

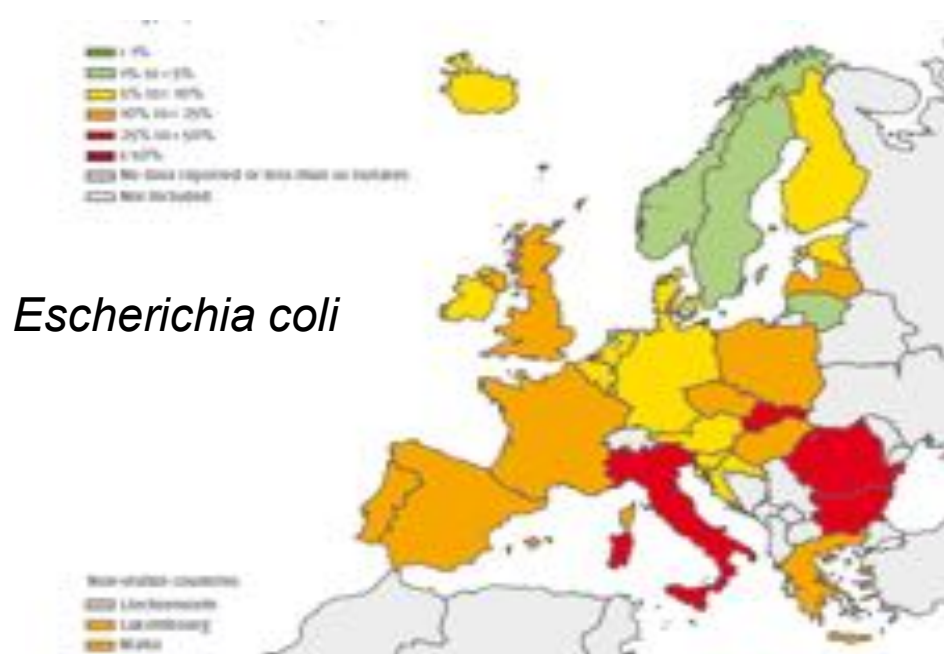
SOIREE FGLM

# PHAGOTHERAPIE

UNE THERAPIE  
PROMETTEUSE ?

PD Dr. Yok-Ai Que, MER-1  
Médecin-adjoint  
SMIA - CHUV

# PROGRESSION DES INFECTIONS A GERMES RESISTANTS AUX ANTIBIOTIQUES



- Plus de 25'000 décès/an en Europe occidentale dus à des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques
- => 1.5 mias € de surcoût de dépenses de santé

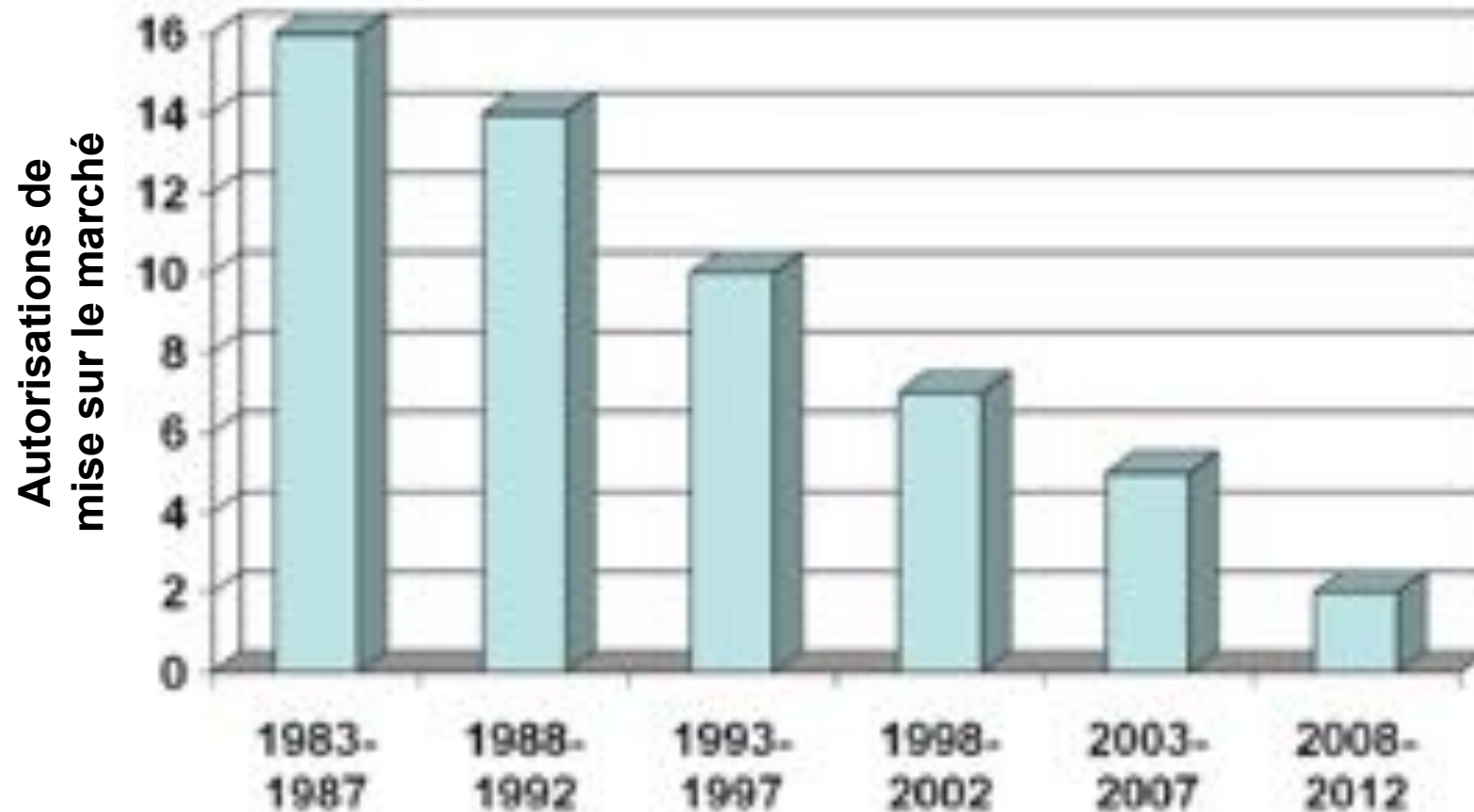
# RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

