

15>18
OCTOBRE
2024

Cayenne
PRÉSENTIEL & VISIO



AgiT

Assises guyanaises
d'infectiologie et de médecine
Tropicale



MÉDECINE TROPICALE
ZONOSES
PATHOLOGIES VECTORIELLES
RISQUES INFECTIEUX
EMERGENCES
PRÉVENTIONS
... :)



Dr Alexandre Bleibtreu *aka* Alex de Paris

Phagothérapie : place en routine et recherche





Un phage : qu'est-ce que c'est ?

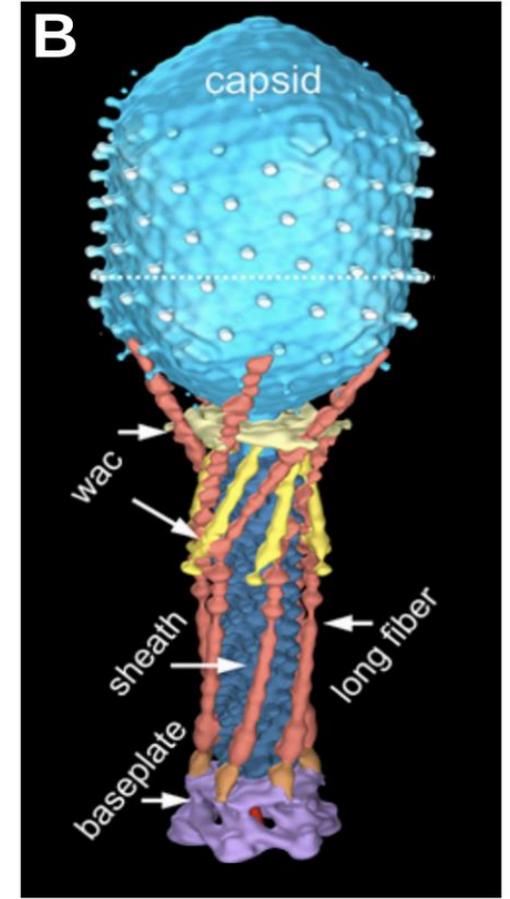
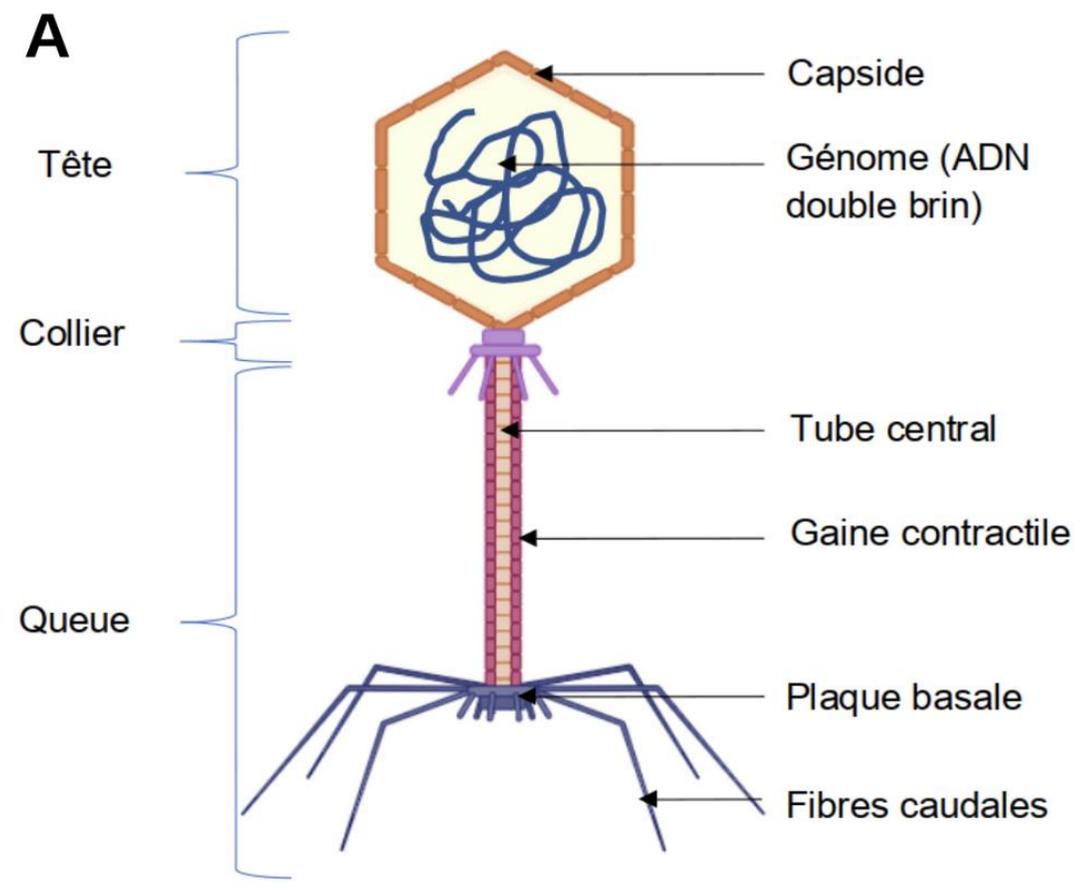


Figure 4 - Le bactériophage T4

Crédit Frédéric Laurent HCL



Un phage : qu'est-ce que c'est ?

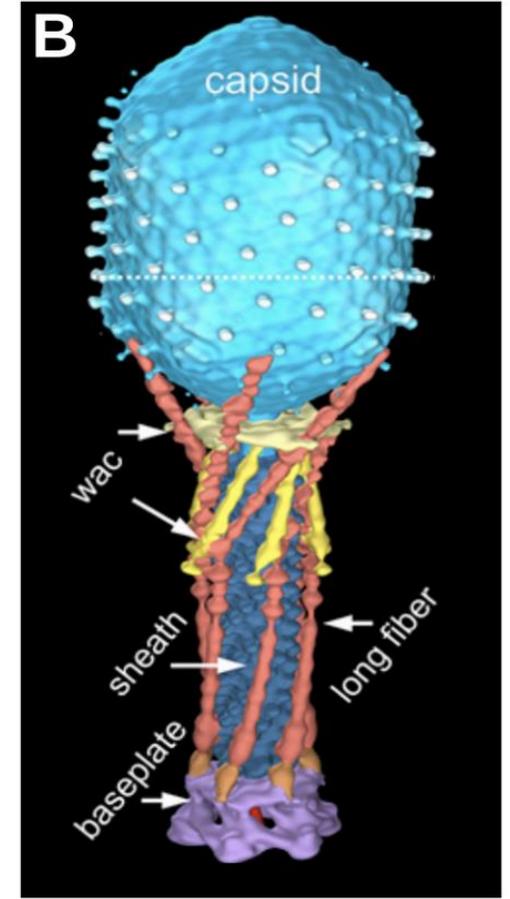
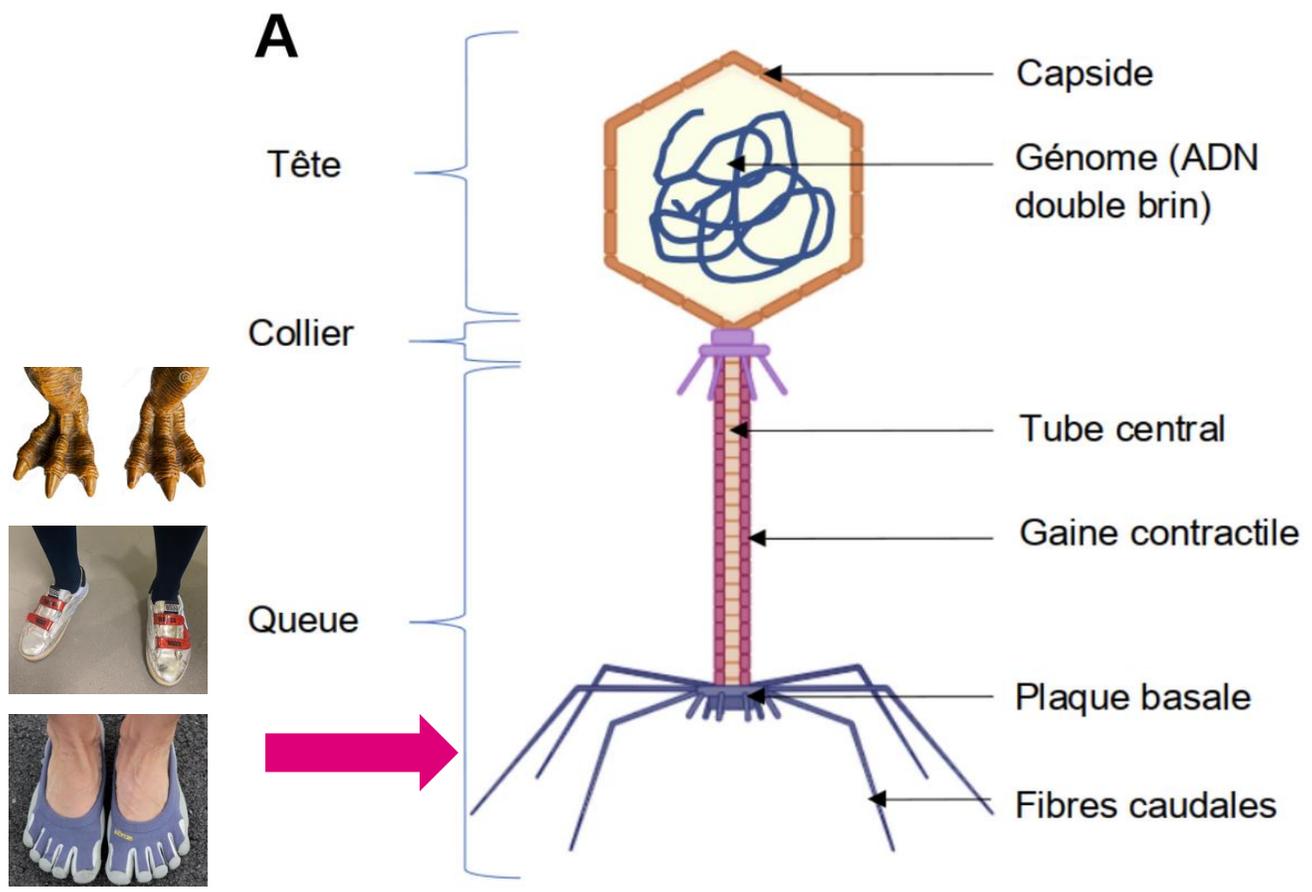


