

# Phagothérapie

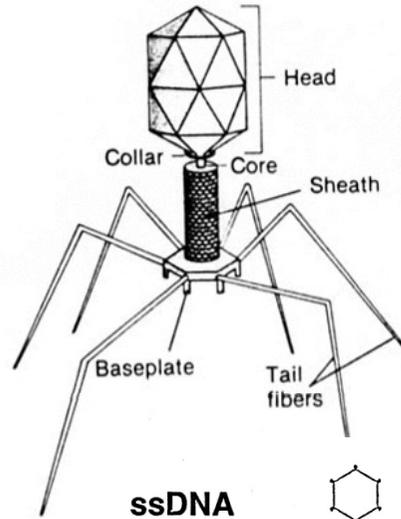
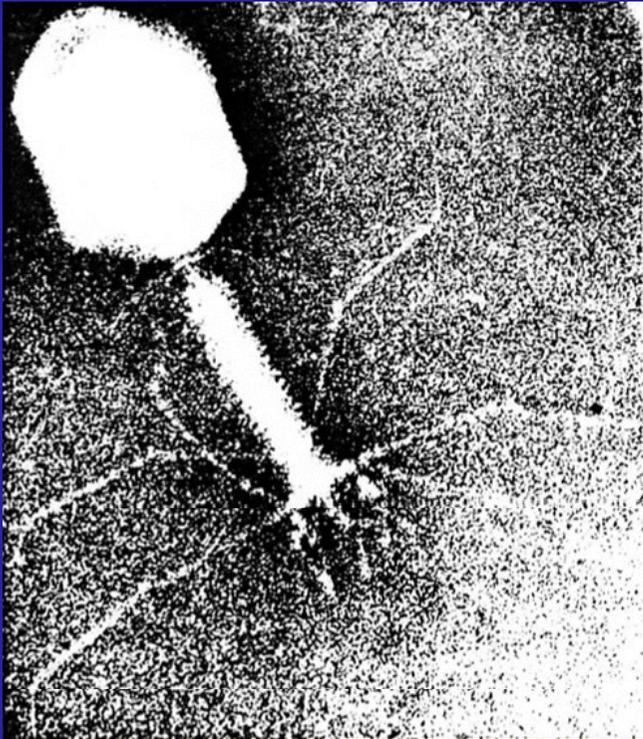
Alain Dublanchet & Olivier Patey  
Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve St Georges

Expérience personnelle  
Alternative ou complément à l'antibiothérapie

# définitions

(bacterio) **phages** : virus de bactéries, « entités »  
largement répandues dans la nature (**écosystèmes**)