**LE CHUV N'EST PAS EPARGNE !**

ANTIBIOGRAMMES	6[C] Pseudomona 01.05.13 SEC TRACHE	7[D] Pseudomona 29.04.13 ABCES (PRE	8 Pseudomona 25.04.13 URINE SOND	9[E] Pseudomona 25.04.13 CENT JUG G	20[B] Pseudomona 02.04.13 MINI LBA	34 Pseudomona 04.02.13 EXP PAR AS
Ampicillin						
Amoxicillin						
Amoxicillin-clavulanate						
Pipéracillin-tazobactam	R	R	R	R	R	sensible
Ceftriaxone						
Ceftazidime	R	R	R	R	R	sensible
Cefepime	R	R	R	R	R	sensible
Imipenem	R	R	R	R	R	R
Meropenem	R	R	R	R	R	I
tapenem						
Aztreonam	R	R	R	R	R	I
Amikacin	R	R	R	R	sensible	sensible
Gentamicin	R	R	R	R	R	sensible
Tobramycin	R	R	R	R	sensible	sensible
Colistin	R	sensible	sensible	sensible	sensible	sensible
Co-trimoxazole	R	R	R	R	R	R
Ciprofloxacin	R	R	I	R	sensible	sensible
Levofloxacin	R	R	R	R	R	sensible
Vancomycin						
Teicoplanin						

# RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

## Nouveaux antibiotiques sur le marché



# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- Quels risques pour la phagothérapie?
- Quelles régulation pour les phages ?
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- Quelle recherche académique dans le canton de Vaud ?
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?

# PHAGOTHERAPIE

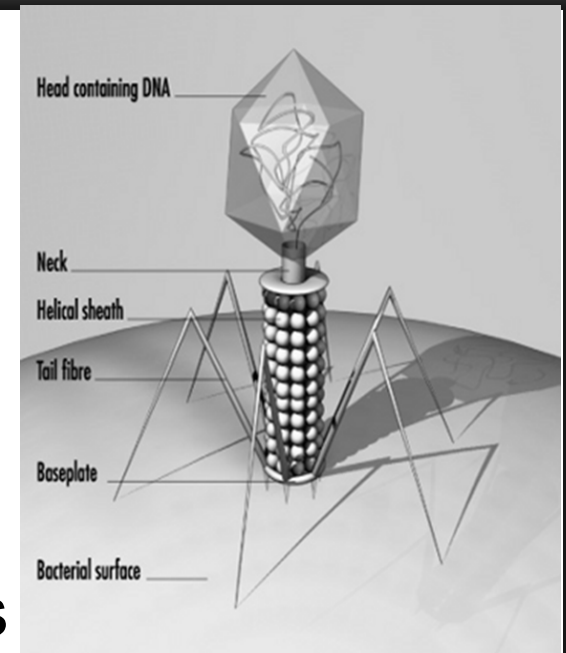
## FAQs (1)

- **Qu'est-ce qu'un phage ?**
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# Bactériophage

## Virus de microbes

- Entité biologique + abondante sur terre  
 $4-6 \times 10^{31} = 10 \times$  le nombre de bactéries
- Partout dans l'environnement: mer, rivière, eau, sol, plante, aliments, animaux, homme (e.g. tube digestif)
- Jusqu'à  $10^9$  phages par ml d'eau de surface
- Pas de maladies humaines dues aux phages décrites  
Pas de séquence de phages dans le génome humain