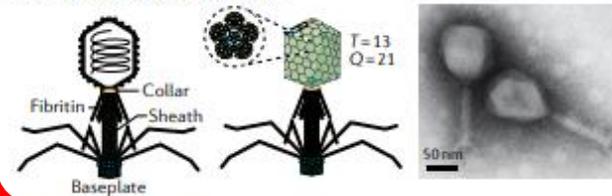
Figure 4 - Le bactériophage T4

Crédit Frédéric Laurent HCL

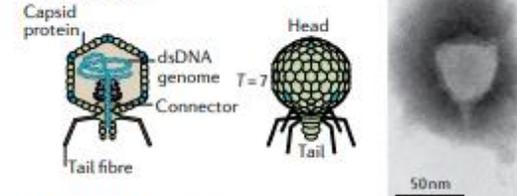
Structure et classification

Majorité phages isolés
queue + ADN double brin

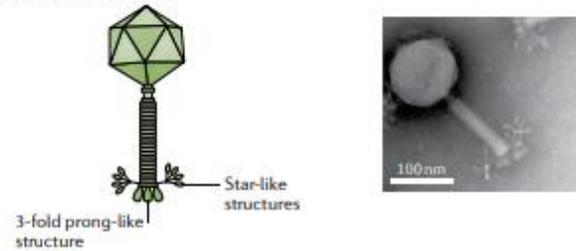
Myoviridae (T4) and Herelleviridae



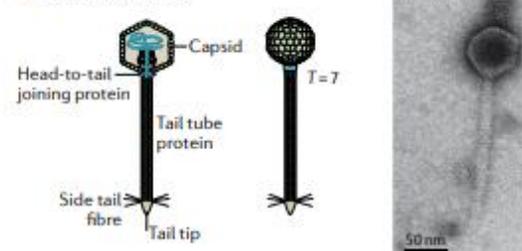
Podoviridae (T7)



Ackermannviridae (AG3)

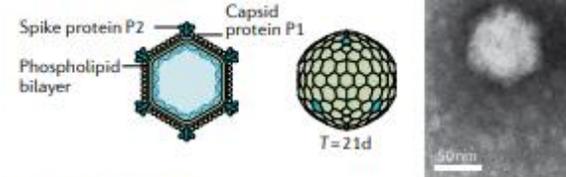


Siphoviridae (lambda)

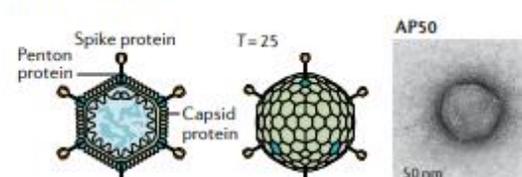


Non-tailed

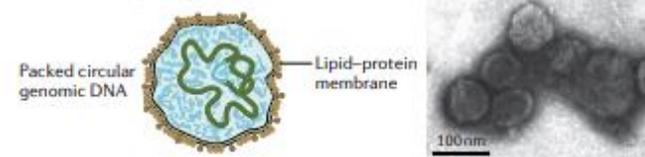
Corticoviridae (PM2)



Tectiviridae (PRD1)

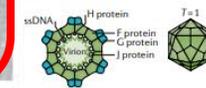


Plasmaviridae (MVL2)

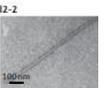


ssDNA

Microviridae (phiX174)

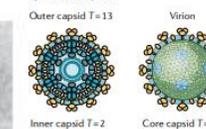


Inoviridae



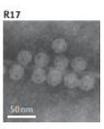
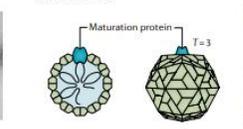
csDNA

Cystoviridae (phi6)

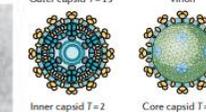


dsRNA

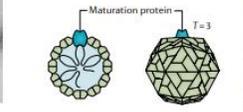
Leviviridae (MS2)



AP50



R17



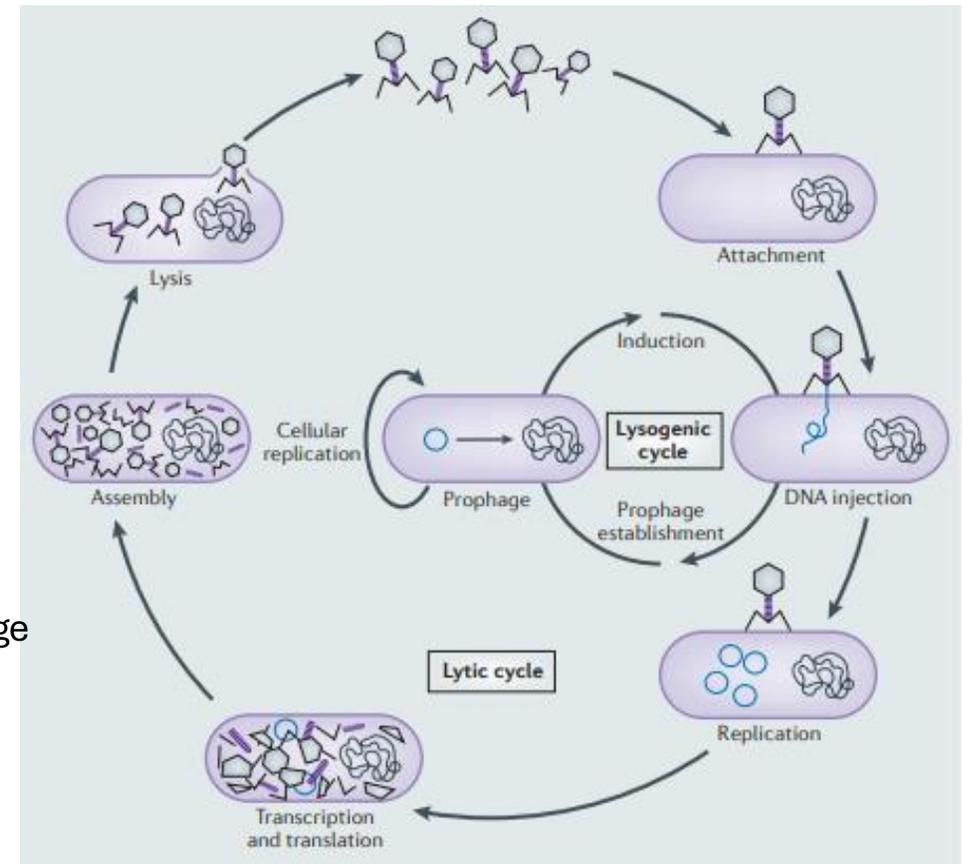
Les bactériophages : le cycle lytique

Cycle lytique

- Interaction avec récepteurs
- Adsorption
- Injection génome (ADN +++)
- Réplication
- Assemblage nouvelles particules virales
- Lyse bactérie

Cycle lysogénique (phages tempérés)

- Intégration de l'ADN viral au chromosome Prophage en dormance
- Rôle dans l'évolution bactérienne (échange de matériel génétique)