**phagothérapie** : traitement anti-bactérien qui utilise  
l'activité bactériolytique des **bactériophages**

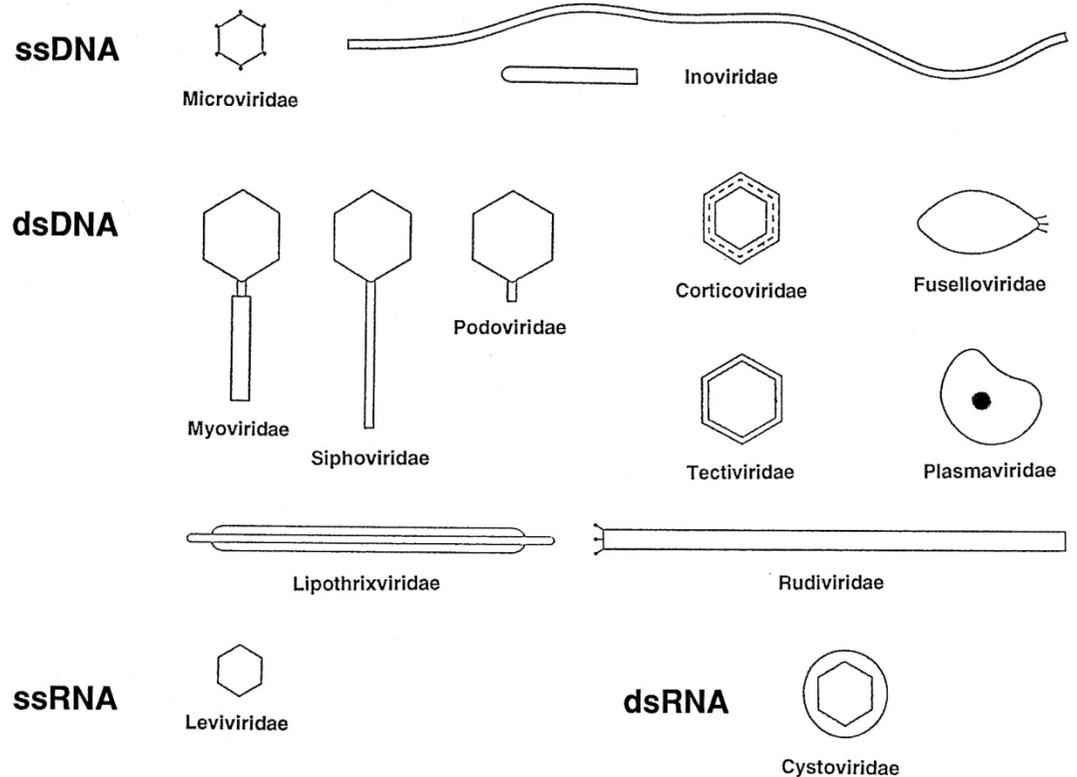


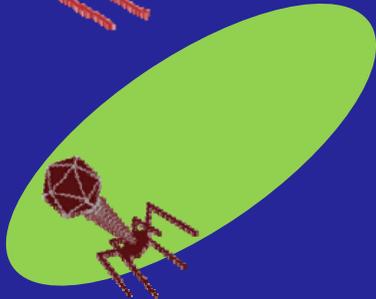
# morphologie

Luria SE, Anderson TF. The Identification and Characterization of Bacteriophages with the Electron Microscope. PNAS. 1942; 28: 127-30.

# classification

Ackermann H-W. Phage Classification and Characterization. Methods Mol Biol 2009; 501: 127-40.





bactérie

# cycle lytique

Delbrück M. The growth of bacteriophage and lysis of the host. The Journal of General Physiology 1940; 23: 643-60

- une étape (« one-step »)
- durée 30-60 minutes environ
- production 100 phages environ

# cycle lysogénique

- phage tempéré

# histoire naturelle

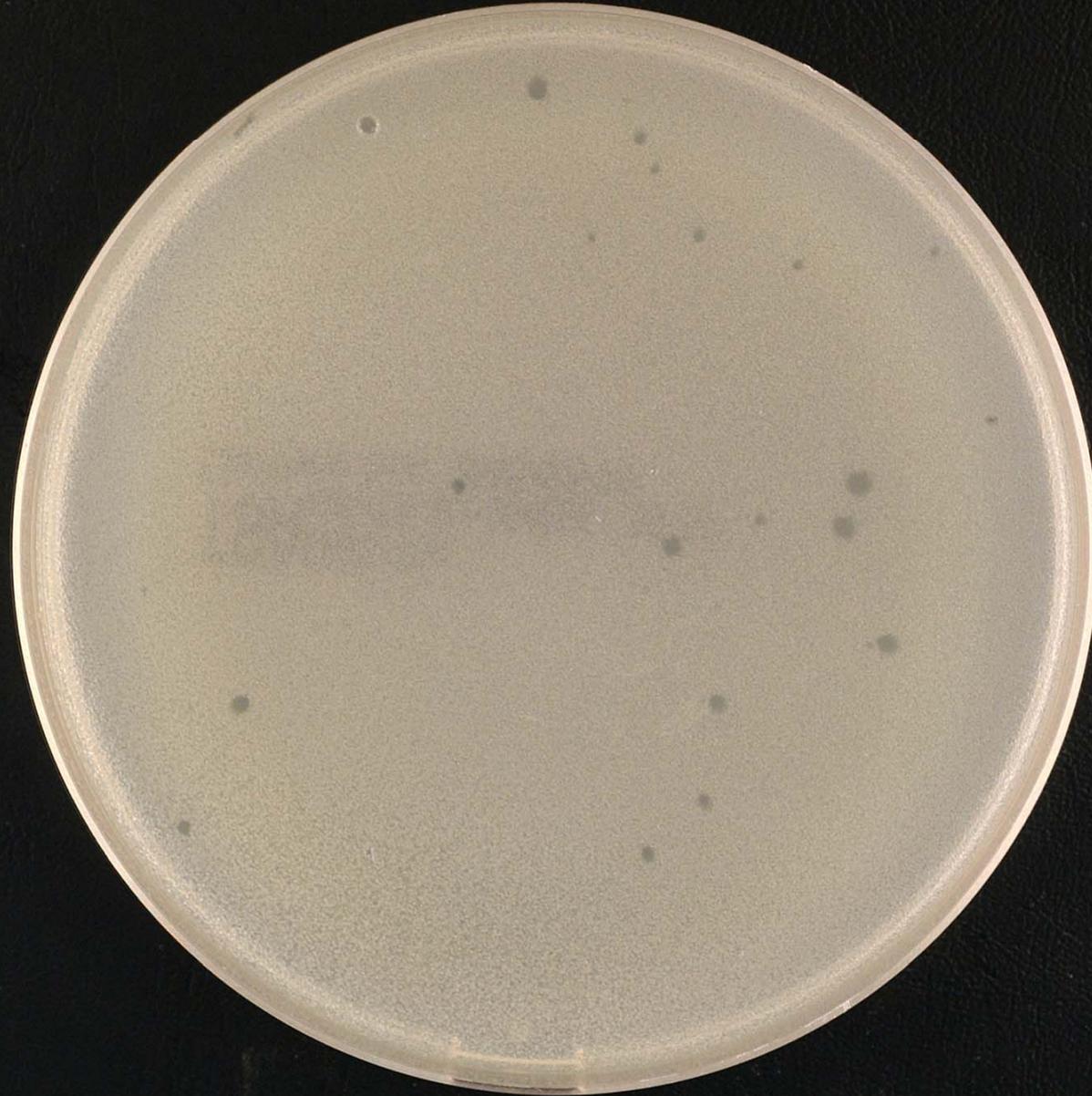
- écosystème (microplancton)
- partout où il y a des bactéries
- 10 à 100 fois plus nombreux
  - $10^{31}$  bactéries
  - $10^{32}$  bactériophages (<10% identifiés)
- rôle très important

