

# Phagothérapie : un peu d'histoire



Figure 1. (A) Felix d'Herelle and George Eliava working at the bacteriophage institute in Tbilisi in the 1930s. (B) The George Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology, and Virology. (Courtesy of the Eliava Institute)

**Institut Eliava  
Tbilissi  
Géorgie**

# Phagothérapie : un peu d'histoire



**LE LABORATOIRE DU BACTÉRIOPHAGE**  
Laboratoire de recherches dont les bénéfices sont destinés à des fins scientifiques  
sous le contrôle du  
**PROF. D'HERELLE**

<b>Bacté-coli-phage</b> <i>Colibacilluries - Pyelonephrites - Cystites</i>	<b>Bacté-rhino-phage</b> <i>Grippe - Coryza - Rhino-pharyngites</i>
<b>Bacté-intesti-phage</b> <i>Entérites - Colites - Diarrhées infantiles</i>	
<b>Bacté-pyo-phage</b> <i>Panaris - Phlegmons - Plaies Infectées</i>	<b>Bacté-staphy-phage</b> <i>Furonculose - Anthrax</i>

AGENTS GÉNÉRAUX  
**LABORATOIRES ROBERT & CARRIÈRE - 37, rue de Bourgogne - Paris**

MONOGRAPHIES DE L'INSTITUT PASTEUR

F. D'HERELLE  
De l'Institut Pasteur

## LE BACTÉRIOPHAGE SON RÔLE DANS L'IMMUNITÉ

MASSON ET C<sup>IE</sup> ÉDITEURS  
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE  
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VI<sup>E</sup>  
1921



# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

Faits divers des années 90



# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

Faits divers des années 90



MEDIAPART RÉVÈLE LA VIE DE CHÂTEAU  
SUR FONDS PUBLICS DES ÉPOUX DE RUGY



# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

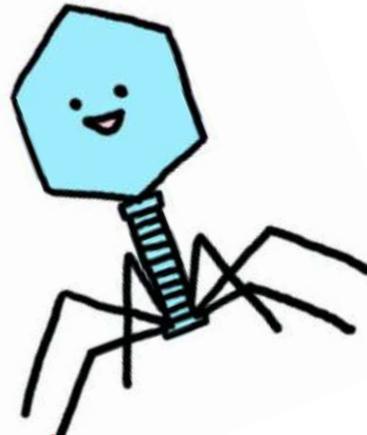
Faits divers des années 90



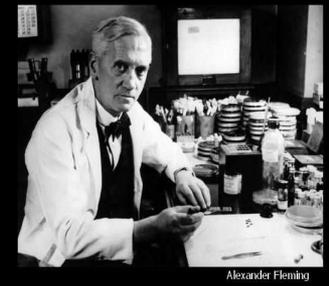
MEDIAPART RÉVÈLE LA VIE DE CHÂTEAU  
SUR FONDS PUBLICS DES ÉPOUX DE RUGY



ALLAN  
BARIE



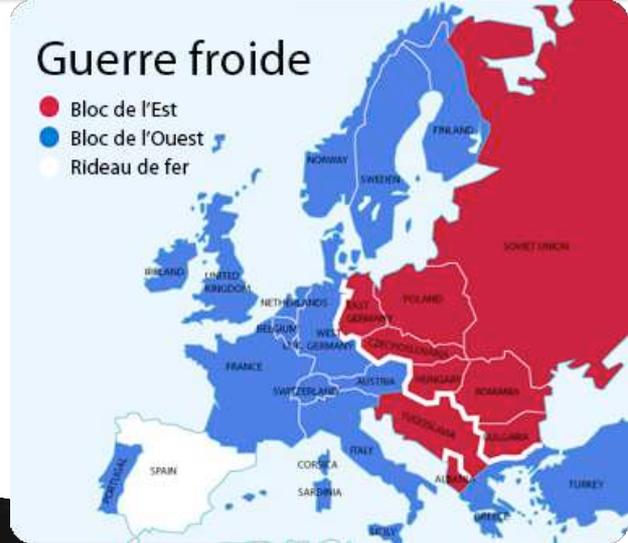
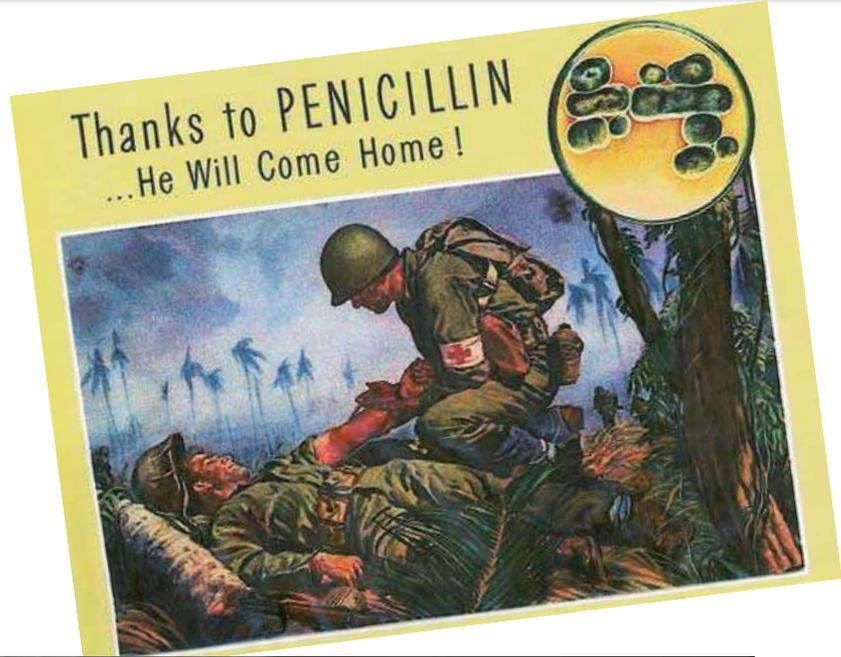
Fleming m'a tué !



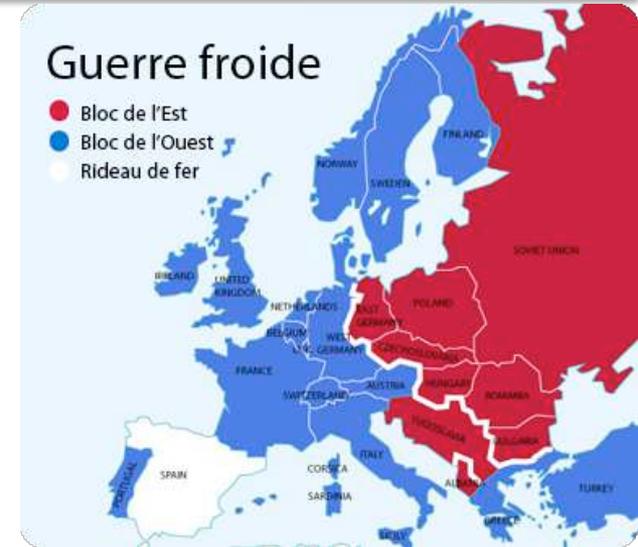
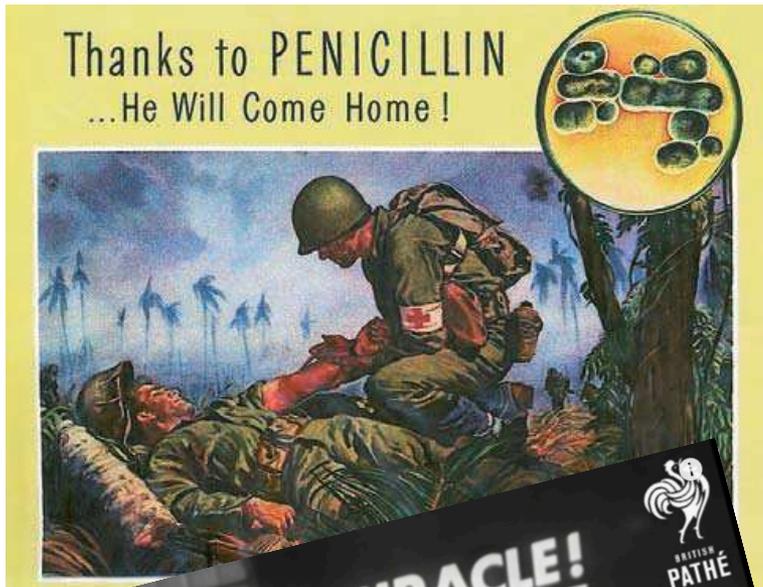
Alexander Fleming



# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



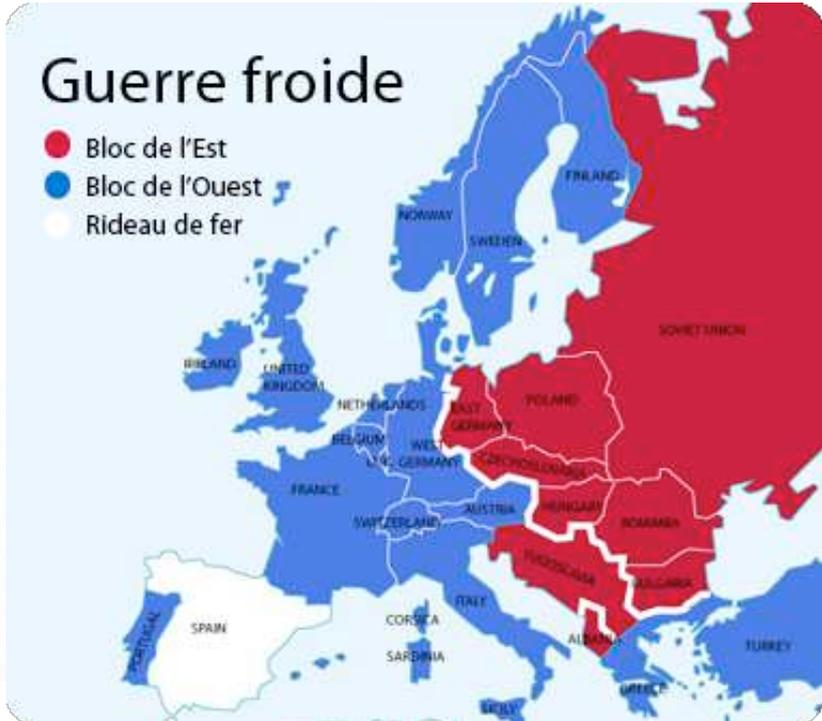
# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