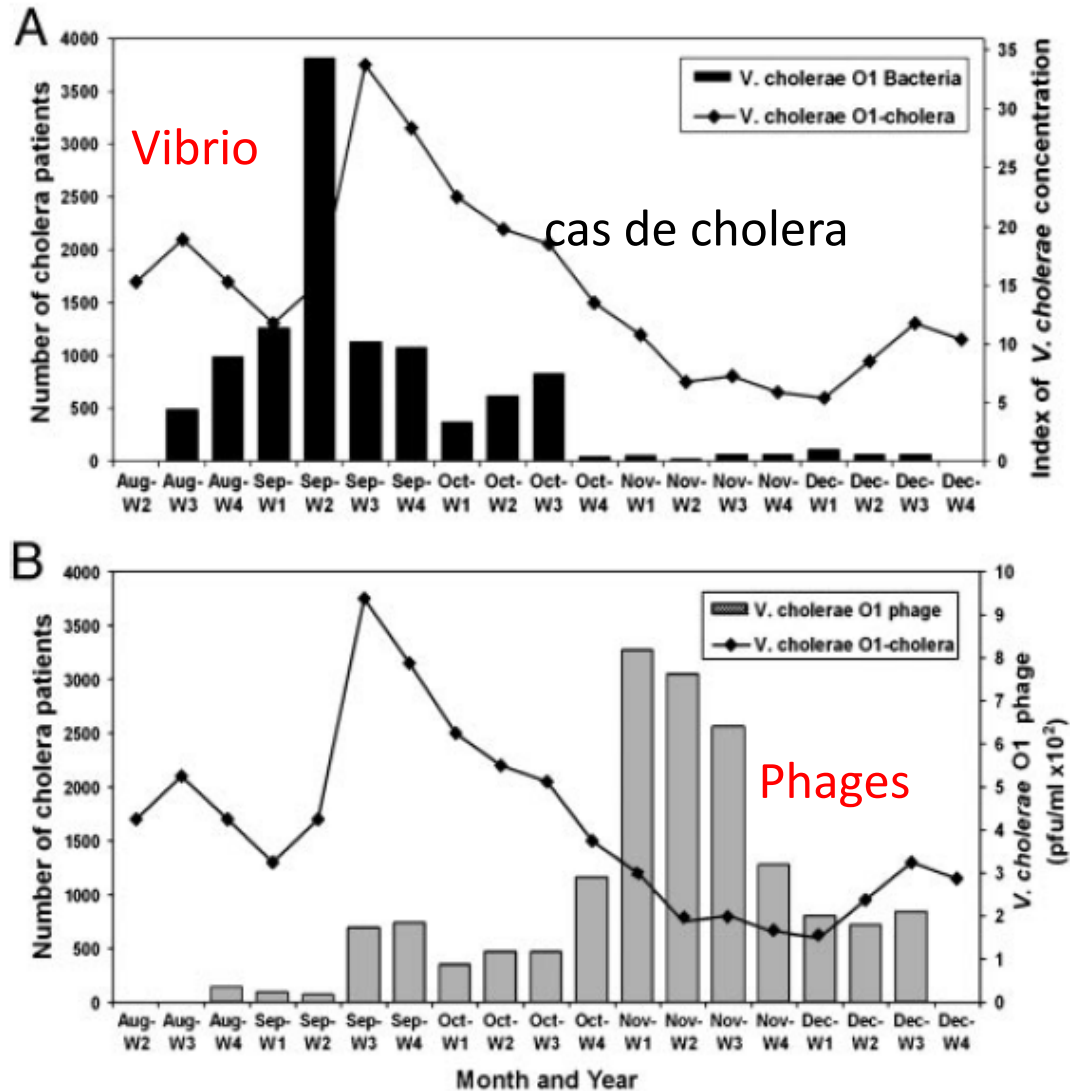




# PHAGE CYCLE NATUREL

## Dynamique Bactéries – Phages dans la nature

CO-EVOLUTION



# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

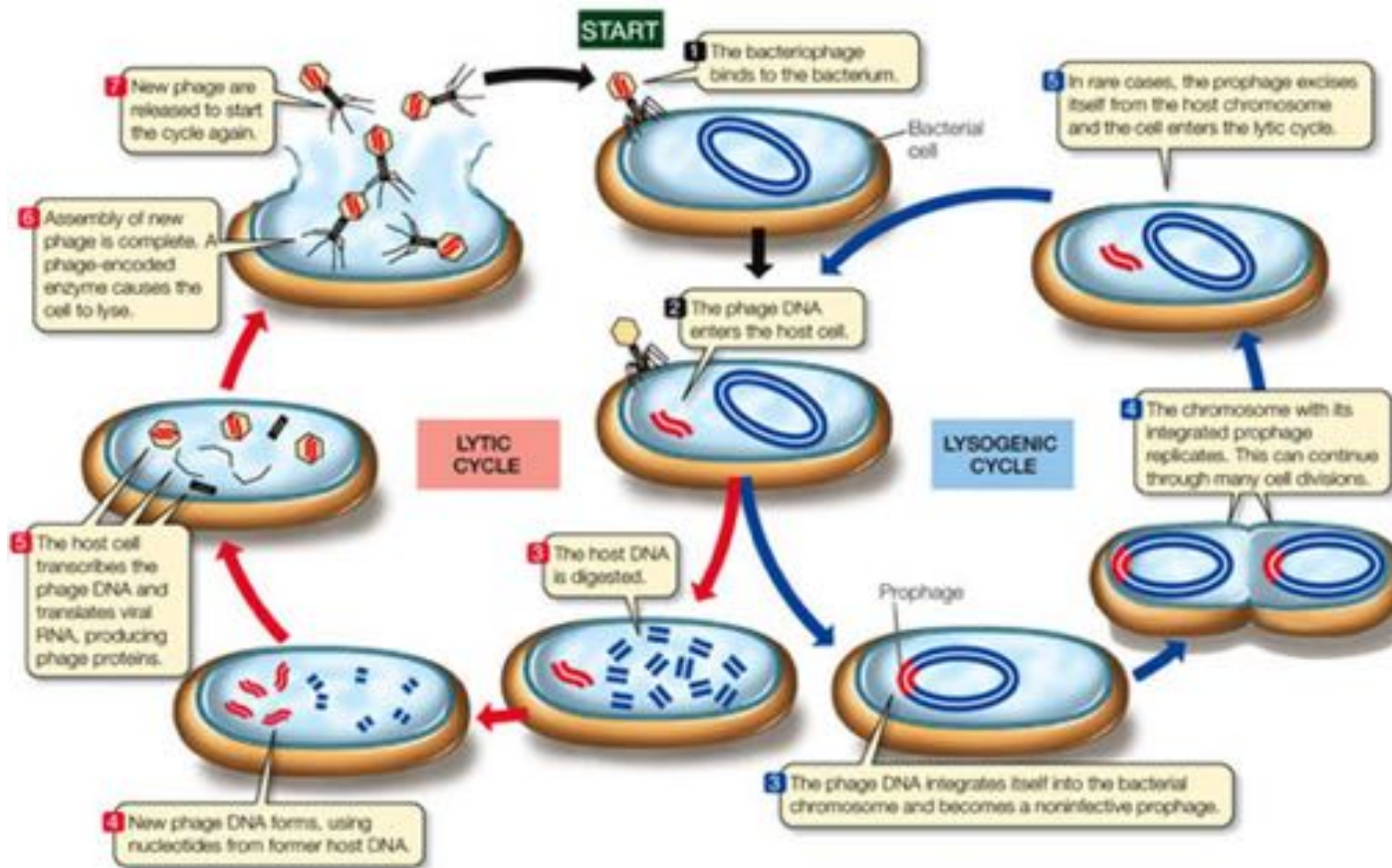
- Qu'est-ce qu'un phage ?
- **Quels sont les différents types de phages ?**
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# 2. Quels sont les différents types de phages?