( il est donc facile de se procurer des bactériophages )

# quelques repères historiques

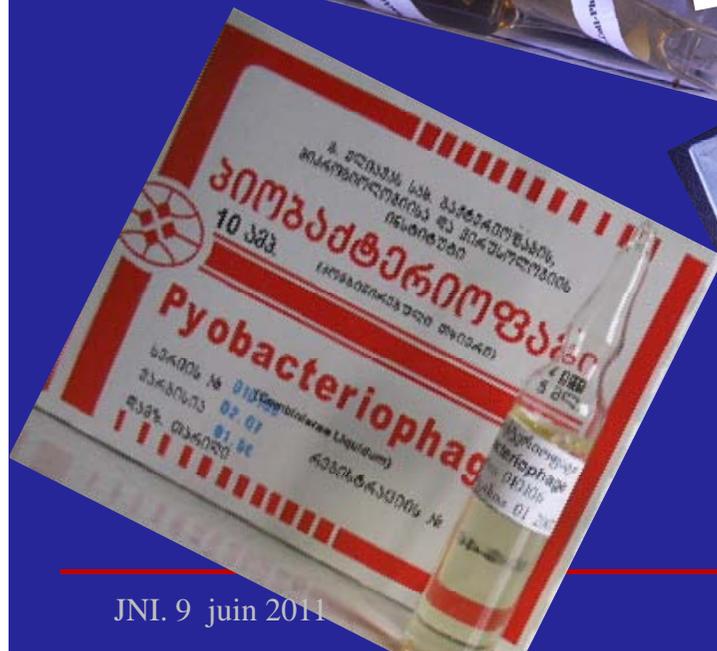
- découverte des bactériophages (1915-1917)
  - introduction de la phagothérapie
- ... puis de l'antibiothérapie
- développement de la biologie moléculaire
  - étude des micro-écosystèmes naturels

# plages claires



# utilisation mondiale

- Eli Lilly and Company
- Swan Myers (Abbot Laboratories)
- Squibb and sons (B. M. S.)
- Laboratoire Parke-Davis (Pfizer)
- Instituts Pasteur de Paris et de Lyon
- Laboratoire du Bactériophage (5 rep.) (Robert & Carrière)
- German company Antipiol
- Saphal en Suisse
- IP Paris et Lyon
- Géorgie –Russie
- Delmont Laboratories aux USA



# déclin et abandon

Fruciano E. Le déclin de la phagothérapie. Thèse, EHESS, Paris, 2005

- dernière commercialisation 1974 (Vidal)

Laboratoires Robert & Carrière

- dernières disponibilités officielles 1990 (I.P.)

IP de Paris (J.-F. Vieu) et IP de Lyon (F. Guillermet)

- aujourd'hui pas interdite...

...mais pas autorisée !

renouveau ?

# constat

- augmentation des infections nosocomiales
- augmentation des résistances aux antibiotiques
- carence en nouveaux antibiotiques