**Staphylococcus phage for intravenous use**



## Guerre froide

- Bloc de l'Est
- Bloc de l'Ouest
- Rideau de fer



**Manufacturer:**  
 JSC Biochimpharm  
 Address: Gotsua str. 3, Tbilisi 0160, Georgia.  
 Phone: +995 32 2 244777; +995 32 2 244778  
 Fax: +995 32 2 380895  
 E-mail: [biochimpharm@geophage.ge](mailto:biochimpharm@geophage.ge)  
 Web-site: [www.biochimpharm.ge](http://www.biochimpharm.ge)  
 State Registration No R-001875  
 Renewal: March 2010

**Approved by Order of the Head of Drug Agency  
 of the Ministry of Labour, Health and  
 Social Affairs of Georgia  
 № 40/adm, January 29, 2008**



**Quantitative composition**  
 PHAGESTI is presented as a liquid and 1 ml product contains:  
 Bacteriophagum Shigella;  
 Bacteriophagum Salmonella;  
 Bacteriophagum E. Coli;  
 Bacteriophagum Proteus (vulgaris, mirabilis);  
 Bacteriophagum Staphylococcus;  
 Bacteriophagum Pseudomonas;  
 Bacteriophagum Enterococcus;  
 Each quantity not less than - 10<sup>5</sup>;

**Recommendation dosage scheme for treatment:**

Age	Per oral administration	Per rectum (enema)
up to 6 month	5 ml X 1 a day	5 ml X 1 a day
6 to 12 month	5 ml X 2 a day	10 ml X 1 a day
1 to 3 years	5 ml X 3 a day	20 ml X 1 a day
3 to 8 years	10 ml X 2-3 a day	30 ml X 1 a day

**МИКРОХИТЕН**

**Пиобактериофаг  
 поливалентный очищенный  
 Пиобактериофаг  
 раствор для приема внутрь,  
 местного и наружного применения**

**4 флакона по 20 мл**

Стерильно      При помутнении не применять  
 Способ применения – см. Инструкцию

# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

**Non GMP**

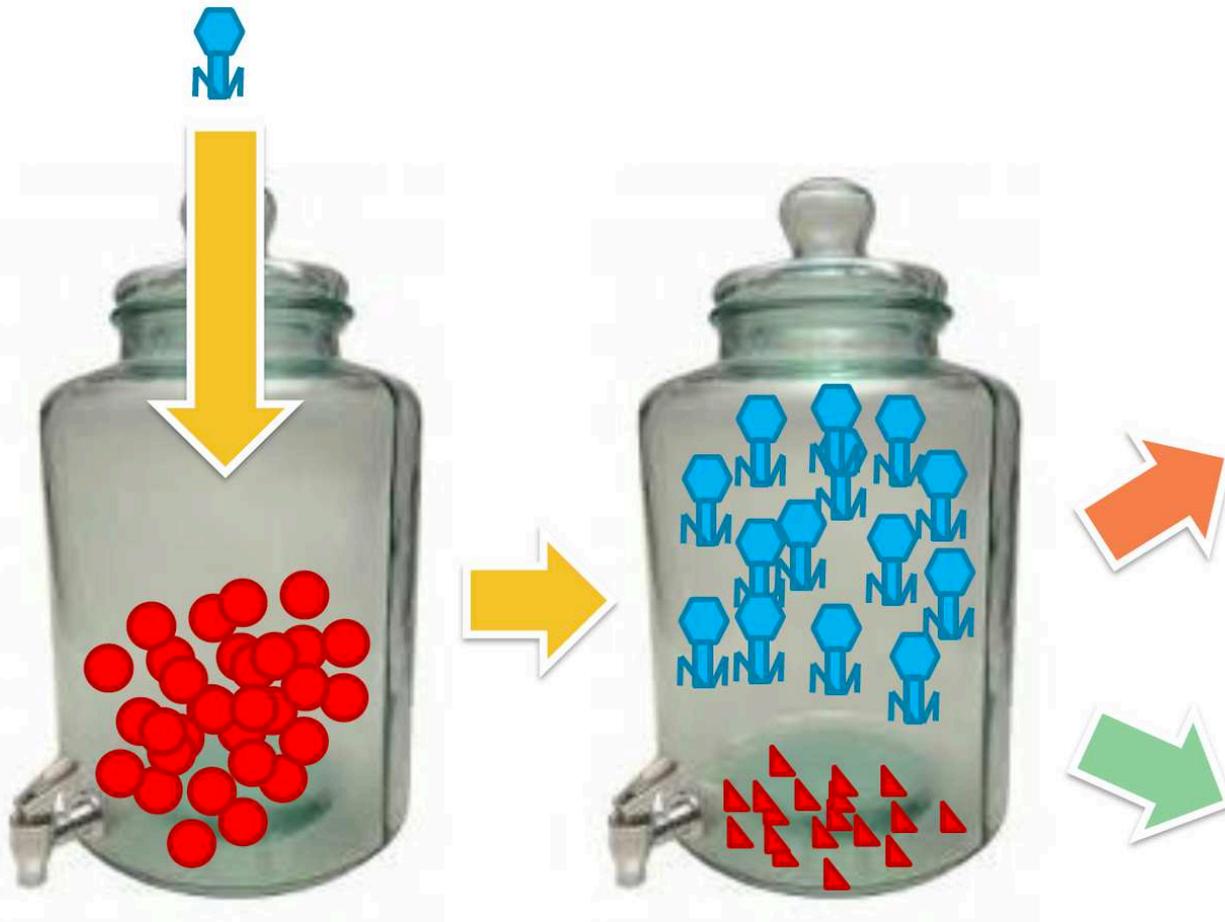


$10^6$  phages/mL

Purification ???  
Débris bactériens ?  
Contrôle qualité ???

Utilisation uniquement  
en topique/surface ?  
Pas d'IV  
Nébulisation sur des plaies

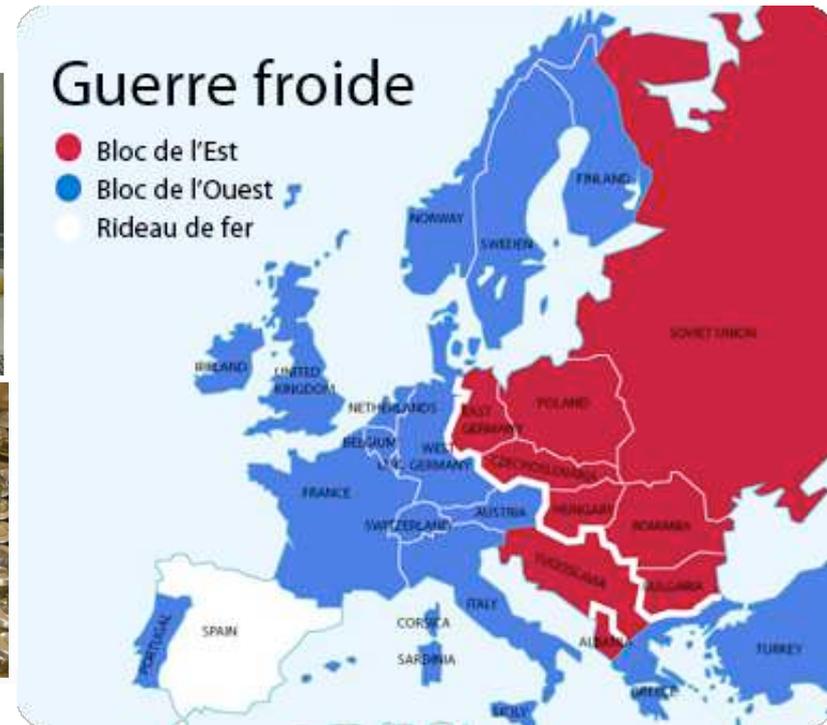
**GMP-like !**



# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

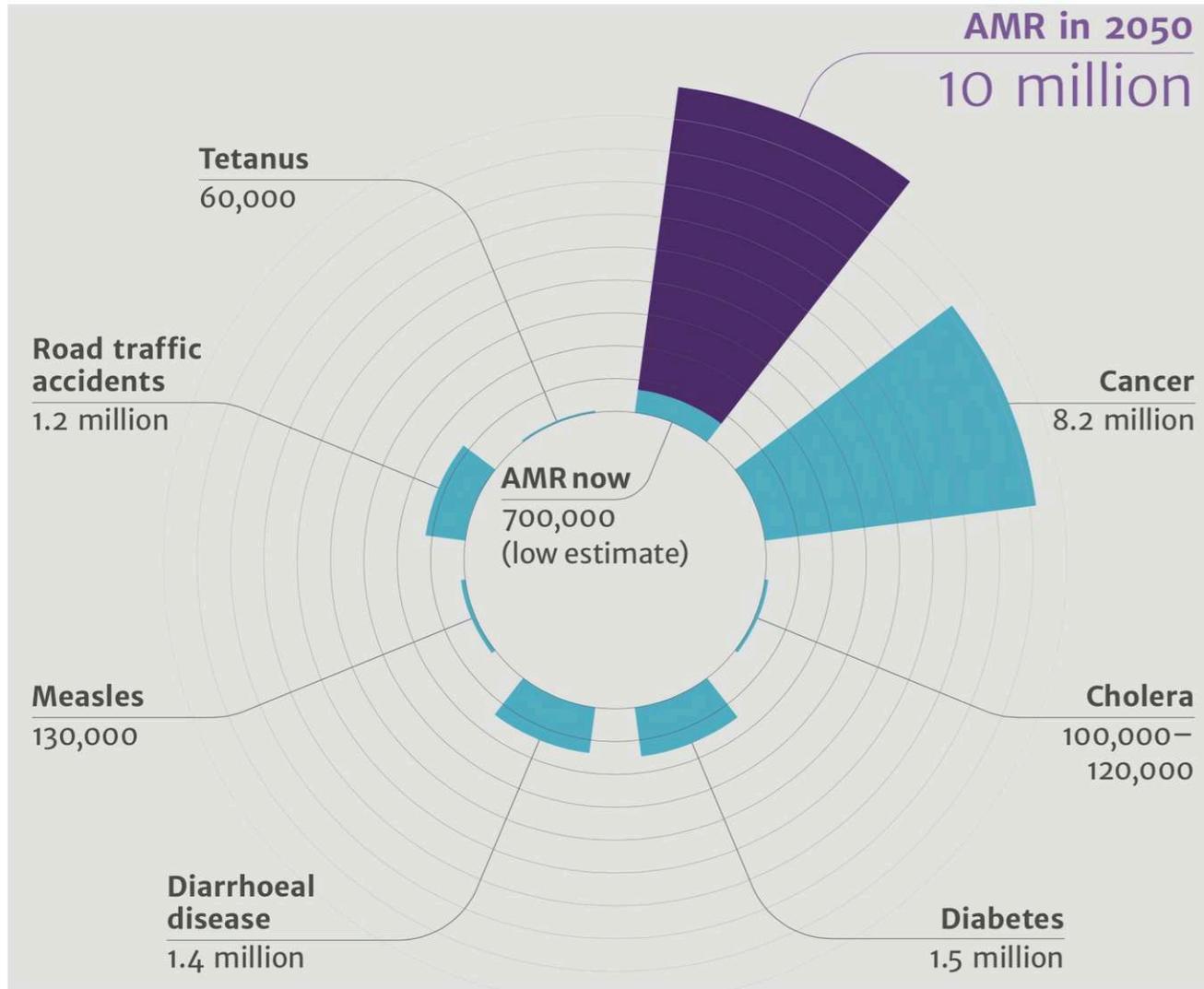


Staphylococcus phage for intravenous use



- Pas d'essais cliniques de grande ampleur démontrant l'efficacité
- Production non conforme au cahier des charges de l'EMA / FDA de type « Good Manufacturing Production » ou GMP
- Contrôles qualités ?
- Définition des indications ? Des voies d'administration ?
- Quelles doses ? Quel rythme d'administration ? PK/PD ?
- Virus naturel = non brevetable

# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



Estimation des morts en 2050 dans le monde par cause.  
AMR = résistance aux antibiotiques

# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

Bactéries résistantes

**BMR**  
Bactérie **M**ulti**R**ésistante aux antibiotiques

Bactéries qui, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et / ou acquises, ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique

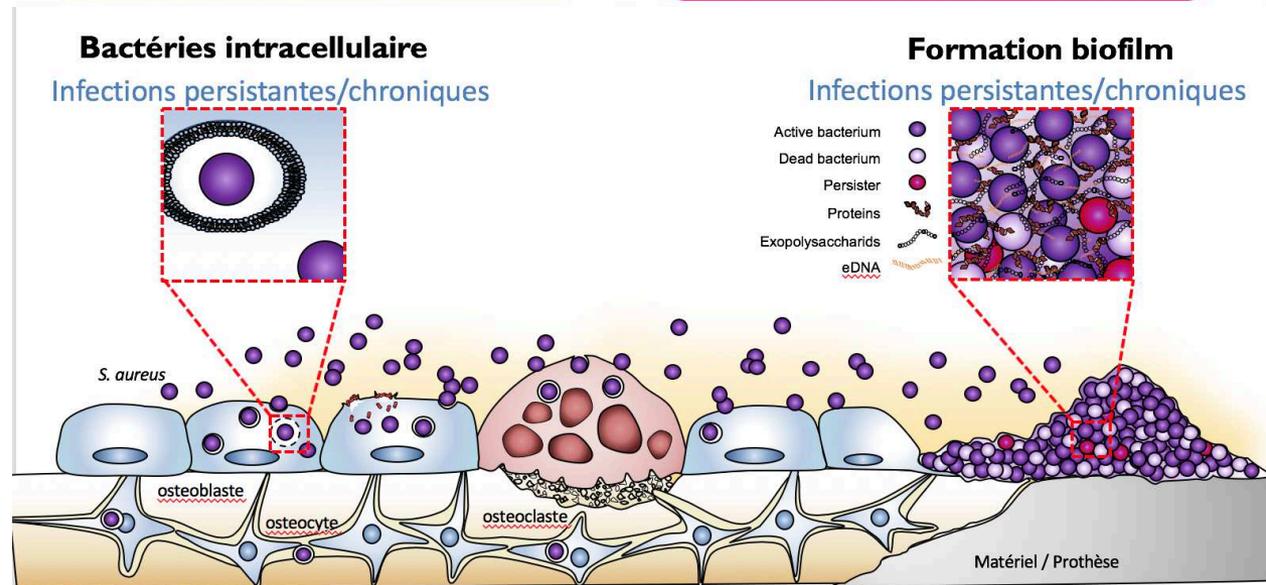
→ Réduction de l'arsenal thérapeutique

**BHR**  
Bactérie **H**autement Résistante aux antibiotiques

« Extensively Drug Resistant » (XDR) (consensus international)  
Sensible à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques

→ Impasse thérapeutique

Bactéries difficiles à traiter



# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?

Bactéries résistantes

**BMR**  
Bactérie **M**ulti**R**ésistante aux antibiotiques

Bactéries qui, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et / ou acquises, ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique

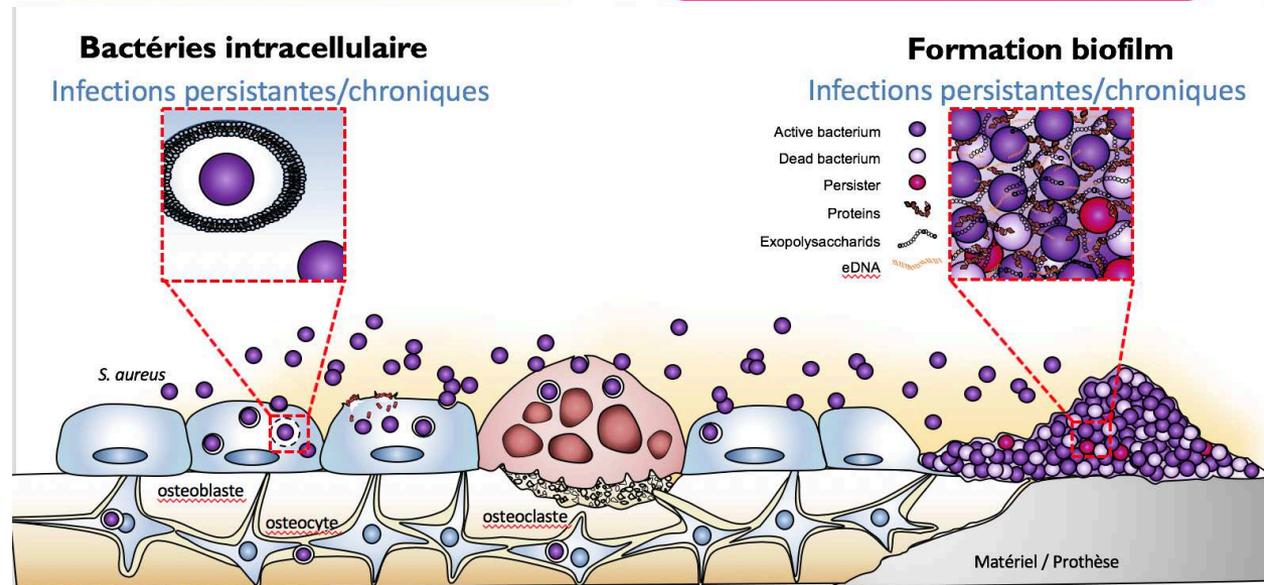
→ Réduction de l'arsenal thérapeutique

**BHR**  
Bactérie **H**autement Résistante aux antibiotiques

« Extensively Drug Resistant » (XDR) (consensus international)  
Sensible à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques

→ Impasse thérapeutique

Bactéries difficiles à traiter



**Phages = adjuvant des antibiotiques**

# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



ACCUEIL PHAGOTHERAPIE COMMENT Y ALLER CONTACT BLOG LA GEORGIE

Rechercher

## SOIGNER PAR PHAGOTHERAPIE

### LA PHAGOTHERAPIE ET LES INFECTIONS URINAIRES

### LA PHAGOTHERAPIE ET LA MUCOVISCIDOSE

### LA PHAGOTHERAPIE ET LES INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES

Pour soigner des infections dues à des bactéries multi résistantes telles que staphylocoque doré, pseudomonas, escherichia coli, Klebsiella, streptocoques, entérocoques, proteus, salmonella, ...il existe une alternative aux antibiotiques des plus puissantes et de



ACCUEIL PHAGOTHERAPIE COMMENT Y ALLER CONTACT BLOG LA GEORGIE

## VOTRE EQUIPE



**Alain LAVIT,**  
Gérant associé.  
Français, diplômé et expérimenté dans l'organisation de voyages, dans le commercial, ex directeur Qualité qui a certifié et organisé de nombreuses entreprises. Son sens du service, de l'organisation, son amour de la Géorgie et des gens sont le gage de la qualité de nos services. Il se rend à votre disposition pour tout besoin d'information, pour prendre en compte vos désirs et vous planifier votre programme à la carte.



**Irma JEJEA,**  
Gérante.  
Franco-Géorgienne francophone, son charme, sa gentillesse et son efficacité seront à votre entière disposition. Irma est le lien entre la France et la Géorgie. Polyglotte (Russe, Géorgien, Français, Arabe, Anglais, ... et même Mingrelien, un dialecte Géorgien!)



**Tamouna**  
Interprète  
Tamouna est la gentillesse même, l'hospitalité Géorgienne incarnée, et est d'une grande disponibilité. Elle a à son CV d'avoir été l'interprète de François HOLLANDE lors d'une de ses récentes visites en Géorgie. C'est dire le niveau !!



**Zviad NONIASHVILI,**  
Directeur  
Géorgien excessivement disponible, il connaît tout Tbilissi. Il référence tous les lieux d'hébergement, négocie les tarifs, s'assure de la bonne réalisation de votre séjour dans un rapport qualité/prix inégalable. Il planifie l'organisation de votre séjour à la carte et reste à votre entière disponibilité pour que votre séjour se déroule parfaitement.

## Tourisme médical à but lucratif !

# Phages : pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



Institut ELIAVA

Je, soussigné Zurab RTSKILADZE, directeur de l'Institut Eliava Phage Therapy Center, certifié par la présente, conseiller l'agence « Voyager en Géorgie », situé au Sanavardo Street 69 Tbilissi, inscrite au registre des agences de voyage de Géorgie sous le numéro 402013753, travaillant sous la marque « se soigner en Géorgie » pour organiser les rendez vous médicaux, les hébergements éventuels, les transferts, les commandes de soins sous notre accord, le service des guides - interprètes et tout le confort, l'aide logistique et tout autre besoin dont nos patients pourraient avoir besoin autour de leurs soins que nous produisons dans notre institut.

Fait à Tbilissi le...

Nom/Prenom

Zurab Rtskhaladze

Signature



24.09.15

Laissez un...

