

Phagothérapie et infection de l'ulcère du pied chez le patient diabétique

Etat des connaissances
Phagopied (PHRCN)



Albert Sotto

CHU Nîmes
Inserm 1047

Symposium Pherecydes Pharma

**Conférence du Consensus International sur le pied diabétique
(IWGDF 2019, SPILF 2022) :**
Critères diagnostiques et classification des
pieds diabétiques infectés
4 GRADES

PLAIE COLONISEE

GRADE 1



GRADE 2



PLAIE INFECTEE

GRADE 3



GRADE 4



Recherches bibliographiques

- ➔ Très peu d'études cliniques de type RCT
- ➔ Cas cliniques
- ➔ Expérimentations chez l'animal
- ➔ bacteriophage therapy AND diabetes mellitus : < 50 ref

Clinical Aspects of Phage Therapy

Miedzybrodzki et al.

Bacteriophage Laboratory, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Rudolfa Weigla Street 12, 53-114 Wroclaw, Poland

Advances in Virus Research, 2012

DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7

- Pas de randomisation
- Population hétérogène
- Protocole ?
- Concentration des solutions de Φ ?
- Conclusion des auteurs : nécessité de réaliser des essais cliniques

Animal models for the development of *S. aureus* phage therapy

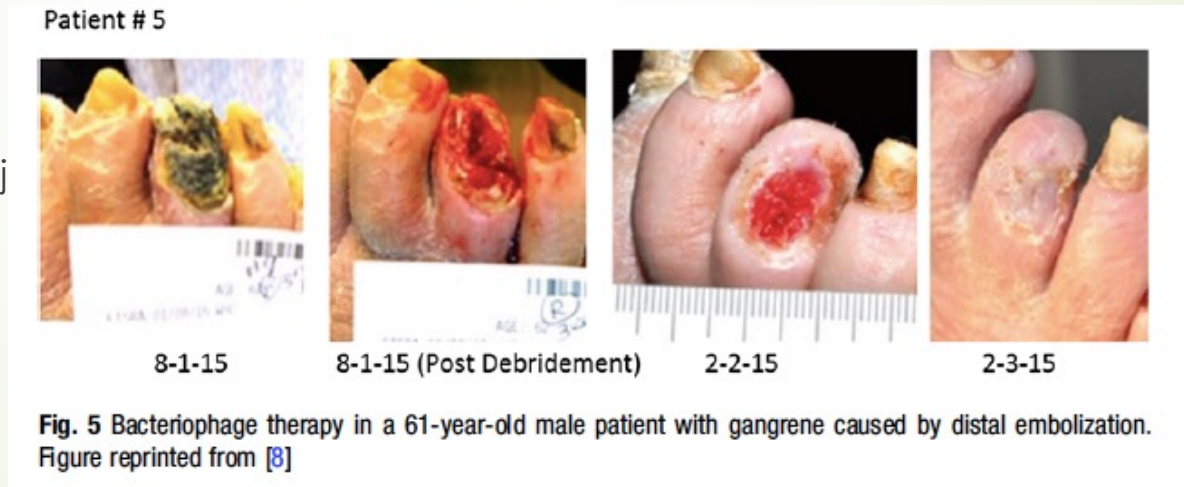
Type of infection	Phage treatment and route of administration	Combination therapy	Results	References
Mouse				
MRSA diabetic foot infection	MR-10 phage injection into hindpaw	Linezolid	Thérapie combinée bactériophage + linézolide plus efficace pour contrôler l'infection que l'antibiotique ou le phage administré seul	(Chhibber et al., 2013)
MSSA diabetic foot infection	PP1493, PP1815 and PP1957 phages systemically, locally or injection into hindpaw	Linezolid	Cocktail de bactériophages plus actif que le linezolid, qui n'a pas permis de résoudre l'infection. Aucun effet synergique antibactérien phages + linézolide	(Albac et al., 2020)
MSSA diabetic wound infection	PN1815 and PN1957 phages locally	Amoxicillin-clavulanic acid	Par rapport au traitement par amoxicilline-acide clavulanique systémique, les bactériophages ont eu un impact clinique et microbiologique supérieur	(Huon et al., 2020)
MRSA diabetic wound infection	AB-SA01 phage cocktail (J-Sa36, Sa83, and Sa87) locally	-	Réduction de la charge bactérienne et fermeture des plaies	(Kifelew et al., 2020)