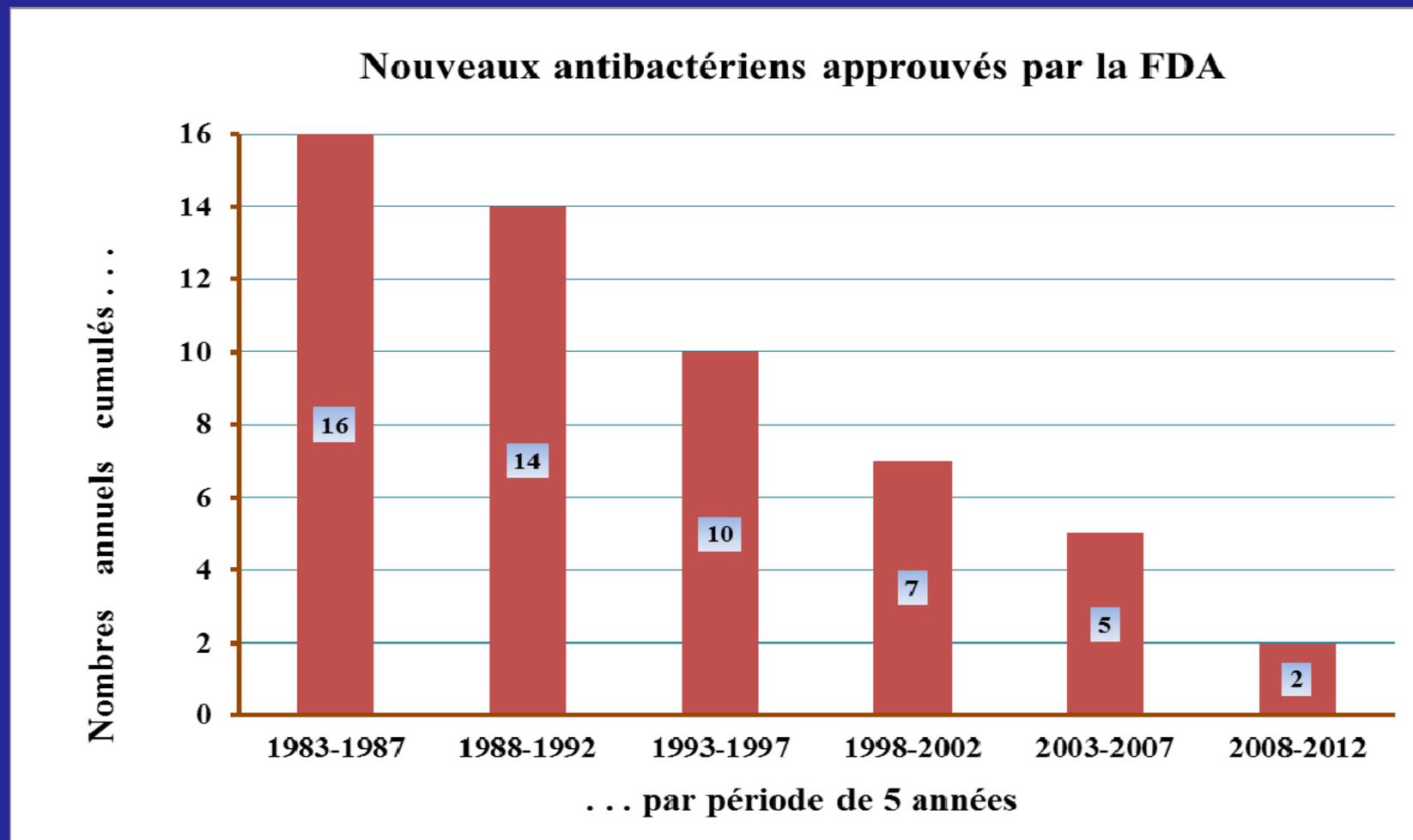
... et dans certains tissus

- mauvaise diffusion de certaines molécules

## ...impasses thérapeutiques

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1-12.

