most infected wound

Kaplan-Meier analysis of median time to sustained semi-quantitative reduction of two or more quadrants of highest daily bacterial burden compared with day 0. HR=hazard ratio. PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.

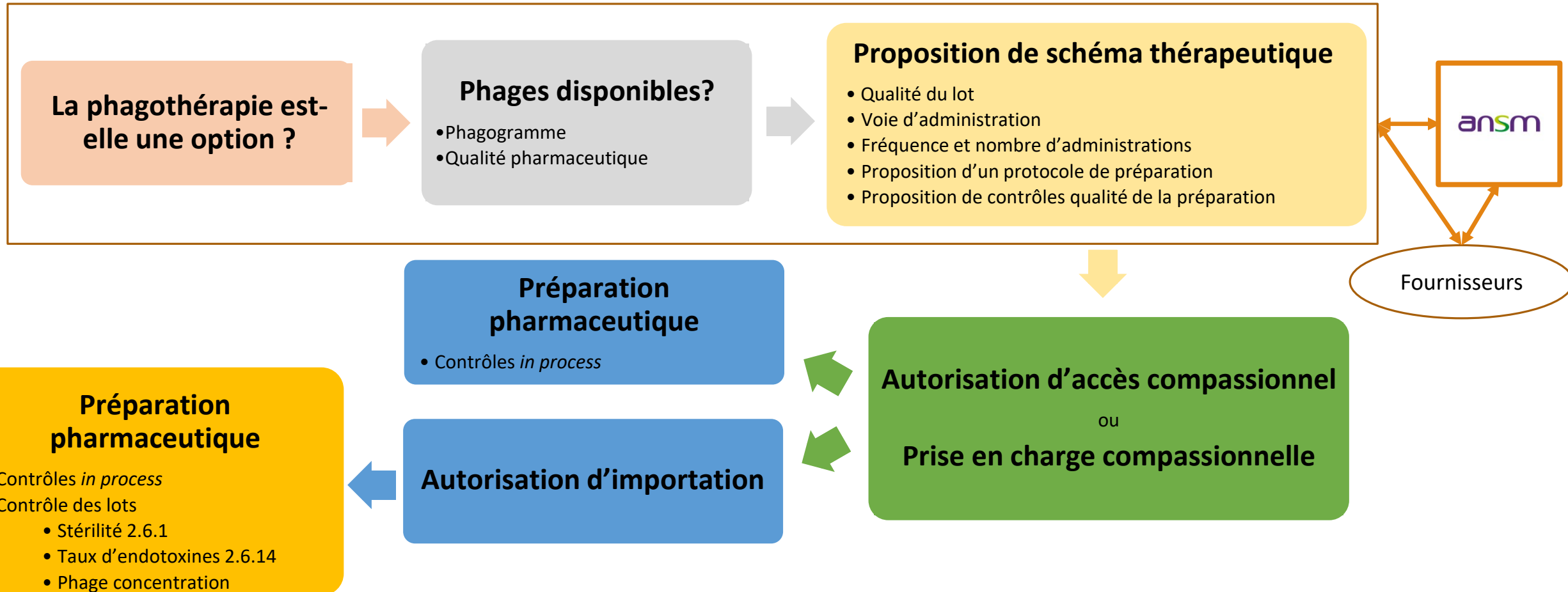
Essais cliniques (France)

NCT Number	Study Title	Acronym	Study Status	Conditions	Interventions	Sponsor	Phases	Study Type
NCT04650607	Phage Safety Cohort Study	PHA-SA-CO	RECRUITING	Prosthetic Joint Infection Severe Infection	OTHER: Adverse event after injection of phages	Hospices Civils de Lyon		OBSERVATIONAL
NCT04724603	Phage Safety Retrospective Cohort Study	PHASACO-retro	RECRUITING	Bone and Joint Infection Prosthetic Joint Infection	OTHER: patients having had avderse event after phagotherapy for bone or joint or implant infection	Hospices Civils de Lyon		OBSERVATIONAL
NCT05883995	Avis-PHAGEinLYON Clinic		RECRUITING	Bone Infection	OTHER: Phage therapy requests	Hospices Civils de Lyon		OBSERVATIONAL
NCT06185920	PHAGEinLYON Clinic Cohort Study: a Descriptive Study of Severe Infections Treated With Phage Therapy at the HCL.		RECRUITING	Severe Infection	OTHER: Description of severe infection	Hospices Civils de Lyon		OBSERVATIONAL