## Deux cycles de vie

### Phages lytiques

### Phages tempérés



LIFE 8e, Figure 13.3

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition, © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- **Comment les isole-t-on et les produit-on ?**
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# Comment isole-t-on les phages?



Station d'épuration

Echantillon  
d'eau usée



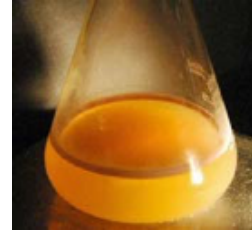
Filtration 0.22 $\mu$ m



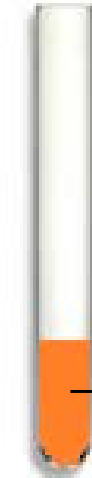
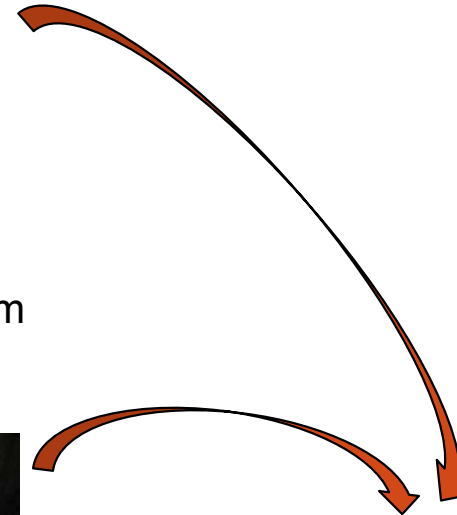
Infection bactérienne