# nouveaux antibiotiques



# mesures actuelles

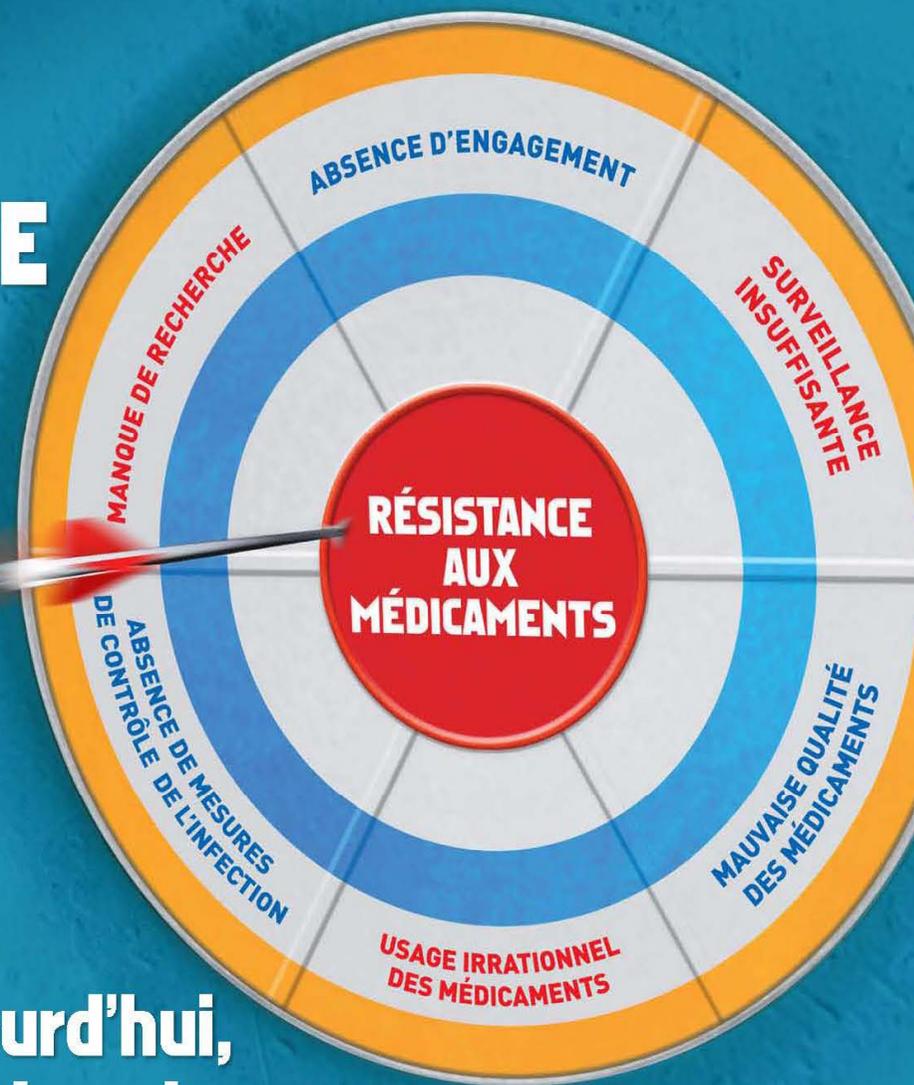
- diminuer les infections nosocomiales
- réduire (ou freiner) les résistances aux ATB
- réduire la consommation des ATB
- souhait en nouvelles molécules antibactériennes

The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis 2010; 50: 1081-3.

- journée mondiale de l'OMS (7 avril 2011)

# LUTTER

## CONTRE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS



**Pas d'action aujourd'hui,  
pas de guérison demain**

7 AVRIL 2011 JOURNÉE MONDIALE DE LA SANTÉ



Organisation  
mondiale de la Santé

# mesures actuelles

- diminuer des infections nosocomiales
- réduire (ou freiner) les résistances aux ATB
- réduire la consommation des ATB
- nouvelles molécules antibactériennes
- journée mondiale de l'OMS (7 avril 2011)

...recherche de solutions



# PHAGOTHÉRAPIE

# avantages et inconvénients

## Avantages

Spécificité	d'espèce bactérienne
Pas de résistance	croisée avec les antibiotiques
Effets secondaires	peu nombreux et bénins
Coût	faible

## Inconvénients

Gènes dangereux, spécificité étroite, indications limitées, risque de sensibilisation, etc...

# situation actuelle

## cadre réglementaire

- un médicament (biologique) ?  
ou un probiotique...!
- préparation « magistrale » ou commerciale ?
- IN à BMR orphelines de traitement ?
- déclaration d'Helsinki (AMS)
- usage compassionnel ?

# situation paradoxale

prévention et préjugés

« vieille » méthode thérapeutique  
nombreux résultats

plus de fournisseurs institutionnels

nécessité du GMP et demande d'AMM

# médicament...

oui mais ... entité biologique (pharmacologie)

particulier origine naturelle

complémentaire de l'antibiothérapie

# médicament... « intelligent »

les phages ne se multiplient qu'en présence de la bactérie « cible »

les phages sont **auto-répliquants** et **auto-limitants** au niveau du foyer infectieux

les phages « **prophylactiques** » préviennent et éliminent les contaminations

# phages thérapeutiques



**SPECIFICITE** : « cocktails »

collection de bactériophages « phagothèque »

- préparations « commerciales » GMP
- préparations « magistrales »
- OGM ? réglementation contraignante

Pirnay JP, De Vos D, Verbeken G, Merabishvili M, Vaneechoutte M, Zizi M, et al. The Phage Therapy Paradigm: « Prêt à Porter » or « Sur-mesure »? Pharm Res. 2011; 28: 934-7