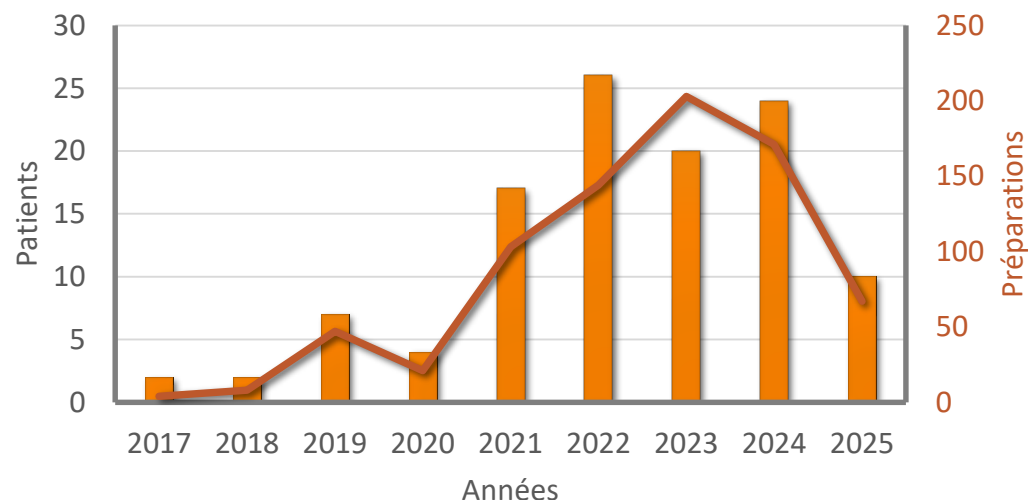
Essais cliniques (France)

NCT Number	Study Title	Acronym	Study Status	Conditions	Interventions	Sponsor	Phases	Study Type
NCT01818206	Bacteriophage Effects on Pseudomonas Aeruginosa	MUCOPHAGES	COMPLETED	Cystic Fibrosis	Cocktail of 10 bacteriophages.	University Hospital, Montpellier	NA	INTERVENTIONAL
NCT02116010	Evaluation of Phage Therapy for the Treatment of Escherichia Coli and Pseudomonas Aeruginosa Wound Infections in Burned Patients	PHAGOBURN	UNKNOWN	Wound Infection	E. coli Phages cocktail vs Standard of care (Silver Sulfadiazine) P. Aeruginosa, Phages cocktail	Phaxiam Therapeutics	PHASE1 PHASE2	INTERVENTIONAL
NCT05369104	Phage Therapy in Prosthetic Joint Infection Due to Staphylococcus Aureus Treated With DAIR.	PhagoDAIR I	UNKNOWN	Infection of Total Hip Joint Prosthesis Infection of Total Knee Joint Prosthesis	Anti-Staphylococcus aureus Bacteriophages	Phaxiam Therapeutics	PHASE2	INTERVENTIONAL
NCT02664740	Standard Treatment Associated With Phage Therapy Versus Placebo for Diabetic Foot Ulcers Infected by S. Aureus	PhagoPied	UNKNOWN	Diabetic Foot Staphylococcal Infections	Topical anti-Staphylococcus bacteriophage therapy vs Topical placebo corresponding to anti-Staphylococcus bacteriophage therapy	Centre Hospitalier Universitaire de Nimes	PHASE1 PHASE2	INTERVENTIONAL
NCT06370598	Phase 1/2a to Assess the Safety and Tolerability of TP-122A for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia	RECOVER	NOT_YET_RECRUITING	Pneumonia, Ventilator-Associated	TP-122A	Technophage, SA	PHASE1 PHASE2	INTERVENTIONAL

Décision médicale collégiale



Spécificité des HCL



- **2017** : Première préparation magistrale réalisée à l'Hôpital de la Croix Rousse
- **2021** : AAC accordée aux phages anti *Staphylocoques aureus* Phaxiam.
- **2023** : RCP nationale « phagothérapie et autres thérapies antibactériennes non conventionnelles »
- Nombre stable de patients traités entre 2022 – 2023 – 2024
- **Juin 2025** : suite à fermeture Phaxiam
- **Décembre 2025** : AAC Phages anti *Staphylocoques aureus* Phagenix