Expérience chez l'homme

- Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Compassionate Use of Bacteriophage Therapy for Foot Ulcer Treatment as an Effective Step for Moving Toward Clinical Trials. *Methods Mol Biol.* 2018;1693:159-170. doi:10.1007/978-1-4939-7395-8_14.
- 6 mini cas cliniques
 - Hétérogénéité
 - Ostéite du pied
 - Protocole ?
 - Traitement adjuvant (médical, chirurgical) mal codifié

Expérience chez l'homme

- ▶ Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Compassionate Use of Bacteriophage Therapy for Foot Ulcer Treatment as an Effective Step for Moving Toward Clinical Trials. *Methods Mol Biol.* 2018;1693:159-170. doi:10.1007/978-1-4939-7395-8_14.
- ▶ 6 mini cas cliniques
 - ▶ Hétérogénéité
 - ▶ Ostéite
 - ▶ Protocole ?
 - ▶ Traitement adj





Recherches bibliographiques

- Recherche <https://clinicaltrials.gov>
 - (Bacterio)phage(s) AND therapy :
 - 3 études dont 2 en cours

Bacteriophage Therapy TP-102 in Diabetic Foot Ulcers (REVERSE)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04803708?cond=bacteriophage+AND+therapy&draw=2&rank=9> ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04803708

Technophage, SA

Investigateur principal : Ran Nir-Paz, MD Centre médical Hadassah, Israël

- ▶ Étude en double aveugle et randomisée visant à déterminer l'innocuité et la tolérabilité de doses multiples de TP-102 chez des sujets diabétique souffrant d'ulcères du pied infectés ou non. Essai de phase I/IIa
- ▶ Objectif principal : évaluer l'innocuité d'un cocktail topique de bactériophages dans le traitement des UPD non infectés et infectés par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et/ou *Acinetobacter baumannii*. Les patients seront également évalués pour la clairance bactérienne et la réduction de la plaie.
- ▶ 1 ml de solution appliquée par voie topique par cm³ d'ulcère cible. Le titre de chaque bactériophage dans le TP 102 est de 1×10^9 PFU/mL

Bacteriophage Therapy TP-102 in Diabetic Foot Ulcers (REVERSE)

➤ Cohorte 1

- 8 sujets éligibles présentant un UDP non infectée
- administration 3 fois/semaine tous les 2 jours pendant une semaine maximum. 6 sujets randomisés pour le TP-102 et 2 pour le placebo. Les sujets seront suivis pendant 7 jours

➤ Cohorte 2

- 18 sujets présentant un UDP avec une infection de grade 2 ou 3, selon la classification PEDIS, et au moins une souche bactérienne sensible au cocktail de bactériophages.
- administration 3 fois/semaine tous les 2 jours jusqu'à 4 semaines et seront randomisés selon un taux de randomisation 2:1 soit :
 - TP-102 ; n=12
 - Placebo ; n=6
- Les sujets seront suivis pendant 7 jours.

Bacteriophage Therapy TP-102 in Diabetic Foot Ulcers (REVERSE)

- <http://technophage.pt/technophage-announces-first-clinical-safety-results-with-innovative-biological-product-tp-102/>
- TechnoPhage is proud to announce that the first part of the Phase I/IIa Clinical Trial with TP-102 (REVERSE study) has been completed. The study aims to assess the safety and tolerability of this product in individuals with diabetic foot ulcers.