# disponibilité

- suspensions thérapeutiques d'origine étrangère



réglementation des douanes  
autorisation ministérielle

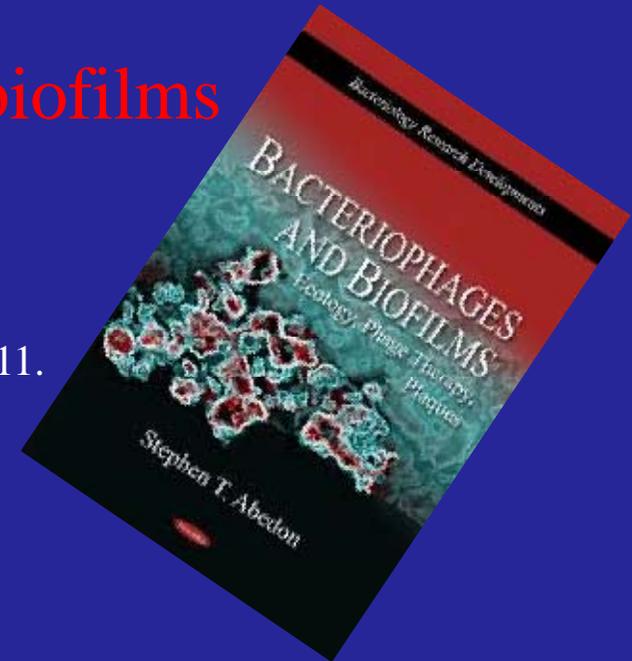
# phagothérapie/antibiothérapie ?

action locale sur la **masse bactérienne**

**synergie** possible avec des antibiotiques

action de certains phages sur les **biofilms**

Abedon ST. *Bacteriophages and Biofilms: Ecology, Phage Therapy, Plaques*. New York: Nova Science Publishers, 2011.



**immunomodulation** à étudier

# masse bactérienne

foyer : nombre de bactéries et état physiologique

**persistants et « quorum sensing »**

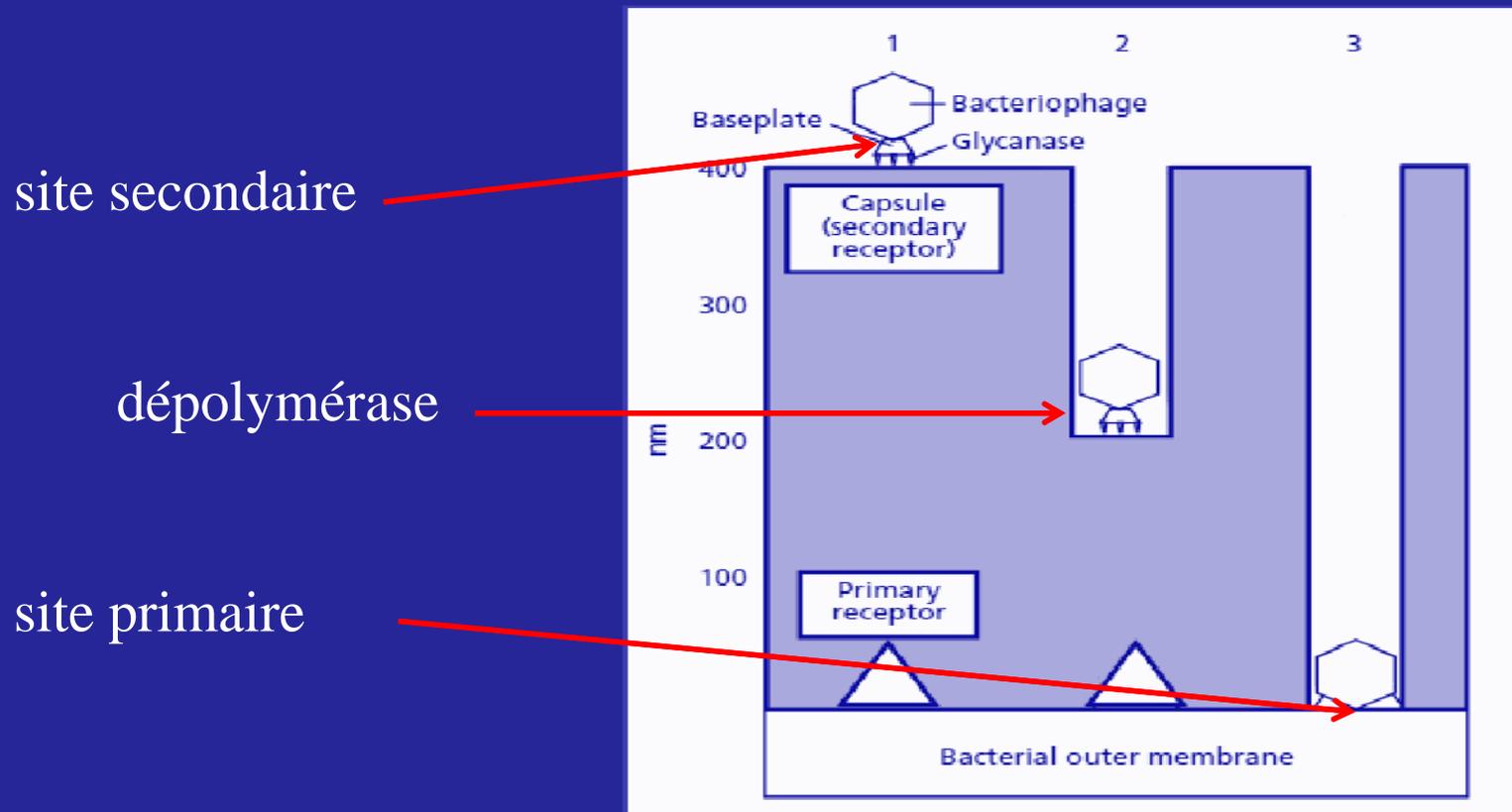
voie locale : bactériophage **MOI** (Multiplicity Of Infection)

