

Phages, traitements compassionnels et perspectives d'avenir

MBIO



2018

adebiotech

19 & 20 JUIN 2018

Les **microbiotes**

et la santé humaine, animale et environnementale :
Prévention et traitements du futur

Biocitech Romainville-Grand Paris

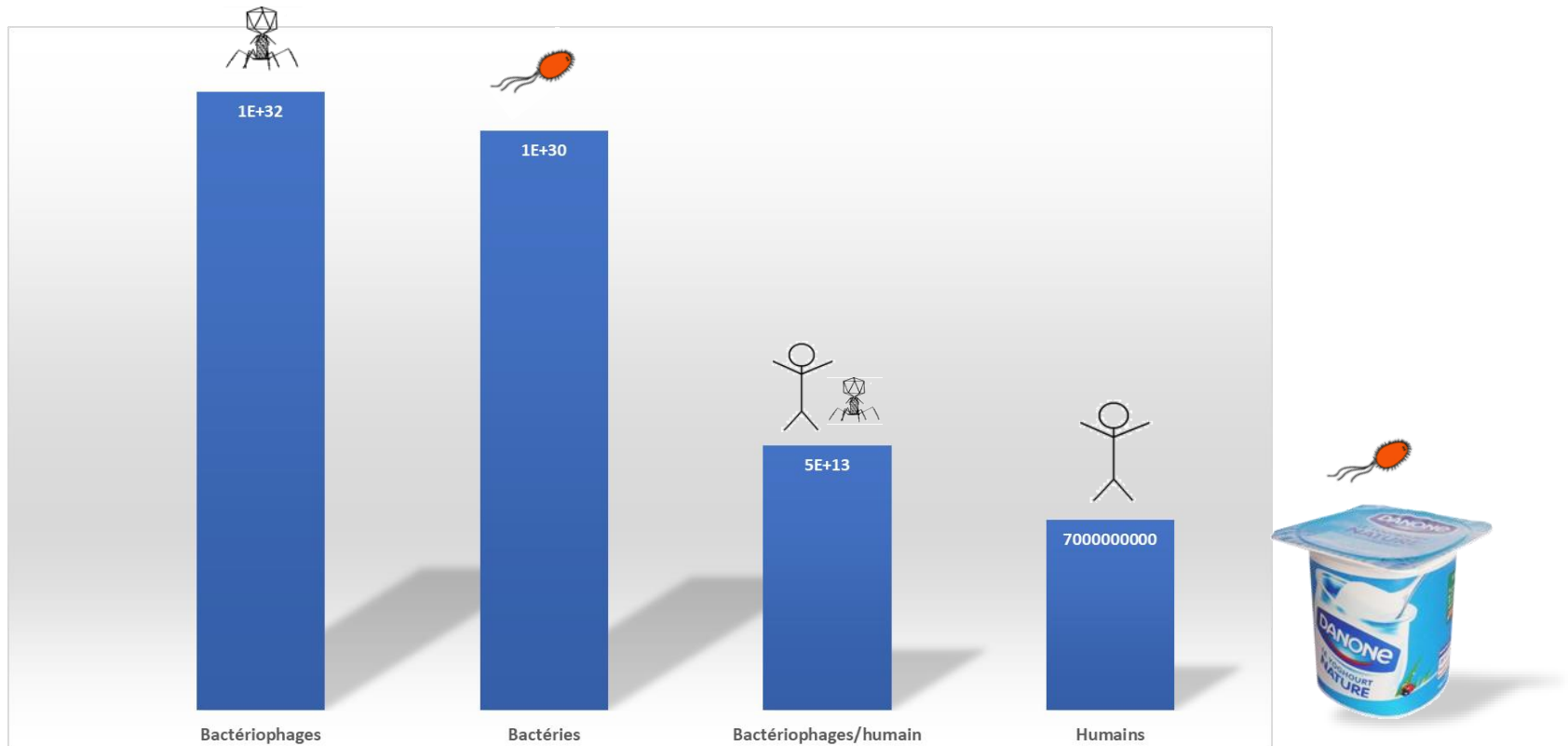
Jérôme Gabard : Directeur Général
Pherecydes Pharma, France



