

# Phagothérapie

Mythes et réalités

université  
PARIS-SACLAY



**Guillaume Beauclair**

*guillaume.beauclair@universite-paris-saclay.fr*

<https://app.wooclap.com/PHAGES2024>

# Phagothérapie

???

# Phagothérapie

du grec ancien *phágos* : "mangeur"  
"qui détruit" *therapeía* : "cure"  
"soigner, traiter"

**Def:** Utilisation de *bactériophages* afin de *traiter* certaines infections bactériennes chez l'homme, l'animal ou les plantes.

# Impasse thérapeutique

- **Bactéries sensibles aux antibiotiques mais difficile a traiter**
  - *Intracellulaire*
  - *biofilm*
- **Bactérie multi résistances ou hautement résistantes**

# Plan

- 1- Caractéristiques des bactériophages**
- 2- Contexte historique de la découverte des bactériophages**
- 3- La phagothérapie**

# Les bactériophages (ou phages)

## ??? bactériophages ???

### C'est :

- Bactérie ?
- Virus ?
- Champignon ?
- Cellule eucaryote ?

### Infecte :

- Bactérie ?
- Virus ?
- Champignon ?
- Cellule eucaryote ?

### C'est :

- Naturel ?
- Artificiel ?
- Modifiable ?

# Bactériophage

*du grec ancien*

*baktêria* : "bâton"

*forme des 1<sup>ère</sup>*

*bactéries*

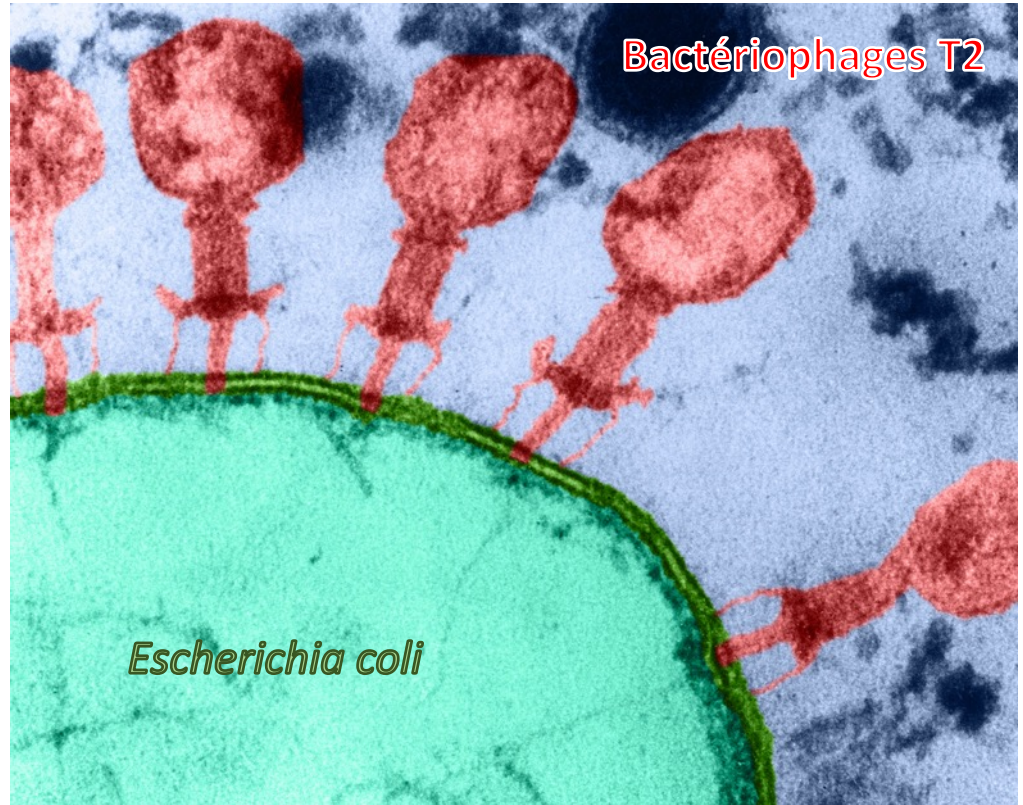
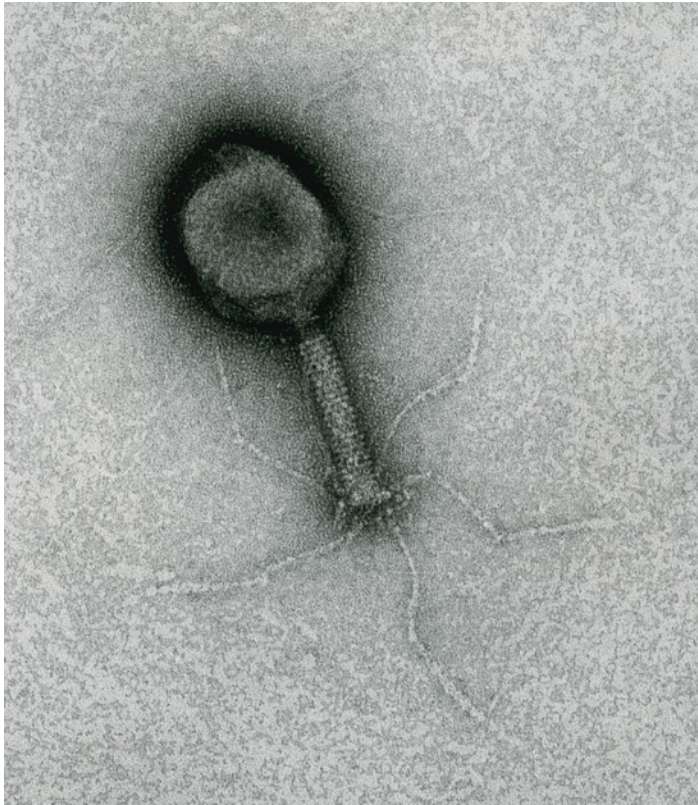
*observées*

*phagos* : "glouton/mangeur"

"qui détruit"

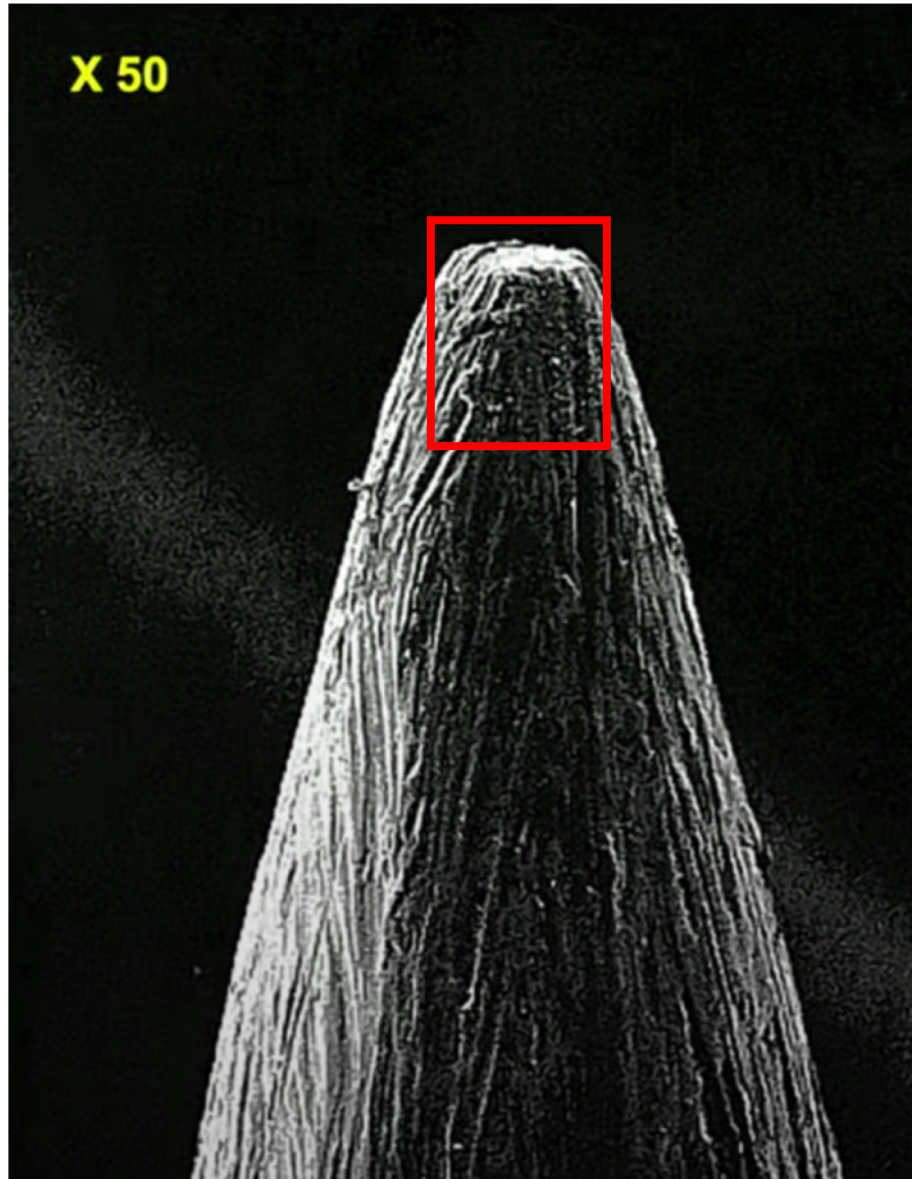
# Les bactériophages (ou phages)

- Virus qui infectent naturelle et spécifiquement les bactéries
- N'infectent pas les eucaryotes

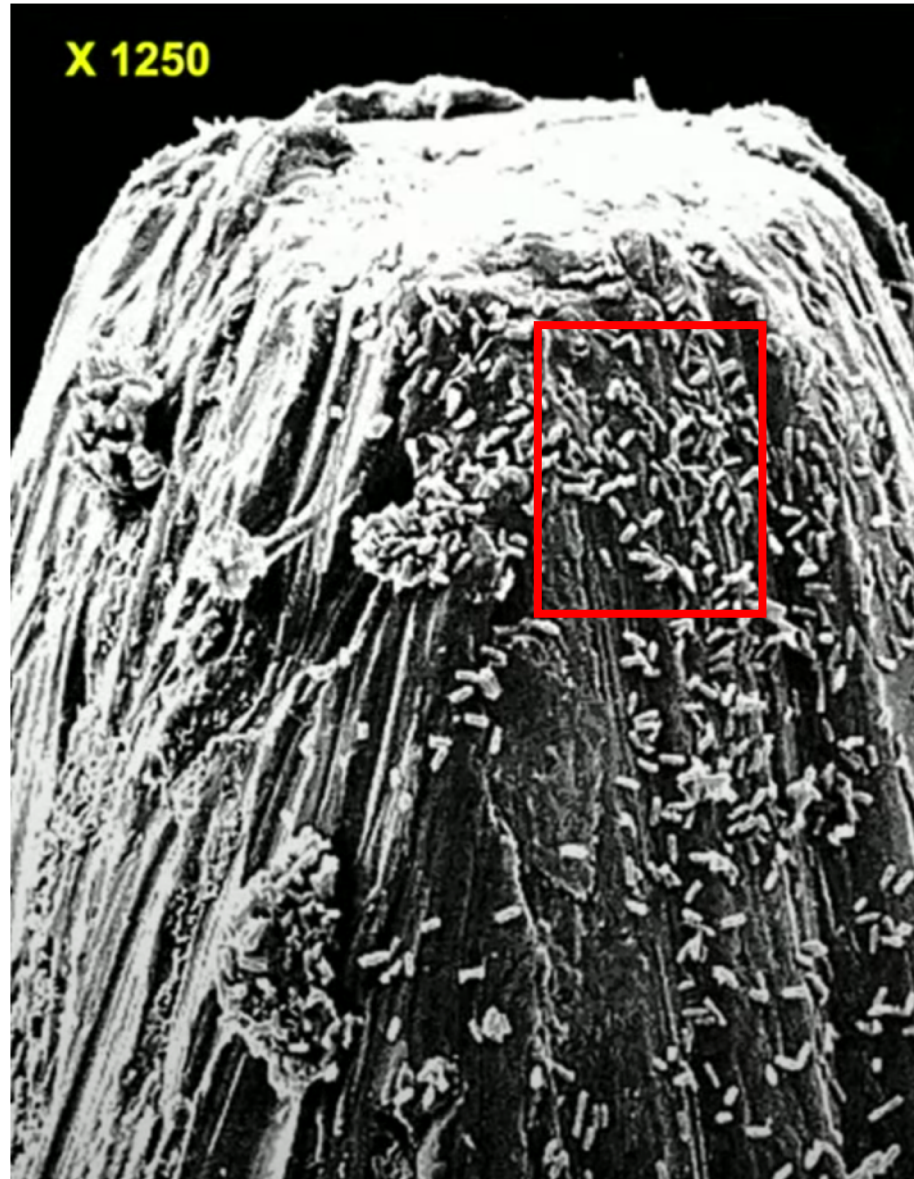




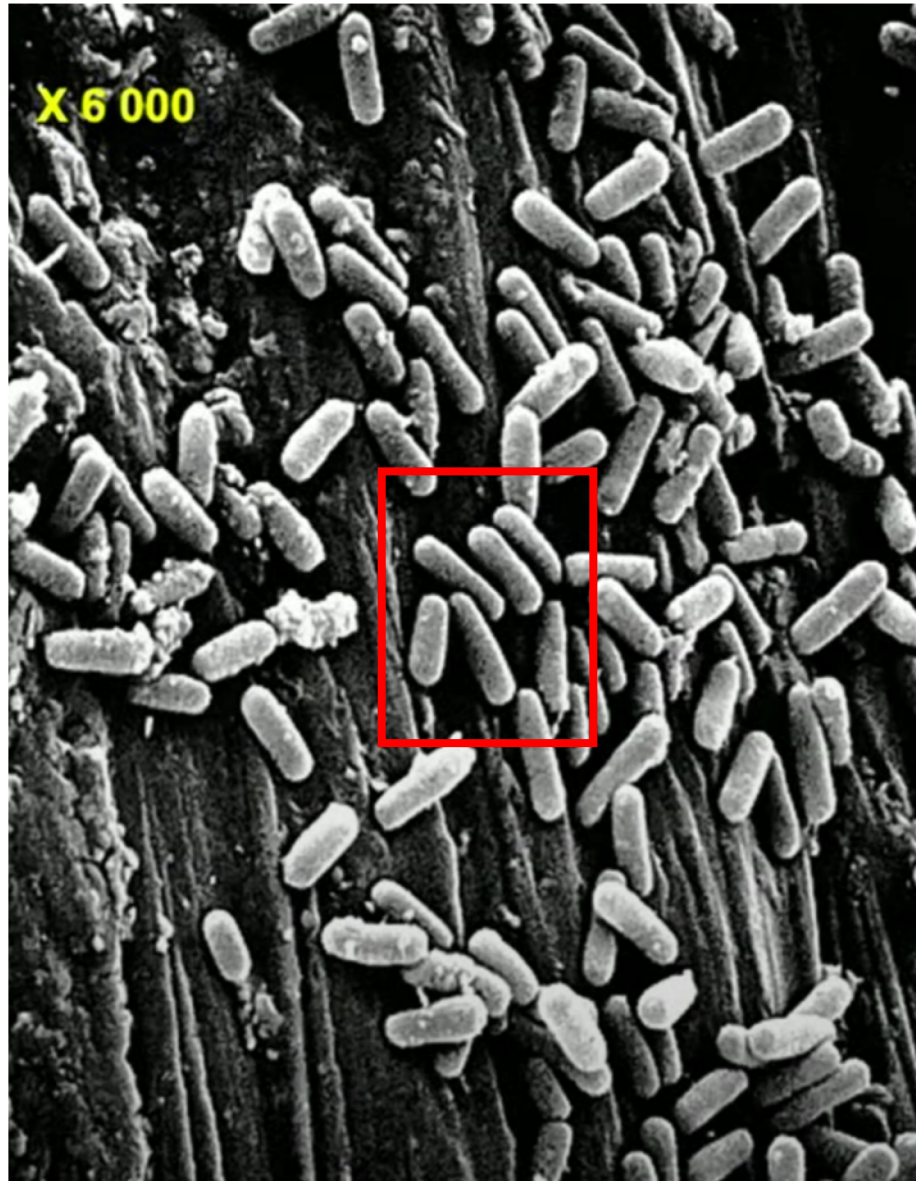
# Les bactériophages (ou phages)



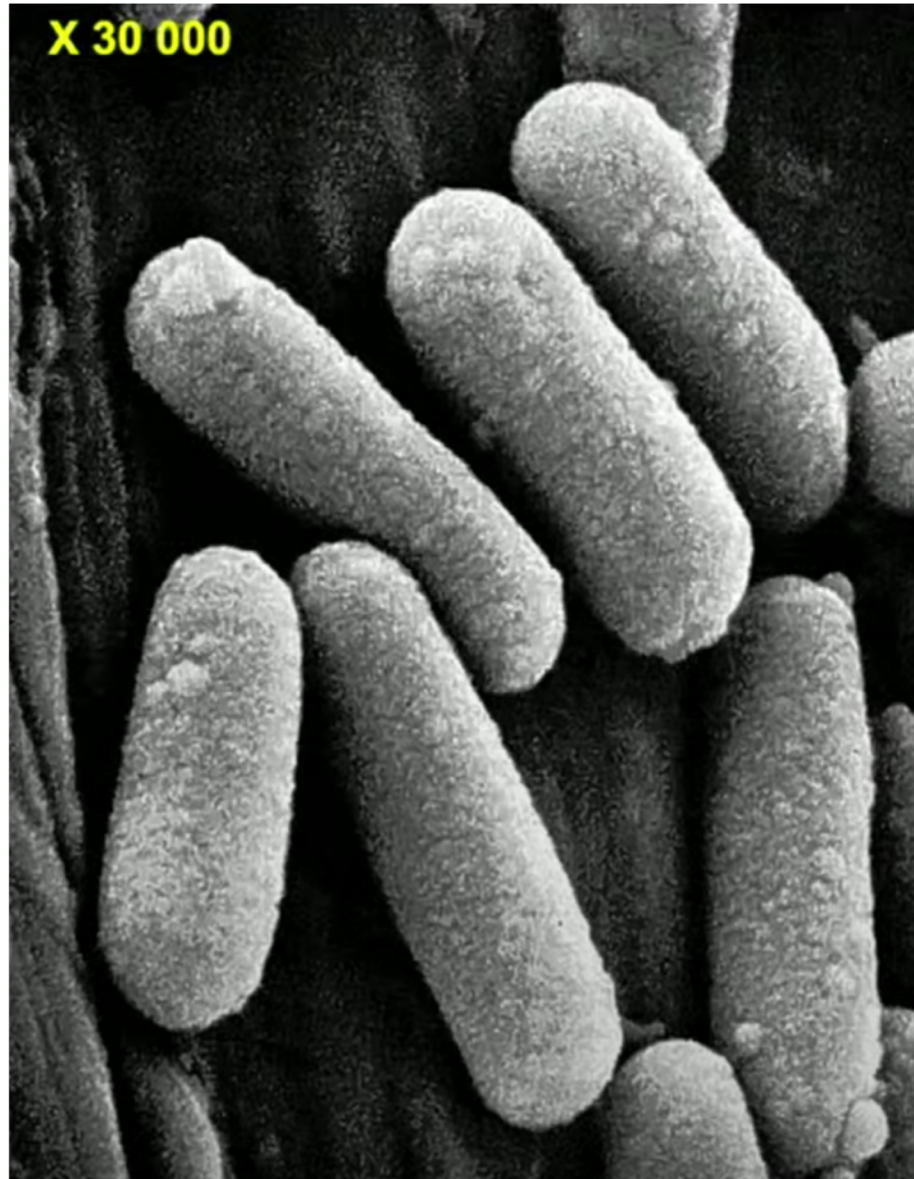
# Les bactériophages (ou phages)