Revenir a de la thérapie ciblée



IMIPÉNÈME



CEFOTAXIME



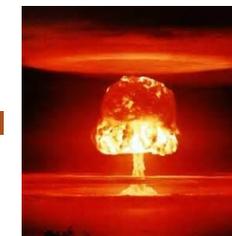
AMOXICILINE
 CLAVULANATE



AMOXICILLINE

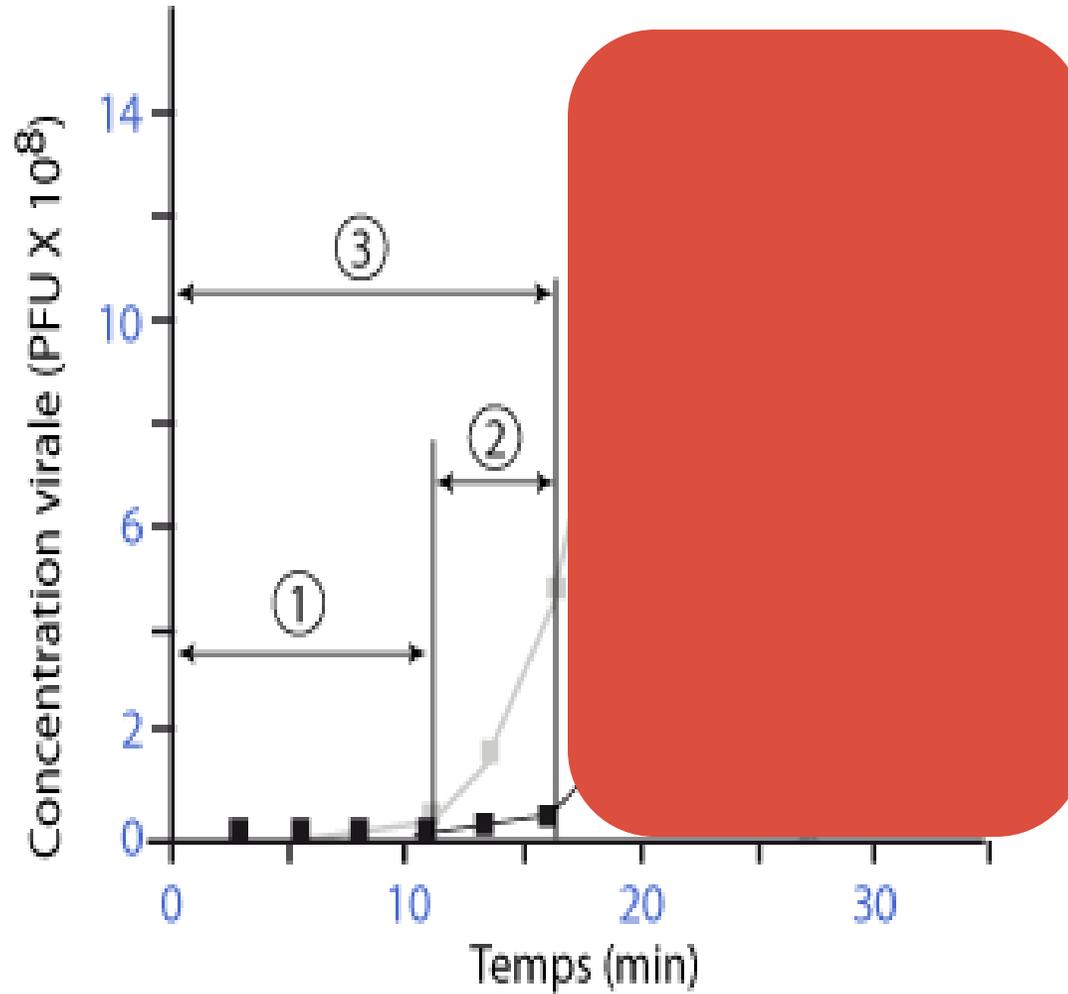


UN PHAGE



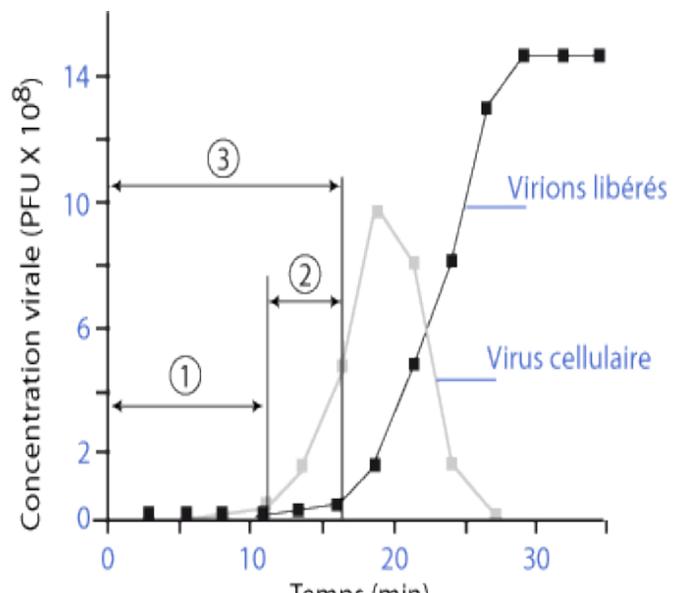
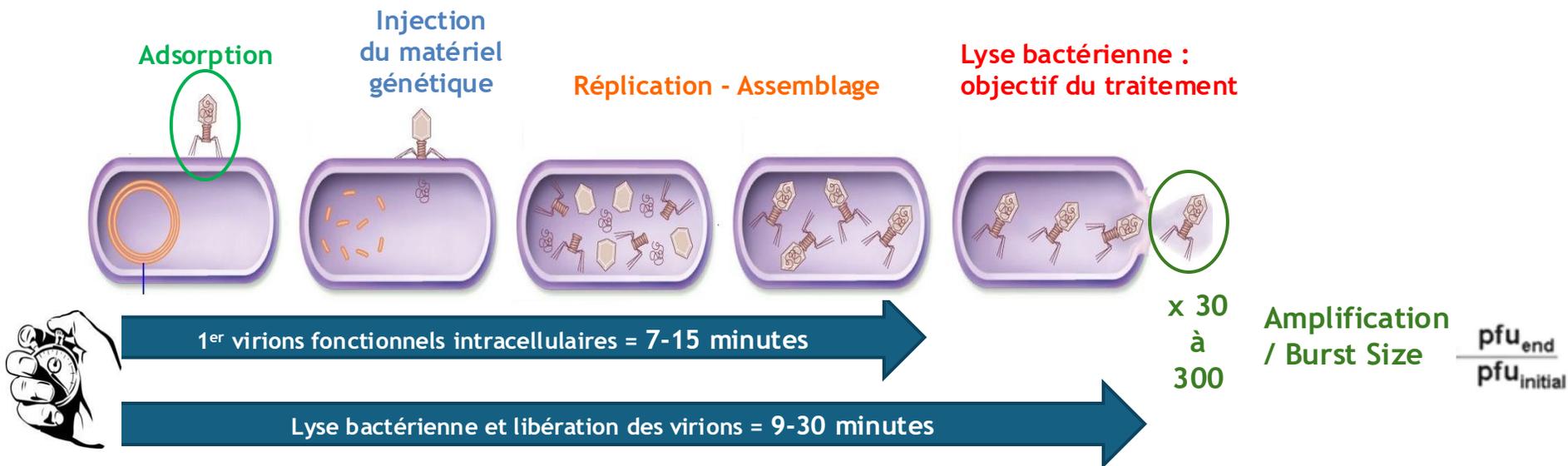


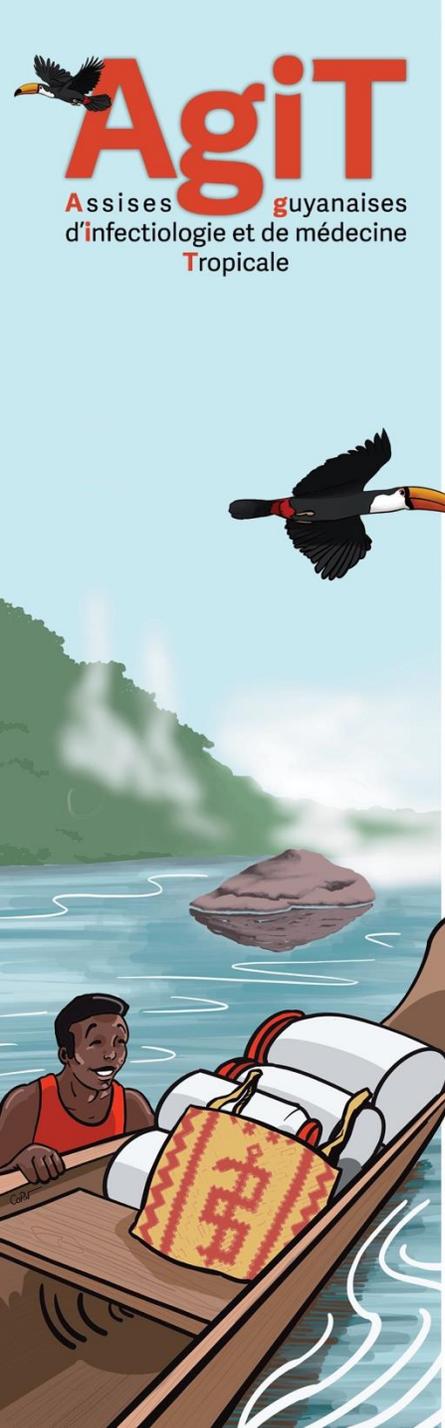
Cinétique de multiplication



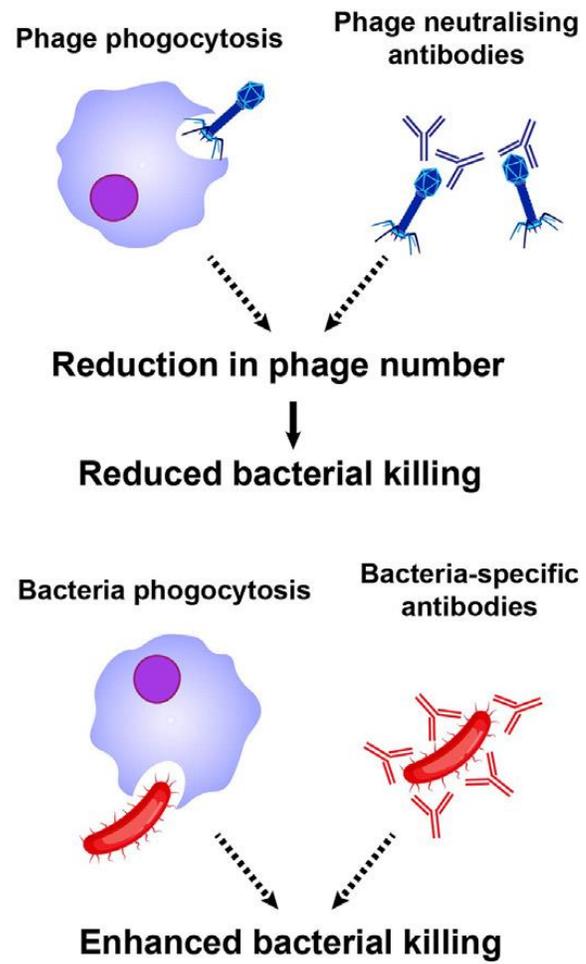
1. Phase d'éclipse = attachement + injection
2. Phase de maturation = assemblage intracellulaire de virus
3. Phase de latence = 1+2

Cours Forest, COURS !!