**sélection de mutants résistants**

voie générale : antibiotique **CMI** (Concentration Minimale Inhibitrice)

**sélection de mutants résistants**

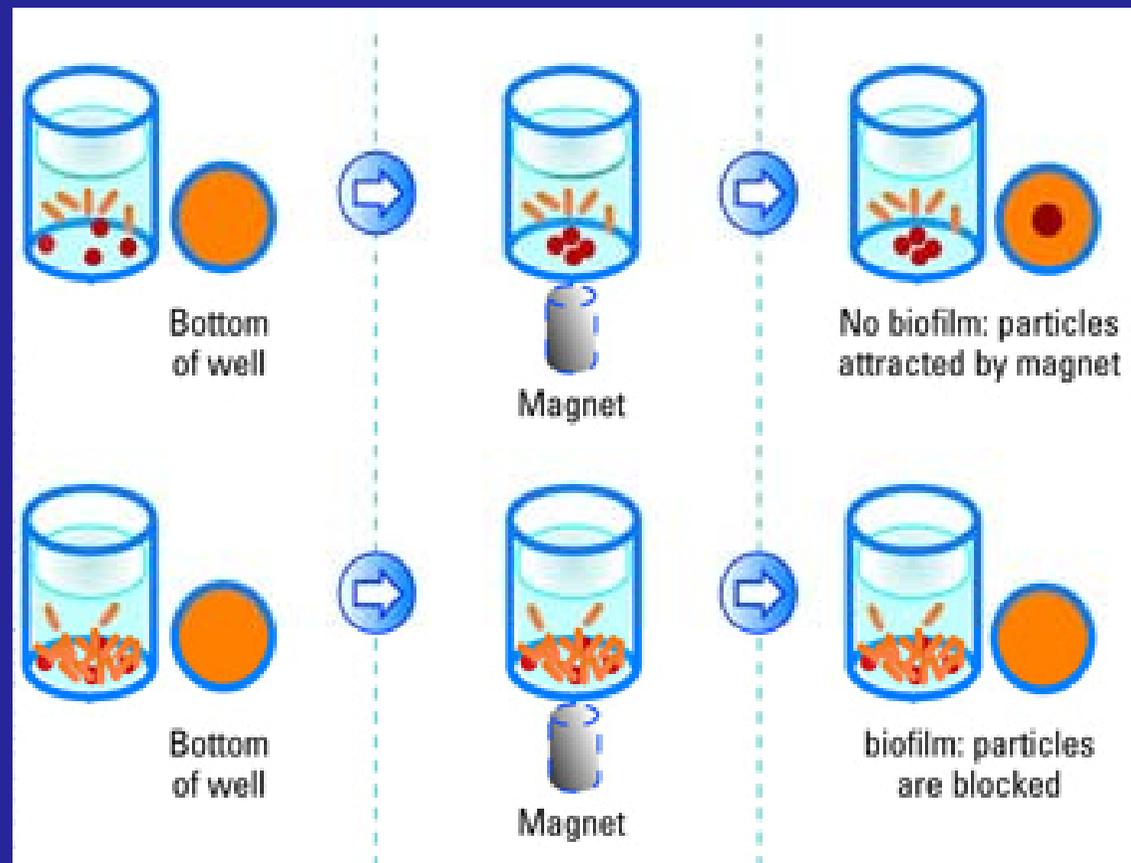
# phages et biofilms



Hughes, K.A. et al., *Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase*. *Microbiology*, 1998. **144**: p. 3039-47. (adaptation de Lindberg AA 1977).

# phages et biofilms

## Biofilm Control *Ring Test*®



# phages et antibiotiques

Neter E, Clark P. The effects of penicillin on staphylococcus bacteriophage. J Bacteriol **1944**; 48: 261.

Himmelweit F. Combined action of penicillin and bacteriophage on staphylococci. Lancet **1945**: 104-5.

...

Nicolle P, Faguet M. La synergie lytique de la pénicilline et du bactériophage, étudiée au microbiophotomètre. Ann Inst Pasteur (Paris) **1947**; 73: 490-5.

...

Zilisteanu C, Olinici N, Mintzer L. Influence des bactériophages sur la sensibilité aux antibiotiques de certaines souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella*. Etude "in vitro". Arch Roum Pathol Exp Microbiol **1962**; 21: 301-7.

...

# phages et antibiotiques

Rôle du système SOS ?