# Les bactériophages (ou phages)



# Les bactériophages (ou phages)

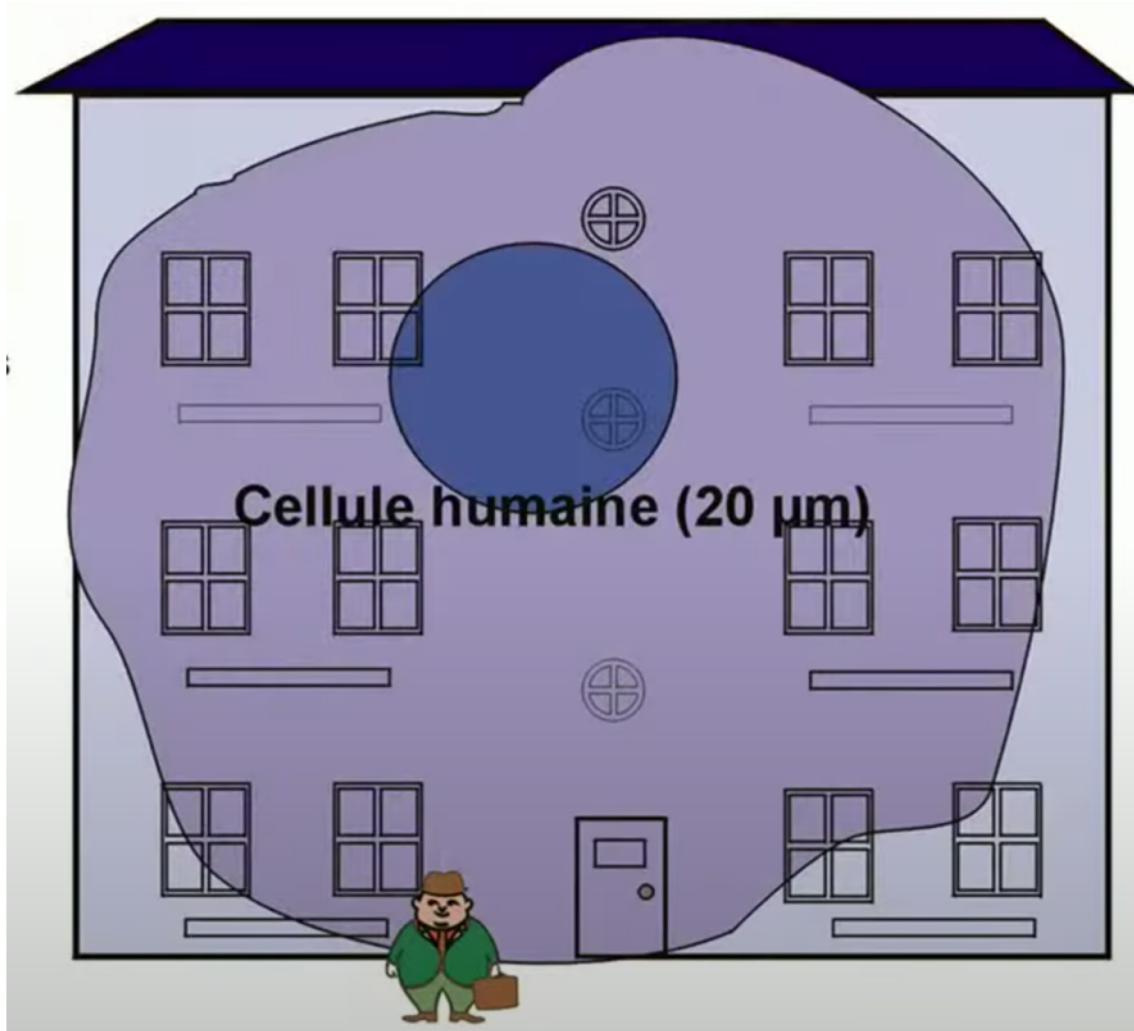


# Les bactériophages (ou phages)

Si une cellule épithéliale humaine avait la taille d'un immeuble de 3 étages :

Bactérie =

Phage =

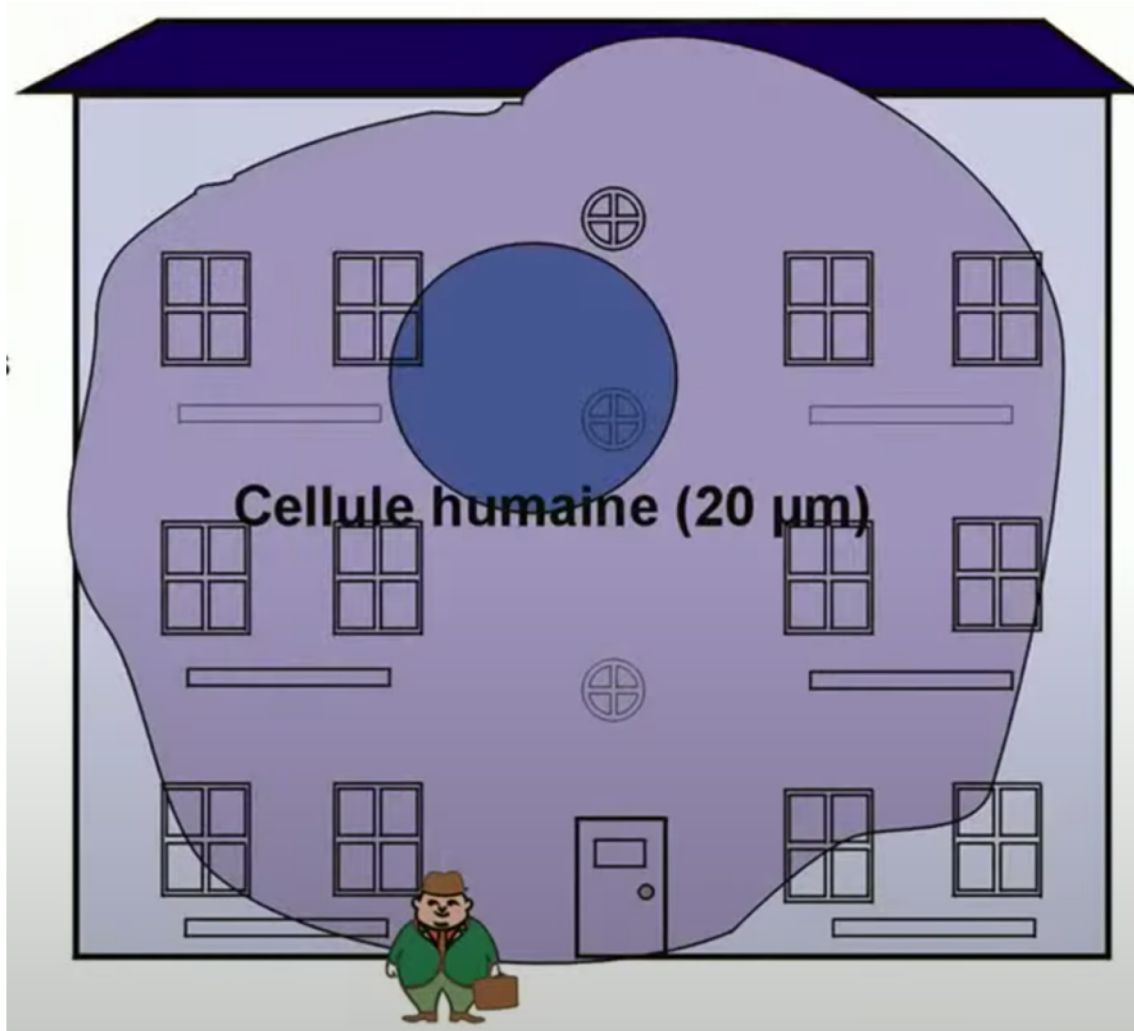


# Les bactériophages (ou phages)

Si une cellule épithéliale humaine avait la taille d'un immeuble de 3 étages :

Bactérie =

Phage =

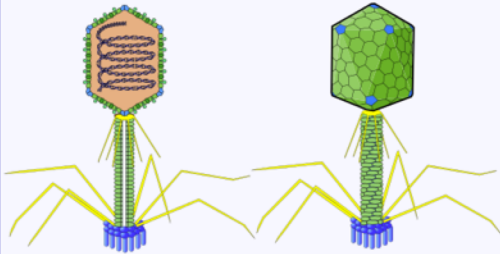


Bactérie 1-2  $\mu\text{m}$   
Virus 25-200 nm

# Les bactériophages (ou phages)

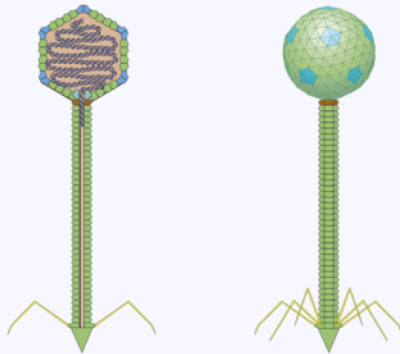
Liste non exhaustive des familles de bactériophages

ADN double brin



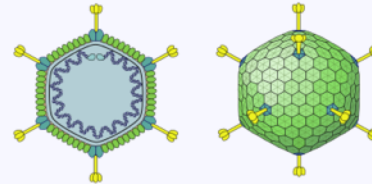
Myoviridae (T4)

Plasmaviridae (MVL2)

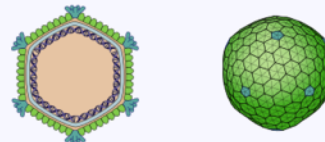


Siphoviridae ( $\lambda$ )

Podoviridae (T7)



Tectiviridae (PRD1)



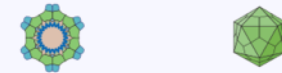
Corticoviridae (PM2)

Taille ~25 à 200 nm

ADN simple brin

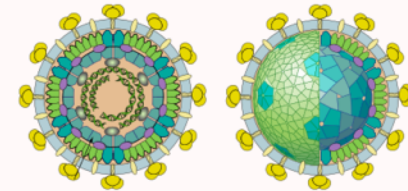


Inoviridae (M13)



Microviridae ( $\phi$ X174)

ARN double brin



Cystoviridae ( $\phi$ 6)

ARN simple brin (+)

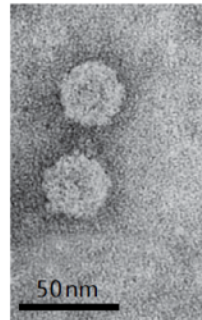
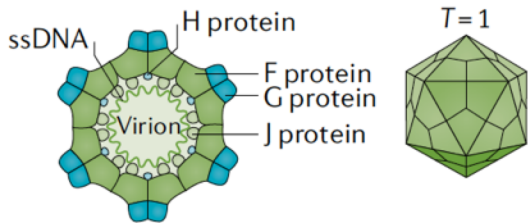


Leviviridae (MS2)

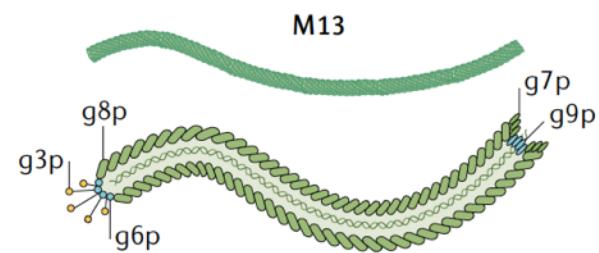
# Les bactériophages (ou phages)

## a ssDNA

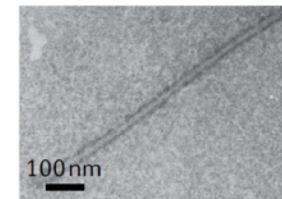
### Microviridae (phiX174)



### Inoviridae

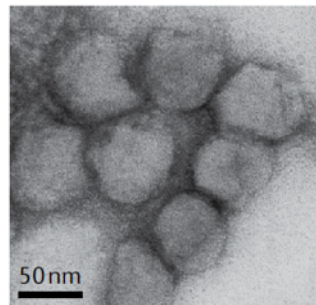
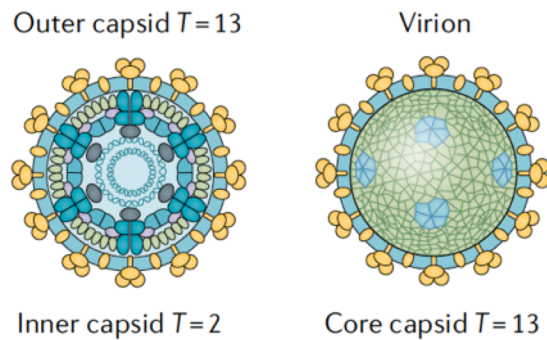


### I2-2



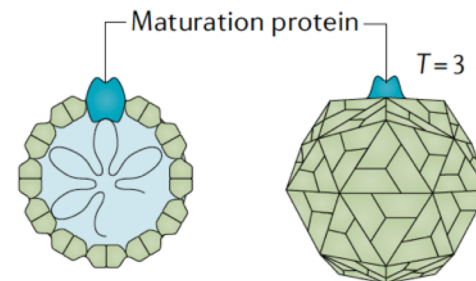
## c dsRNA

### Cystoviridae (phi6)

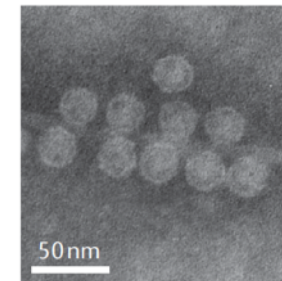


## d ssRNA

### Leviviridae (MS2)



### R17



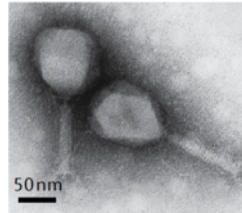
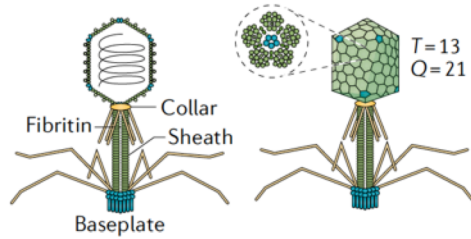


# Les bactériophages (ou phages)

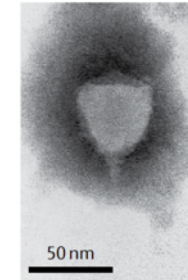
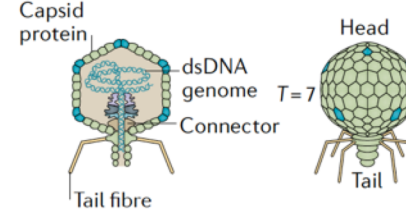
## b dsDNA

### Tailed

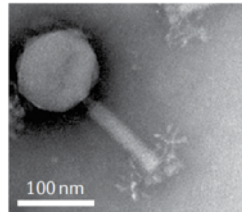
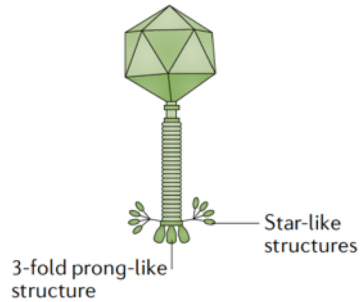
#### Myoviridae (T4) and Herelleviridae



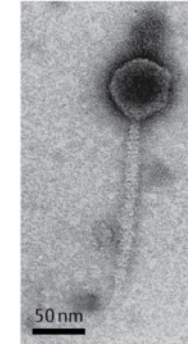
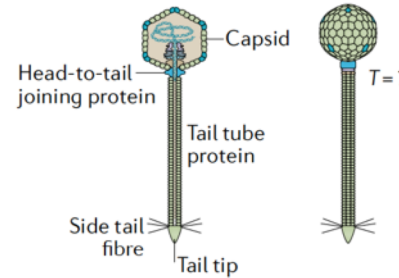
#### Podoviridae (T7)



#### Ackermannviridae (AG3)

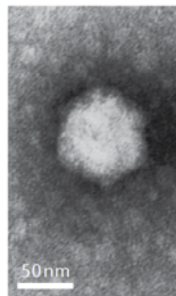
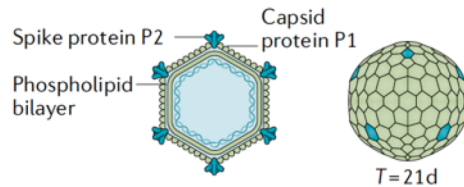


#### Siphoviridae (lambda)

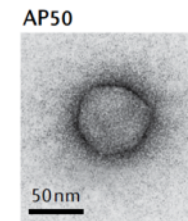
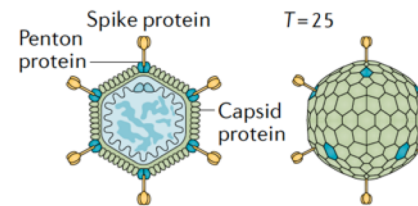