Enjeux pharmaceutiques

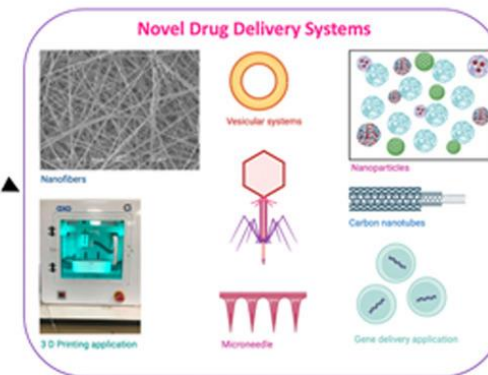
Formulations

Phage Therapy



Conventional formulations

Novel formulations



Freins : les barrières biologiques

- **Barrières physiques :**

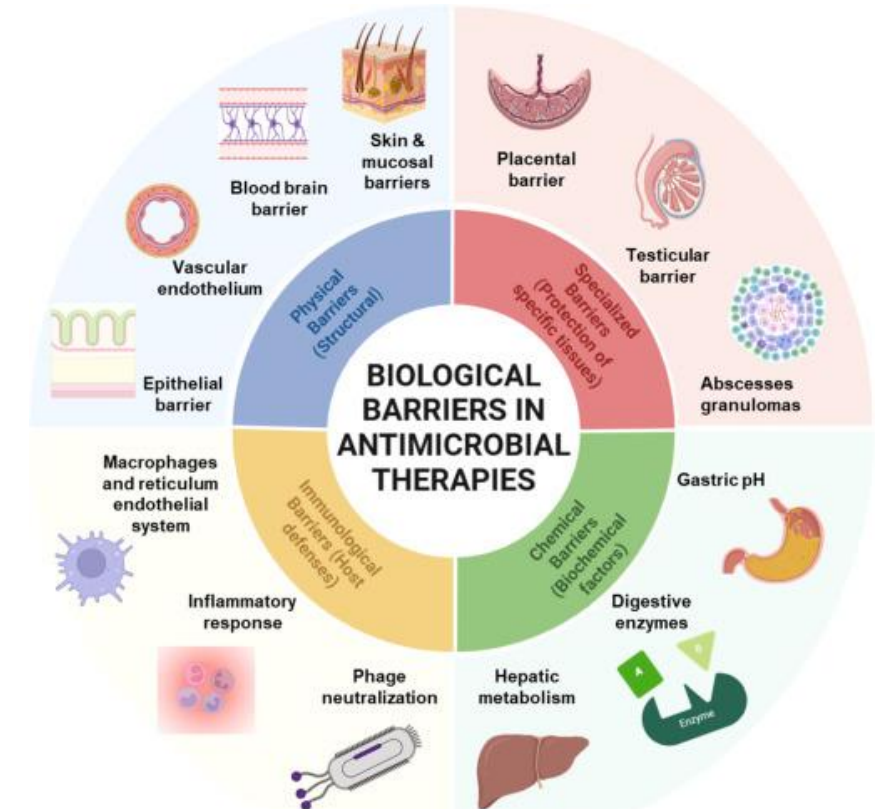
- Épithélium (peau, muqueuses)
- Endothélium vasculaire
- Membranes cellulaires (cas des infection intracellulaires)
- Barrière hémato-encéphalique
- Biofilms bactériens