**PHAGES
BACTERIES
MICROBIOTE
...
RESISTANCE**

Les bactériophages

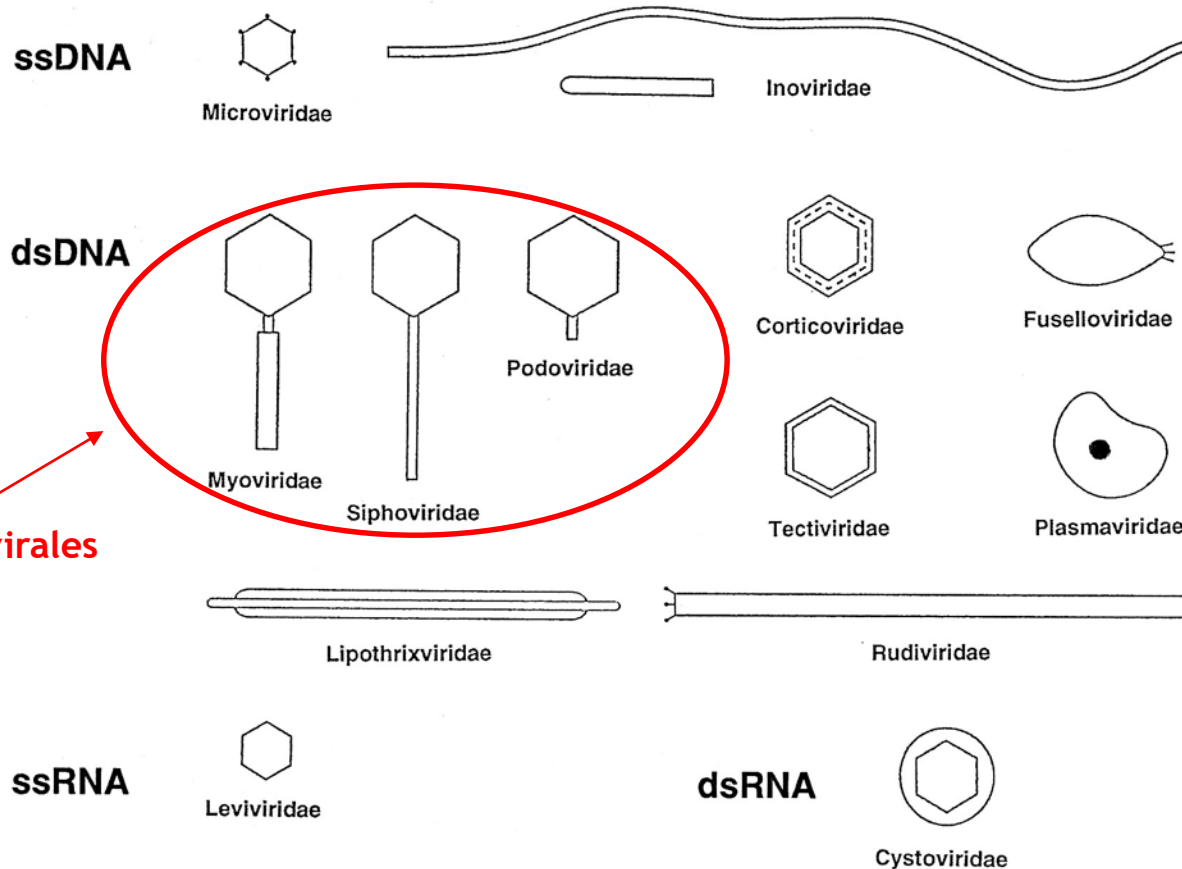
- Organismes les plus représentés sur Terre (*Hanlon.GW, 2007*)
- Présents partout où il y a des bactéries
- *Bacterio* : bactérie, *phagein* : manger