### Non-tailed

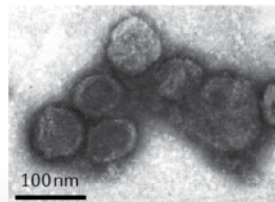
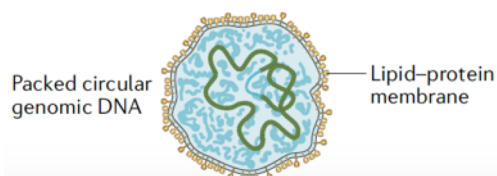
#### Corticoviridae (PM2)



#### Tectiviridae (PRD1)



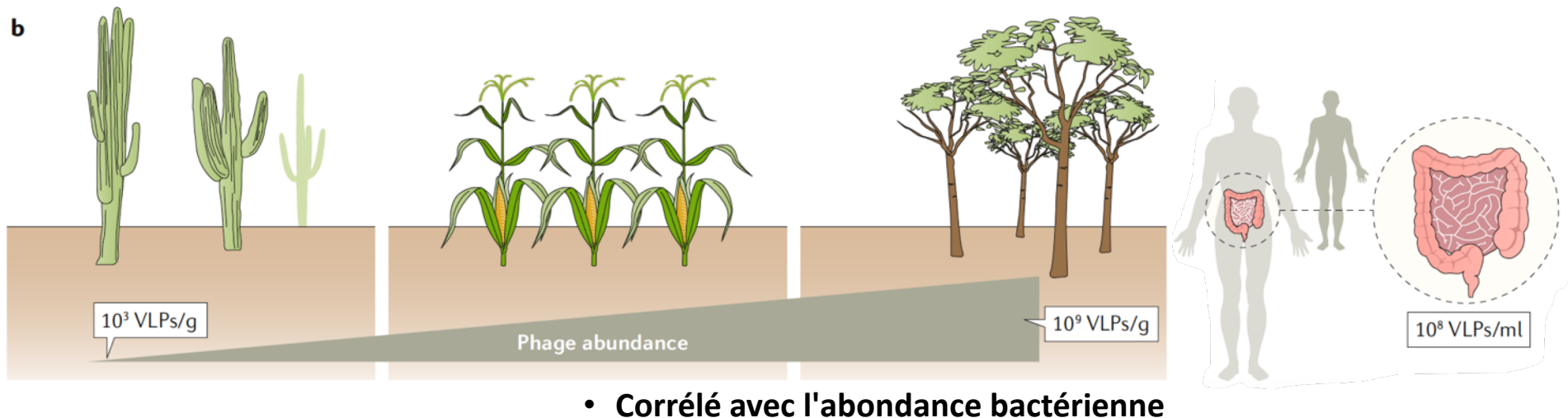
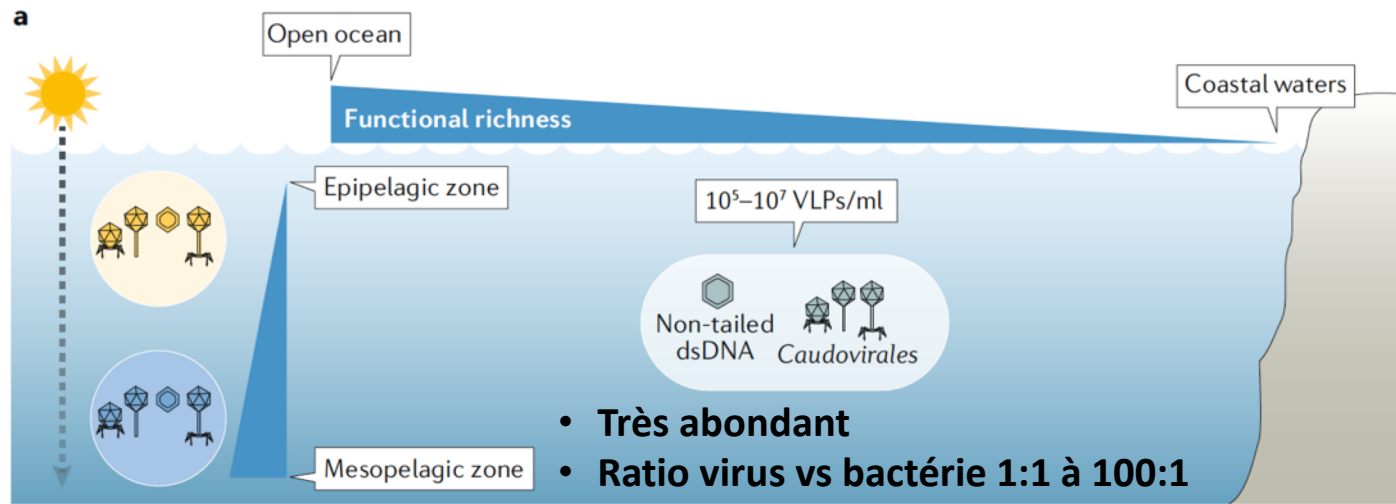
#### Plasmaviridae (MVL2)



# Où les trouve-t-on ?



# Présent dans l'ensemble des écosystèmes



# Les bactériophages (ou phages)

- Grande diversité
  - $10^8$  génomes différents
  - 14 subfamilies, 204 genera, and 873 species

# Les bactériophages (ou phages)

**A combien de baleines bleues la masse de bactériophages correspond elle ?**

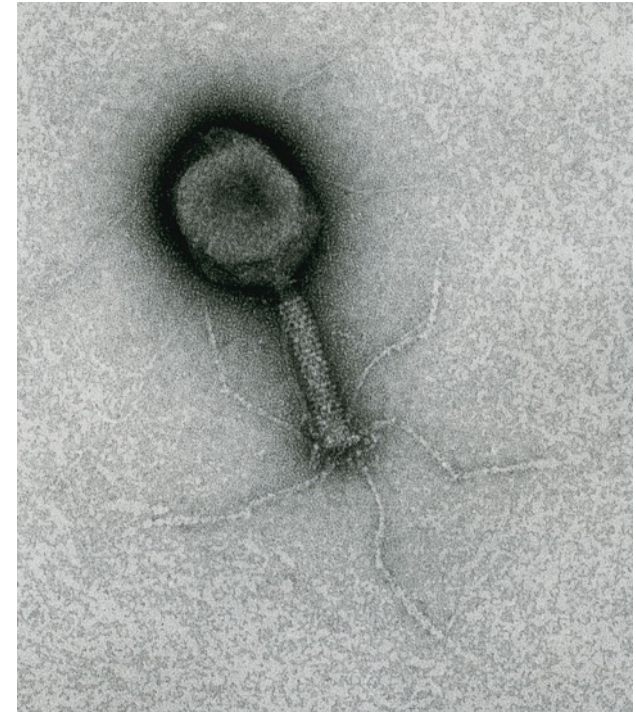
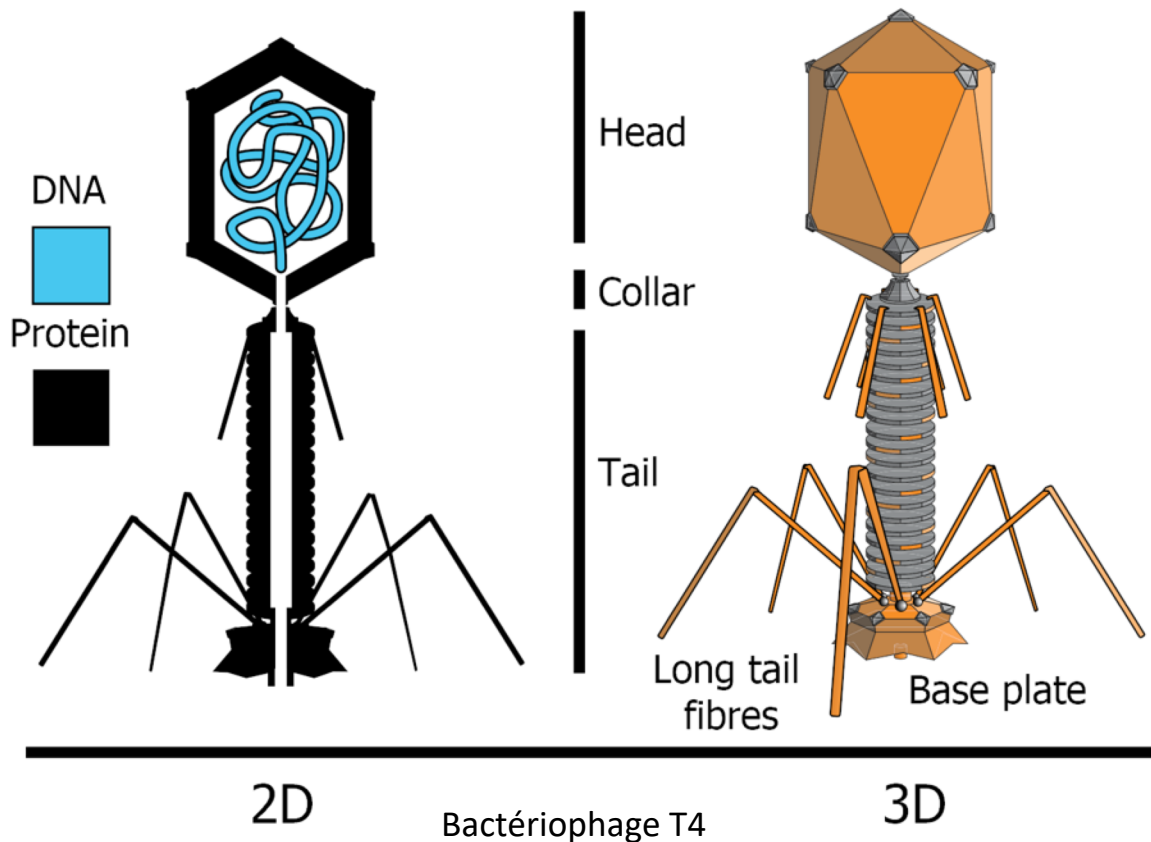


# Les bactériophages (ou phages)

- Grande diversité
  - $10^8$  génomes différents
  - 14 subfamilies, 204 genera, and 873 species
- Très, très nombreux
  - 10 à 50 millions phages /mL d'eau de mer
  - $10^{31}$  phages dans le monde (eaux et sols)
  - Masse correspond à 1 million de baleines bleues
  - $10^{12}$  phages dans l'intestin humain
- Régulateurs naturels des populations bactériennes
  - Lyse de 15-30% des bactéries marines/jour

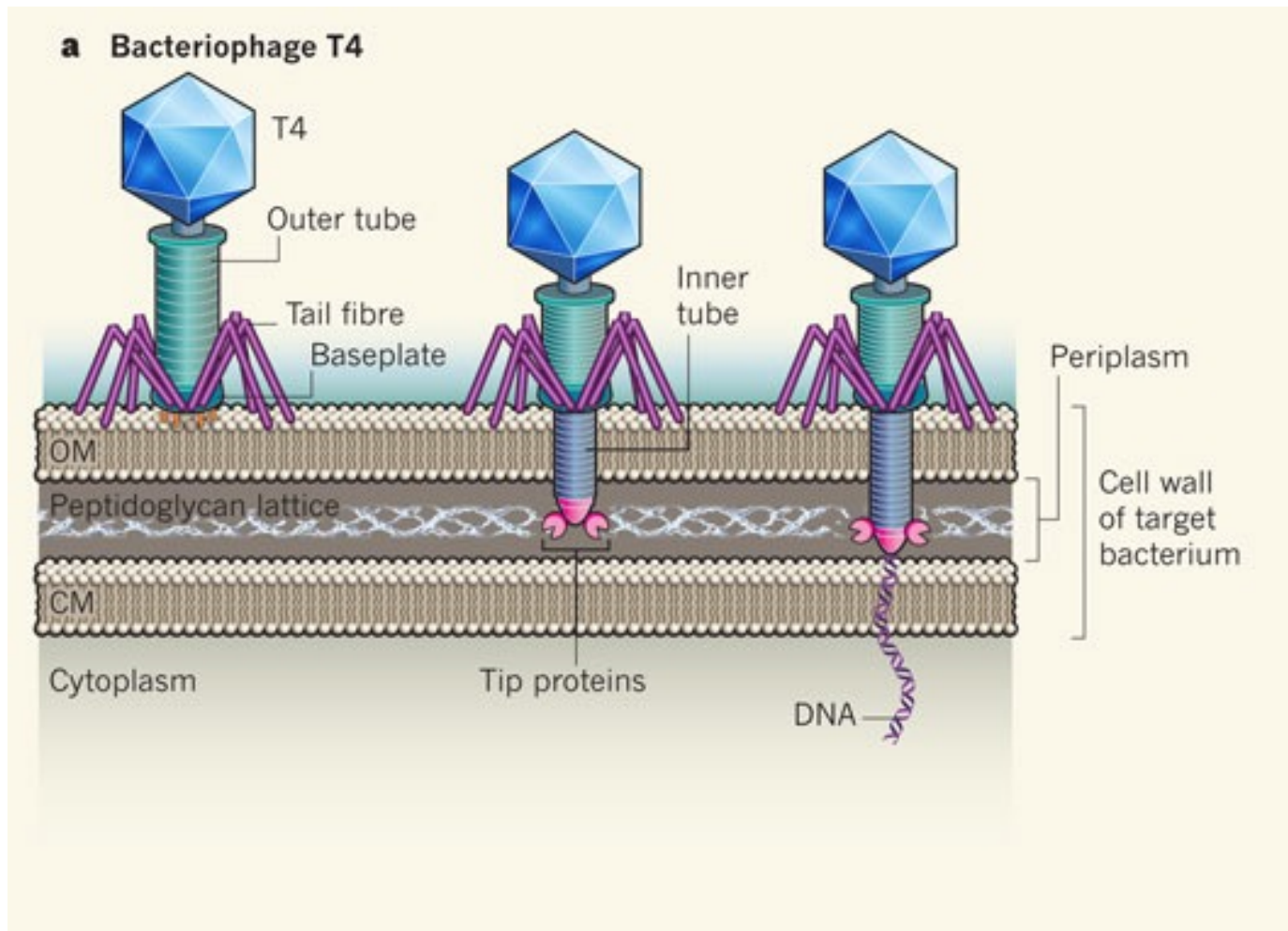
# Les bactériophages (ou phages)

- Capside protéique
- La majorité possède une « queue »
- Fibres de queue assurant la reconnaissance de l'hôte



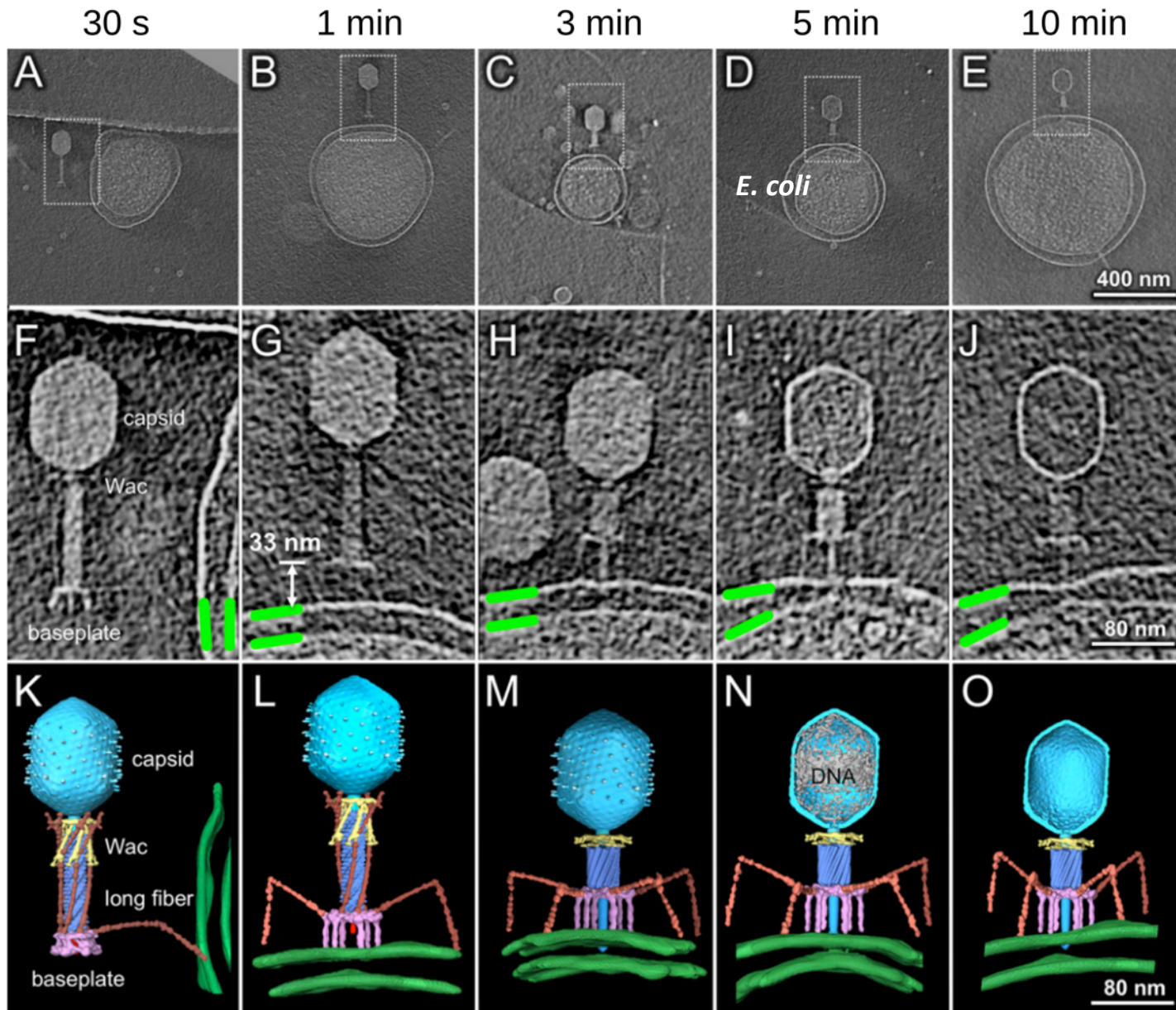
# Entrée dans la bactérie

- Injection uniquement du génome dans la bactérie
- Doit traverser la paroi des bactéries