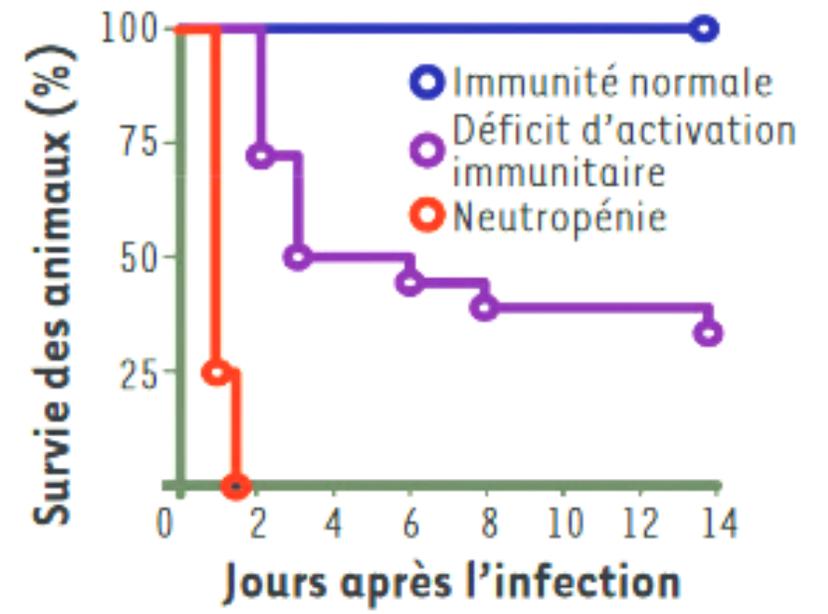




Rôle du système immunitaire



- Interaction Phages – CPA
- Ac Anti-Phages
- Immunité innée

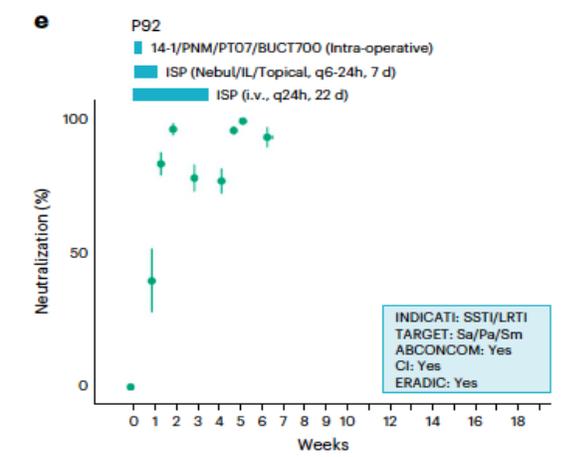
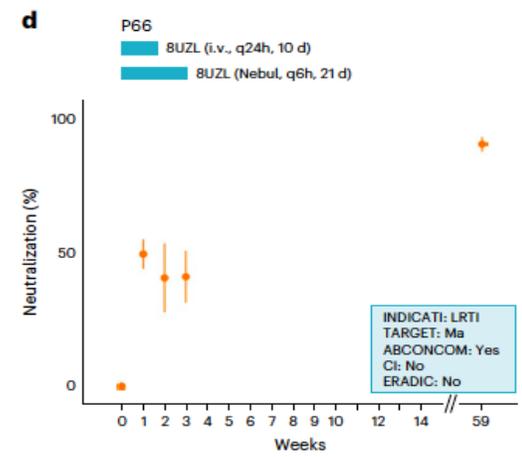
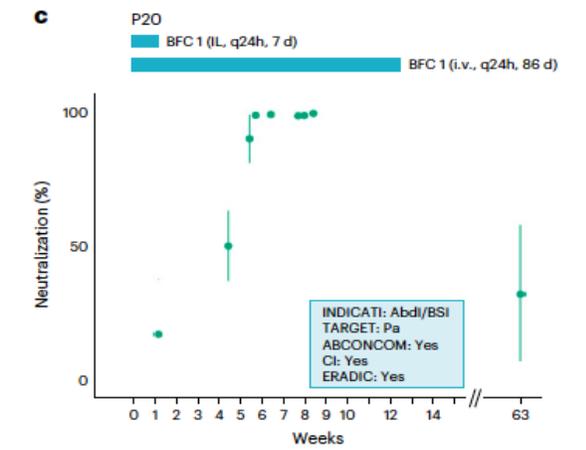
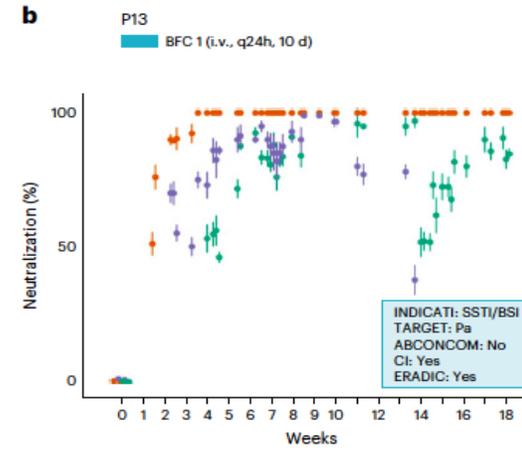


nical Microbiology and Infection 29 (2023) 702e70.
Sci (Paris) . 2018 Apr;34(4):291-293.



Impact des Ac Anti-Phages

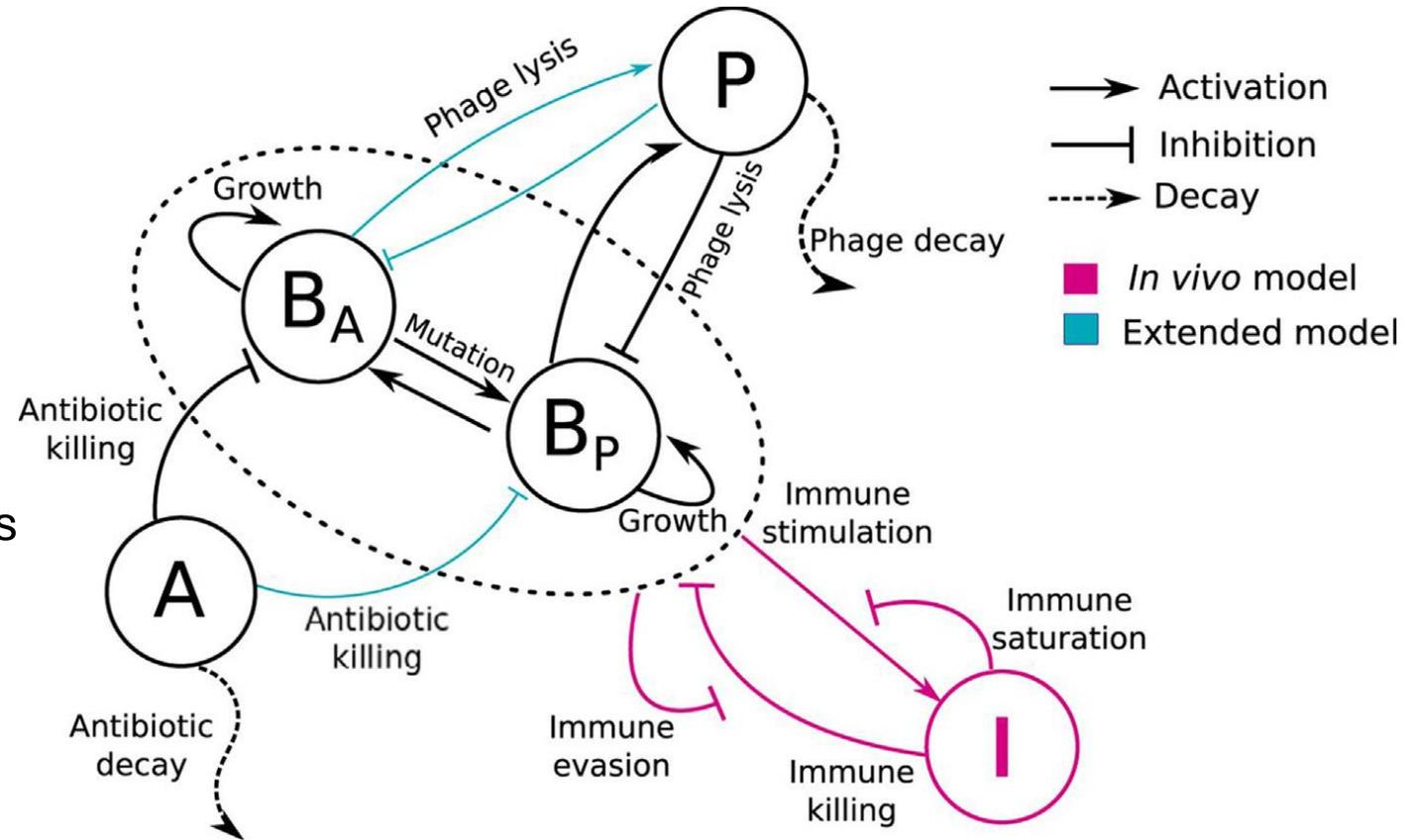
- Ac chez patients non traités
- Ac Dans 20% des cas traités
- + d'AC par voie IV
- Pas de corrélation claire avec échec thérapeutique





Relations phages–antibiotiques ? C'est compliqué !