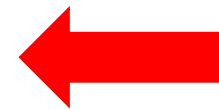
Souche isolée



Culture liquide

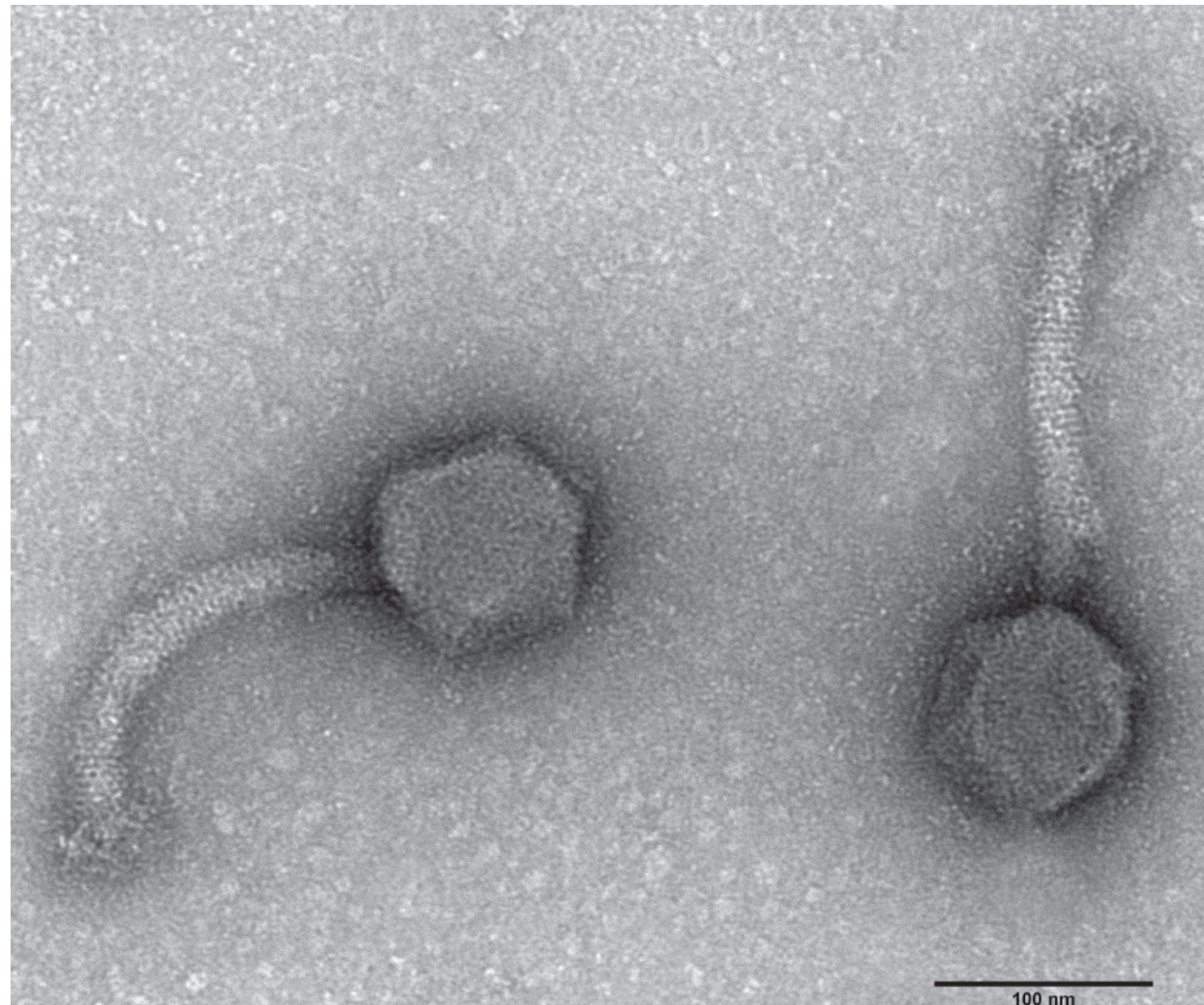


Soft agar



# BACTERIOPHAGES

## Isolation



# Comment produit-on les phages?



# PHAGOTHERAPIE

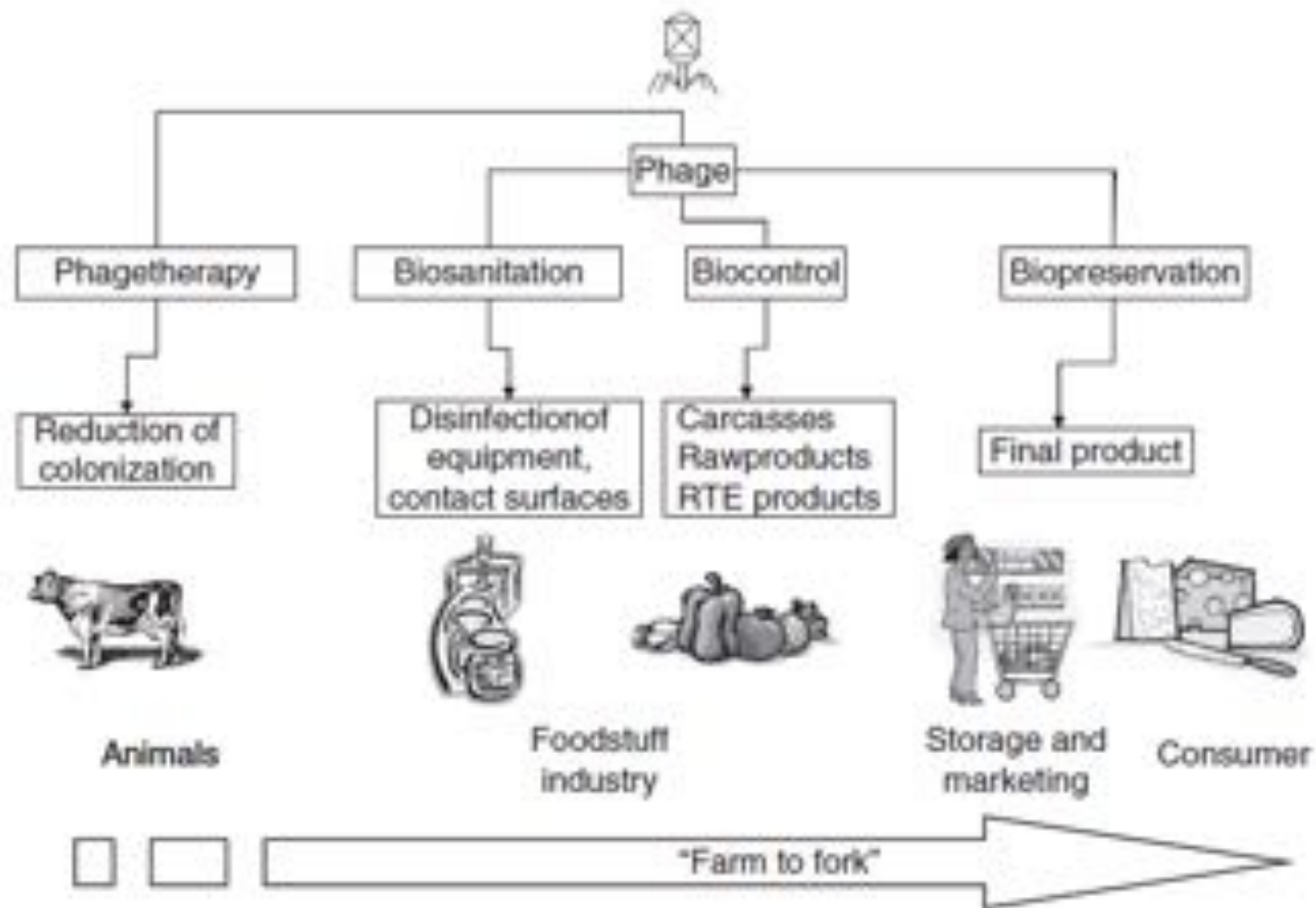
## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- **Quelles applications potentielles des phages ?**
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?
- Sont-ils toujours utilisés dans certains pays
- Quelles conditions (compassionnel) ?