# Interaction entre un bactériophage et une cellule hôte



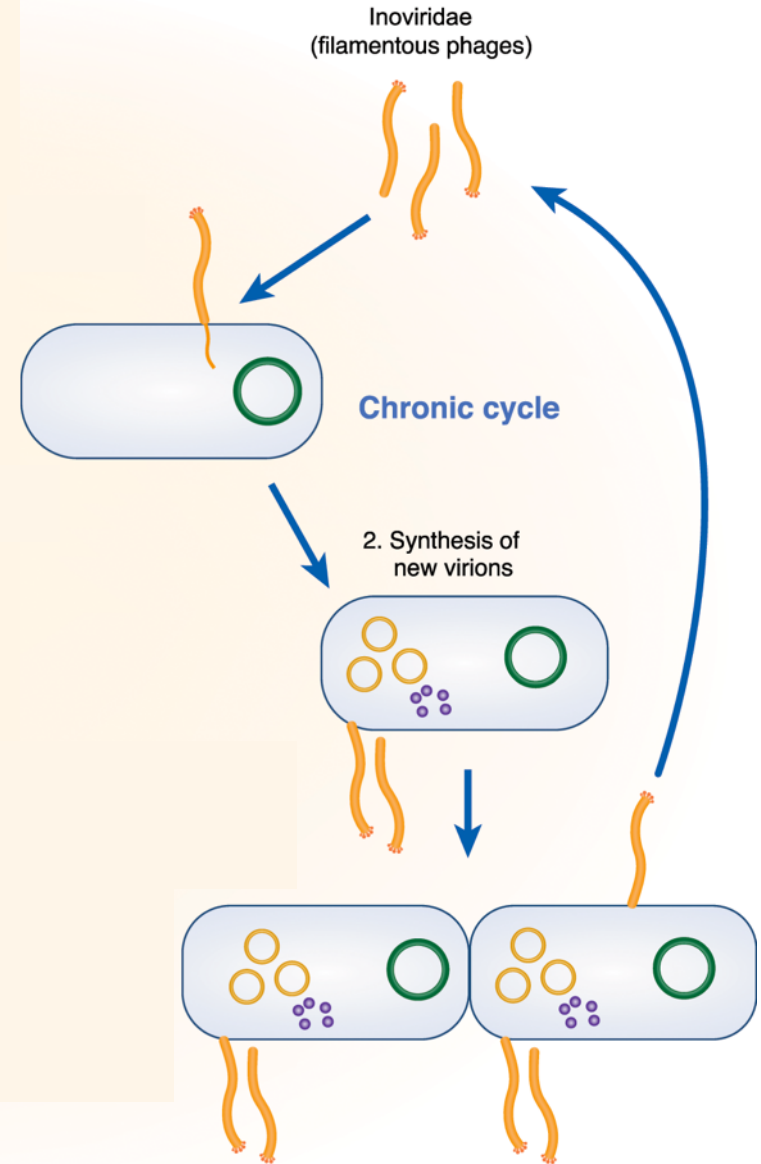
# Classification

## Classification en fonction du cycle infectieux chez l'hôte bactérien

- Les phages filamenteux
- Les phages tempérés > cycle lysogène ou cycle lytique
- Les phages virulents > cycle lytique

# Cycle infectieux des phages filamenteux

- Longs filaments
- **Ne tue pas leur hôte**
- Libérés au fur et à mesure



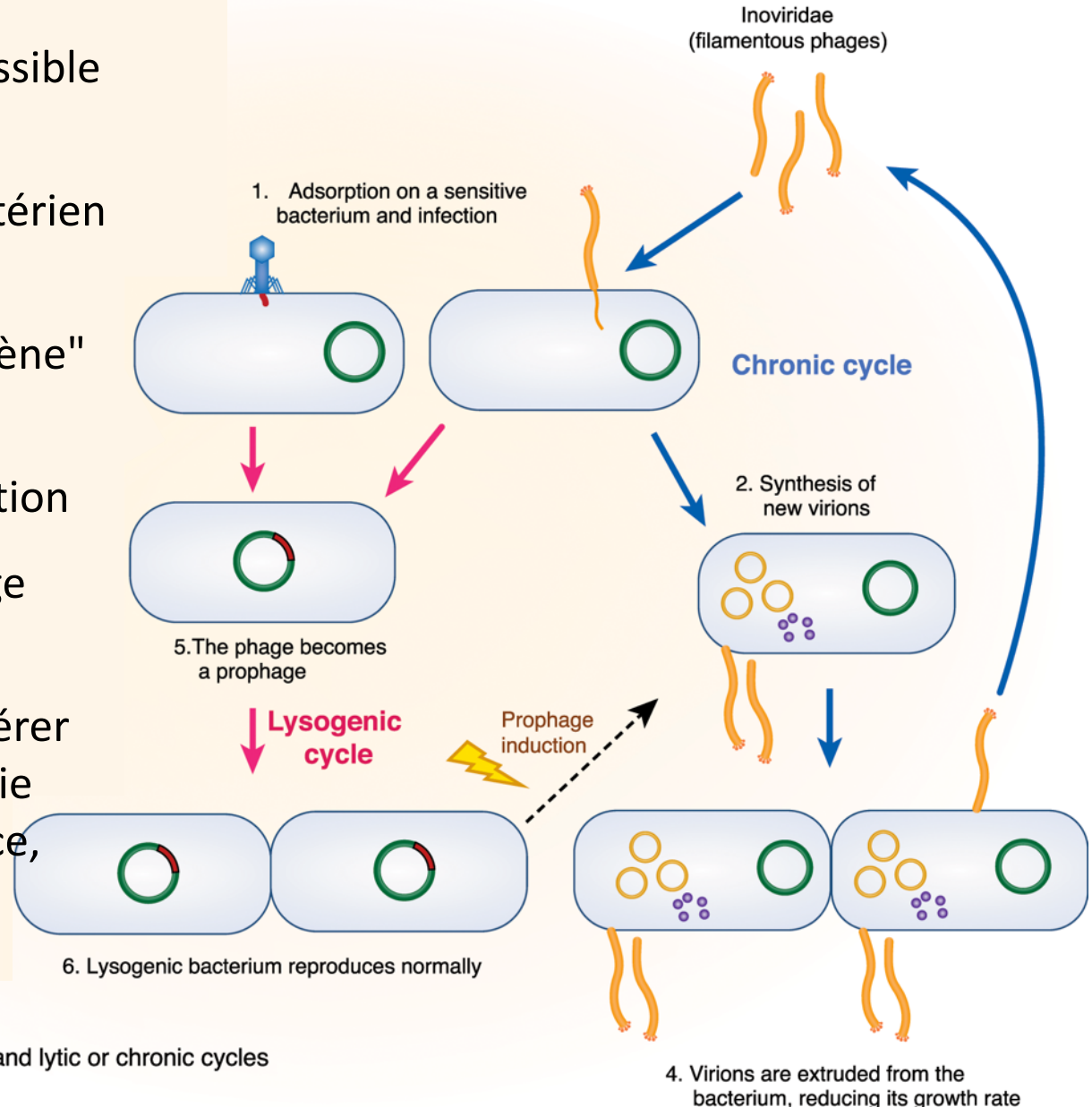
➔ Chronic cycle

Virulent phages: only lytic cycles

Temperate phages: lysogenic cycles and lytic or chronic cycles

# Cycle infectieux des phages tempérés

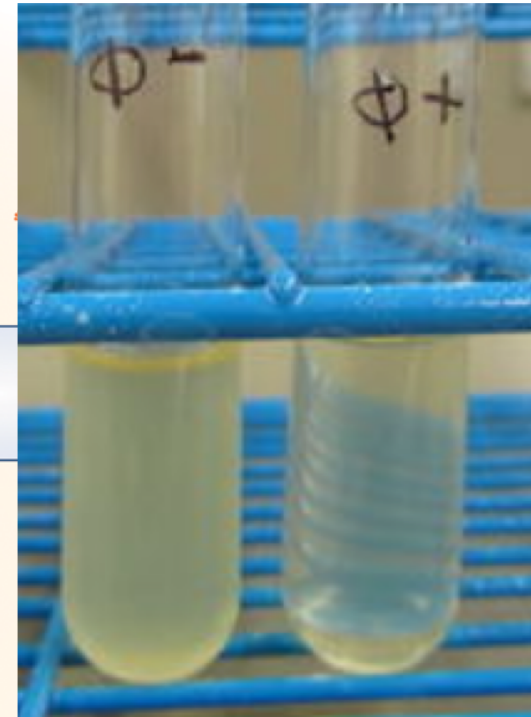
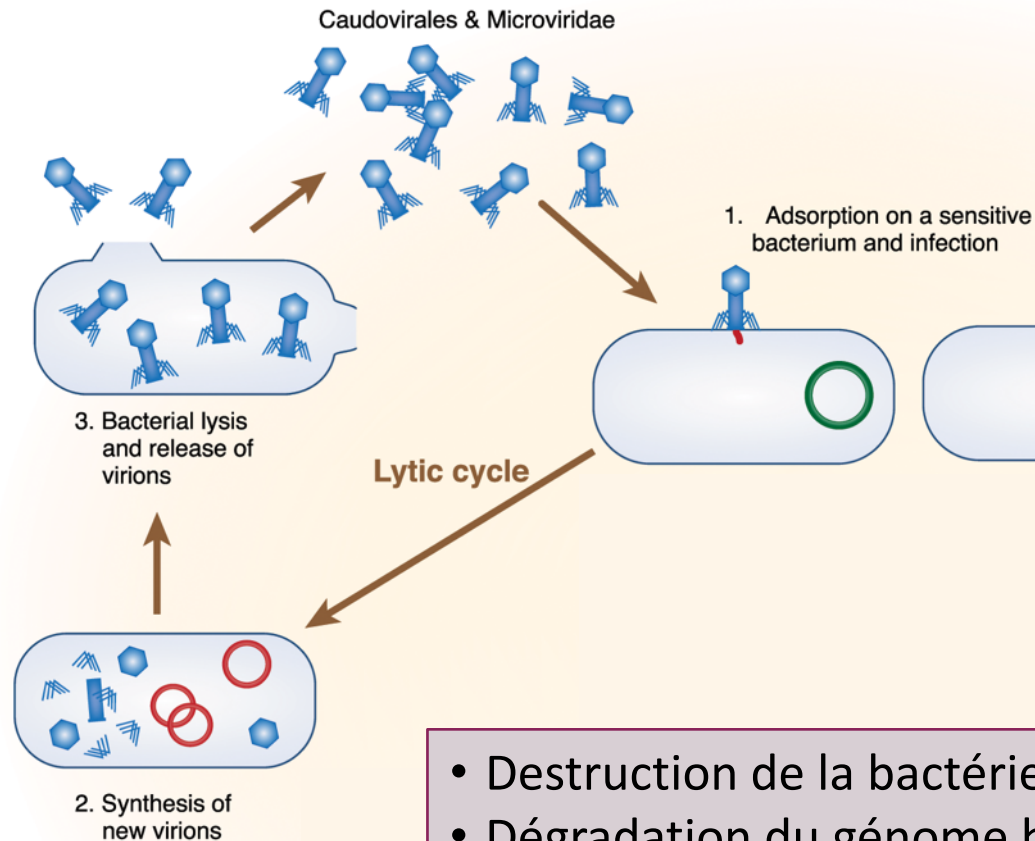
- Phase de dormance possible (**cycle lysogénique**)
- Intégration à l'ADN bactérien (**prophage**)
- Cellule hôte dite "lysogène"
- Répression des gènes phagiques de la réplication
- Duplication du prophage avec la bactérie
- Situation qui peut conférer un avantage à la bactérie (eg. virulence, résistance, toxines)



Virulent phages: only lytic cycles

Temperate phages: lysogenic cycles and lytic or chronic cycles

# Cycle infectieux des phages virulents (ex phages $\lambda$ )



- Destruction de la bactérie
- Dégradation du génome bactérien pour certains
- Durée du cycle infectieux de **9 à 45 min**
- Libération de **30 à 300 phages/cellule lysée**
- Infecte les bactéries à proximité

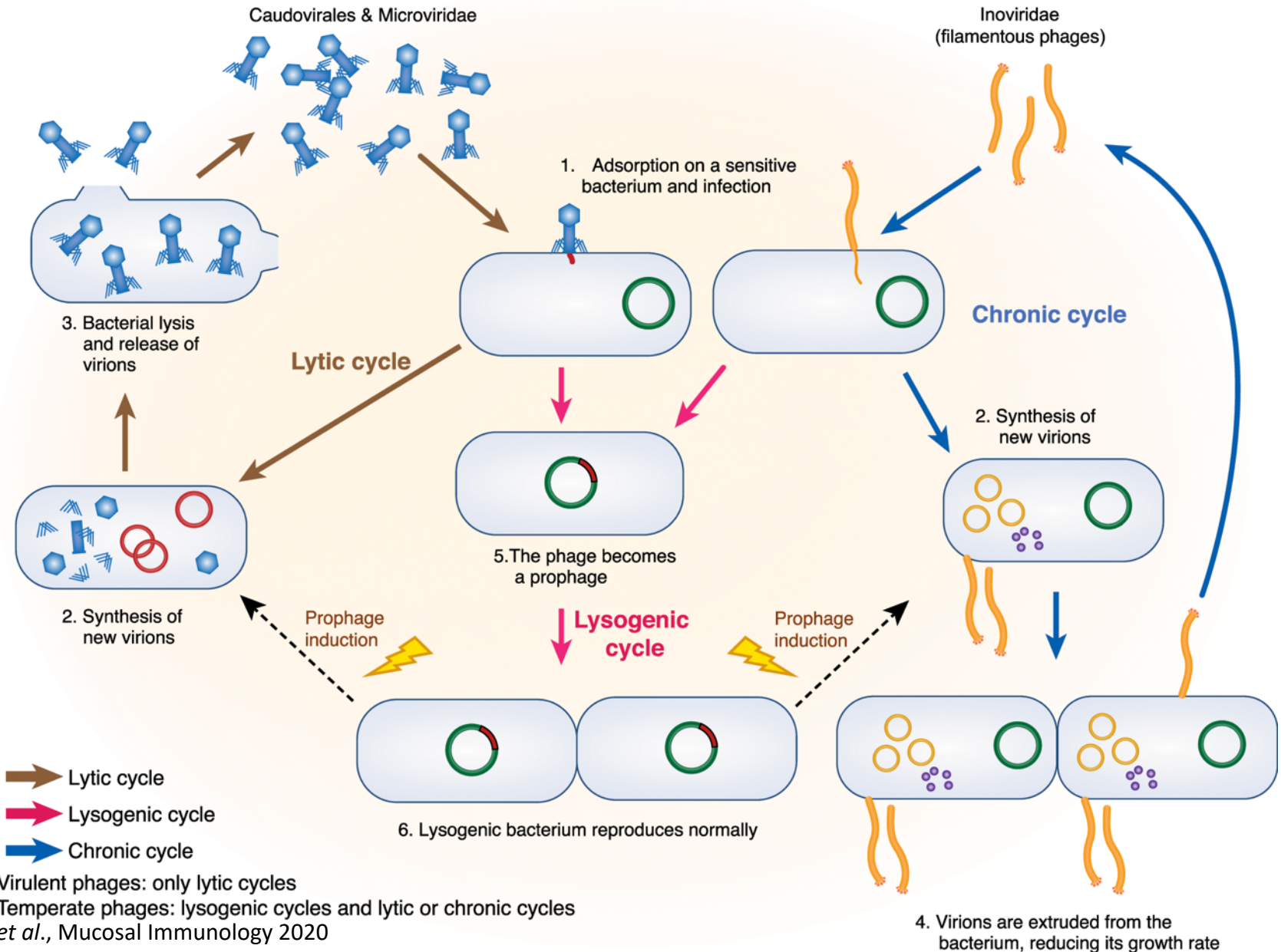
- ➔ Lytic cycle
- ➔ Lysogenic cycle
- ➔ Chronic cycle

Virulent phages: only lytic cycles

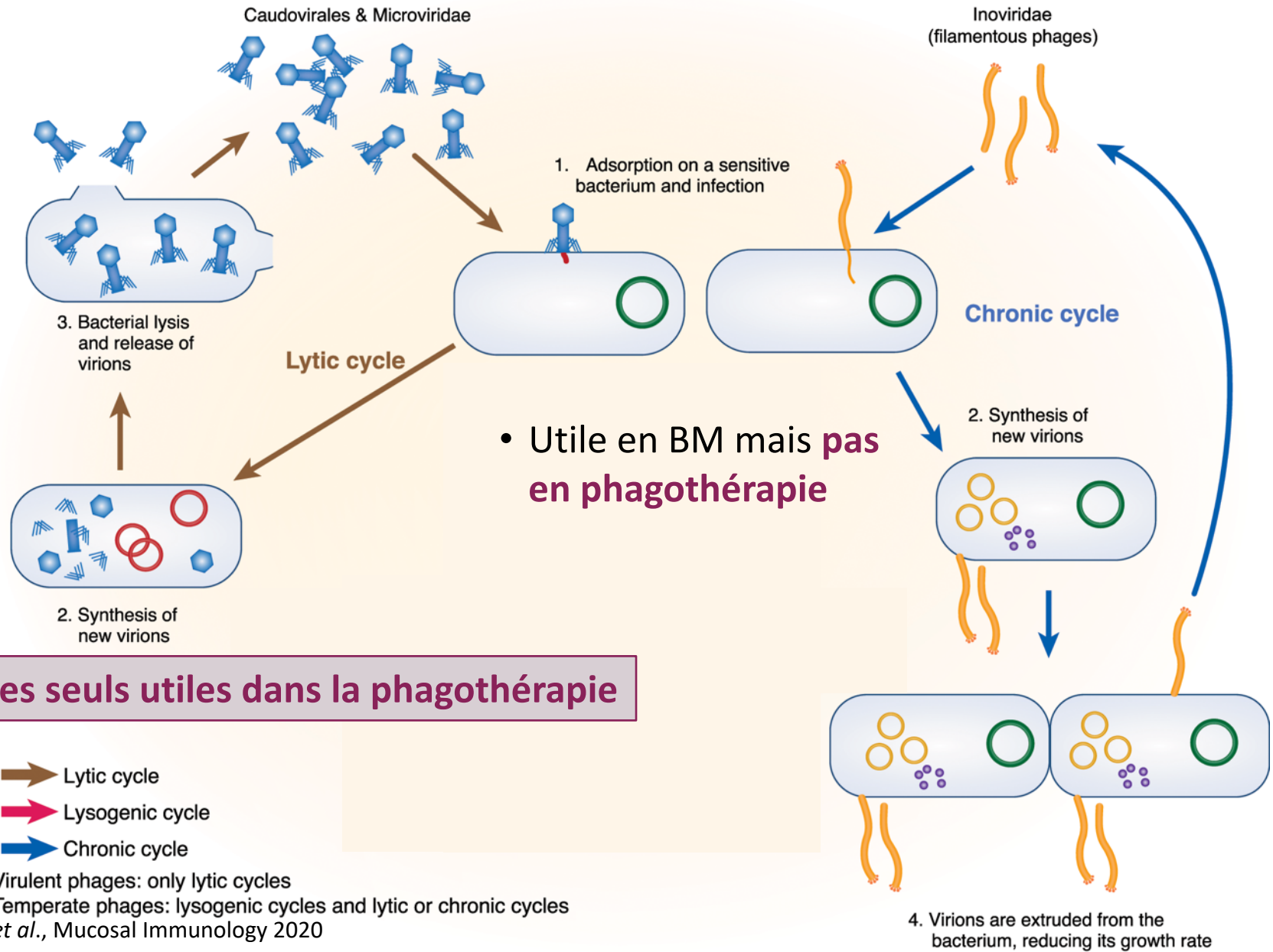
Temperate phages: lysogenic cycles and lytic or chronic cycles