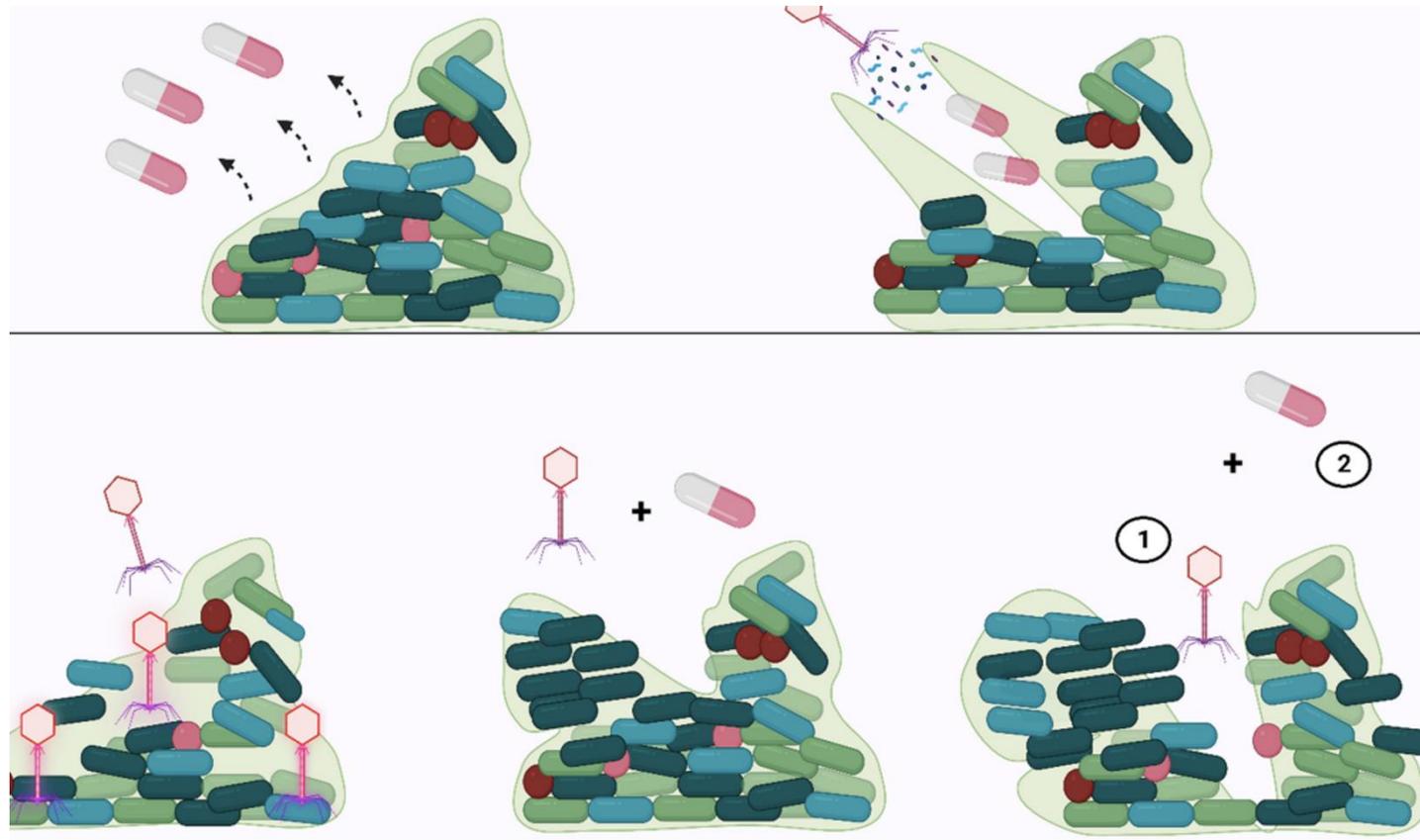
- Des synergies d'actions
- Des opportunités
- Des antagonismes
- Des notions de timing