## Tourisme médical



### SE SOIGNER EN GEORGIE

69 Sanavardo Street 0104 Tbilissi Georgia

Alain LAVIT

Tél : 00995 322 981 995

Mail : contact@sesoignerengeorgie.com

### Sommaire

- [Page 2](#) SOMMAIRE ET RAPPEL DE VOS BESOINS
- [Page 3](#) VOTRE PROGRAMME
- [Page 4](#) LOCALISATION
- [Page 5](#) VOTRE APPARTEMENT
- [Page 6](#) VOTRE APPARTEMENT
- [Page 7](#) VOTRE APPARTEMENT
- [Page 8](#) L'INSTITUT ELIAVA
- [Page 9](#) VOTRE TRAITEMENT
- [Page 10](#) VOTRE WEEK END TOURISTIQUE
- [Page 11](#) VOTRE WEEK END TOURISTIQUE
- [Page 12](#) VOS TRANSFERTS
- [Page 13](#) VOS TRANSFERTS - VOTRE ACCOMPAGNEUR
- [Page 14](#) LES OPTIONS
- [Page 15](#) VOTRE BUDGET
- [Page 16](#) COORDONNEES

Quantités	Prestations	Prix en €/UNITE	Prix en €/TOTAL
2	Vols Paris 14h15 Tbilissi 02h55-Bagages inclus	240,77 €	481,54 €
1	Transfert Aller- Aéroport	0 €	0 €
1	15 Transferts Appartement-Institut Eliava	200 €	200 €
21	Jours Appartement à Tbilissi	48 €	1008 €
1	Analyse Institut Eliava	120 €	120 €
15	Accompagnateur francophone pour 15 jours	28 e	420 €
1	Traitement Phagothérapie 3 semaines à L'Institut Eliava	3630 €	3630€
1	Transfert Appartement - aéroport pour 2 personnes	0 €	0
2	Vols retour Tbilissi 06h20 - Paris 13h25 Bagages inclus	0,00 €	0,00 €
Option	Massage bains turcs privatisés-Transferts inclus	50€	0
Option	Journée de visite de Tbilissi avec guide + transferts + restaurant	96€	0
Option	Dîners chez l'habitant (transferts inclus)	30€	
		<b>Prix total</b>	<b>5 859,54€</b>

# Phages : quelle utilisation en France et à Lyon ?

*Le Journal de Médecine de Lyon*

133

## Traitement des infections à bacilles pyocyaniques par des bactériophages adaptés par sélection.

Par MM. André BERTOYE et A.-L. COURTIEU.



Personnalisation du traitement par bactériophage

**Phage training**

*Les bacilles pyocyaniques sont fréquemment résistants aux antibiotiques usuels. Cependant, le nombre des cas d'infections (méningées, cutanées, otitiques, bronchiques, pleurales, fistulaires, etc...) qui peuvent leur être attribuées semble être en augmentation. Leur caractère rebelle est une de leurs caractéristiques. Il semblait donc logique de leur opposer une thérapeutique différente de celles classiquement proposées. Depuis longtemps on connaissait l'existence de bactériophages actifs sur le bacille pyocyanique. Mais l'emploi de stock-bactériophages est d'une efficacité très limitée. Par contre, l'adaptation par sélection d'une variété de bactériophage à la souche isolée du malade permet une action beaucoup plus certaine. Si la production sur bouillon nutritif ordinaire suffit pour certains usages par voie externe, il est par contre indispensable de le faire sur un milieu spécial au sérum humain dilué pour pouvoir l'introduire sans danger par toutes les voies (intrarachidiennes, intraveineuse, intrapleurale, etc...).*

*Un certain nombre de cas ainsi traités avec succès sont rapportés dans cette publication.*

Clinique des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL  
Institut Pasteur de Lyon



1950-1965

# Phages : quelle utilisation en France et à Lyon ?

*Bull. Acad. Natle. Méd., 1988, 172, n° 1, 115-116, séance du 26 janvier 1988*

## **RAPPORT**

*au nom de la Commission n° IV*

*(Recherches biologiques-Immunologie-Laboratoires)*

### **Sur la demande d'autorisation de fabrication de vaccins et bactériophages thérapeutiques présentée par MM. Pérouse de Montclos, Drouet, Denoyel et M<sup>me</sup> Richoud**

Jacques CHARPIN

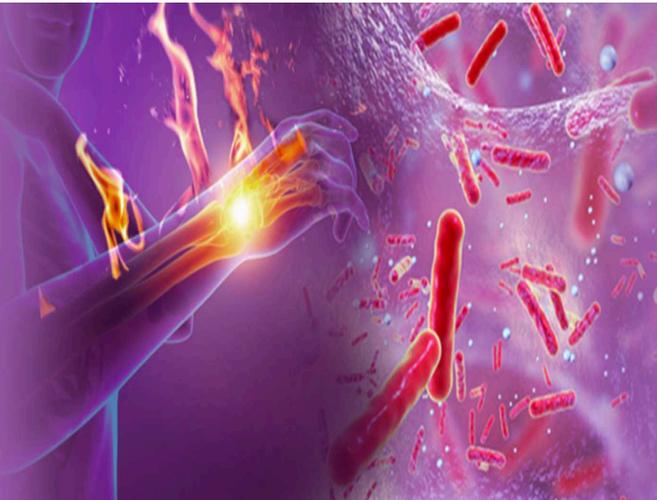
Par lettre en date du 12 janvier 1988, le ministre des Affaires sociales et de l'Emploi, direction de la Pharmacie et du Médicament, sollicite l'avis de l'Académie nationale de médecine sur une demande d'autorisation de fabrication de vaccins et bactériophages thérapeutiques préparés pour un seul individu (APSI).

Les demandeurs sont pharmaciens dans le cadre de l'Institut Pasteur de Lyon, ce sont MM. G. Denoyel, H. Pérouse de Montclos, Drouet et M<sup>me</sup> Richoud.

L'autorisation fait suite à celle qui avait été accordée dans le passé (14 juillet 1967) à M. le Pr A. Bertoye. Depuis la retraite de celui-ci, ces fabrications avaient été reprises par M<sup>lle</sup> le Dr F. Guillermet.

Les demandeurs actuels possèdent tous les titres nécessaires aux travaux qu'ils se proposent de faire.

# Phages : Pourquoi reviennent-ils maintenant dans l'actualité ?



Pherecydes a réalisé le premier essai clinique européen de phagothérapie

PhagoBurn : évaluer la tolérance et l'efficacité des bactériophages pour traiter des infections cutanées chez les grands brûlés



**27** patients were recruited and randomly assigned to **receive phage therapy (n=13)**

## PhagoBurn : première étude clinique multicentrique au monde pour l'évaluation de la phagothérapie chez les grands brûlés



Lancé en juin 2013 et achevé en janvier 2017, le projet collaboratif européen PhagoBurn ([www.phagoburn.eu](http://www.phagoburn.eu)) financé par la Commission Européenne a permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité des bactériophages pour traiter des infections cutanées, chez les grands brûlés. Provoquées par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, ces infections étaient sensibles ou résistantes aux antibiotiques. Le traitement avec les phages a été comparé à un traitement de référence, la sulfadiazine d'argent, un antibiotique destiné à traiter les infections cutanées.

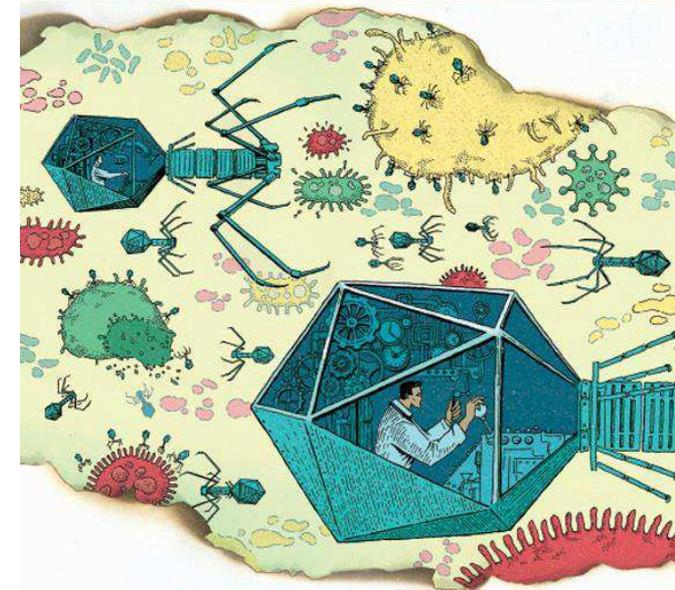
### Interpretation

At very low concentrations, PP1131 decreased bacterial burden in burn wounds at a slower pace than standard of care. Further studies using increased phage concentrations and phagograms in a larger sample of participants are warranted.

## THE LANCET Infectious Diseases

Volume 19 - Issue 1 - January 2019

[www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection)



### Articles

Bacteriophage treatment of infected burns  
See page 35

### Articles

Deaths and DALYs due to antibiotic-resistant bacteria in the EU  
See page 56

### Articles

Pay-it-forward gonorrhoea and chlamydia testing in China  
See page 76

# Phages : où en est-on en France ?

Actuellement en Europe de l'Ouest + USA :

- **Pas d'AMM, pas d'ATU**
- Petits nombres de sociétés/Start-up sur le créneau de la phagothérapie
  - Pb brevetabilité
  - Pb du cadre juridique = médicaments
  - Production GMP indispensable
  - Études cliniques cliniques = 0 et coûteuses +++ à réaliser
- Utilisation en France et en Europe = **utilisation compassionnelle** dans le cadre de la déclaration d' Helsinki de l'Association médicale Mondiale sur le « Principe éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

## *« Interventions non avérées dans la pratique clinique*

*37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques. »*

# Phages : où en est-on en France ?

Actuellement en Europe de l'Ouest + USA :

- **Pas d'AMM, pas d'ATU**
- Petits nombres de sociétés/Start-up sur le créneau de la phagothérapie
  - Pb brevetabilité
  - Pb du **cadre juridique = médicament**
  - Production GMP indispensable
  - Études cliniques cliniques = 0 et coûteuses +++ à réaliser
- Utilisation en France et en Europe = **utilisation compassionnelle** dans le cadre de la déclaration d' Helsinki de l'Association médicale Mondiale sur le « Principe éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

*« Interventions non avérées dans la pratique clinique*

*37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques. »*

# Phages : où en est-on en France ?

Actuellement en Europe de l'Ouest + USA :

- **Pas d'AMM, pas d'ATU**
- Petits nombres de sociétés/Start-up sur le créneau de la phagothérapie
  - Pb brevetabilité
  - Pb du **cadre juridique = médicament**
  - Production GMP indispensable
  - Études cliniques cliniques = 0 et coûteuses +++ à réaliser
- Utilisation en France et en Europe = **utilisation compassionnelle** dans le cadre de la déclaration d' Helsinki de l'Association médicale Mondiale sur le « Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains
- Utilisation actuelle sous le couvert de la **pharmacopée belge** sous la forme d'une **préparation magistrale** en utilisation compassionnelle avec la **non-opposition de l'ANSM** et au cas par cas
- **Compassionnelle = coût nul !**

# Phages : où en est-on en France ?



Start-up française depuis 2010

- Production GMP-like
- 2 Phages anti-*Pseudomonas aereuginosa*
- 3 phages anti- *S. aureus*

# Projet phagothérapie et Hospices Civils de Lyon



PHOSA & Phagothérapie

Consortium PHOSA

Communication

Contact



PHERECYDES  
PHARMA



## Actualités

- 31/05/2016 - Publication dans FEMS Microbiology Letter : Olivier Patey (CHIV) est l'un des coauteurs.  
-----
- 18/05/2016 - Article dans Ouest-France : Avec une interview d'Alain Dublanchet (CHIV).  
-----

Toute l'actualité

**PHOSA** – Cocktail de bactériophages pour lutter contre certaines infections bactériennes ostéoarticulaires provoquées par *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* – est un projet de recherche français. Initié et porté par la PME Pherecydes Pharma, PHOSA est soutenu par le financement public dans le cadre du 18e appel à projets "FUI - Fonds Unique Interministériel" et labellisé par les pôles de compétitivité Medicen et Lyonbiopôle.