4. Virions are extruded from the bacterium, reducing its growth rate

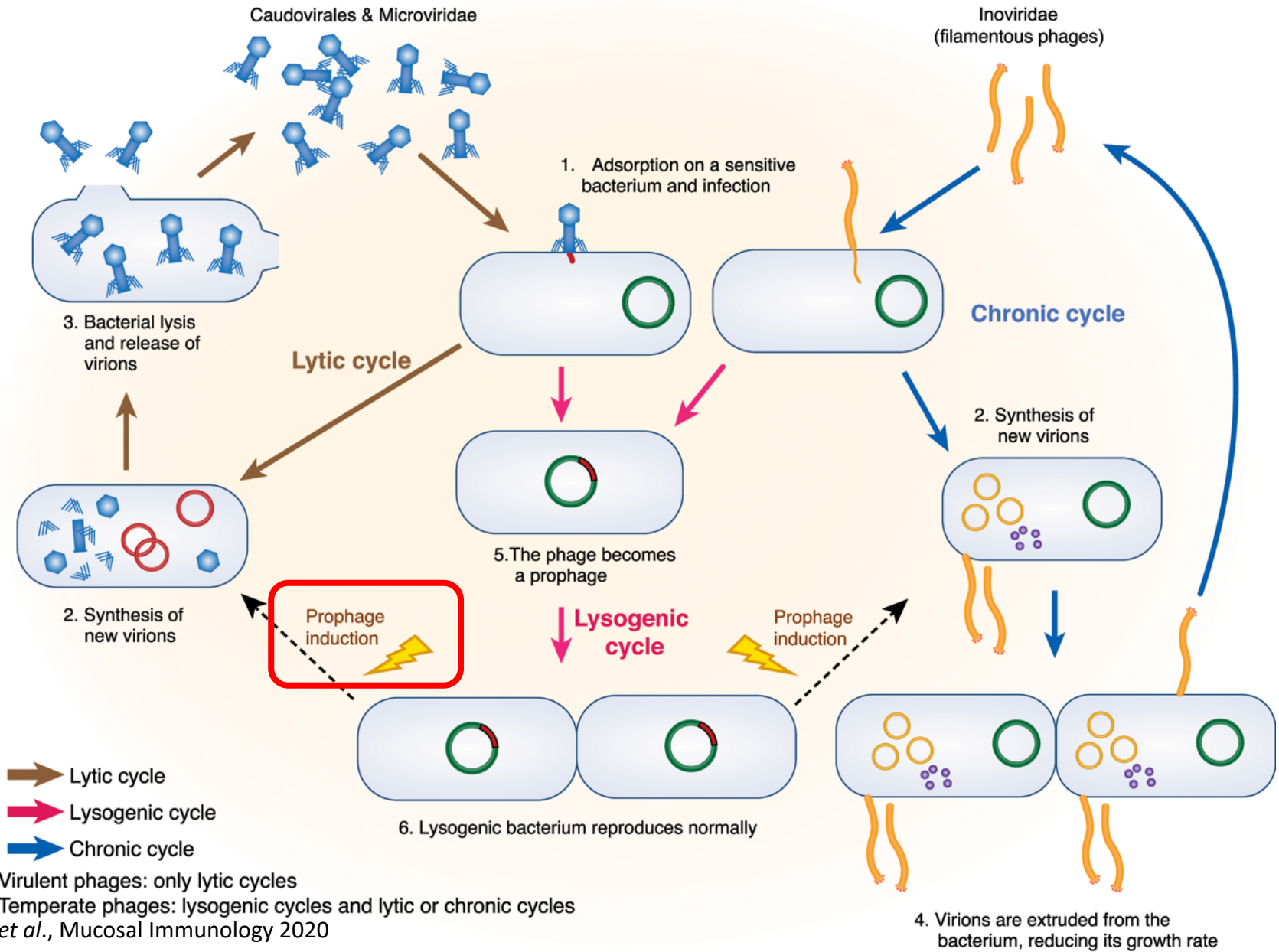
# Quel types de phages pour la phagothérapie



# Cycle infectieux des phages virulents (ex phages $\lambda$ )

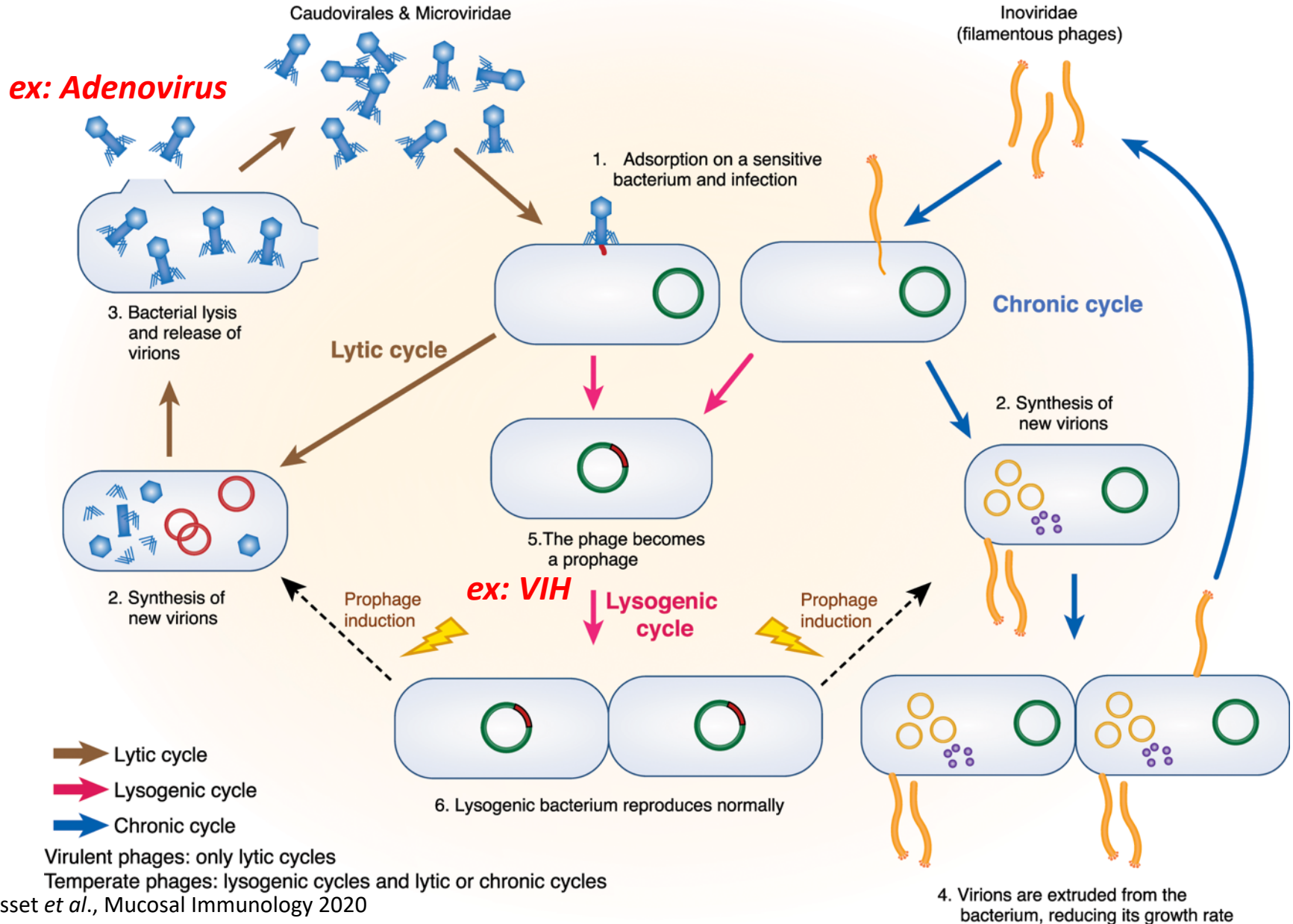


# Cycle infectieux des phages virulents

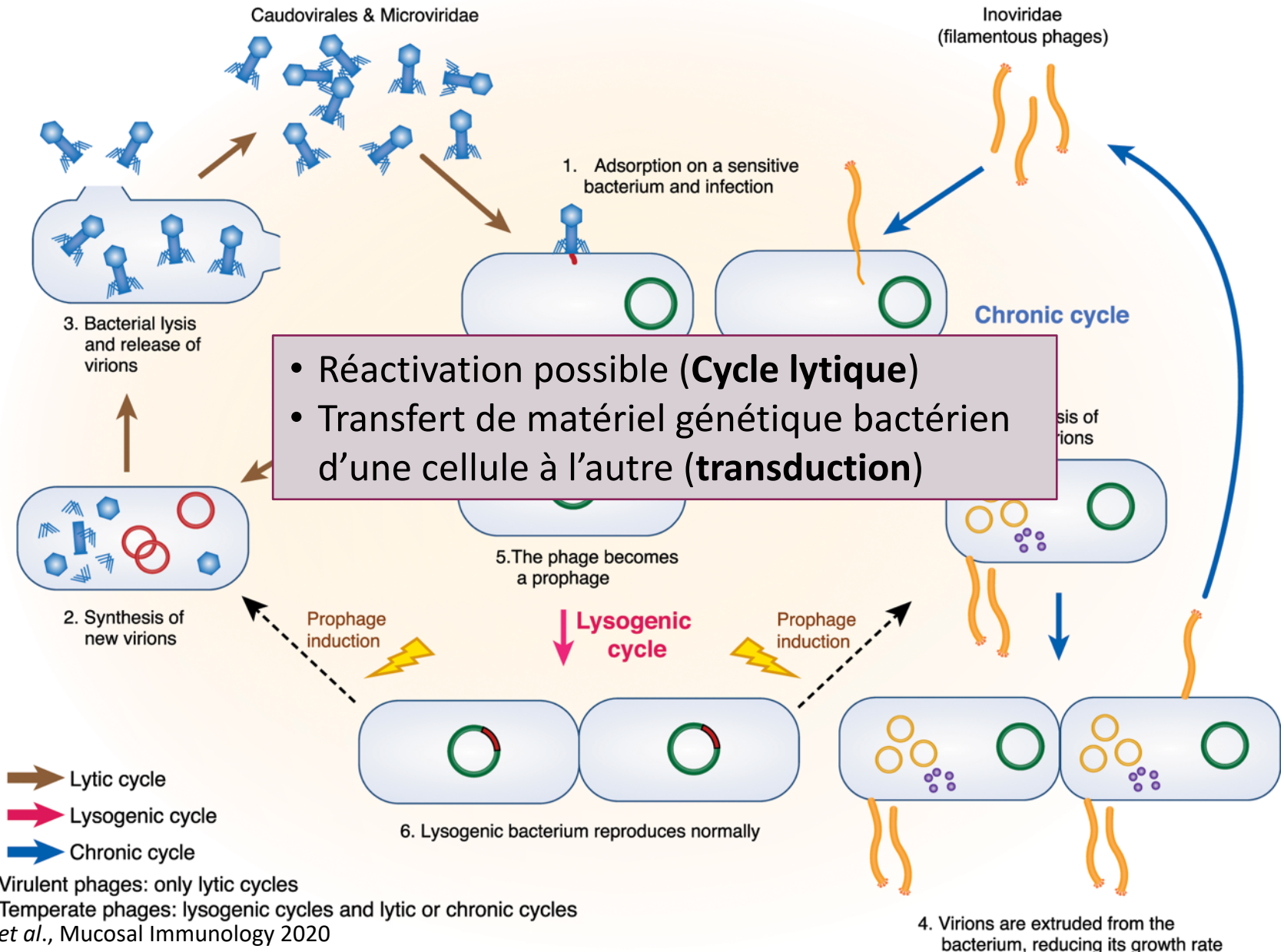




# Cycle infectieux des phages virulents



# Cycle infectieux des phages virulents



# Exemples de facteurs de virulence portés par des phages

<b>Bacterium</b>	<b>Phage</b>	<b>Gene Product</b>	<b>Phenotype</b>
<i>Vibrio cholerae</i>	CTX phage	cholerae toxin	cholera
<i>Escherichia coli</i>	lambda phage	shigalike toxin	hemorrhagic diarrhea
<i>Clostridium botulinum</i>	clostridial phages	botulinum toxin	botulism (food poisoning)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	corynephage beta	diphtheria toxin	diphtheria
<i>Streptococcus pyogenes</i>	T12	erythrogenic toxins	scarlet fever

# Plan

**1- Caractéristiques des bactériophages**

**2- Contexte historique de la découverte des bactériophages**

**3- La phagothérapie**

# Découverte des bactériophages

## Ernest Hankin – 1896

Bactériologiste anglais

- Remarque que les eaux de la Jumna et du Gange, en Inde, possédaient un pouvoir bactéricide
- Après filtration, elles avaient la capacité de soigner des patients atteints du choléra, une maladie causée par la bactérie *Vibrio cholerae*
- Supposa d'ailleurs que cette substance était responsable de la fin d'une épidémie de choléra par ingestion d'eau de ces fleuves
- Considéré comme l'un des premiers à détecter l'activité des bactériophages et a suggérer leur présence dans les eaux

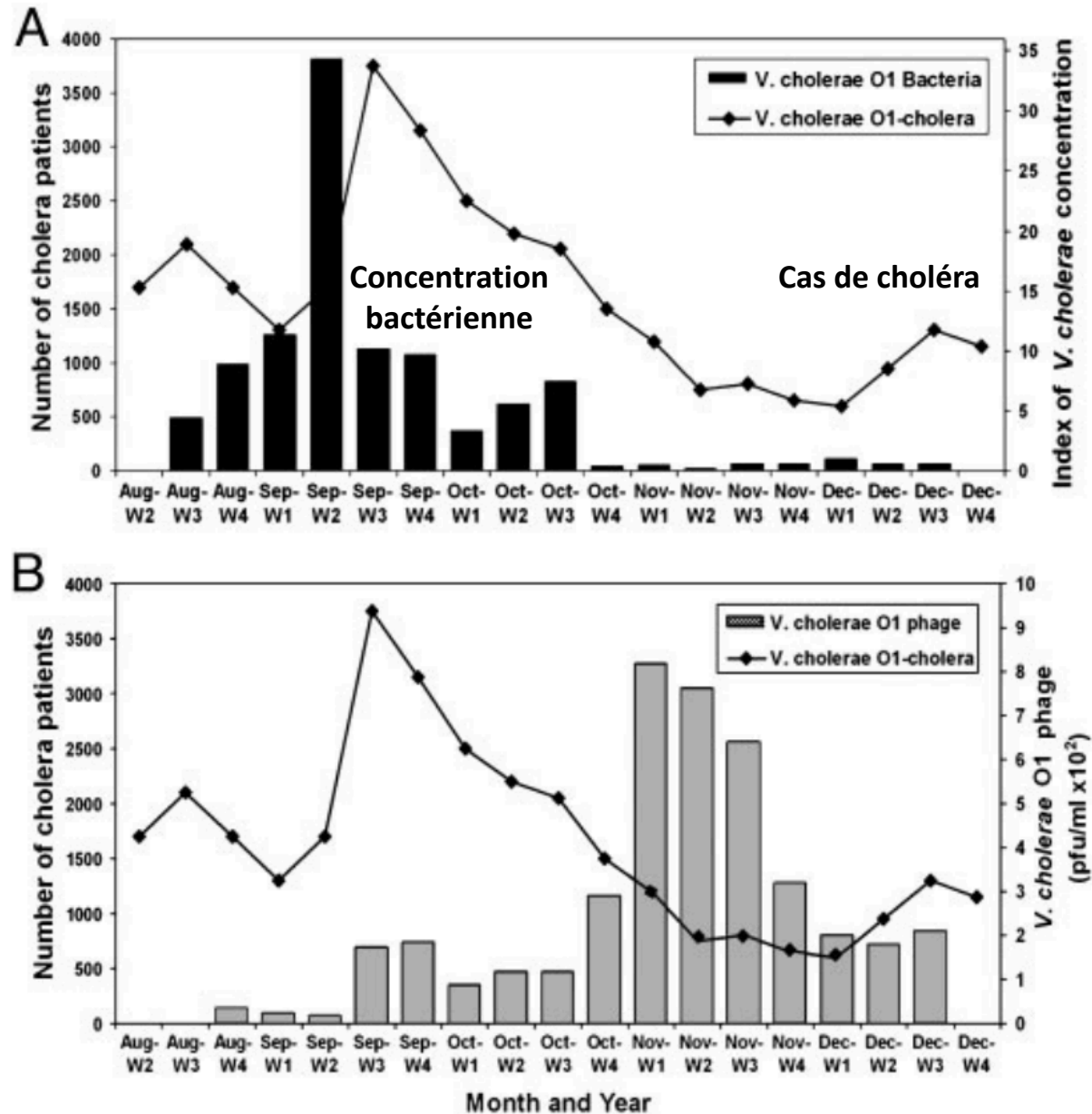


# Relation entre choléra / *Vibrio cholerae* / phages

Nombre de cas de choléra recensés à Dhaka, au Bangladesh, entre août et décembre 2004 (courbe).