# PHAGOTHERAPIE- UTILISATION ACTUELLE

## INDUSTRIE AGRO ALIMENTAIRE



# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- **Qu'est-ce que la phagothérapie ?**
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# PHAGOTHERAPIE

## PRINCIPES

- Virus de bactéries (bactériophages)
- Prédateurs naturels des bactéries
- Egalement efficaces sur des bactéries résistantes aux antibiotiques
- Depuis des millénaires, coévolution avec les bactéries

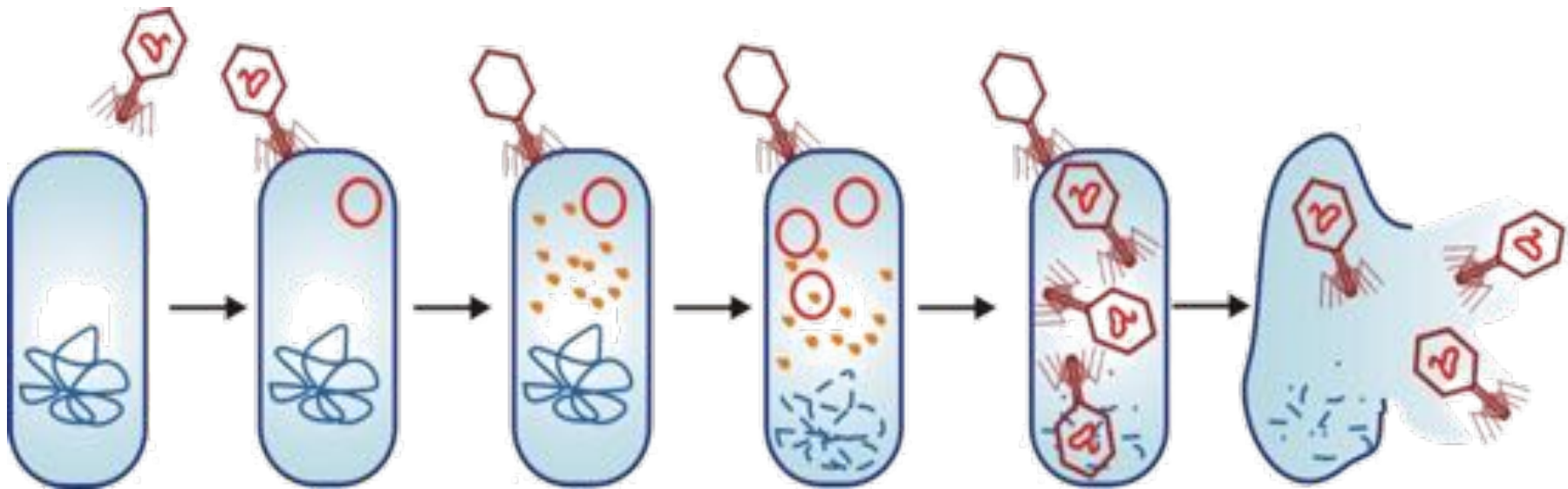
**ESPOIR D'UN  
TRAITEMENT DURABLE**



# PHAGOTHERAPIE

## CYCLE LYTIQUE DU BACTERIOPHAGE

Utilisation thérapeutique de  
**bactériophages lytiques**  
comme agents anti-bactériens