Lancé le 1<sup>er</sup> janvier 2015 pour 24 mois, l'objectif central de PHOSA est la mise au point d'un cocktail de bactériophages lytiques efficace contre les infections ostéoarticulaires (IOA) provoquées par les staphylocoques. À l'issue du projet, les étapes réglementaires nécessaires au lancement d'un essai clinique chez l'homme (phase I/II) pour le cocktail devront avoir été menées.

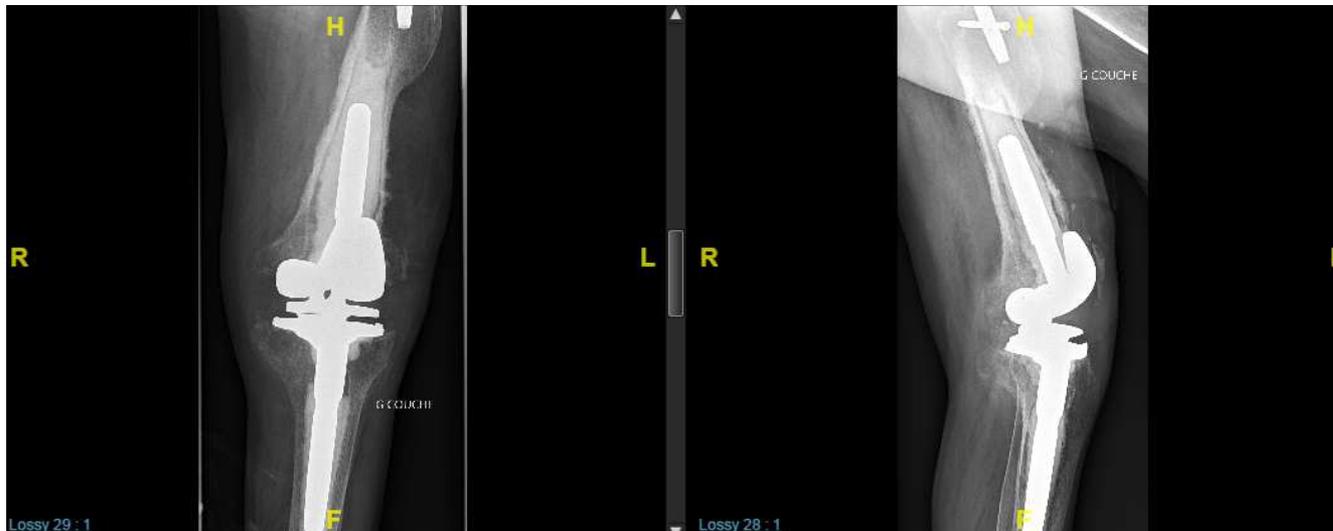
Au-delà de Pherecydes Pharma, unique entreprise française spécialisée dans le domaine de la phagothérapie, le Consortium PHOSA rassemble quatre autres partenaires aux expertises complémentaires :

- **Deux PME innovantes** : BioFilm Control et Vivexia ;
- **Deux centres de recherche publics** : le Centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges (CHIV) et les Hospices civils de Lyon (HCL).

## Cocktail de phages anti-staphylocoque sélectionné et validé en 2018

# 3<sup>ème</sup> CAS

- Patient de 80 ans
- **Infection récidivante sur prothèse de genou droit (*S. aureus*)**
- **Mauvaise évolution sous antibiothérapie suppressive (pristinamycine)**
- **Candidat à l'amputation transfémorale**



# Discussion pluridisciplinaire

**Explantation  
de la  
prothèse**

OU

**Amputation  
(non faisable !)**



**VS.**



**Ne rien faire**, mais  
situation clinique  
inconfortable **avec**  
**risque de complication**  
**et de décès**

**Approche innovante**  
**« conservatrice » et**  
**« anti-biofilm »** +  
antibiotiques

**Infectiologue**



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

**Chirurgien**



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



**Bacteriologiste**



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

Sous la supervision de



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

French Health Authority

**Pharmacien**

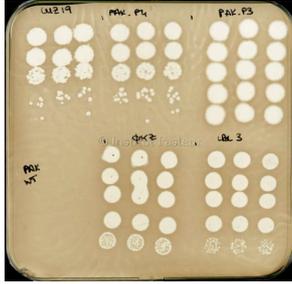
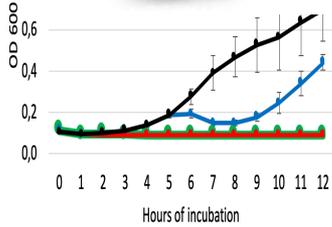


**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

**Préparation  
gastrique  
extemporanée du  
cocktail de  
bactériophages**



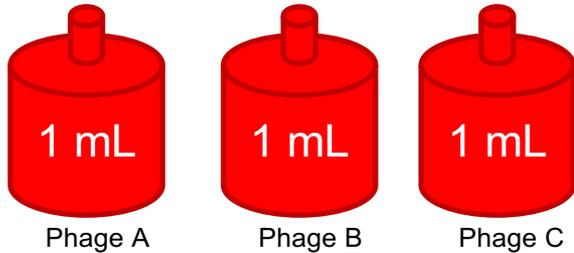
**PHERECYDES  
PHARMA**



**Phagogramme  
Selection des bacteriophages actifs**

**PHERECYDES  
PHARMA**

**Préparation *S. aureus* Bactériophages**



1 mL  
Phage A

1 mL  
Phage B

1 mL  
Phage C

# Phagothérapie - Limites actuelles

## ✓ Limites financières

10 à 20 k€ / traitement ? ATU ?

## ✓ Indisponibilité des phages

- pour des **espèces non ciblées** par les phages de Pherecydes Pharma
- pour des **souches phago-résistantes** aux phages de Pherecydes Pharma



**4 phages anti-*Pseudomonas aeruginosa***  
**3 phages anti-*S. aureus***

# Phagothérapie - Limites actuelles

## ✓ Limites financières

10 à 20 k€ / traitement ? ATU ?

## ✓ Indisponibilité des phages

- pour des **espèces non ciblées** par les phages de Pherecydes Pharma



- pour des **souches phago-résistantes** aux phages de Pherecydes Pharma

## ✓ Délai de délivrance des phages produits de novo

# Synthèse des cas traités à Lyon



- **10 (+2) patients traités en 2 ans**

- 9 (+1) avec des bactériophages produits par Pherecydes
- 1 (+1) avec des batériophages « production académique »
  - 4 (+1) avec Bactériophages anti-*S. aureus*
  - 5 (+1) avec Bactériophages anti-*P. aeruginosa*
  - 1 avec Bactériophages anti-*P. aeruginosa* et anti-*S. aureus*

- **2 patients avec bactériémie récidivante/endocardite infectieuse**  
à *P. aeruginosa* (patients adressés par CH de Montélimar et CHU de Poitiers)

- **8 (+2) patients avec une infection ostéoarticulaire**

- 2 ostéites chroniques (1 décédé, 1 récemment traité)
- 6 (+2) patients avec **infection de prothèse**
  - Gros implants, non extirpables
  - Patients souvent âgés, adressés en CRIOAc
  - 3 évolutions favorables, 2 surinfections, 1 infection « contrôlée »

Administration au cours d'un lavage articulaire (arthroscopie)

Ferry T. *J Antimicrob Chemother* 2018

Ferry T. *OFID* 2018



## ANSM (CSST juin 2019) :

« ...plaider en faveur de la mise en place d'une **plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages** pour encadrer le recours aux bactériophages en France et qui pourrait à terme **travailler à la mise en œuvre d'une production académique en France de phages pour usage clinique à partir d'une phagobanque** »

- ✓ Plateforme d'expertise / experts ?
- ✓ Production académique de phages ?

## Conclusion

- **Innovation de rupture** pour la prise en charge en France des infections :
  - Difficiles à traiter (IOA, pied diabétique, cardio, neuro, infections chroniques)
  - A bactéries multirésistantes
- **Réponses**
  - Aux impasses thérapeutiques
  - A l'antibiorésistance (infection, décolonisation)
  - Aux attentes sociétales
- **A étudier :**
  - Rythme/doses/PD-PD des administrations
  - Émergence de résistances aux phages
  - Réponses Ac anti-Phages des patients





Tristan FERRY  
PU-PH HCL CIRI



Gilles LEBOUCHER  
PH – HCL



Fabrice PIROT  
PU-PH HCL - ISPBL



Sébastien LUSTIG  
PU-PH HCL – UCBL1



Jérôme JOSSE  
MCU – ISPBL CIRI



Camille KOLENDA  
AHU – HCL CIRI



Marine BERGOT  
Bio-informaticienne HCL - CIRI



Leslie BLAZERE  
Assistante Ingénieur



Tiphaine LEGENDRE  
technicienne



Claude-Alexandre  
GUSTAVE

LYON Recherche

# Ils veulent utiliser des virus pour soigner les animaux

La start-up Vetophage, hébergée par l'ENS de Lyon depuis presque trois ans, attend une reconnaissance des phages par l'État. L'entreprise vient de recevoir une labellisation pour son travail de recherche dans le traitement des animaux par ces virus mangeurs de bactéries.

Soigner les mammites des vaches non plus avec des antibiotiques mais avec des virus, c'est le pari, à terme, de la start-up Vetophage. La structure, abritée par l'École Normale Supérieure (ENS) de Lyon, développe la recherche scientifique dans le domaine des virus mangeurs de bactéries (phages) à destination des animaux. Docteure en microbiologie avec quinze ans d'expérience, Mai Huong Chatain a lancé la start-up en février 2017.