- **Barrières chimiques :**

- Acidité gastrique
- Enzymes digestives

- **Barrières immunologiques :**

- Macrophages
- Cellules dendritiques

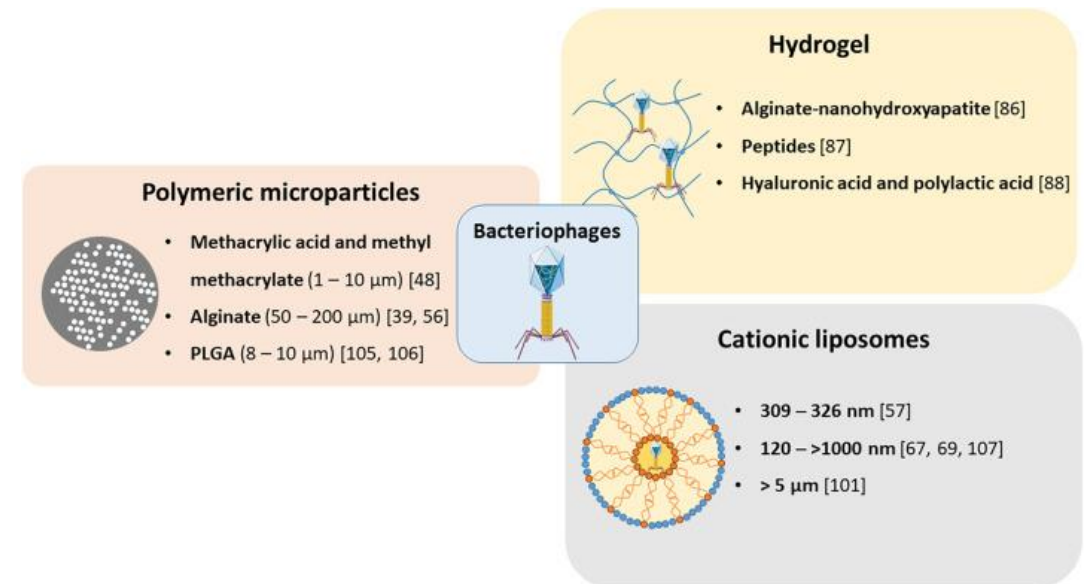


Dorta-Gorrín A., *et al*, Int J Antimicrobial Agents, 2026

Encapsulation

Intérêts :

- Protège de l'environnement extérieur
 - pH milieux biologiques
 - Augmenter le temps de résidence intestinal (administration orale)
 - Diminuer la clairance systémique (administration IV)
- Cibler un site infectieux
 - Lorsque non accessible par chirurgie ou pour répéter les administrations
 - Augmenter la concentration phagique sur le site infectieux