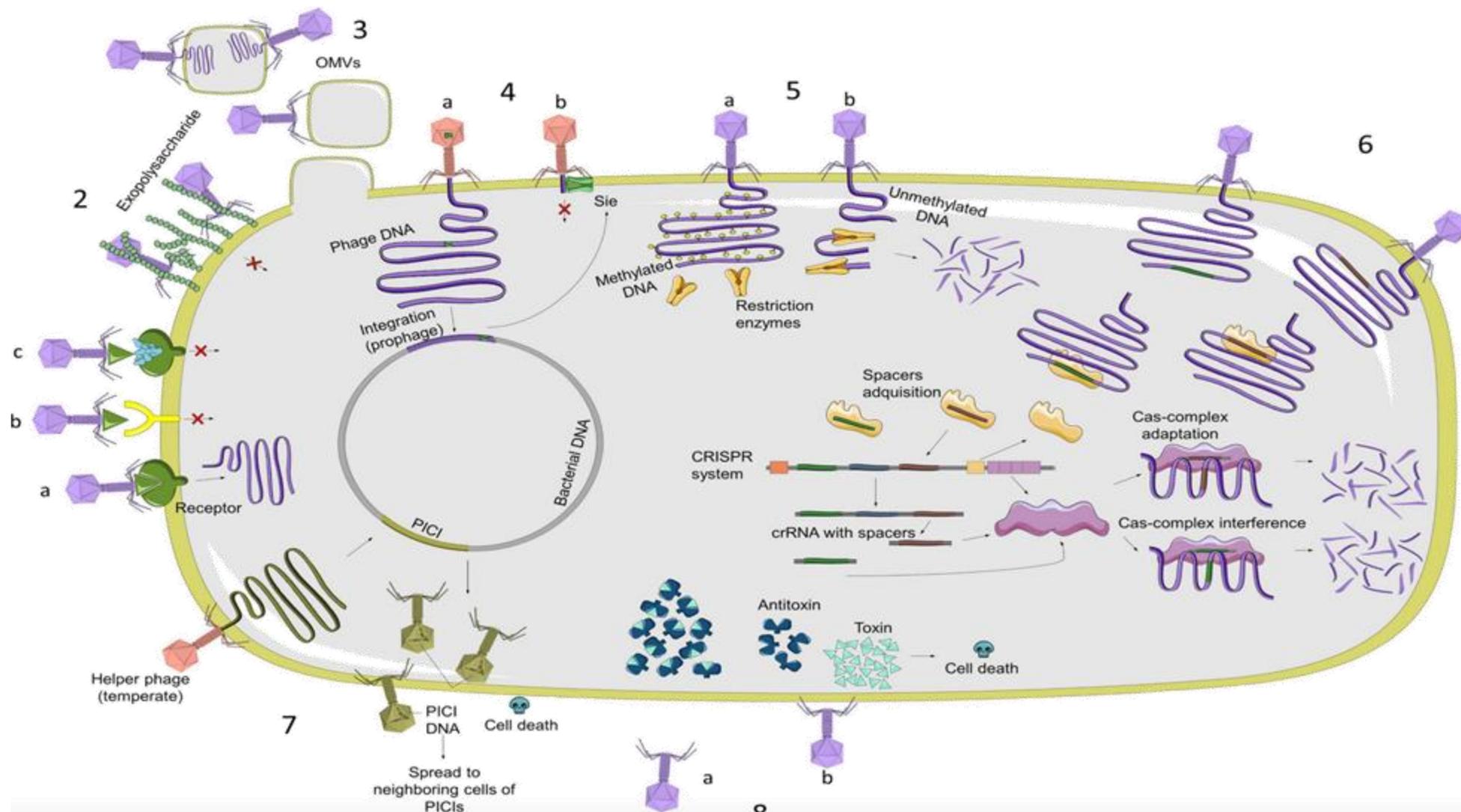
Biofilm et Phages

activité dépolymérase : Fragilisation des biofilms bactériens

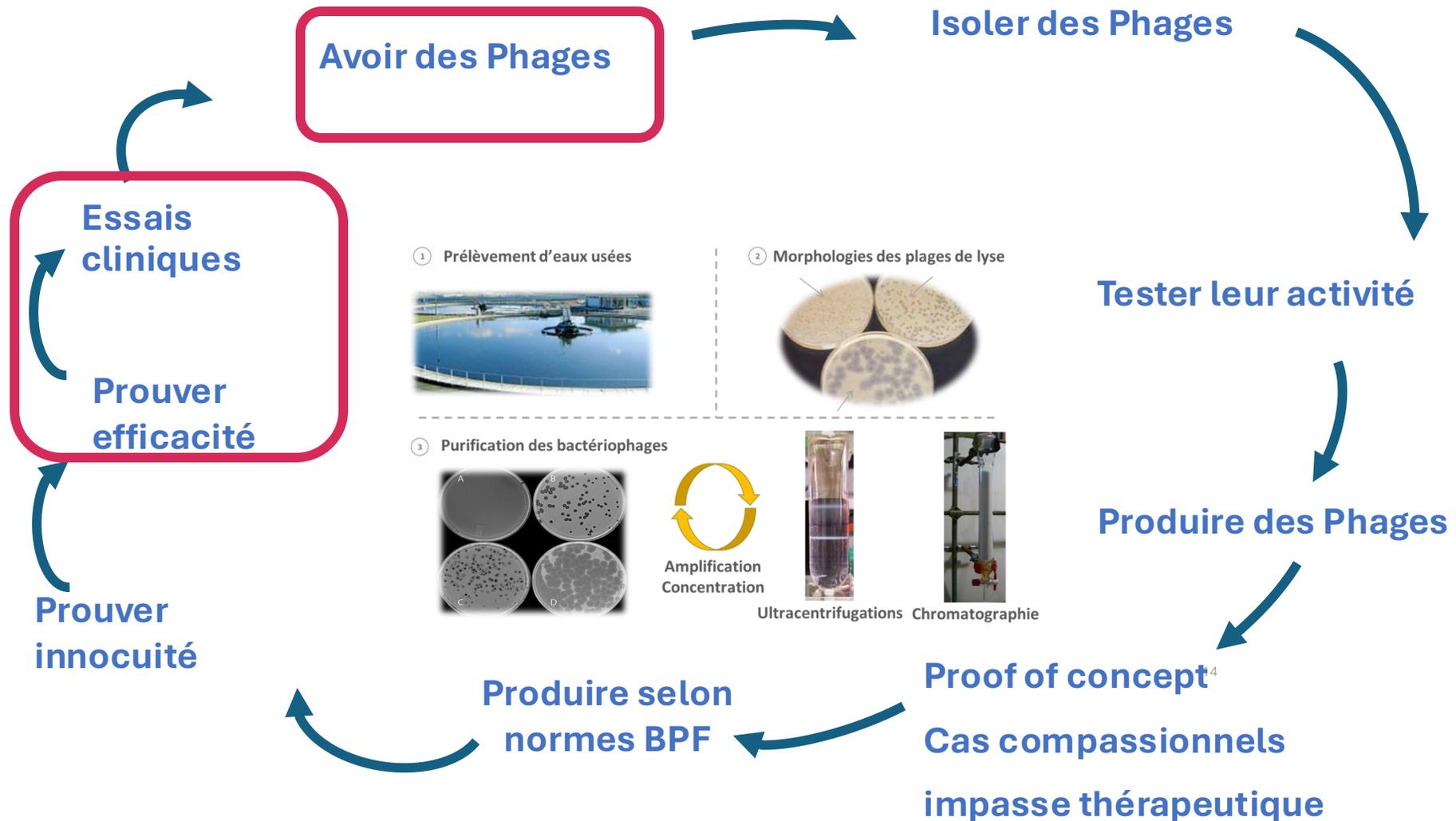


Rétablissement de l'accès aux bactéries par phages et antibiotiques

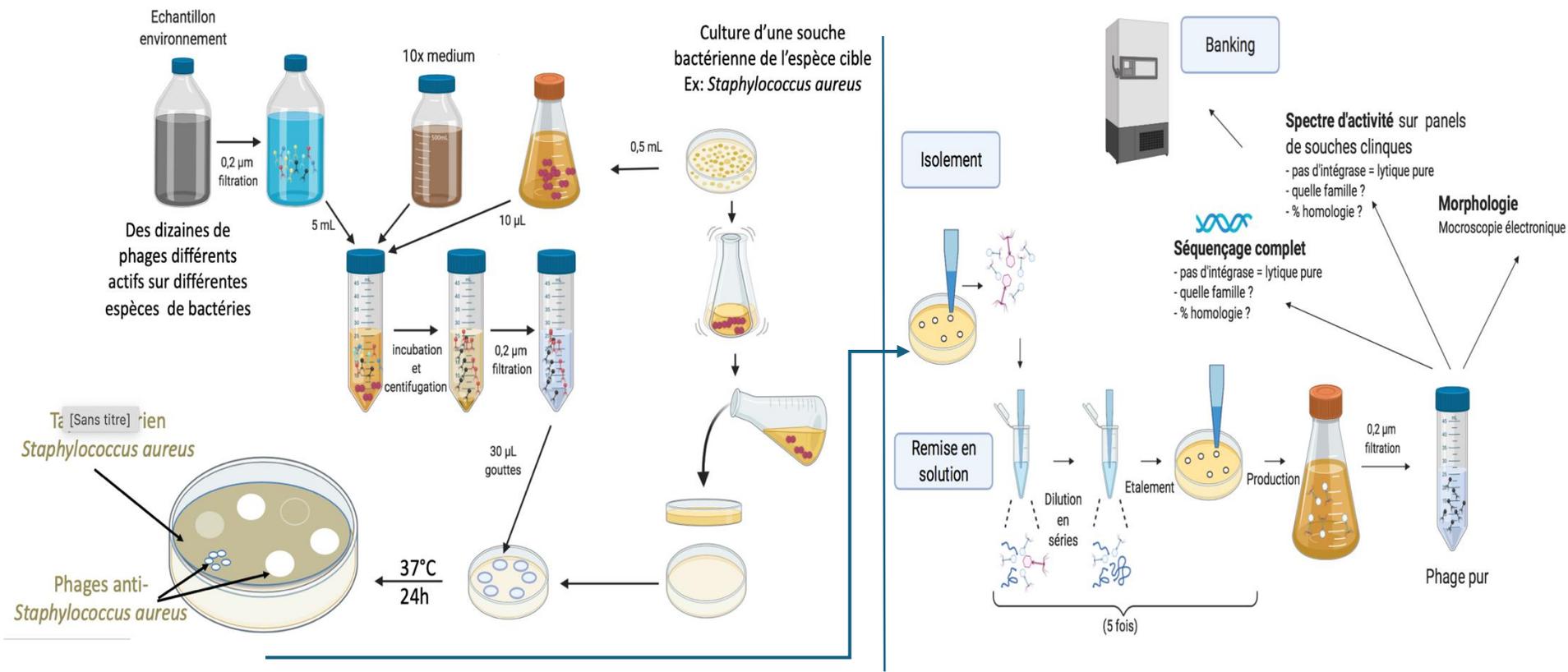
Mécanismes de résistances aux phages : Naturels et Acquis ... comme les ATB



Problématique actuelle



Isoler des phages d'intérêt





Produire des phages thérapeutiques

Banque
de phage pur



Souche de bactérie
de production



Objectif
 10^{10} à 10^{11}
phages/mL

- ✓ Produire en L3 en condition BPF
- ✓ Purifier
- ✓ Étude/Simulation de stabilité
- ✓ Contrôles qualité

- Titre (Enumeration of active particles)
- Identification: genomic sequencing (Illumina)
- Opalescence
- Coloration
- Osmolality
- pH
- Sterility test
- Bacterial endotoxin test
- Particulate contamination:
- Host cell proteins and residual DNA
- Hemolytic activity
- Cross-contamination: viral contaminants (qPCR)
- Residual analysis of surfactants/chelators
- Residual nuclease research (ELISA)

Choisir le ou les meilleurs Phages

Un phage = une bactérie

Phagothérapie pour quelles infections

- **Infection monobactérienne**

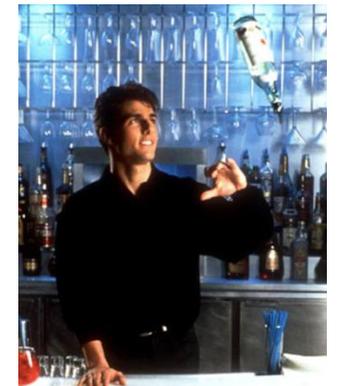
- Complexe
- Résistance bactérienne
- Matériel étranger inextirpable
- Site infectieux avec mauvaise diffusion des ATB