## Une alternative aux antibiotiques

« L'idée était de mettre en application la recherche en matière de phages pour les animaux qui peuvent faire l'objet de résistance aux antibiotiques, explique-t-elle. On observe des cas d'antibiorésistance de plus en plus fréquents. » La start-up souhaite donc proposer une alternative aux antibiotiques. « Nous avons d'abord mis au point des kits de détection de bactéries pathogènes (qui provoquent des maladies), précise Mai Huong Chatain. Les vétérinaires peuvent ainsi connaître précisément la cause de la maladie et n'ont plus à utiliser directement et largement des antibiotiques. »

Les traitements par bactériophages, en revanche, ne sont pas encore finalisés par la start-up. Même si des pistes



Mai Huong Chatain, présidente de la start-up Vetophage, dans un des laboratoires de l'ENS. Photo Progrès/Blaise FAYOLLE

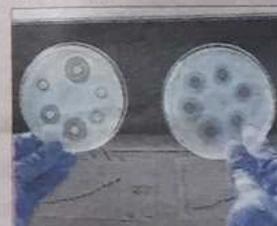
sont avancées pour les bovins et l'aquaculture. Vetophage dispose d'une banque de phages, pour lutter notamment contre le staphylocoque doré et le vibrio parahaemolyticus, une bactérie qui touche les coquillages et les poissons.

« Nous avons besoin de financements, de législation précise, de structure de la part de l'État, plaide Christophe Chatain, responsable commercial de Vetophage. Aujourd'hui, cette technique n'est pas du tout mise en avant. » La start-up de trois salariés peut comp-

ter sur des locaux au sein de l'ENS, avec trois laboratoires et un bureau. « Nous pouvons encore rester trois ans, mais nous ambitionnons de nous développer à l'extérieur, avec l'appui d'investisseurs », indique Christophe Chatain. En attendant que les autorités bougent sur cette question, Vetophage poursuit son développement de son côté. La start-up a reçu, en décembre, la labellisation French Tech Seed de l'organisme de soutien aux start-ups Poussalys.

Blaise FAYOLLE

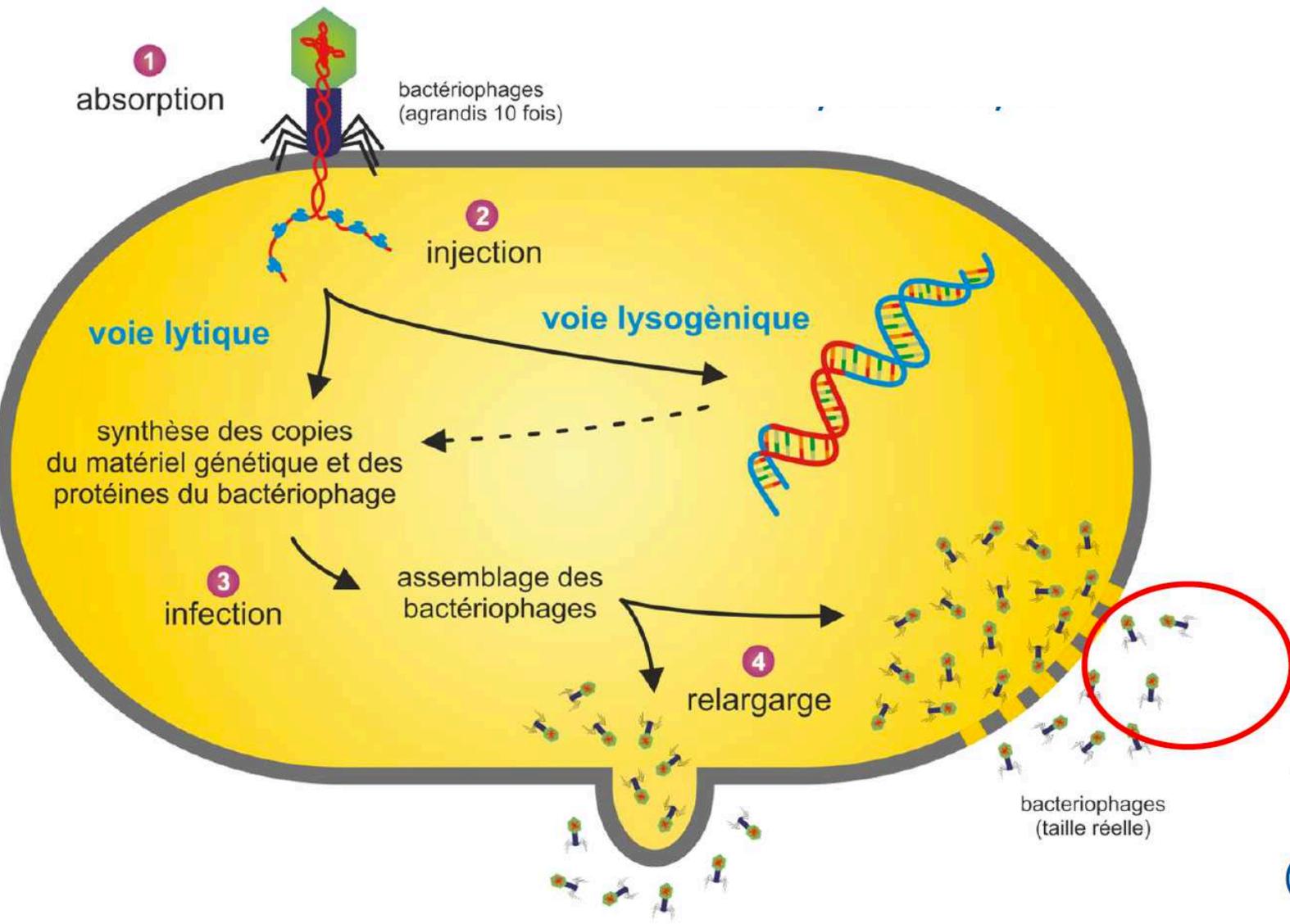
## Comment fonctionnent les phages ?



Les phages ne ciblent que les bactéries pour lesquels ils sont envoyés. Photo Progrès/DR

Découverts il y a une centaine d'années, les phages sont des virus qui infectent seulement certaines bactéries. La phagothérapie a été mise de côté avec le développement des antibiotiques. « À l'inverse des antibiotiques qui tuent toutes, ou beaucoup de bactéries dans un corps, les phages ne ciblent que celle pour laquelle il est envoyé, précise Mai Huong Chatain. En revanche, pour être administrés, les phages doivent être le plus pur possible. » Les phages ne se transmettent pas par le sang. « Ils doivent être ingérés, injectés dans la zone ciblée, ou appliqués, mais ils doivent être en contact avec les bactéries pour les détruire », ajoute la présidente de Vetophage. Pour leur conservation, les phages se trouvent sous forme de poudre ou de liquide.

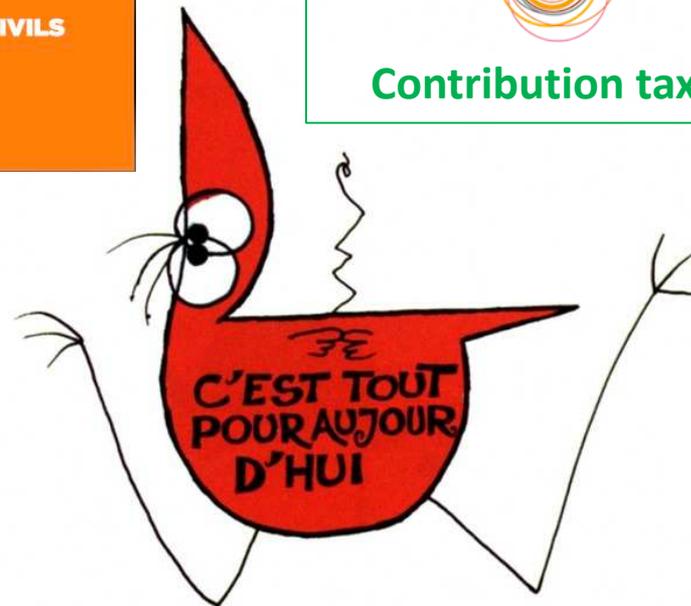
# Lysine de phages



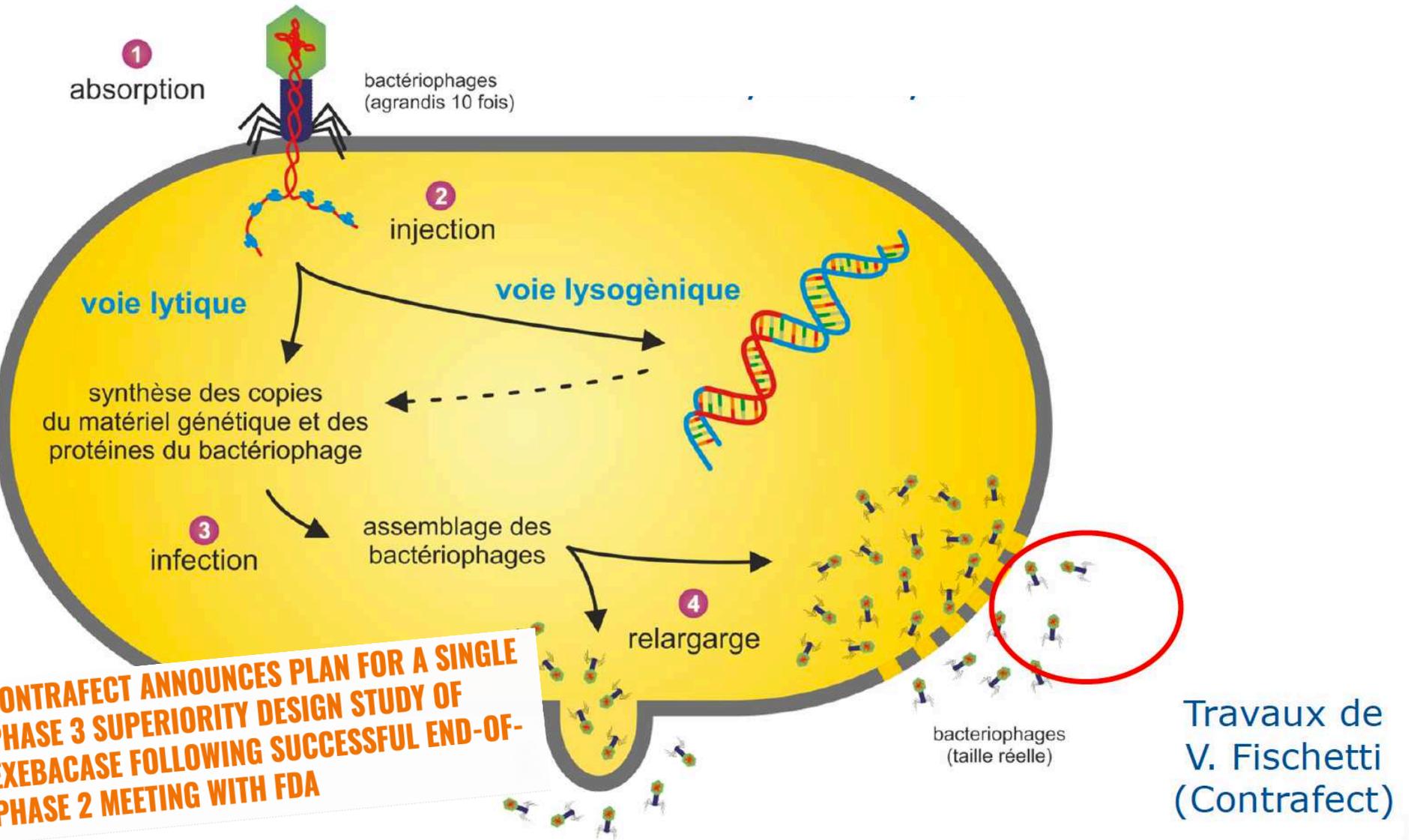
Travaux de  
V. Fischetti  
(Contrafact)

# Merci pour votre attention

Pour aider le projet "Phage" des HCL et de l'ISPBL ....