Bacteriophage Therapy in Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05177107?cond=Phage+AND+therapy&draw=5&rank=11> ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05177107

Adaptive Phage Therapeutics, Inc.

Investigateur principal : Robert Hopkins, USA

- Evaluation de la sécurité et de l'efficacité de la thérapie par bactériophages chez les patients atteints d'ostéite du pied diabétique à Staph aureus. Cette étude inclura les patients éligibles qui ont subi ou prévoient de subir un débridement chirurgical de l'ostéite du pied diabétique. Essai de phase IIa, randomisée, à groupes parallèles, en double aveugle et à doses répétées
- Groupe expérimental : phagothérapie personnalisée pour chaque patient en fonction des tests de sensibilité aux phages
- Groupe placebo : solution saline administrée selon le même calendrier et les mêmes techniques que pour le groupe phagothérapie

Bacteriophage Therapy in Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05177107?cond=Phage+AND+therapy&draw=5&rank=11>

Adaptive Phage Therapeutics, Inc.

Investigateur principal : Robert Hopkins, USA

- Critère de jugement principal
 - Cicatrisation complète de l'ulcère de l'étude à la semaine 13
 - Pourcentage de patients présentant une cicatrisation complète de l'ulcère étudié à tout moment jusqu'à la semaine 13

- NSN = 75



Étude PHAGOPIED

PHRC National 2015

Comparaison de l'efficacité du traitement standard associé à la phagothérapie par rapport au traitement standard associé à un placebo pour les ulcères du pied diabétique mono-infectés par *Staphylococcus aureus* : étude randomisée, multicentrique, contrôlée, en 2 groupes parallèles, en double aveugle

Principale hypothèse testée

La phagothérapie associée au traitement standard des plaies de mono-infectées par du *Staphylococcus aureus* chez le patient diabétique permet une cicatrisation plus rapide par rapport au traitement standard plus placebo

Le traitement standard comprend :

antibiothérapie* adaptée au prélèvement bactériologique**

équilibre du diabète sucré

soins locaux***

décharge***

*l'antibiothérapie sera prescrites selon les recommandations françaises 2022

** le prélèvement bactériologique sera réalisé selon les RBP

*** selon les recommandation de la SFD

Objectif principal



Comparer l'efficacité du traitement standard associé à une solution topique de phages anti-staphylococciques par rapport au traitement standard plus placebo pour les ulcères du pied diabétique mono-infectés par *S. aureus* résistants à la méthicilline ou sensibles (SARM ou MSSA), mesurée par la réduction relative de la surface de la plaie (%) à 12 semaines

Objectifs secondaires (I)

- A. Comparer les 2 bras d'étude en termes de sécurité et de tolérance du traitement tout au long de l'étude.
- B. Comparer les 2 bras de l'étude en termes de changements supplémentaires de type de pansement dans la cicatrisation des plaies aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12.
- C. Décrire les modifications de la résistance et de la virulence de *S. aureus* (s'il est présent dans la plaie) entre la T0 et S4, lors de la modification du traitement de 1^{ère} intention ou de la prescription d'un nouvel antibiotique (le cas échéant) et à la S12 si la plaie n'est toujours pas guérie.
- D. Décrire dans les 2 bras d'étude le statut de résistance aux antibiotiques des autres bactéries isolées des plaies à la S4, lors de la modification du traitement de première ligne ou de la nouvelle prescription d'antibiotiques (le cas échéant) et à la S12 si la plaie n'est toujours pas guérie.

Objectifs secondaires (II)

E. Décrire dans les deux bras d'étude les **changements dans le microbiote de la plaie** de la ligne de base à la semaine 4, à la modification du traitement de première ligne ou à la nouvelle prescription d'antibiotiques (le cas échéant) et à la semaine 12 si la plaie n'est toujours pas guérie.

F. Décrire la **production d'anticorps antiphages** au cours du traitement topique : au départ et à la semaine 4, lors de la modification du traitement de première intention ou de la nouvelle prescription d'antibiotiques (le cas échéant), et à la semaine 12.