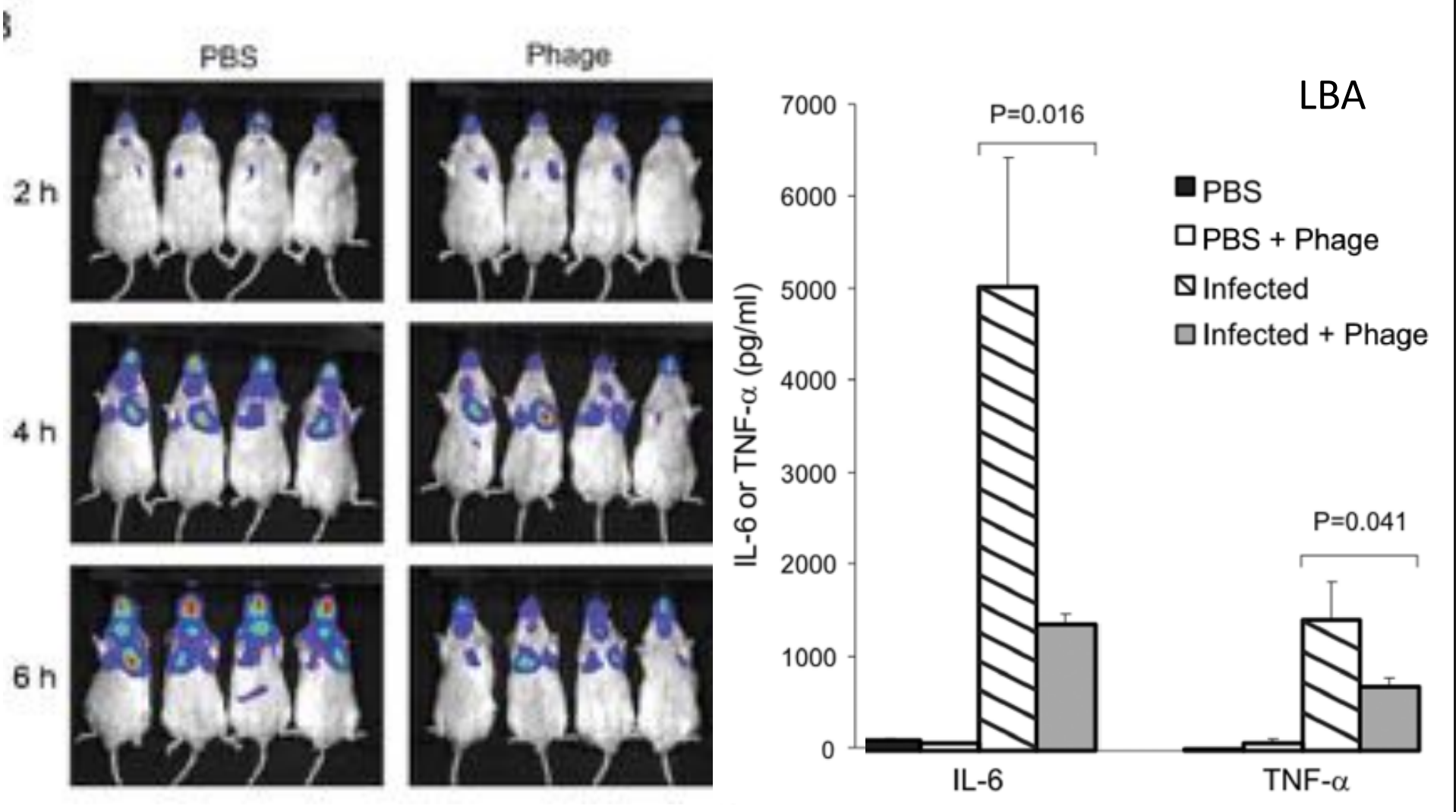
# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- **Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?**
- Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?

# PHAGOTHERAPIE

## Pneumonie à *P. aeruginosa*



# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (1)

- Qu'est-ce qu'un phage ?
- Quels sont les différents types de phages ?
- Comment les isole-t-on et les produit-on ?
- Quelles sont les applications potentielles des phages ?
- Qu'est-ce que la phagothérapie ?
- Déjà été testée chez l'animal ? quelles infections ?
- **Déjà testée chez l'homme ? quelles infections ?**

# PHAGOTHERAPIE – AVANT L'ERE DES ANTIBIOTIQUES

**EXPERIENCE HISTORIQUE LAUSANNOISE**

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

---

## La thérapeutique des staphylococcies par le bactériophage

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne  
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

**JEAN-PIERRE FEIHL**

Médecin diplômé de la Confédération suisse

YVERDON

IMPRIMERIE HENRI CORNAZ

1949



# PHAGOTHERAPIE

## EXPERIENCE HISTORIQUE LAUSANNOISE

### Statistique

Maladies	Nombre de cas	Traités	
		avec succès	sans succès
Plaies infectées	4	4	
Phlegmons	7	6	1
Hidrosadénites	6	5	1
Sycosis à staphylocoque	2	2	
Mastites aiguës	8	7	1
Furoncles	16	12	4
Furoncles de la lèvre sup. et nez	10	9	1
Otitis externes	4	3	1
Anthrax	5	4	1
Orgelets	9	8	1
Panaris	5	4	1
Septicémie	1		1
Totaux	77	64	13

Proportion des cas traités avec succès exprimée en pour cent : 83 %.

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- **Quelles différences phages / antibiotiques?**
- Quels risques pour la phagothérapie?
- Quelles régulation pour les phages ?
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- Quelle recherche actuellement dans le canton de Vaud ?
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?

# PHAGOTHERAPIE

## PHAGES - ANTIBIOTIQUES

### PHAGES

Très spécifiques  
(une partie des souches d'une même espèce)

Développement de nouvelles préparations de phages: rapide et peu coûteux

Agent infectieux doit être connu

Pas d'effets secondaires connus

### ANTIBIOTIQUES

Non spécifiques  
(y compris la flore commensale)

Développement de nouveaux antibiotiques: chronophage et coûteux

À large spectre, les agents peuvent être inconnus

Effets secondaires multiples

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- **Quels risques pour la phagothérapie ?**
- Quelles régulation pour les phages ?
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- Quelle recherche actuellement dans le canton de Vaud ?
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?