Concentration de bactéries *Vibrio cholerae* O1 échantillonnée dans les eaux de surface de la région de Dhaka (A)

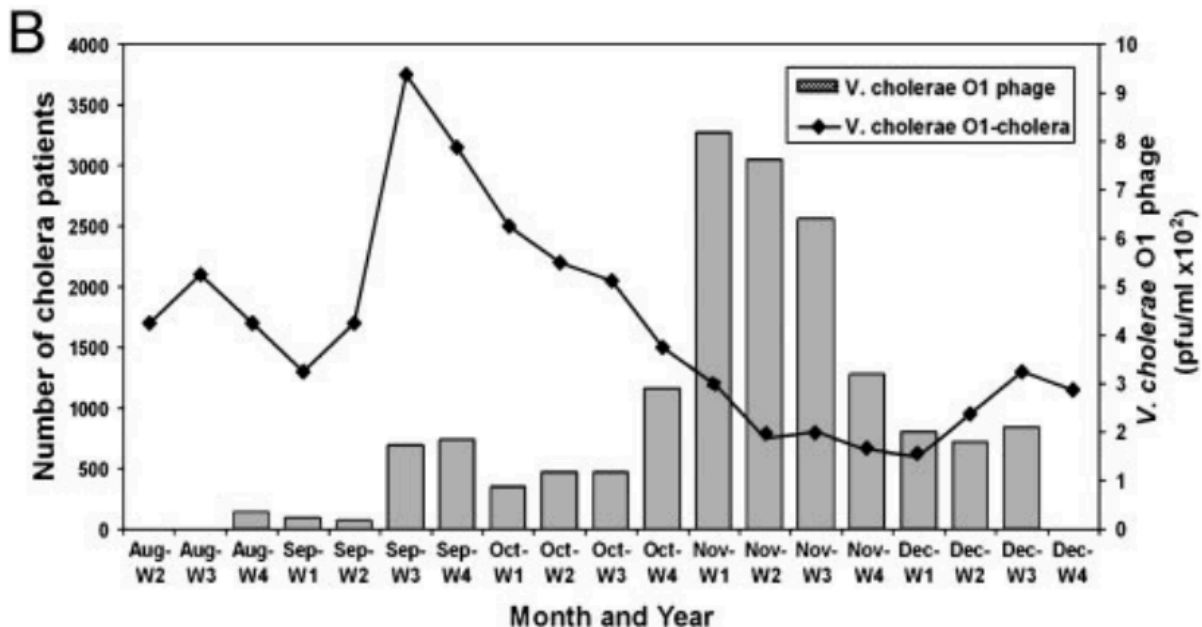
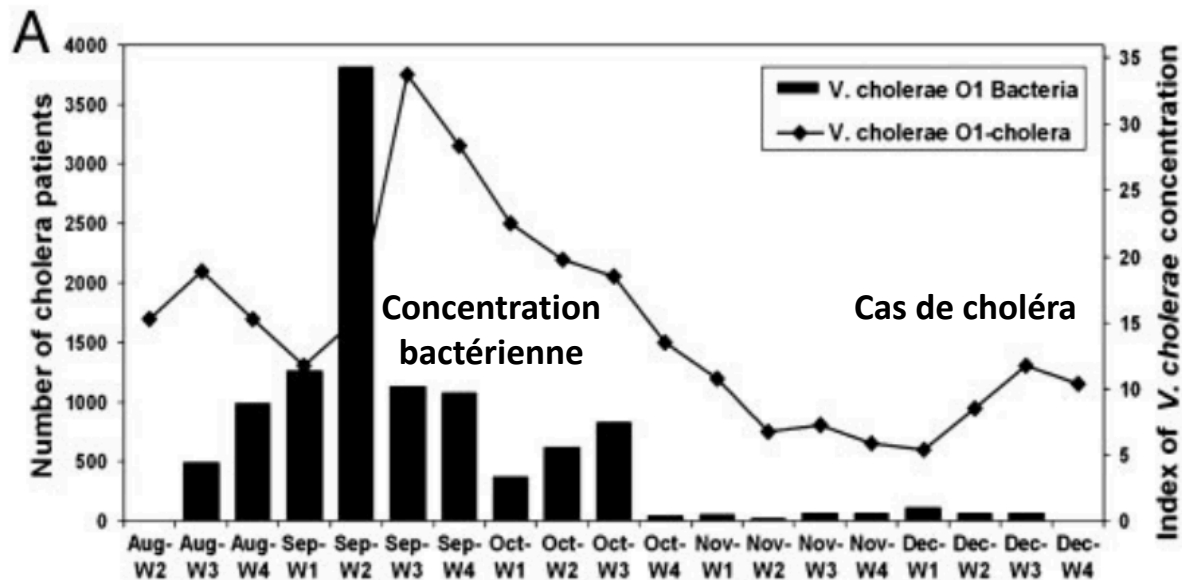
Concentration d'un bactériophage lytique spécifique de cette bactérie, appelé JSF4 (B)



# Relation entre choléra / *Vibrio cholerae* / phages

Corrélation nb de cas vs concentration bactérienne

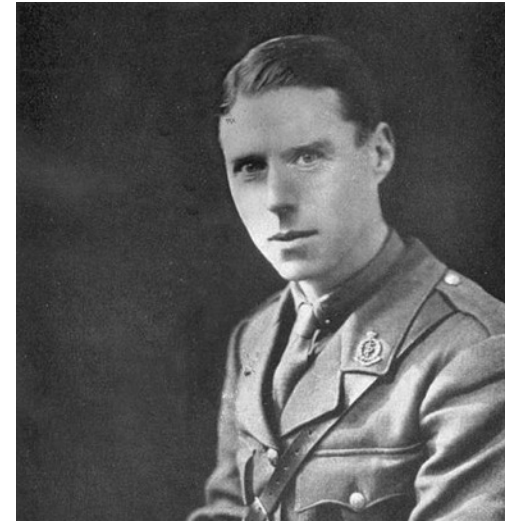
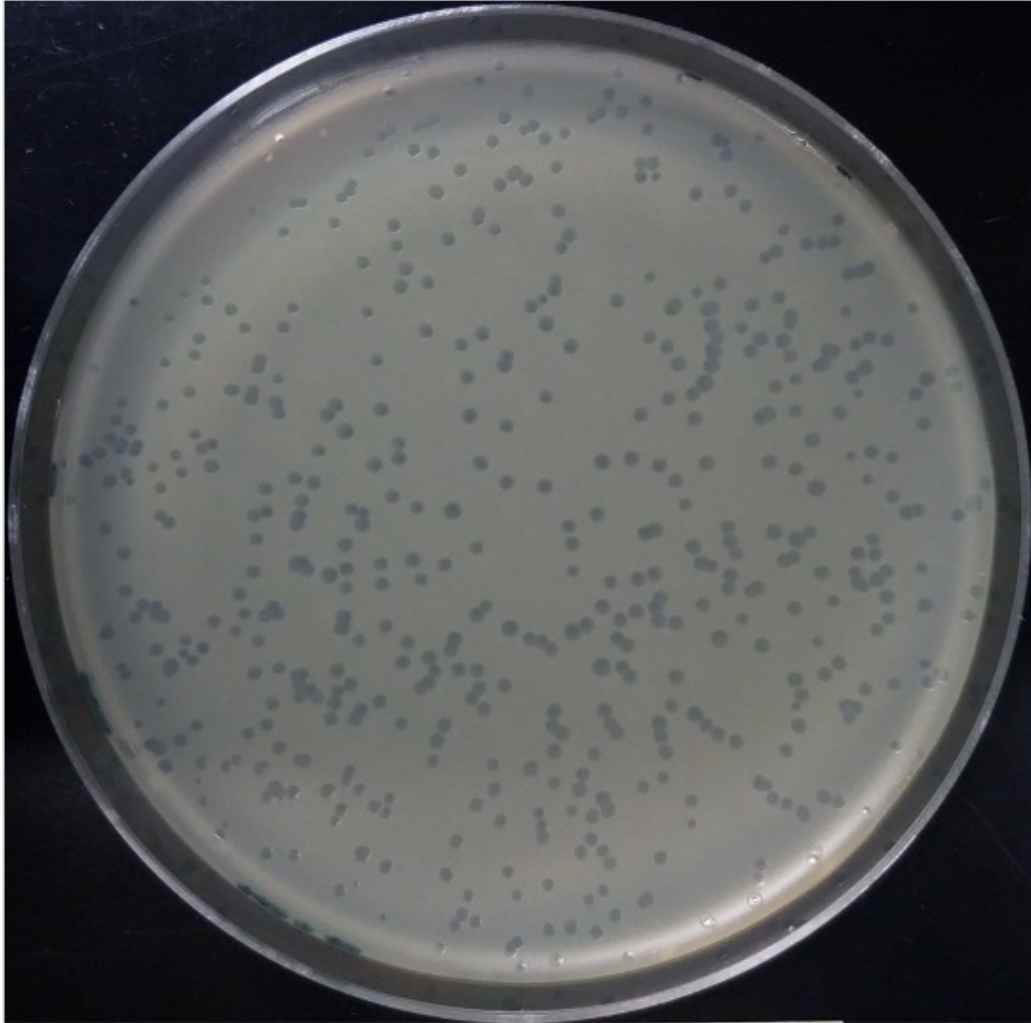
Corrélation inverse entre concentration bactérienne et concentration de phages



# Découverte des bactériophages

**Frederick Twort – 1915**

Bactériologiste anglais



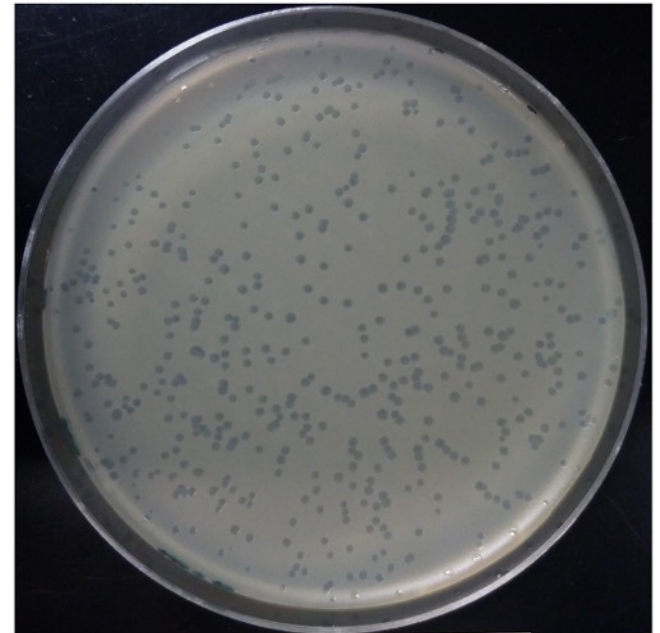
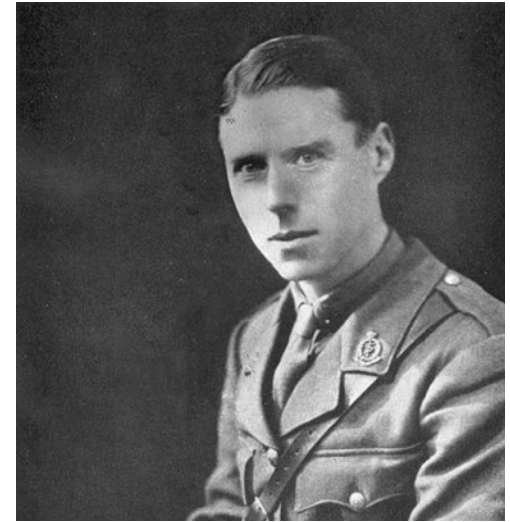


# Découverte des bactériophages

## Frederick Twort – 1915

Bactériologiste anglais

- Observation de taches transparentes “plages vierges” sur des tapis bactériens en boites d’agar > bactéries mortes
- Transmissibles et spécifiques de la souche bactérienne
- Cause:
  - agent ultra-filtrable et inactivable à la chaleur
  - Phénomène nécessitant la présence de bactéries
  - un virus ultra-microscopique
- Etudes abandonnées
- Découvreur des bactériophages

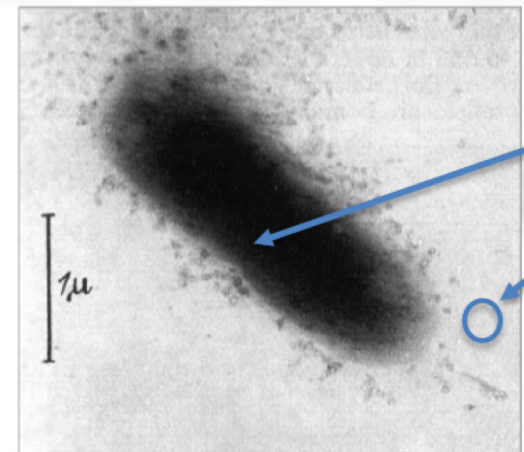


# Découverte des bactériophages

## Félix d'Hérelle – 1917

Bactériologiste franco-canadien

- Observe les « plages vierges » indépendamment de Frederick Twort
- Hypothèse: lyse bactérienne provoquée par un microbe ultrafiltrant
- Nomme l'agent responsable de la disparition des bactéries : bactériophage (mangeur de bactéries)
- **1919** - Utilisation des bactériophages en thérapeutique (enfants souffrant de dysenterie bacillaire) (phagothérapie - phage therapy)
- **1939** - Premier phage observé au microscope électronique par **Helmut Ruska**
- **1977** - Séquencage du premier génome de bactériophage



# Plan

**1- Caractéristiques des bactériophages**

**2- Contexte historique de la découverte des bactériophages**

**3- La phagothérapie**

# Phagothérapie

du grec ancien *phágos* : "mangeur"  
"qui détruit" *therapeía* : "cure"  
"soigner, traiter"

**Def:** Utilisation de *bactériophages* afin de *traiter* certaines infections bactériennes chez l'homme, l'animal ou les plantes.

# Essor de la phagothérapie

- **Felix d'Hérelle** : Première "étude" chez l'homme Hôpital des enfants malades de dysenterie à Paris **en 1919**
- "Phase I" d'Hérelle, ses proches et les internes ingèrent les préparations de phages => pas de toxicité
- Le lendemain administration unique à un enfant de 12 ans qui souffre de dysenterie sévère. Il guérit.
- Suivi de trois autres cas similaires

# Phagothérapie entre deux guerres

- **1916-30** d'Herelle et ses collaborateurs vont voyager dans le monde pour combattre des épidémies de choléra
- En **1931 première préparation commerciale** de phages anti-choléra (Tbilissi, **Géorgie**) pour soigner des malades en URSS
- Diminution de la mortalité du choléra à 10% est rapportée
- Epidémie de Choléra en Inde région de Punjab
  - Traitement oral des patients
  - Groupe contrôle se soigne avec des plantes
  - 73 patients traités par phagothérapie (5 décès)
  - > 60% mortalité dans le groupe contrôle versus 6 % dans le groupe phage

# Phagothérapie entre deux guerres

- Beaucoup de controverses sur l'efficacité et sur la nature virale (virus observés au microscope électronique qu'en 1935)
- Deux décennies d'utilisation
- Commercialisation de préparations à usage thérapeutique
- Principal germe = staph mais traitement aussi de maladies cutanées, intestinales, génitales ou respiratoires
- Entreprises américaines Lilly, Abbott et Squibb
- En France cinq spécialités sont commercialisées (bacté-intestiphage ; bacté-coli-phage ; bacté-rhino-phage; bacté-pyo-phage ; bacté-staphy-phage) par le futur L'Oréal
- **Problème de production (quantitative et qualitative)**

# Phagothérapie entre deux guerres



Photographie d'une boîte d'ampoules contenant une solution de bactériophages produite en France par un laboratoire dirigé par F. d'Hérelle.

On notera l'inscription qui stipule « Délivré gratuitement pour des expériences de traitement, ne peut faire l'objet de transaction commerciale » laissant supposer que ces ampoules n'étaient pas commercialisées.