# Lysine de phages



# Phages en 2020 : quelle est la problématique ?

**Non GMP**

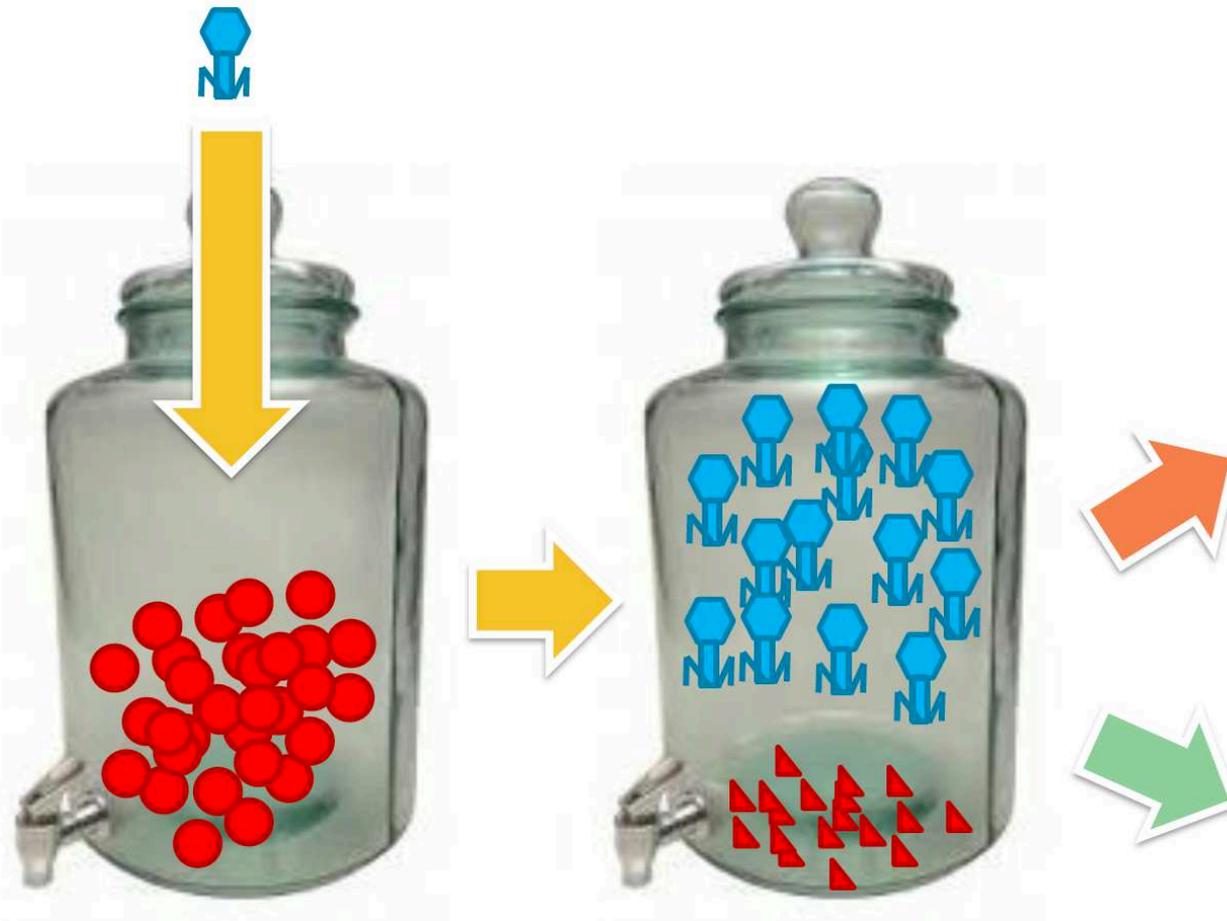


$10^6$  phages/mL  
Contrôle qualité ???

 **PHERECYDES PHARMA** **GMP**



$10^{10}$  phages/mL  
GMP-like !



## Un domaine en plein renouveau

2006: la FDA autorise l'utilisation en agroalimentaire

2009: publication du premier essai Phase II chez l'homme (otites)

2010-2014: essai clinique sur diarrhées au Bangladesh (pas concluant)

2013: 1<sup>er</sup> essai clinique financé par l'UE ([www.phagoburn.eu](http://www.phagoburn.eu))

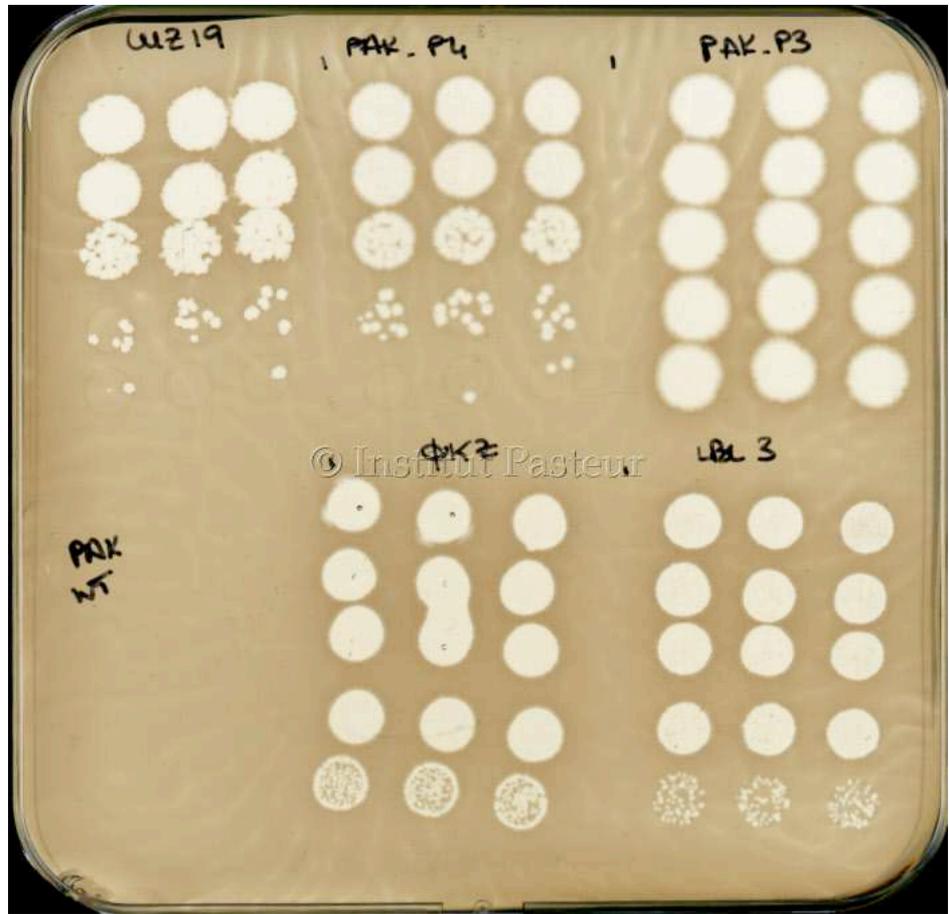
2014: 1<sup>er</sup> essai vétérinaire financé par l'UE (AntibioPhage)

2016: l'ANSM autorise des ATUs

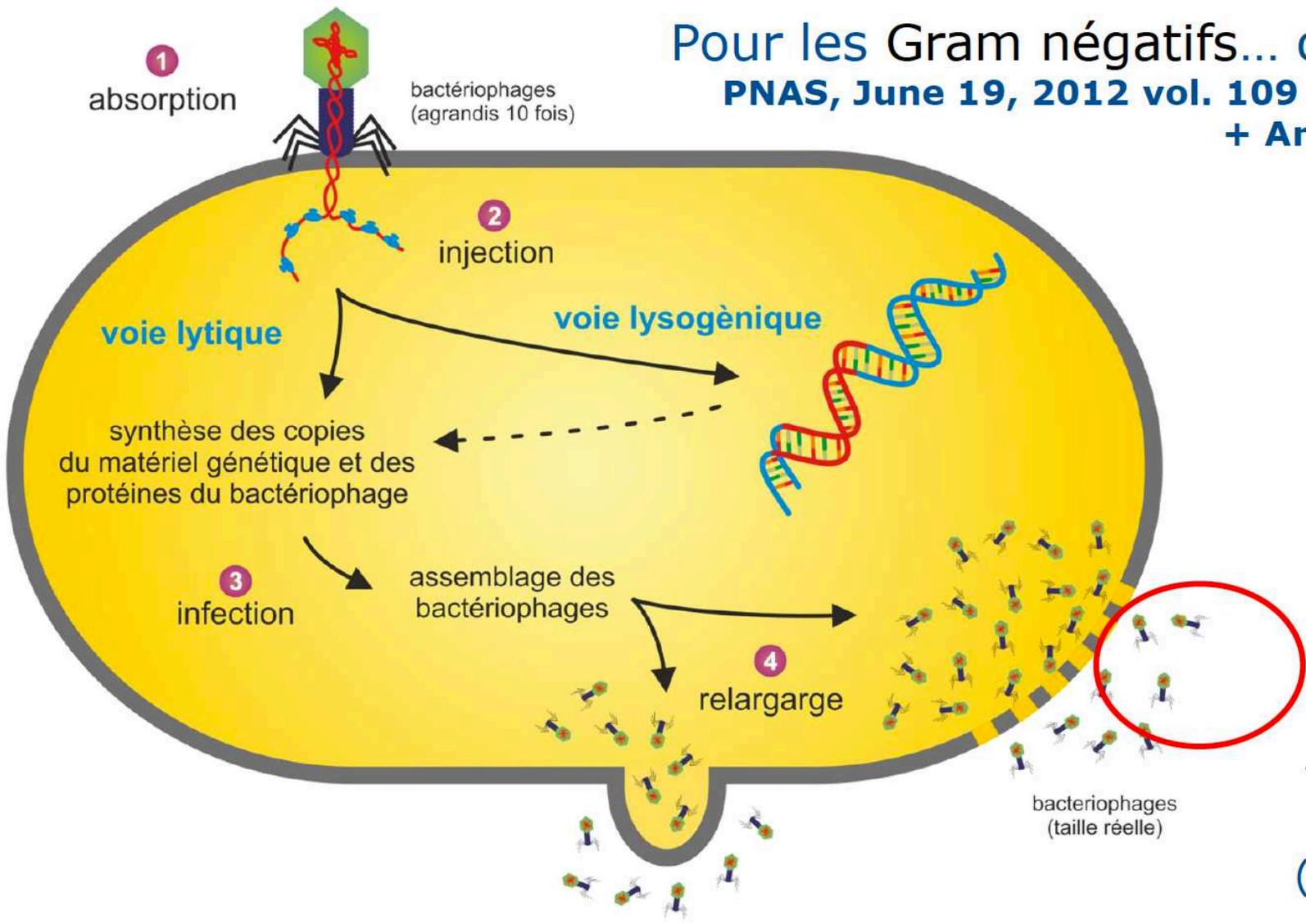
## Texte complet: Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