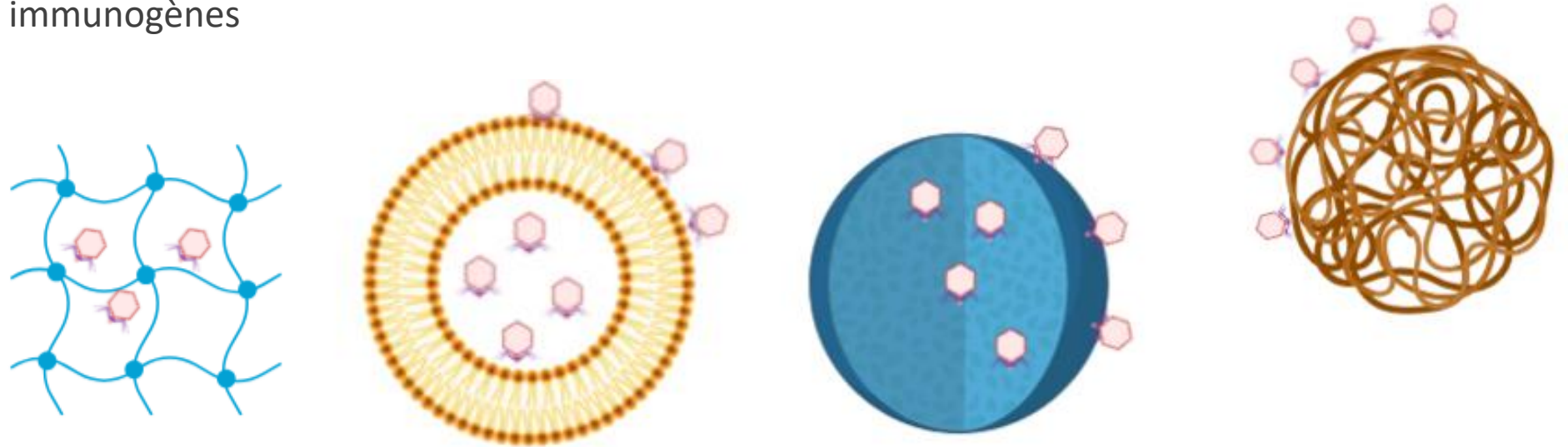


Briot T. *et al.*, JCR, 2022

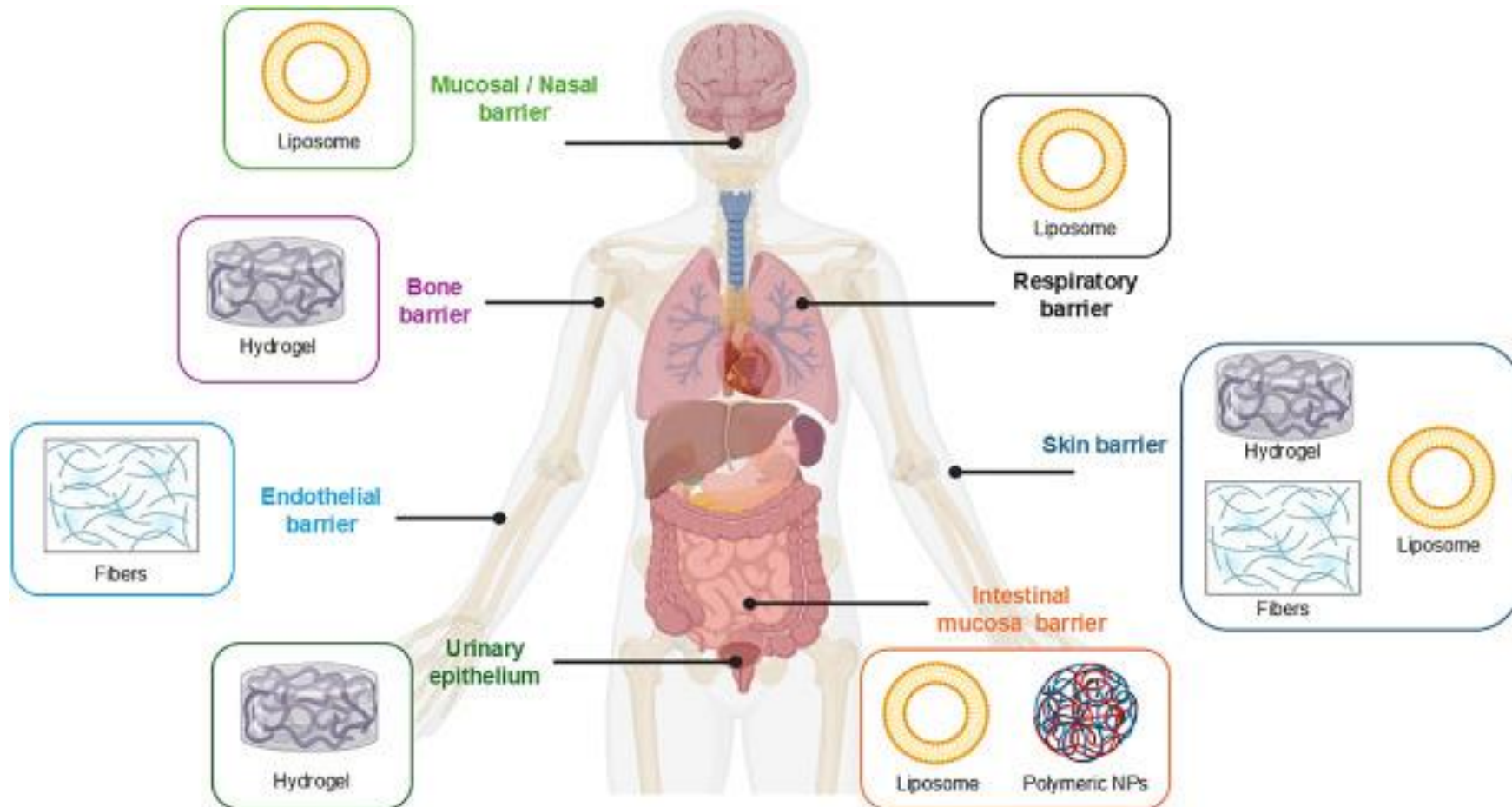
Encapsulation

Difficultés

- Particules biocompatibles
- Particules capables de libérer les phages encapsulés ou greffés
- Obtenir un taux d'encapsulation (ou greffage) suffisant pour limiter les volumes d'administration
- Système stable dans le temps
- Particules non immunogènes