- Absence d'alternative

- En association avec

- Geste de drainage/réduction de l'innoculum
- Antibiothérapie

Mais des Phages = des bactéries
=> cocktails



Place des Phages en 2024

Cas compassionnels

>50 patients rapportés

Probablement X5 ou X 10 réalisés

Terrain

Mucovicidose, Transplanté pulmonaire, PAVM

IOA complexe

IPV complexe

Endocardite complexe

Abcès

Brûlés, infection cutanée chroniques

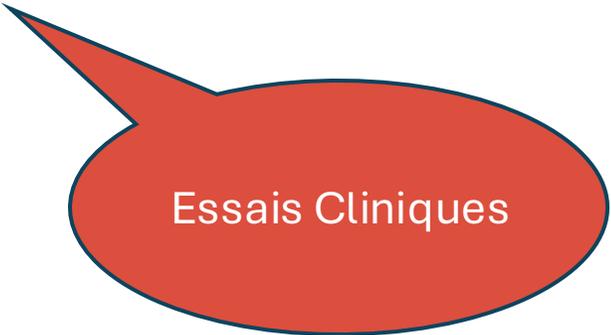
Bactéries

SA, PA, AB, AX, NTM, KP, EC, BC

Indication

Salvage therapy

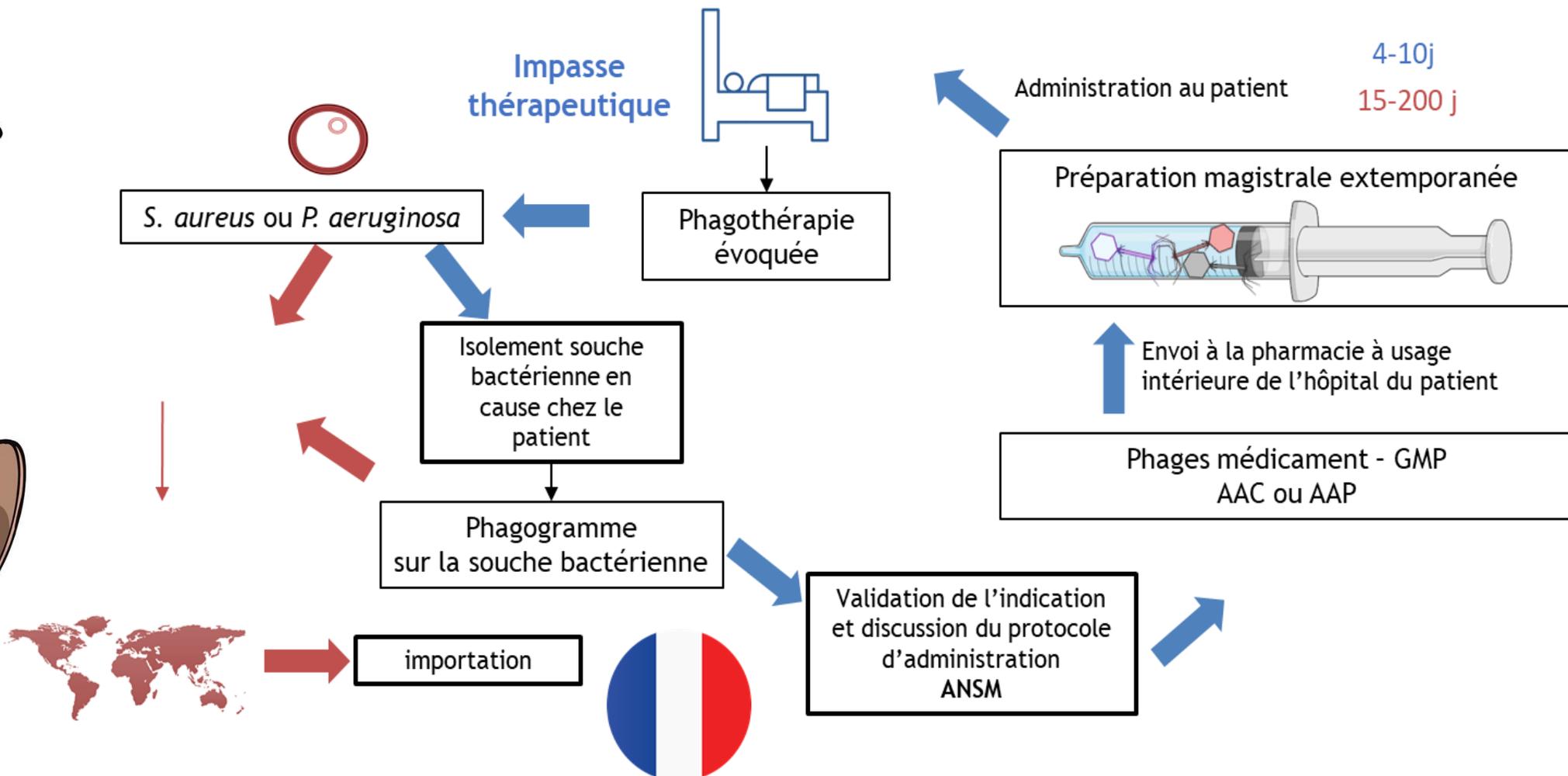
Pan Drug resistance



Essais Cliniques



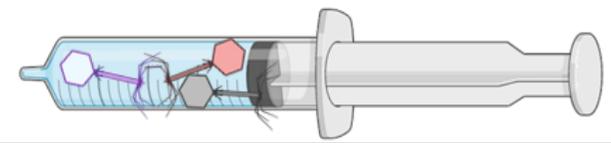
Accès aux phages thérapeutiques 2024



4-10j
15-200 j

Administration au patient

Préparation magistrale extemporanée



Envoi à la pharmacie à usage intérieure de l'hôpital du patient

Phages médicament - GMP AAC ou AAP

Validation de l'indication et discussion du protocole d'administration ANSM

importation



Isolement souche bactérienne en cause chez le patient

Phagogramme sur la souche bactérienne

S. aureus ou *P. aeruginosa*

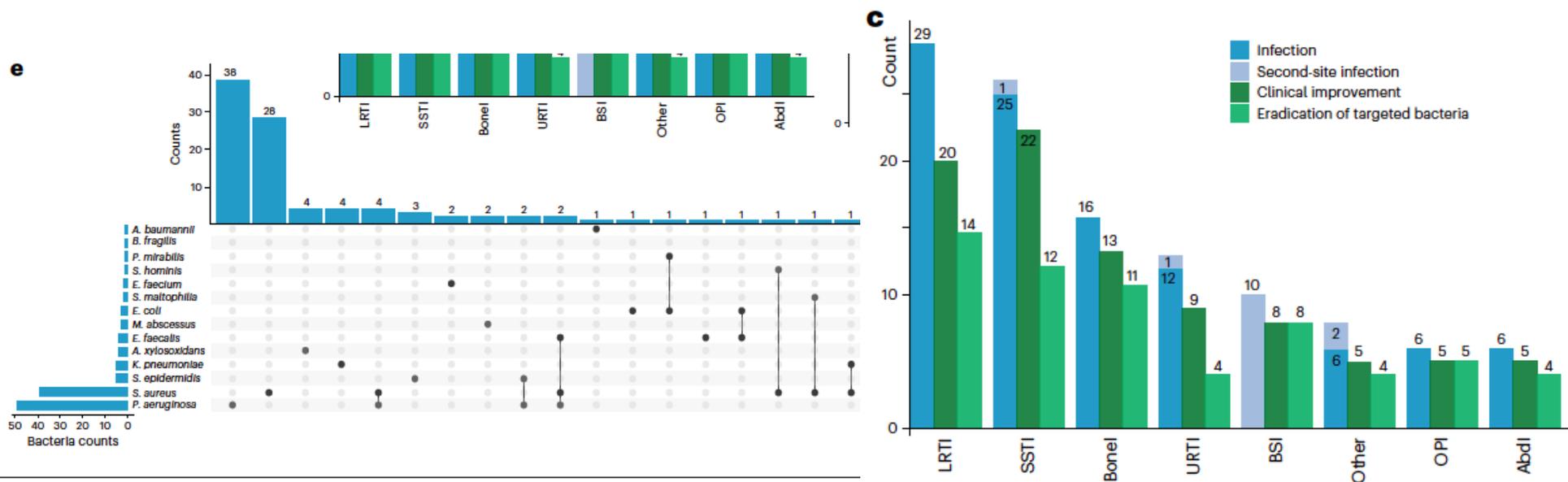
Impasse thérapeutique

Phagothérapie évoquée

Article

<https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x>

Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study



Nature Microbiology | Volume 9 | June 2024 | 1434–1453

^aWhen the treating physician considered it was necessary to apply bacteriophages systemically. p.f.u.s, plaque forming units; q, every.

DDB colonisé et infections à *P. aeruginosa* XDR

22 MARS 2022

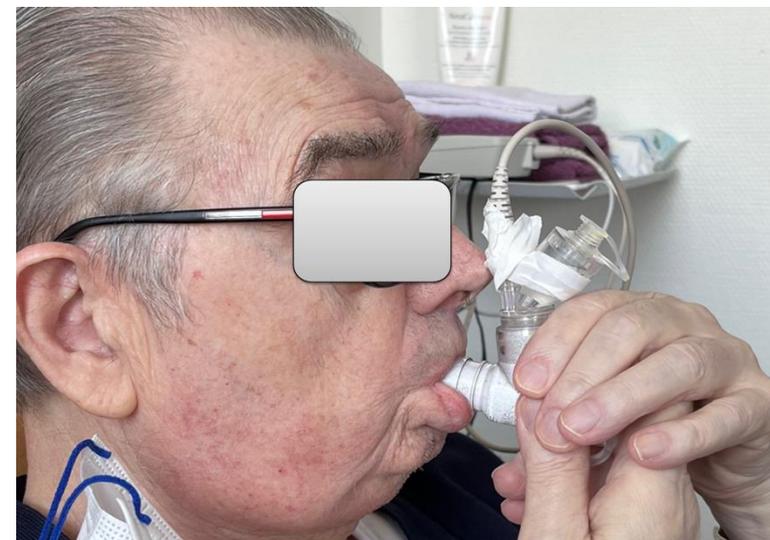


Aerogen[®] ultra
Tamis vibrant



Paul
Vuillerme

Nébulisation de 2 phages anti *P. aeruginosa*
2 nébulisation/j pendant 7j
+ ATB IV