### **« Interventions non avérées dans la pratique clinique**

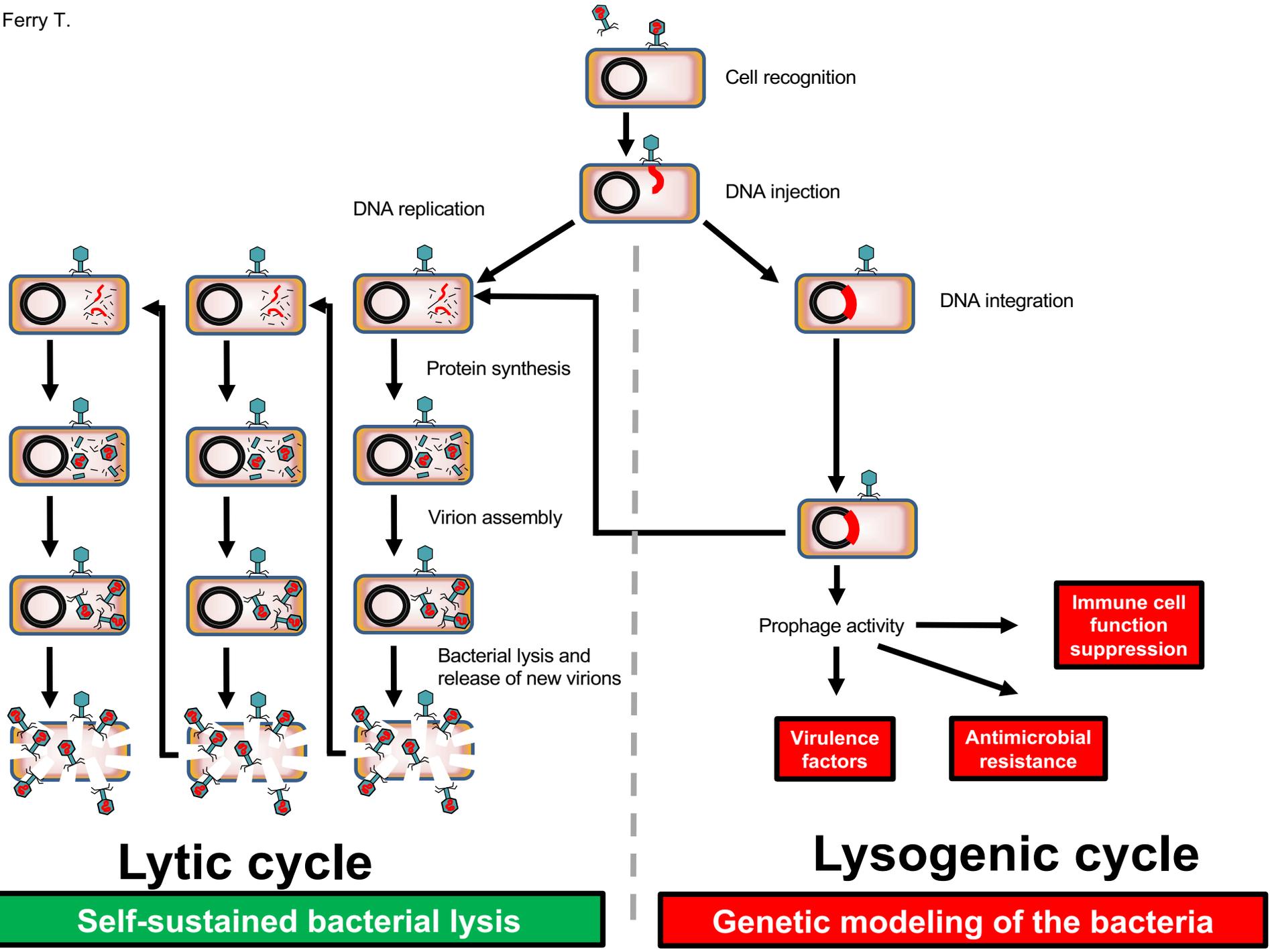
*37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques. »*



Pour les Gram négatifs... c'est en co  
PNAS, June 19, 2012 vol. 109 no. 25 9857-  
+ Artilysins (Lysa



Travaux de  
V. Fischetti  
(Contrafect)



# Phages : on les connaît depuis quand ?

## SUR UN MICROBE INVISIBLE ANTAGONISTE DES BACILLES DYSENTERIQUES

Des selles de divers sujets convalescents de dysenterie bacillaire, et dans un cas de l'urine, j'ai isolé un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille de Shiga. Sa recherche est particulièrement aisée dans les cas d'entérite banale consécutive à une dysenterie; chez les convalescents ne présentant pas cette complication la disparition du microbe anti suit de très près celle du bacille pathogène. Malgré de nombreux examens, je n'ai jamais trouvé de microbes antagonistes, ni dans les selles de dysentériques à la période d'état, ni dans les selles de sujets normaux.

L'isolement du microbe anti-Shiga est simple: on ensemence un tube de bouillon avec quatre à cinq gouttes de selles, on place à l'étuve à 37° pendant 18 heures puis on filtre à la bougie Chamberland L<sub>2</sub>. Une petite quantité d'un filtrat actif ajoutée, soit à une culture en bouillon de bacilles de Shiga, soit à une émulsion de ces bacilles dans du bouillon ou même dans de l'eau physiologique, provoque l'arrêt de la culture, la mort des bacilles puis leur lyse qui est complète après un laps de temps variant de quelques heures à quelques jours suivant l'abondance plus ou moins grande de la culture et la quantité de filtrat ajoutée.

Le microbe invisible cultive dans la culture lysée de Shiga car une trace de ce liquide, reportée dans une nouvelle culture de Shiga, reproduit le même phénomène avec la même intensité: j'ai effectué jusqu'à ce jour, avec la première souche isolée, plus de 50 réensemencements successifs. L'expérience

Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 10 septembre 1917, 373-375.



1873 - 1949

AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF  
ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES.<sup>1</sup>

BY F. W. TWORT, L.R.C.P. LOND., M.R.C.S.

*(From the Laboratories of the Brown Institution, London.)*

XXXXX

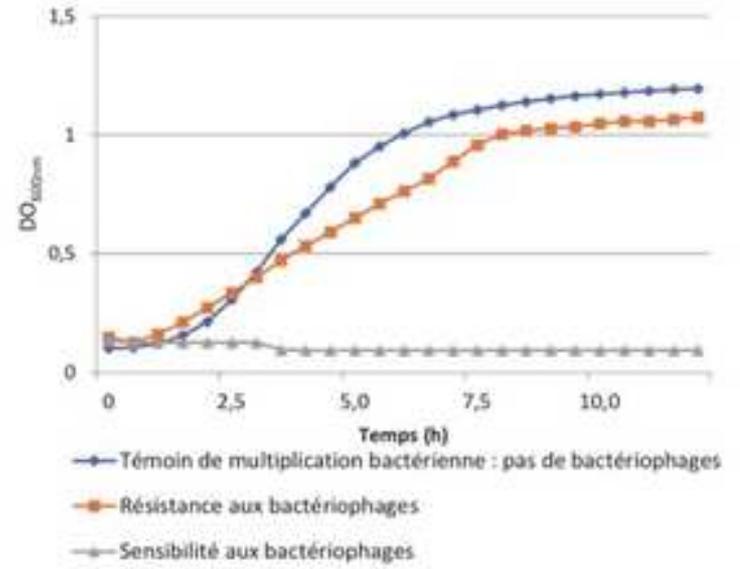
- XXX
- XXX

DURING the past three years a considerable number of experiments have been carried out at the Brown Institution on filter-passing viruses. Many of these, previous to the outbreak of the war, were performed by Dr. C. C. Twort, and, unfortunately, circumstances during the present year have made it difficult to continue the work.

In the first instance attempts were made to demonstrate the presence of non-pathogenic filter-passing viruses. As is well known, in the case of ordinary bacteria for every pathogenic micro-organism discovered many non-pathogenic varieties of the same type have been found in nature, and it seems highly probable that the same rule will be found to hold good in the case of ultra-microscopic viruses. It is difficult, however, to obtain proof of their existence, as pathogenicity is the only evidence we have at the present time of the presence of an ultra-microscopic virus. On the other hand, it seems probable that if non-pathogenic varieties exist in nature these should be more easily cultivated than the pathogenic varieties; accordingly, attempts to cultivate these from such materials as soil, dung, grass, hay, straw, and water from ponds were made on specially prepared media. Several hundred media were tested. It is impossible to describe all these in detail, but generally agar, egg, or serum was used as a basis, and to these varying quantities of certain chemicals or extracts of fungi, seeds, &c., were added. The material to be tested for viruses was covered with water and incubated at 30° C. or over for varying periods of time, then passed through a Berkefeld filter, and the filtrate inoculated on the different media. In these experiments a few ordinary bacteria, especially sporing types, were often found to pass through the filter; but in no case was it possible to obtain a growth of a true filter-passing virus.

Attempts were also made to infect such animals as rabbits and guinea-pigs by inoculating two doses of the filtered material, or by rubbing this into the shaved skin. In other cases inoculations were made directly from one animal to another in the

<sup>1</sup> This investigation was made on behalf of the Local Government Board.

**A****B****C**

**BACTÉ-INTESTI-PHAGE**

© Institut Pasteur  
**BACTÉ-COLI-PHAGE**

LE LABORATOIRE DU BACTERIOPHAGE  
FONDÉ PAR LE PROFESSEUR D'HERELLE  
75, RUE OLIVIER DE SERRES - PARIS (XV<sup>e</sup>)  
Téléph. YAlgirard 55-82