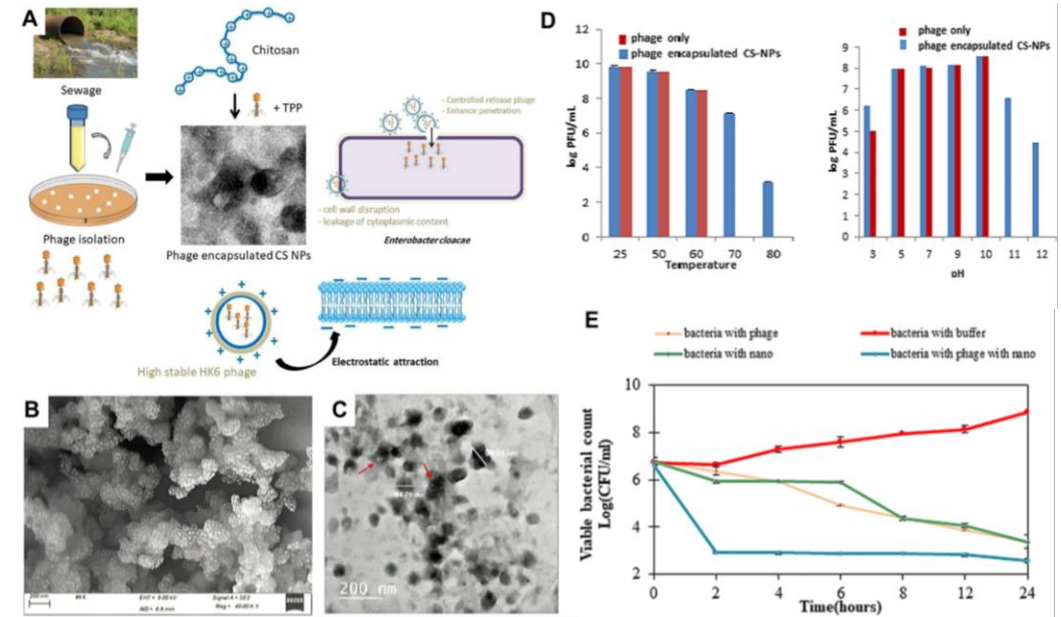
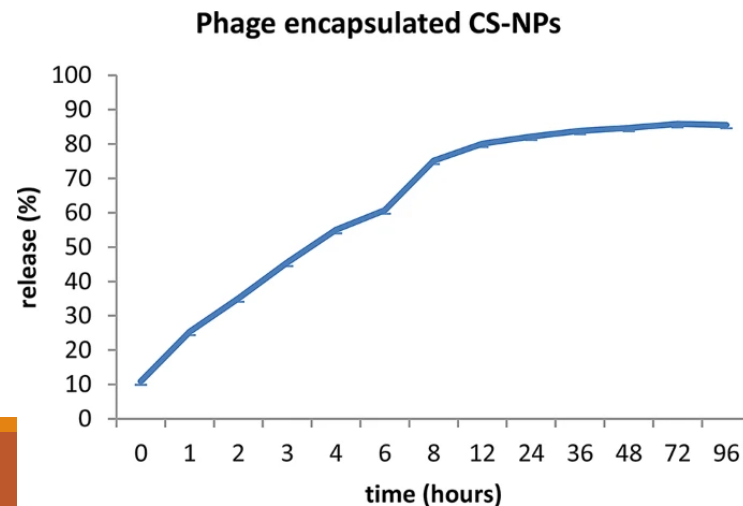
Quelques exemples



Exemples

- **Particules de chitosan pour phages HK6 (anti *Enterobacter Cloacae*)**

- 297 ± 18 nm
- Augmentent la résistance aux conditions hostiles
- Améliorent l'activité antibactérienne
- 50% des phages libérés en 6h (*in vitro*)
- 50% des phages libérés en 4 jours (*in vitro*)

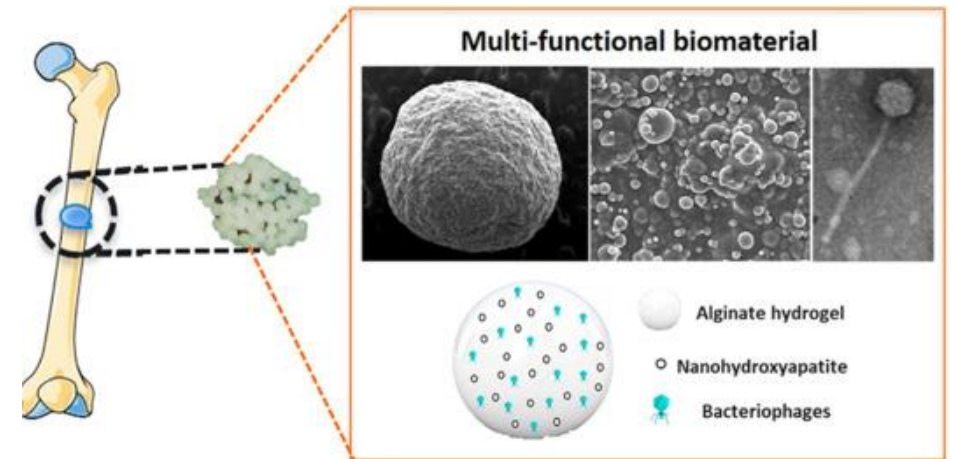
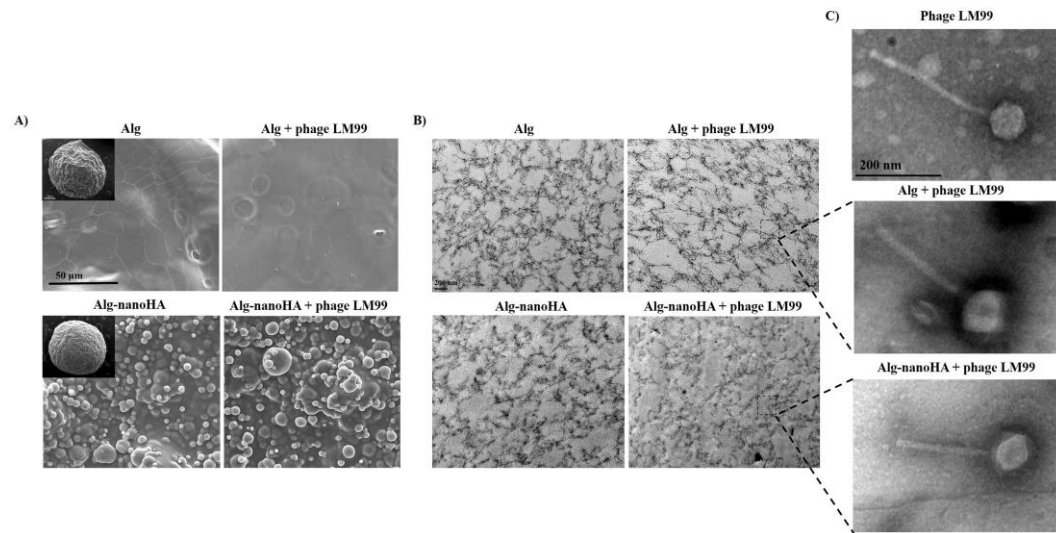