# BACTERIOPHAGES

## Risques associés avec les phages

Bacterium	Phage	Gene Product	Disease	References
<i>Vibrio cholerae</i>	CTX $\phi$	Cholera toxin	Cholera	Waldor & Mekalanos, 1996
<i>Streptococcus pyogenes</i> CS112	$\phi$ CS112	Streptococcal pyrogenic exotoxin C (SpeC)	Scarlet fever	Goshorn & Schlievert, 1989 Broudy & Fischetti, 2003
<i>Streptococcus pyogenes</i> T25 <sub>3</sub>	T12	Streptococcal pyrogenic exotoxin A (SpeA)	Scarlet fever	Weeks & Ferretti, 1984
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Lambdoid phages	Verotoxin or shiga-like toxin	Hemorrhagic diarrhea	Strockbine et al., 1986 Shaikh & Tarr, 2003
<i>Clostridium botulinum</i>	Clostridial phages	Botulinum toxin	Botulism	Fuji et al., 1988 Sakaguchi et al., 2005
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Corynephage beta ( $\beta$ -phage)	Diphtheria toxin	Diphtheria	Holmes & Barksdale, 1969 Holmes, 2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	TSST-1	Toxic shock syndrome-1	Toxic shock syndrome	Chen & Novick, 2009
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\phi$ CTX	Cytotoxin Ctx	Nosocomial infections and sepsis	Hayashi et al., 1990 Waldor & Mekalanos, 1996
<i>Shigella dysenteriae</i>	Defective lamboid phage	Shiga toxin Stx	Shigellosis	McDonough & Butterton, 1999

Toxines associées avec les phages

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- Quels risques pour la phagothérapie ?
- **Quelles régulation pour les phages ?**
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- Quelle recherche actuellement dans le canton de Vaud ?
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?

# PHAGOTHERAPIE

## PRE-REQUIS POUR ESSAIS CLINIQUES

Evaluation of compartment-dependent pharmacokinetics to better define route of administration/dose/dosing interval

Evaluation of immunogenicity and consequences thereof (neutralizing antibodies?)

Characterization of the phage product by DNA sequencing and seed lot system

Avoidance of growth media raising concerns about prion disease

Stability and sterility testing of phage preparations

Legal framework (including patent rights)

Regulatory framework for human clinical trials

Sponsorship for clinical trials

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- Quels risques pour la phagothérapie ?
- Quelles régulation pour les phages ?
- **Qu'est-ce que PHAGOBURN ?**
- Quelle recherche actuellement dans le canton de Vaud ?
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?



2013 - 2016  PhagoBurn

## PHAGOTHERAPIE : PLAIES BRULEES INFECTEES

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de la phagothérapie pour traiter les infections cutanées brûlées à *E. coli* et *P. aeruginosa*
- Financé par le PCRD7 à hauteur de 3.8 millions €
- Début: 06.2013, durée de 36 mois
- Premier patient planifié en 06.2015



# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- Quels risques pour la phagothérapie ?
- Quelles régulation pour les phages ?
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- **Quelle recherche actuellement dans le canton de Vaud ?**
- Je désire la phagothérapie, comment faire ?

2014 - 2016

SCOPES

FNSNF

FONDS NATIONAL SUISSE  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Unil  
UNIL | Université de Lausanne

## Premier essai *in vivo* contrôlé avec des phages anti-*Acinetobacter* Première collaboration avec l'Institut Eliava de Géorgie

- Financé par le FNS, 104'920 CHF (29'920 CHF pour la Suisse)
- Démarrage le 01 Juillet 2014
- Collecter et caractériser une nouvelle collection d'*A. baumannii* cliniques  
Formuler un nouveau cocktail de phages lytiques spécifiques d'*A. baumannii*
- Caractériser le cocktail par des analyses fonctionnelles et génomiques
- Tester le cocktail dans modèle murin de bactériémie à *A. baumannii*
- Transfert de technologie équitable entre l'UNIL et l'Institut Eliava

# BANQUE DE PHAGES



## « Swiss National Phage Collection »

- Isoler et de caractériser des bactériophages lytiques contre ESKAPE
- CHF 135'000 répartis sur deux ans
- Matériel + analyses (séquençage, MET)

# PHAGOTHERAPIE

## FAQs (2)

- Quels sont les différences entre phages et antibiotiques ?
- Quels risques pour la phagothérapie ?
- Quelles régulation pour les phages ?
- Qu'est-ce que PHAGOBURN ?
- Quelle recherche académique dans le canton de Vaud ?
- **Je désire la phagothérapie, comment faire ?**

# PHAGOTHERAPIE

## ETAT DES LIEUX EN 2015

- Aucune préparation de phages n'est disponible actuellement en Suisse
- La phagothérapie ne sera prescrite que:
  - dans le cadre d'étude cliniques
  - À un nombre restreint de patients
  - Souffrant d'infections complexes
- La phagothérapie ne remplace pas les antibiotiques

# PHAGOTHERAPIE

## ETAT DES LIEUX EN 2015

- Les antibiotiques sont des médicaments efficaces et sûrs
- Leur prescription est bien codifiée
- Il faut analyser l'ensemble des causes d'un éventuel échec de l'antibiothérapie:
  - Mauvais spectre
  - Bactérie résistante
  - Foyer infectieux drainable
  - Etc.

# PHAGOTHERAPIE

## Quels Patients à l'avenir?

### Patients avec infection complexe :

- (1) responsable d'une menace vitale immédiate avec défaillance multiple d'organes nécessitant assistance;
- (2) chez des hôtes avec maladies chroniques invalidantes;
- (3) Due à des organismes ne répondant pas au traitement.

### En pratique :

- Patients du Centre des Brûlés
- Patients souffrant de mucoviscidose
- Patients avec plaies chroniques
- Patients avec infections ostéo-articulaires réfractaires