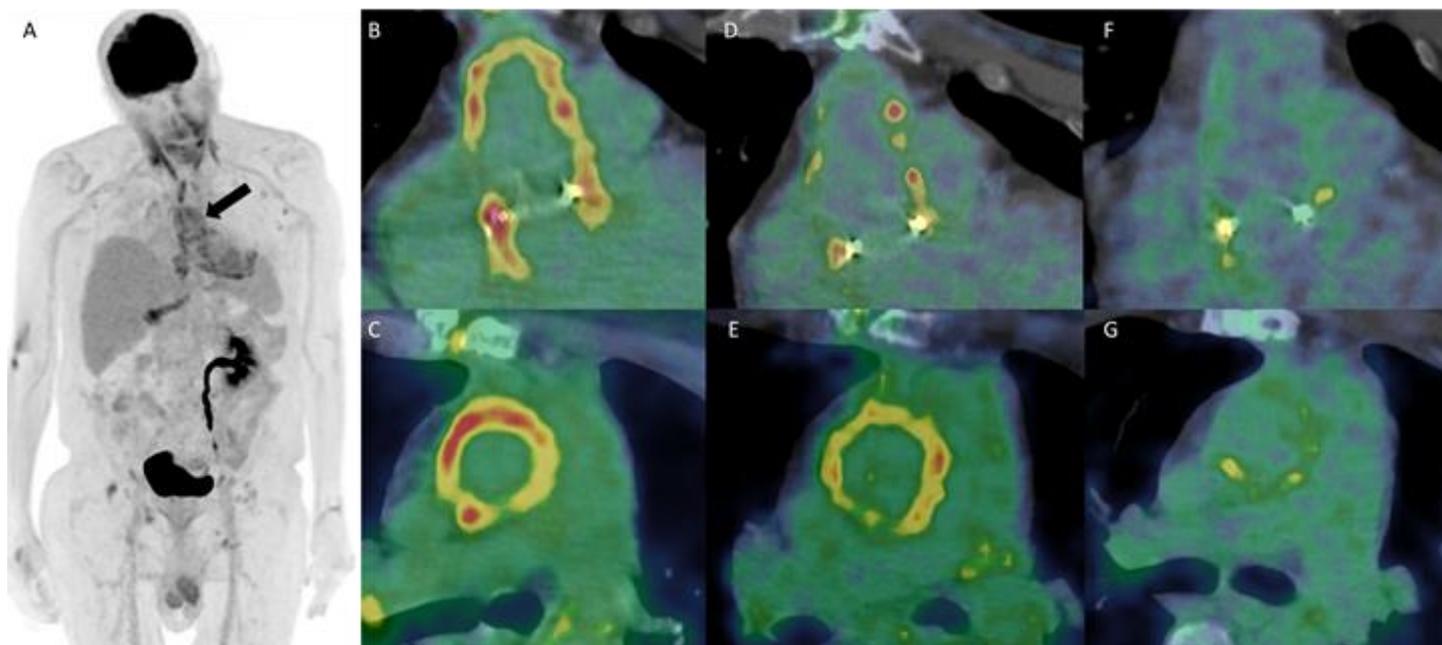
Endocardite à *P. aeruginosa*

Cas compassionnel 2023 **APHP.SU-PSL**

Endocardite récidivante sur Valve et Aorte prothétique à *P. aeruginosa*

Traitement par Phages IV

Toujours en rémission à M18



T0

3 mois

6 mois

Quels essais cliniques en France en 2025

Académiques



Phagopied (Nimes) SA pied diabétique
Phagos (Bordeaux) SA Ostéite chronique
Pyophaneb (Paris) PA PAVM
Phagoscarpa (Meulun) SA IPV

Industriels

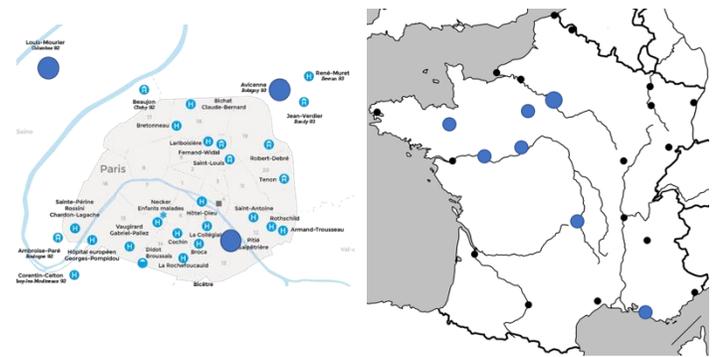
Phage-endocardite (Phaxiam) EI à SA
GLORIA (Phaxiam) IPTG/TH SA



PYOPHANEB

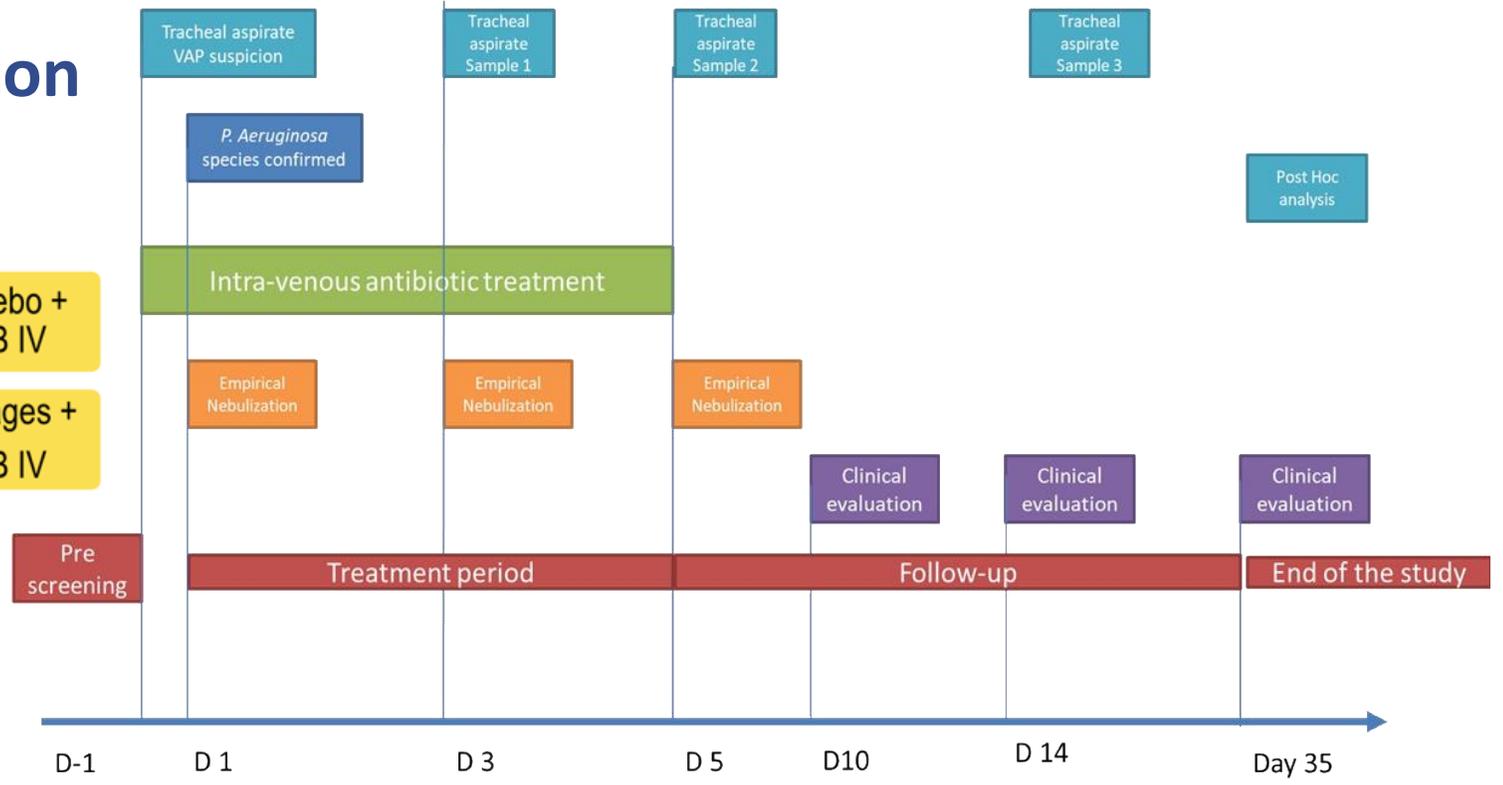
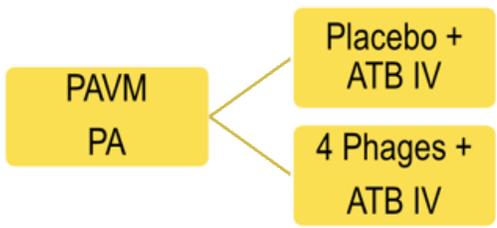
PHRCN-21

13 centres
184 Patients
36 mois



Identification de Pa = Moment clé

Randomisation
1:1



La phagothérapie n'est pas magique mais revient du mythe vers la réalité

- De nombreuses expériences à travers le monde
- Tendance à rapporter ce qui a fonctionné
- Beaucoup de questions à résoudre
- Thérapeutique ancienne mais innovante
- Thérapeutique à la fois naturelle et hautement technologique
- Un espoir à protéger de nos erreurs du passé
- Le compassionnel ouvre la route aux essais





Produire en 2030 des phages utilisables pour les patients
Acteur de la structuration Française et Européenne de la phagothérapie

Bactéries cibles : les Gram -

Le Big Three des ESKAPE (OMS)

1. *Klebsiella pneumoniae*
2. *Escherichia coli* ★
3. *Acinetobacter baumannii*
4. Puis autres bactéries clés
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - *Clostridioides difficile*...

Aires infectieuses prioritaires

1. Infections respiratoires (PAVM)
2. Infections urinaires ★
3. Infections sur matériel
4. Puis
 - *décolonisation intestinale des BMR* ★

★ Projet similaire HCL



Place des Phages dans 5 ans ?

1. Add-on Infection courante
2. Add-on Infection complexe
3. Mycobactérie atypique
4. Prévention d'infection associées aux soins (PAVM, IU, KT...)
5. Décolonisation
6. Tuberculose

Les Phages ont besoin de vous



Phages 2024 = Salvage Therapy Phagothérapie compassionnelle

- **Infection monobactérienne**

- Complexe
- Résistance bactérienne
- Matériel étranger inextirpable
- Site infectieux avec mauvaise diffusion des ATB

- Absence d'alternative

- En association avec

- Geste de drainage/réduction de l'innoculum
- Antibiothérapie

S. aureus
P. aeruginosa



KP
KA
AB
NTM

alexandre.bleibtreu@aphp.fr



Merci



alexandre.bleibtreu@aphp.fr



ESCMID Study Group for Non-traditional Antibacterial Therapy – ESGNTA





Merci

alexandre.bleibtreu@aphp.fr



ESCMID Study Group for Non-traditional Antibacterial Therapy – ESGNTA