# George Eliava et le Eliava Institute of Bacteriophage

- **Felix d'Hérelle** est invité par **George Eliava** en **Géorgie** en **1933-34**
- Création du **Eliava Institute of Bacteriophage**
- Don de l'Institut Pasteur de Paris pour équiper le labo
- Eliava exécuté par Staline en 1937 comme « ennemi du peuple » mais l'Institut lui survivra
- A son apogée l'institut emploiera 100 scientifiques et environ 500 personnes à la production des phages
- **Plusieurs tonnes de phages produites par jour** contre une **douzaine de bactéries pathogènes** (Staph, Pyo, Proteus Shigelles Salmonelles...)
- En revanche, **jamais d'essais cliniques correctement exécutés**

# Déclin

- Utilisation (**1941**) de la **pénicilline** (Découverte en 1928 - Fleming)
  - Plus facile d'emploi, plus stable, efficacité redoutable
- Etude des bactériophages se développent comme outil pour étudier la vie et le génome : naissance de la biologie moléculaire
- En France, le *Laboratoire du bactériophage* à Paris fabriquera des spécialités jusque dans les années 70 qui figuraient encore dans le Vidal en 1976 mais très peu utilisé
- **Abandon dans le monde occidental** mais poursuite à grande échelle en Pologne et en URSS (puis Géorgie)
- **Apparition des multirésistances aux antibiotiques** qui remet au gout du jour la phagothérapie

# Frise chronologique



E. Hankin  
agent filtrable bactericide  
1896

F. Twort  
nature virale  
1915



F. d'Hérelle  
"bactériophage"  
1917

Premiers essais de phagothérapie  
1918

Création centre Eliava  
1924

Découverte de la pénicilline  
1928

Visualisation phage  
microscopie électronique  
1941

Première description de  
résistance à la pénicilline  
1945

Transduction  
1952



Prix Nobel  
Le modèle de l'opéron  
Lwoff, Jacob, Monod  
1965



Prix Nobel  
Nature génétique  
des virus  
Delbrück, Hersey, Luria  
1969

Identification des  
enzymes de  
restriction de type II  
1970

Séquence génome PhiX174  
1978

Système clonage Cre-Lox  
1987

CRISPR système anti-phage  
2007

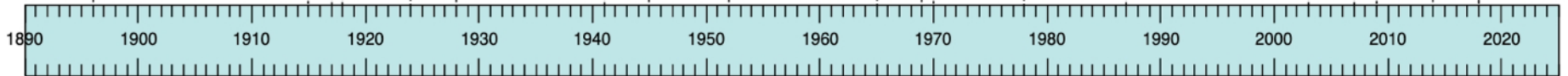
PacBIO  
technologie  
2009

Premier génome synthétique PhiX174  
2003

Rapport de l'OMS sur  
l'antibiorésistance  
2014

Autorisation de la  
phagothérapie en Belgique  
2018

Prix Nobel  
Phage display  
Smith, Winter  
2018



# Les phages comme agents thérapeutiques

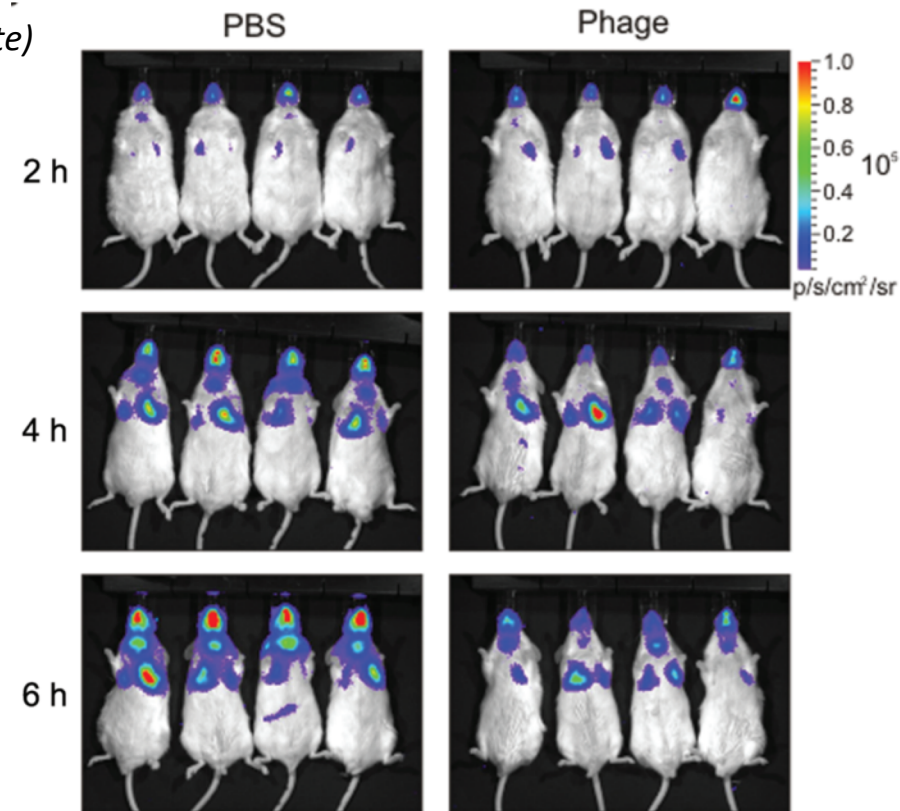
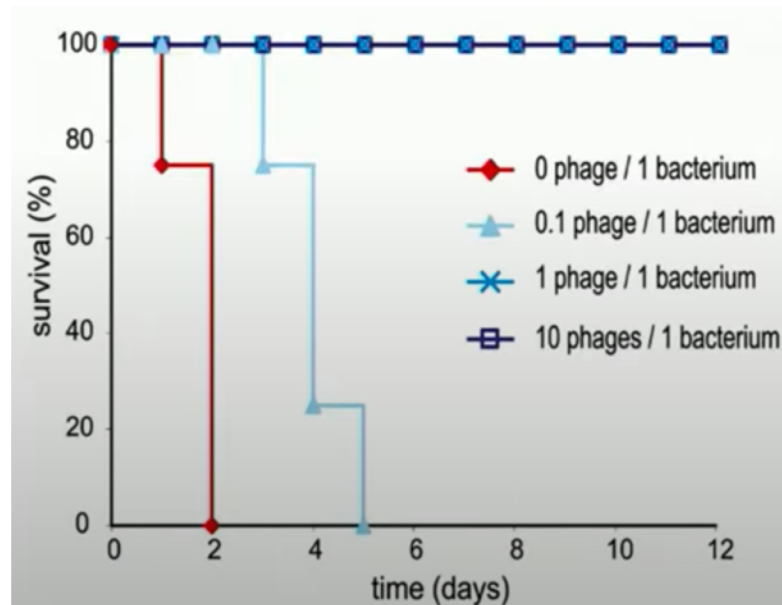
- **Un mode d'action** différent des antibiotiques  
Éliminés en 24h par les urines s'ils ne trouvent pas ou plus de bactéries à tuer
- **Grande diversité** > réservoir d'agents antibactériens  
Pour chaque bactérie connue : > 1 phage (voir 10 à 100)
- **Un spectre antibactérien étroit**
  - **Activité spécifique** pour une espèce, voir une souche bactérienne  
Faible probabilité de circonscrire l'infection avec un seul phage
  - **Impact négligeable** sur le **microbiote** intestinal
- **Multiplication au site de l'infection**  
Augmentation de la concentration dans le foyer de l'infection
- Capable de **s'adapter** pour combattre l'émergence de résistance bactérienne
- Utilisation de **cocktails** de phages

# Phagothérapie expérimentale : modèles animaux

- *Pseudomonas aeruginosa* (bioluminescente)
- Infections pulmonaires et cutanées
  - > Accessible pour le phage
- Etude chez la souris (Poumon)

Modèle de blessure thermique et infection cutanée

Phagothérapie efficace (survie 88%) si administration IP (SC et IV testés aussi)

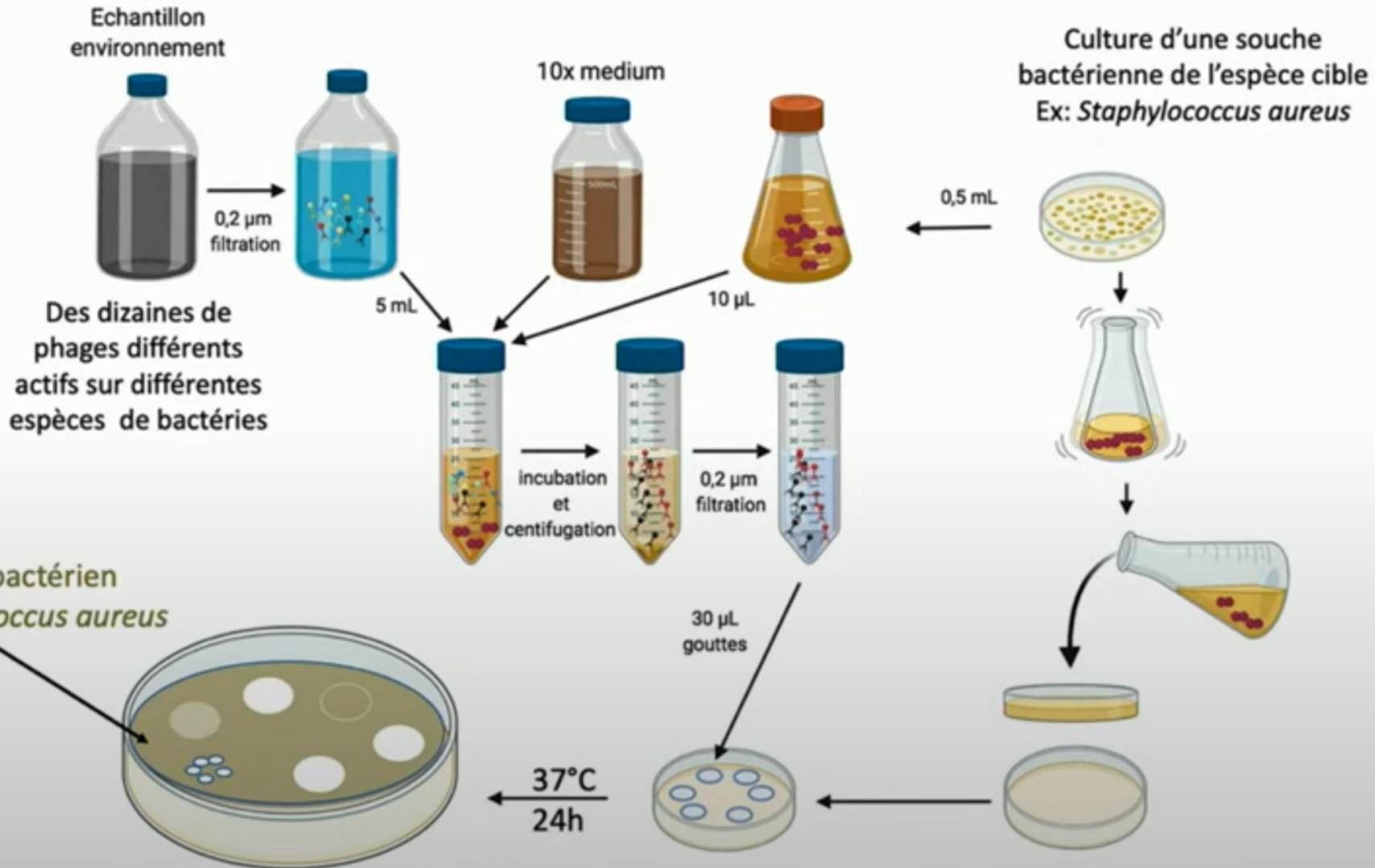


# Phagothérapie expérimentale : modèles animaux

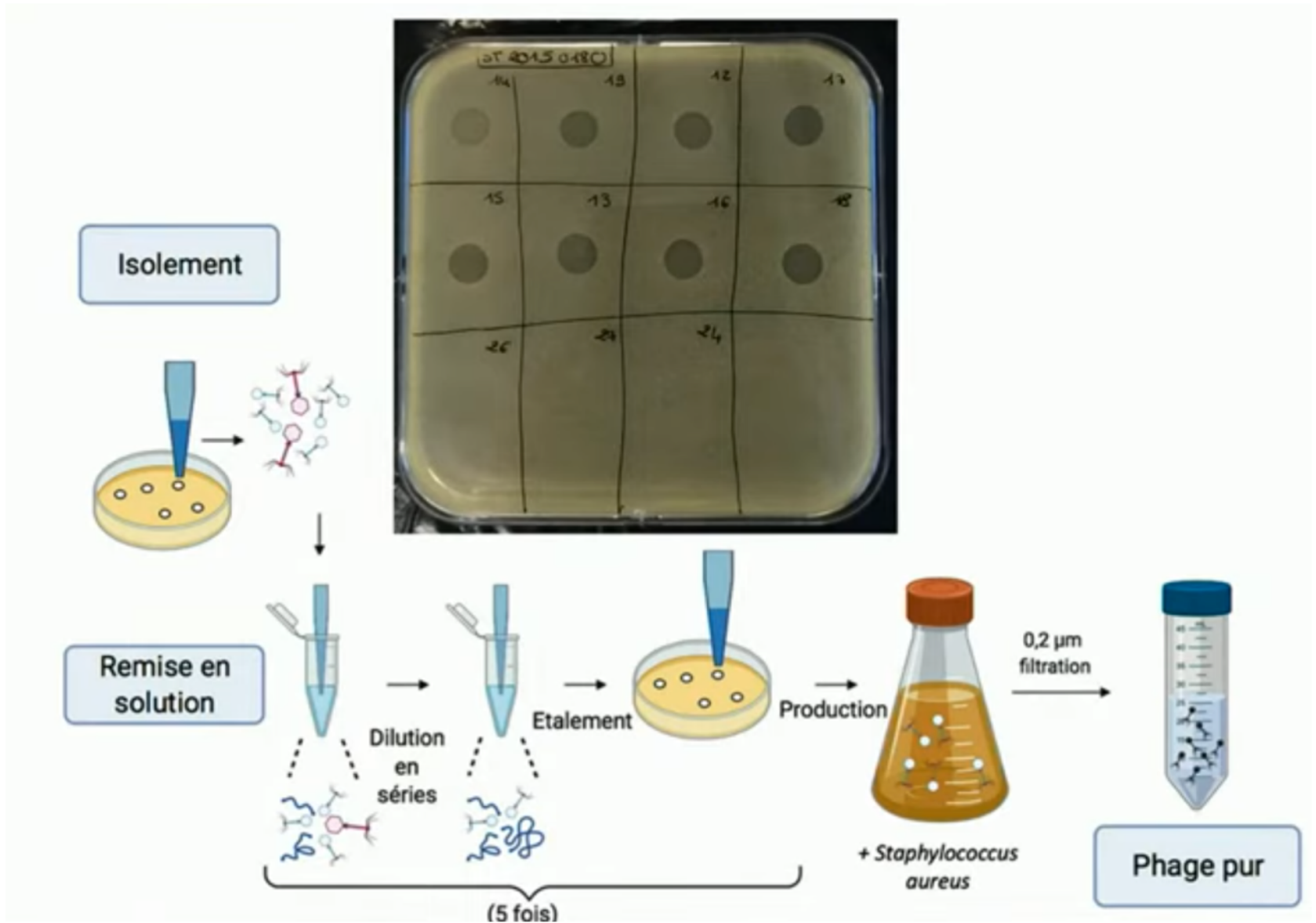
- *E. coli* Sérotype O157:H7
  - resp d'intoxication alimentaire, colonise l'intestin des bovins
- Etude chez les ruminants
  - Diminution du nombre de bactéries mais pas élimination
- Étude chez la souris
  - Mélange de 3 phages (cocktail)
  - Infection des souris par la bactérie
  - Administration de phages pendant 9 jours
  - Élimination des bactéries d'une partie du TD mais persistance dans les fèces

# Comment isoler les phages

Lire (k)

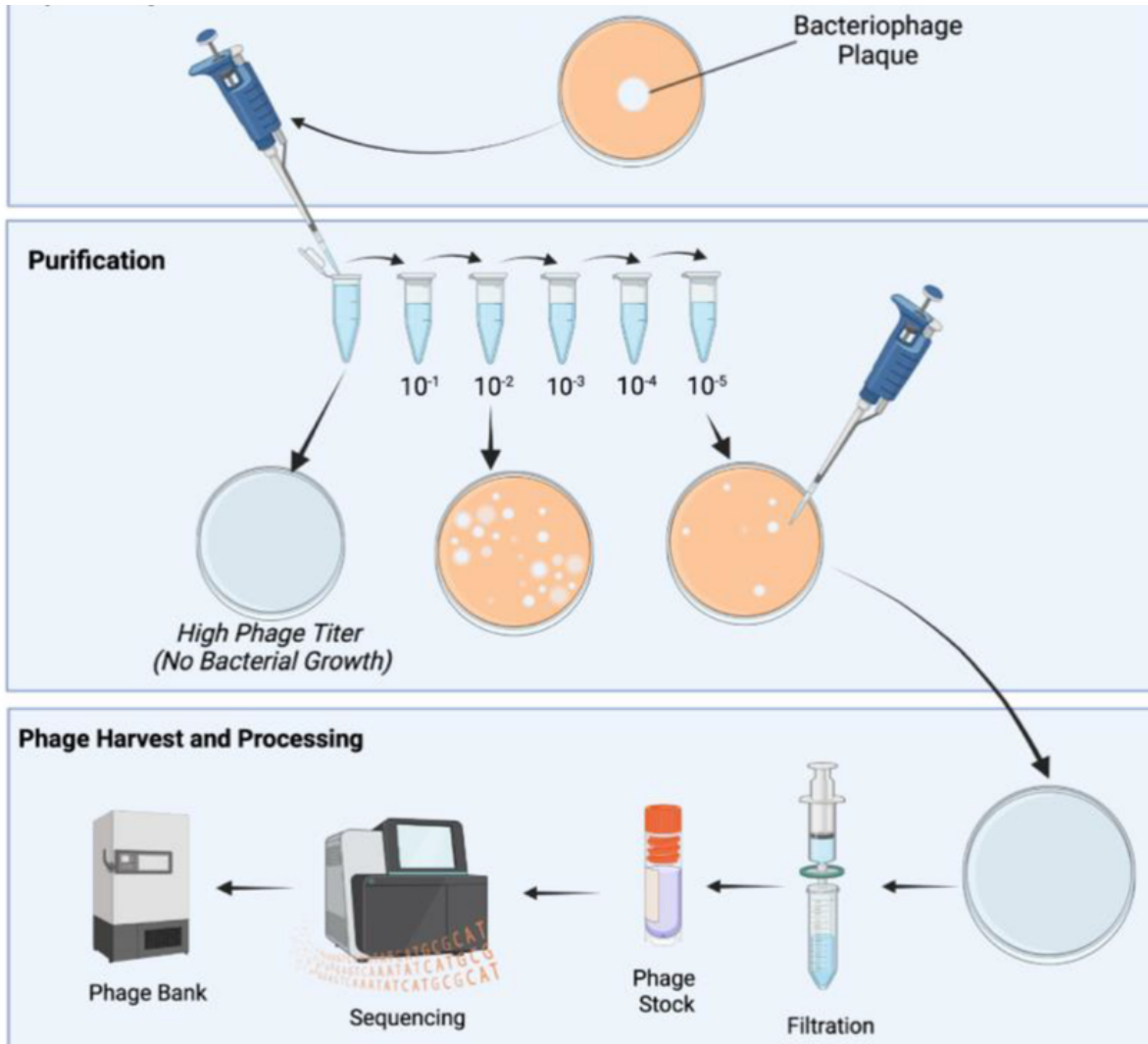


# Comment isoler les phages





# Caractérisation des phages



## Séquencage complet

- pas d'intégrase = lytique pure
- Famille ?
- % homologie ?