Temsaah H.R. *et al.*, BMC Biotechnology, 2025

Exemples

Bactériophages encapsulés dans un hydrogel d'alginate, contenant des nanoparticules d'hydroxyapatite

- Phages anti *E. faecalis* (phages vB_EfaS_LM99)



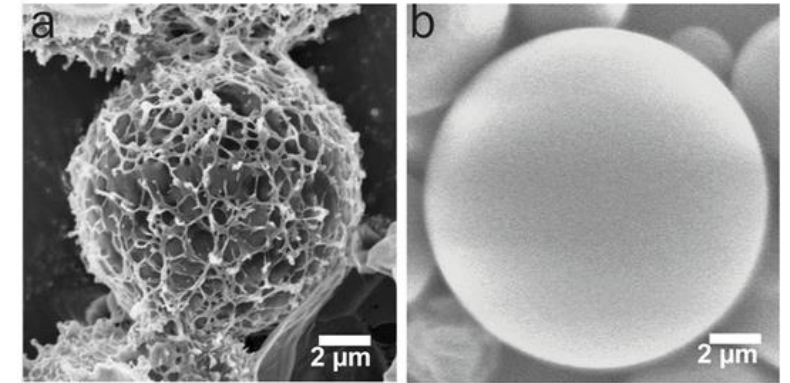
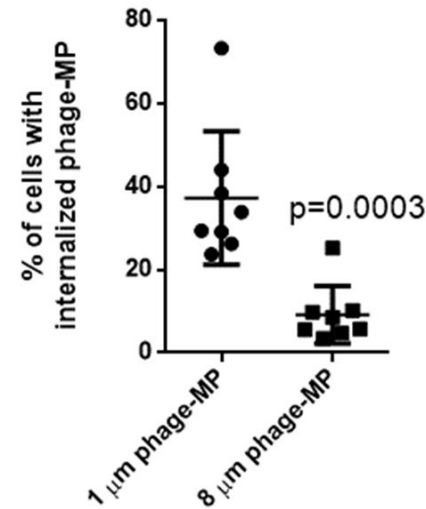
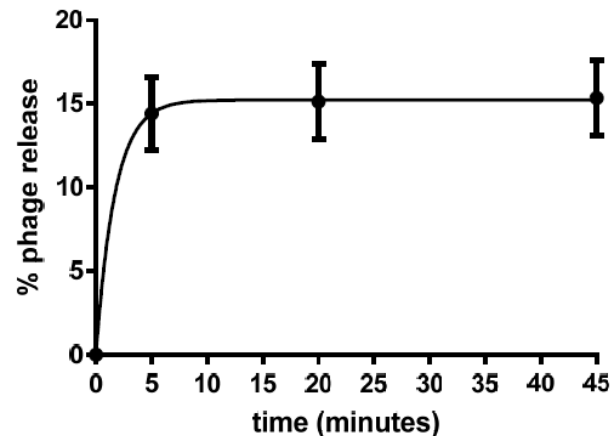
Ribeiro Barros J.A. *et al.*, Nanomedicines, 2020

(A) SEM micrographs of nanoHA dispersed through Alg matrix. Scale bar 1mm and 50 μ m.
(B) TEM micrographs of Alg network and of (C) phages structures-free hydrogels and encapsulated into hydrogels. Scale bar 200 nm.