Lu TK, Collins JJ. Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 4629-34.



Comeau AM, Tetart F, Trojet SN, Prere MF, Krisch HM. La « synergie phages-antibiotiques » : un enjeu pour la phagothérapie. Médecine/Sciences 2008; 24: 449-51

# phages et immunité

L.Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy,  
Polish Academy of Sciences, 53-114 Wroclaw, Pologne

## Action sur les cellules cancéreuses

## Etudes sur les transplantés

Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. *Bacteriophage therapy for infections in cancer patients*. Clin. Appl. Immunol. Rev. 2001; 1: 131-4.

Gorski A, Dabrowska K, Switala-Jele K, Nowaczyk M, Weber-Dabrowska B, Boratynski J, et al. *New insights into the possible role of bacteriophages in host defense and disease*. Medical Immunology 2003; 2: 2.

Budynek P, Dabrowska K, Skaradzinski G, Gorski A. *Bacteriophages and cancer*. Arch Microbiol 2010; 192: 315-20.

# publications

(dernières publications françaises)

**Nicolle P, Vieu JF.** *Actualité de la recherche médicale : Recherches sur le bactériophage. I. Biologie et applications thérapeutiques actuelles.* Concours Med **1966**. 88: 487-94.

...

**Raiga-Clémenceau A.** *Pétition en faveur de la renaissance de la bactériophagie thérapeutique.* Nouvelles Archives Hospitalières **1978**. 7-8.

**Grimont, P.-A.-D., et al.,** *Traitement d'une endocardite à Serratia par les bactériophages (lettre).* Nouvelle Presse Médicale, **1978**. 7: p. 2251.

**Lang, G., et al.,** *Bactériophages et chirurgie orthopédique - A propos de sept cas.* Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur, **1979**. 65: p. 33-7.

# publications

(quelques essais thérapeutiques récents)

## ... la Géorgie et ... la Pologne

**Wright, A.**, et al., *A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy*. Clin. Otolaryngol. **2009**. 34: p. 349-57.

**Rhoads, D.D.**, et al., *Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial*. Journal of Wound Care, **2009**. 18(6): p. 237-43.

**Merabishvili, M.**, et al., *Evaluation of safety aspects of bacteriophage cocktail used in the treatment of infected burn wounds in human clinical trial*. **2009**.

**Letkiewicz, S.**, et al., *Eradication of Enterococcus faecalis by phage therapy in chronic bacterial prostatitis--case report*. Folia Microbiol (Praha), **2009**. 54(5): p. 457-61.

# expérience personnelle

(ancienne et récente)

avant 1990

plusieurs cas « désespérés » en chirurgie orthopédique  
procédure simple avec l'aide des Instituts Pasteur

...

depuis 2006

étude de produits russes : thèse\* (après choix du staph.)  
cas simples suppurations cutanées chroniques  
cas d'IN en chirurgie orthopédique ...

\* Houssaye C. Evaluation in vitro d'une suspension de bactériophages anti-staphylococcique à usage thérapeutique. Thèse, Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière, Paris, 2004.

# cas 1 (2006)

## femme de 20 ans

otite externe hyperalgique à SARM

- antécédents d'otites moyennes à répétitions
- nombreux traitements (locaux et généraux)
- bactériophage 3 x jour et pyostacine
- disparition des symptômes en 72 heures, prélèvements négatifs en 15 jours
- réinfection à 6 mois, nouveau TTT et intervention

## cas 2 (2008)

### homme de 45 ans

#### pied droit à SARM

- chute le 10 février 2005 d'un 5<sup>e</sup> étage
- constatations initiales : 37 fractures !
- à J30, écoulement SARM du pied droit
- ....
- 2007 : amputation envisagée (évolution clinique)
- 20 mars 2008 : curetage, lavage et mise en place de bactériophages en per et postopératoire



## cas 3 (2009)

femme de 38 ans ...

- **1995 fracture astragale ostéosynthésée.** Infection postopératoire avec fistulisation
- **2004** réapparition de l'ostéite chronique, ablation du matériel
- ...
- **février 2008: DRESS syndrome** (réanimation)
- **2009** intervention retrait du matériel, curetage limité, phagothérapie locale et antibiotiques mai
- aujourd'hui état tout à fait satisfaisant ...

## cas 3 (2009)



# objectifs

- **réhabilitation de la phagothérapie**
- **étude de faisabilité**
  - « phagothèques » et produits GMP
  - recherche de coopération
  - évolution de la réglementation
- **études préalables**
  - thèses, publications
  - colloques & rencontres

# conclusion

## la phagothérapie complément de l'antibiothérapie

- TTT non conventionnel et perte de chance
- Préparations GMP ou « sur mesure »
- Encadrement réglementaire (essais)
- Centre dédié (référence, recherche, etc...)