## Spectre d'activité

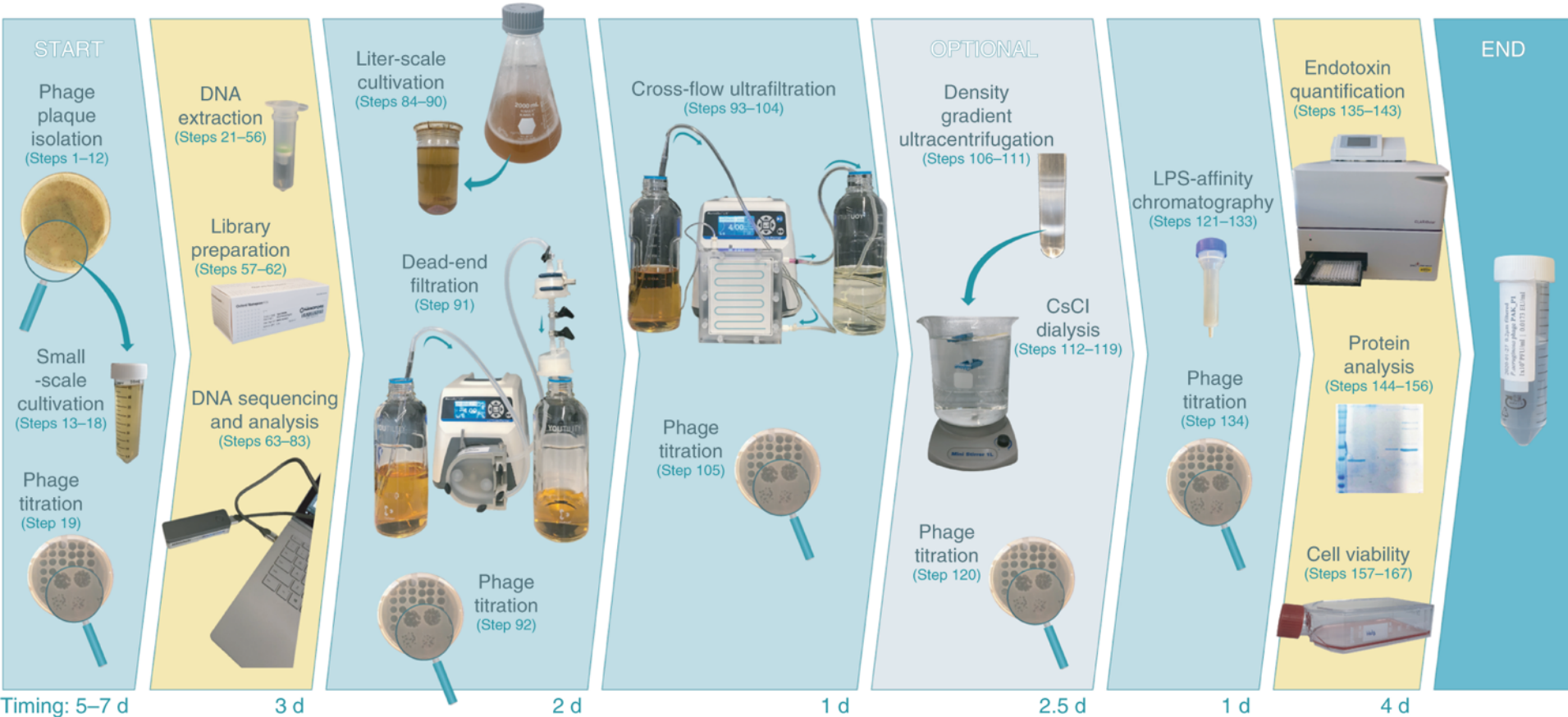
- sur panels de souches clinique

## Morphologie

- Microscopie électronique

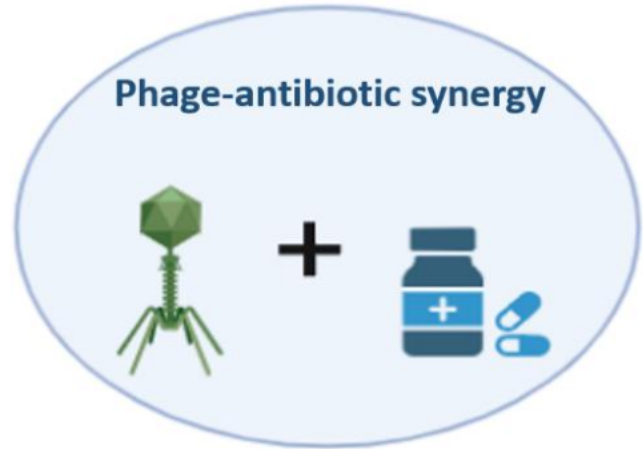
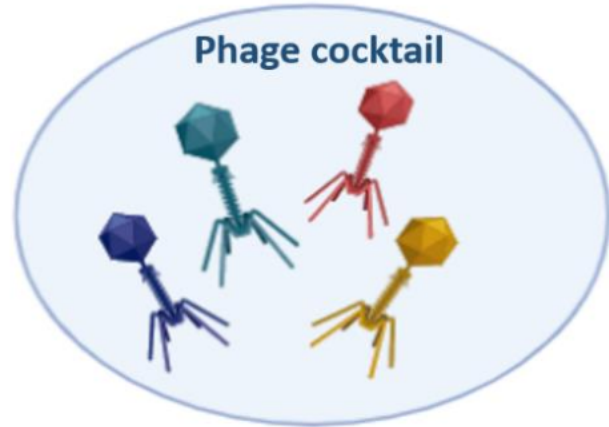
**>>> Banque de phages bruts isolés et caractérisés**

# Production des phages



Filtration tangentielle pour éliminer métabolites bactérien, toxines etc...

# Cocktail de phages



# Phagothérapie expérimentale : chez l'Homme

Phagothérapie interdite en France jusqu'en 2017

CR réunion CSST (comite scientifique spécialisé temporaire) de l'ANSM mars **2019**

- **Traitement compassionnel** : Utilisation de préparations de phages de qualité compatible avec l'usage clinique = **préparation magistrales** produites par

- Pherecydes Pharam
- Hôpital Militaire de la Reine Astrid (Bruxelles/Belgium)
- PHAGEinLYON

*AAC pour Staph. Doré  
et 2 phages*

- Traitement d'infections sévères sans alternative thérapeutique
  - I. ostéo-articulaires et endocardite (7 patients, Lyon)
  - Neuro-méningite (1 patient, Hôpital Pitié Salpêtrière)
  - Mucoviscidose (1 patient, Hôpital Georges Pompidou)
  - I. vasculaires (2 patients, Hôpital Mondor)

*Entre 2015 et 2020 :*

*45 demandes, 15 administrations de phages à 12 patients*

***2023 : 58 patients !!!***

# Essais cliniques

Stacey et al. Antibiotics 2022

Trial	Were the Phages Administered					Efficacy?	
	The right phage(s)? Was in vitro efficacy demonstrated before treatment?	To the site of infection? Did the phages come into contact with the target bacteria? Could some bacteria have been inaccessible to phages?	At the right time during the infection? I.e., could the infection have resolved before phage therapy could work or was the contact time between bacteria and phage sufficient for phage replication?	In sufficient quantity? Was a significant number of phages (>10 <sup>6</sup> PFU/mL) administered and/or available at the infection site?	To sufficient bacteria? Was the bacterial population sufficient to enable substantial phage replication?		
Historical trials (pre-2000)	Bryant et al. (1965), [37]	x	x	✓	?	-	x
	Wittig et al. (1966), [35]	x	x	✓	✓	-	x
	Marcuk et al. (1971), [36]	?	✓	x	?	-	x
Modern trials (post-2000)	Rhoads et al. (2009), [18]	x	✓	✓	✓	-	x
	Wright et al. (2009), [16]	✓	✓	✓	✓*	-	✓
	Rose et al. (2014), [21]	x	✓	x	✓	-	x
	Sarker et al. (2016), [22]	x	✓	✓	✓	x	x
	Jault et al. (2019), [25]	x	✓	✓	x	-	x
	Ooi et al. (2019), [26]	✓	✓	✓	✓	-	✓
Leitner et al. (2021), [27]	✓	?	✓	x	-	x	

# Essais cliniques

Disease	Pathogen(s)	Treatment	Status	References
Diabetic foot ulcers	<i>Staphylococcus aureus</i>	Topical phage cocktail	Not yet recruiting (expected start date: June 2022)	NCT02664740
Invasive infection in patients with inactive Crohn's disease	<i>E. coli</i>	Oral phage cocktail	Recruiting (estimated completion: June 2023)	NCT03808103
Chronic airway infection in cystic fibrosis patients	<i>P. aeruginosa</i>	Nebulized phage therapy	Recruiting (estimated completion: December 2022)	NCT04684641
Diabetic foot ulcers	<i>P. aeruginosa, S. aureus</i> and/or <i>Acinetobacter baumannii</i>	Topical phage cocktail	Recruiting (estimated completion: December 2021)	NCT04803708
Prosthetic joint infections	Several pathogens	Combined antibiotic/personalized phage therapy	Not yet recruiting (estimated start date: October 2022)	NCT04787250
Chronic airway infection in cystic fibrosis patients	<i>P. aeruginosa</i>	Nebulized phage cocktail	Not yet recruiting	NCT05010577
Wound infections in burned patients	<i>S. aureus, P. aeruginosa</i> or <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Topical phage cocktail	Not yet recruiting (estimated start date: January 2022)	NCT04323475
Pressure injury infections	<i>S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae</i>	Topical phage cocktail in combination with antibiotics	Not yet recruiting (estimated start date: January 2022)	NCT04815798
Urinary tract infections	<i>E. coli</i> or <i>K. pneumoniae</i>	Personalized phage therapy administered through intravenous or intravesical route	Recruiting (estimated completion: September 2023)	NCT04287478
Tonsillitis	Several pathogens	Nebulized phage cocktail	Phase 3. Active, not recruiting (estimated completion: December 2024)	NCT04682964
Chronic airway infection in cystic fibrosis patients	<i>P. aeruginosa</i>	Inhaled phage cocktail	Recruiting (estimated completion: March 2022)	NCT04596319

# Exemples d'utilisation potentielle

## Cas 1 :

- Infection aiguë et sévère
- Liée à un germe ne posant pas de problème connu d'antibiorésistance
- Antibiothérapie conventionnelle envisageable

# Exemples d'utilisation potentielle

## Cas 1 :

- Infection aiguë et sévère
- Liée à un germe ne posant pas de problème connu d'antibiorésistance
- Antibiothérapie conventionnelle envisageable

**>> Phagothérapie pas pertinente**

## Cas 2 :

- Infection sévère ou non
- Causée par une bactérie multi-résistante dont la prise en charge par des antibiotiques de référence est impossible
- Conduisant à l'utilisation d'antibiotiques moins actifs ou non validés ou présentant des effets secondaires indésirables



# Exemples d'utilisation potentielle

## Cas 1 :

- Infection aiguë et sévère
- Liée à un germe ne posant pas de problème connu d'antibiorésistance
- Antibiothérapie conventionnelle envisageable

**>> Phagothérapie pas pertinente**

## Cas 2 :

- Infection sévère ou non
- Causée par une bactérie multi-résistante dont la prise en charge par des antibiotiques de référence est impossible
- Conduisant à l'utilisation d'antibiotiques moins actifs ou non validés ou présentant des effets secondaires indésirables

**>> Co-traitement par antibiotiques et bactériophages pertinent**

Mais peu de données existent concernant la temporalité optimale d'utilisation de ces deux traitements anti-infectieux (co-administration, phages puis antibiotiques ou l'inverse).

# Exemples d'utilisation potentielle

## Cas 3 :

- Infection est causée par un germe responsable d'une infection bénigne et chronique
  - Traitement antibiotique n'apparaissant pas pertinent, contre indiqué (allergie) ou peu efficace (problème de diffusion, résistance, colonisation chronique)
- >> Phagothérapie envisageable**

# Limites de la Phagothérapie

- **Aucun bénéfice** sur les **infections fongiques, parasitaires et virales**
- Limitée aux infections où le **bactériophage** peut être amené au **contact de la bactérie** (pas les bactéries intracellulaires, pas septicémies)
- En théorie moins efficace sur les bactéries à croissance lente et protégées par un biofilm
- **Absence de cadre réglementaire**
- Vecteur potentiel de gènes
- Réponse immunitaire ?
- **Impossible** (difficile) à **breveter**

# Utilisation dans la sécurité alimentaire

- Pour traiter les **produits dérivés** (viande lait) et diminuer le niveau de contamination des produits
  - Produits approuvés par la FDA et commercialisés depuis 2006
    - **EcoShield** : Cocktail de phages utilisable en spray pour combattre *E. coli O157:H7*
    - **ListShield** et **PhageGuard Listex** : Cocktail de phages utilisable en spray pour combattre *Listeria monocytogenes*
- Approuvé aussi en Australie et aux Pays Bas



# Applications dans l'agriculture

- Agriphage Société Omnilytics
- Cible des **infections bactériennes** de la **tomate** et des **poivrons** (tache et moucheture bactérienne : bacterial spot and speck)
- Souches bactériennes ciblées *Xanthomonas campestris* et *Pseudomonas syringae* pv tomato
- **Sorte de "pesticide naturel"**
- Application du spray une fois par semaine
- Améliore la production



# Applications dans l'agriculture



**Action curative d'un traitement par bactériophages ciblant *Ralstonia solanacearum*.**

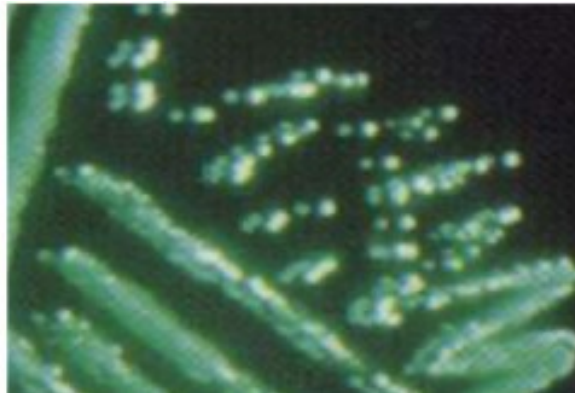
**A :** Plant de tomates flétri 7j après l'inoculation de *R. solanacearum*.

**B :** Plant de tomates en bonne santé suite à l'inoculation conjointe de *R. solanacearum*

et de bactériophages. (Centre de recherche PVBMT à l'île de La Réunion - [www.phages.fr](http://www.phages.fr))

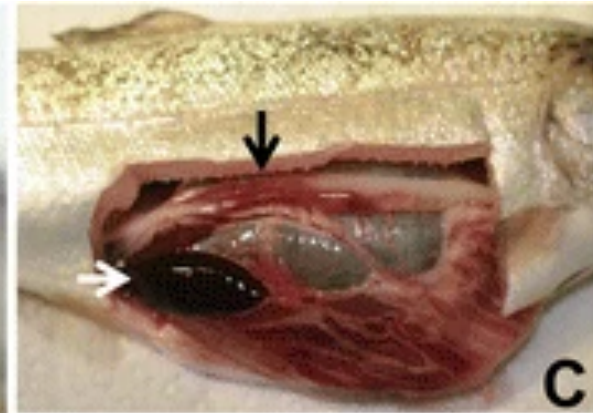
# Applications dans l'aquaculture

- Elevage de crevettes – Amérique centrale et du Sud
- Vibriose problème majeure
  - Haute mortalité, en hypoxie, nage en surface
  - Taches noires sur la cuticule et présence de luminescence chez les larves
- Phagothérapie en développement  
Dirigé contre *Vibrio harveyi*
- Décontamination des eaux



# Applications dans l'aquaculture

- Elevage de truite arc-en-ciel et saumon – Pays nordiques  
*Flavobacterium psychrophilum*
- CUSTUS® YRS contre *Yersinia ruckeri*
  - Hémorragies dorsales et au niveau de la bouche
  - Taille de la rate augmentée et noire





# Elavia Institute aujourd'hui



- Toujours production de phages mais à petite échelle
- Collaborations internationales à double bénéfice
- Recherche dans un polymère biodégradable pour soigner les blessures infectées (AB et phages) PhageBioderm

# Le Phage Therapy Unit (PTU) en Pologne

- Unique centre de recherche clinique en Europe (créé en 1952)
- Localisé à Wroclaw en Pologne
- Traitement de 2000 patients dans les années 80-90
- Toujours chez des patients en échec thérapeutique infections chroniques
- Bactéries ciblées : *S aureus*, *E coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*...

# Le Phage Therapy Unit (PTU) en Pologne

- Unique centre de recherche clinique en Europe (créé en 1952)
- Localisé à Wroclaw en Pologne
- Traitement de 2000 patients dans les années 80-90
- Toujours chez des patients en échec thérapeutique infections chroniques
- Bactéries ciblées : *S aureus*, *E coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*...
- Essais de phases I et II randomisés contrôlés commencés en 2009 et jamais terminés
  - Otite chronique à *P aeruginosa*
  - Ulcère de jambe à *P aeruginosa*

# Conclusions

- Approche thérapeutique vieille de 100 ans
- **Efficacité peu connue**
- Aucune produit pour l'homme commercialisé dans le monde sauf en Géorgie et en Russie. En Pologne «traitement expérimental»
- **Essais cliniques manquants**

# Conclusions

- Approche thérapeutique vieille de 100 ans
- **Efficacité peu connue**
- Aucune produit pour l'homme commercialisé dans le monde sauf en Géorgie et en Russie. En Pologne «traitement expérimental»
- **Essais cliniques manquants**
- Place à part (pas vraiment un médicament)
- Ne viendra pas remplacer les AB mais peut amener des solutions
- ANSM autorise un accès compassionnel (AAC) pour deux bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* dans des infections osseuses et ostéo-articulaires graves

# Conclusions et perspectives

## Diversifications

- Diagnostic
- Agriculture
- Vétérinaire
- Sécurité alimentaire
- ...

## Approches nouvelles

- Association phages et antibiotiques
- Utilisation des enzymes dégradant les bactéries comme antibactérien (holines et endolysines)
- Utilisation des phages lysogéniques pour réverter la résistance aux AB
- Actualisation régulière des cocktails de phages
  
- Phage Training, Phage engineering, Synthetic Phage, ...

# Phagothérapie

Mythes et réalités

université  
PARIS-SACLAY

**Guillaume Beauclair**

*guillaume.beauclair@universite-paris-saclay.fr*