G. Création d'une **biobanque** pour de futures études auxiliaires (y compris, mais sans s'y limiter, les niveaux de cytokines et les réponses immunitaires cellulaires) : jours 0 et semaine 4, ainsi que semaine 12.



Design général de l'étude

- 2 bras ; randomisation ; double aveugle
 - + bras 1 : SOC + phagothérapie
 - + bras 2 : SOC + placebo



Design général de l'étude

- 2 bras ; randomisation ; double aveugle
 - + bras 1 : SOC + phagothérapie
 - + bras 2 : SOC + placebo
- Phages fournis par Phercydes Pharma
 - PP1493 et/ou PP1815, 10^{10} PFU/ml
 - phagogramme
- Pansements imprégnés d'une solution de phages
- Applications J0, J7 et J14 sauf si la plaie est déjà guérie

Design général de l'étude

- 2 bras ; randomisation ; double aveugle
 - + bras 1 : SOC + phagothérapie
 - + bras 2 : SOC + placebo
- La plaie cible est classée selon la classification PEDIS = grade 2

Perfusion
Etendue/taille
Profondeur ("Depth")/ perte tissulaire
Infection
Sensibilité



Design général de l'étude

- 2 bras ; randomisation ; double aveugle
 - + bras 1 : SOC + phagothérapie
 - + bras 2 : SOC + placebo
- Durée
 - d'inclusion = 16 mois
 - de suivi = 12 semaines
- « NSN » = 60 patients
- Nombre de centres = 10



Design général de l'étude

L'ostéite sera exclue lors de la 1^{ère} visite de pré-inclusion

- examen clinique (contact osseux avec une sonde métallique)
- radiographie du pied conformément aux recommandations de l'IWGDF (Lipsky et al. 2020).

Radiographies du pied réalisées à S4, S8 et S12

- ostéite non diagnostiquée initialement ou nouvelle évolution
 - description de ces situations
 - inclusion dans les analyses en intention de traiter

	Enrolment	VD0	AB	VD1	VD7	VD8	VD14	VD15	VD28	VD42	VD56	VD70	VD84
Chronology (days, weeks, months, years)	D-7 to D-2	D0	throughout	D1	D7	D8	D14	D15	D28	D42	D56	D70	D84
Allowed variation in days		0		0	0	0	0	0	±5	±5	±5	±5	±5
Enrolment													
Specialist consult	●	●*	●	●*	●*	●*	●*	●*	●	●	●	●	●
Informed consent	●*												
Eligibility screen	●*	●*											
Randomization		●*											
X-ray of the foot	●*								●*		●*		●*
Interventions													
Application of experimental wound dressing		●*			●*		●*						
Removal of experimental wound dressing				●*		●*		●*					
Safety Assessments													
Observation for immediate reactions to experimental wound dressings (immediate safety)		●*			●*		●*						
Bloodwork (haemogramme, hepatic and renal function panels)		●*			●*		●*		●*				●*
<u>MedDRA</u> coding of any observed adverse events	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*	●*
Efficacy (and other) Assessments													
Measure wound surface area and depth		●	●				●		●	●	●	●	●
Swabbing or punch biopsy for bacterial identification and resistance testing (VITEK, antibiogramme)	●		●						●*†				●*†
<i>S. aureus</i> virulence testing (<u>DNA</u> microarray genotyping)	●*		●*						●*†				●*†
Swabbing or punch biopsy for bacterial community characterization (pyrosequencing)		●*	●*						●*†				●*†
Phagogram	●*		●*										
Serum samples frozen for phage antibody study		●*	●*						●*				●*
Plasma samples frozen for biobank (2 tubes <u>EDTA</u>)		●*							●*				●*

En conclusion

- Trop peu de RCT
- Dans les essais publiés
 - Populations souvent hétérogènes
 - Protocoles à standardiser
- Affaire à suivre ...