Exemples

Particules de PLGA pour voie inhalée

- Phages anti *Pseudomonas aeruginosa*
- Phages adsorbés sur les particules
- Internalisation par les macrophages réduite avec la taille des particules
- Phages rapidement libérés depuis les microparticules (PBS)

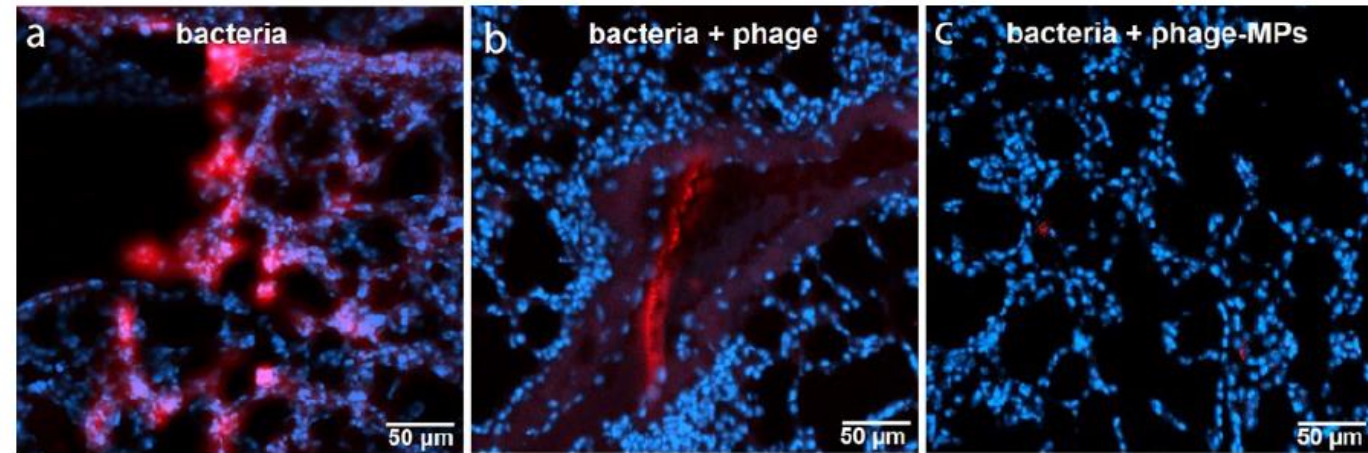
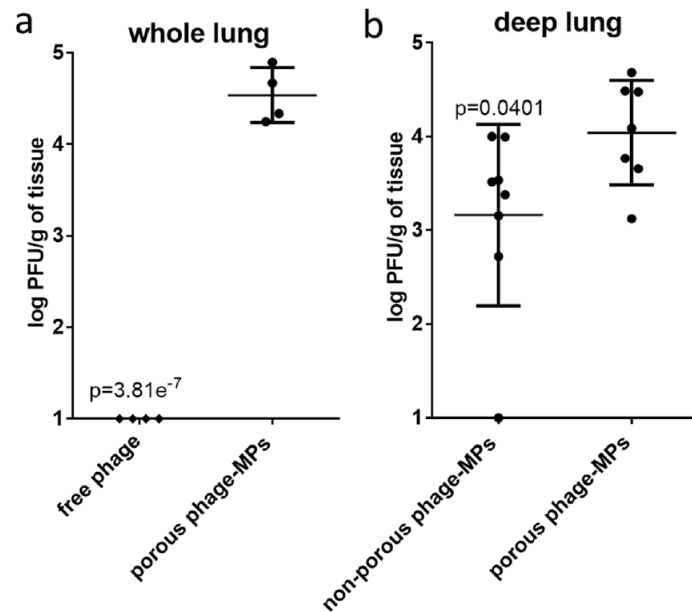


Scanning electron micrograph of (a) porous PLGA MPs and (b) non-porous PLGA MPs

Exemples

Particules de PLGA pour voie inhalée

- Augmentation de la quantité de phages déposés dans les poumons (modèle murin)



Images of immunohistochemistry sections of mouse lungs stained with DAPI (blue) and anti-*P. aeruginosa* antibody (red) 18 h after treatment with (a) bacteria only, (b) bacteria + phage and (c) bacteria + phage-MPs.

Conclusion

- Règlementation sur la qualité pharmaceutique en évolution
 - Penser aussi aux méthode d'évaluation de l'activité des phages (Phagogramme)
- Augmentation du nombre de producteurs de phages
- Besoin d'essais cliniques bien conduits pour valider les indications
- Evolution des formes pharmaceutiques pour augmenter le champ des possibles