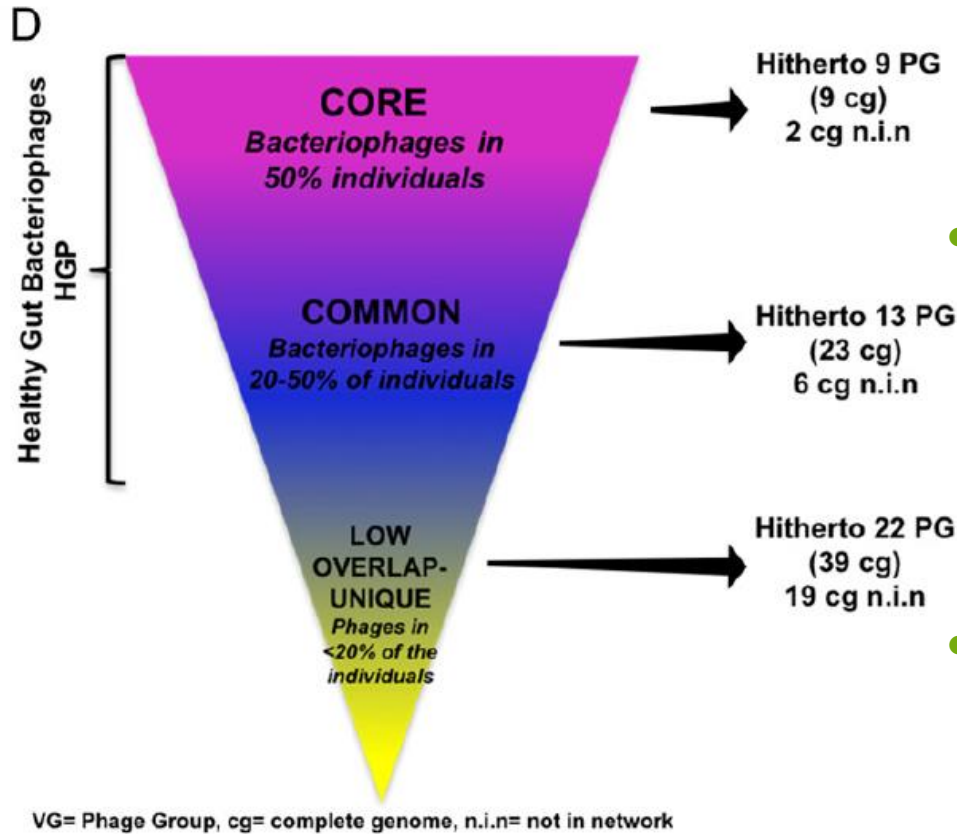
Ordre de grandeur du nombre de phages, bactéries, humains sur Terre et.... dans un yaourt

Les bactériophages

- 6 000 bactériophages décrits morphologiquement
- Classification par l'*International Commitee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)
- Classification selon la **morphologie**, l'hôte, le type d'acide nucléique, le cycle de vie



Le Phagobiotote humain

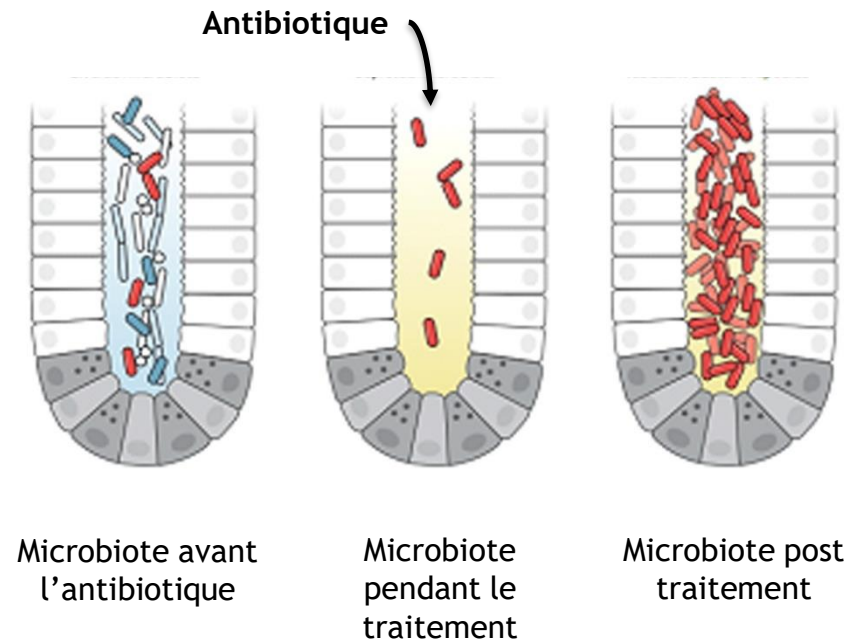


- La communauté de phages dans l'intestin est un mélange de 3 classes :
 - un ensemble de bactériophages partagé par plus de la moitié des gens
 - un ensemble commun de bactériophages trouvés dans 20 à 50% des individus
 - un ensemble de phages rarement partagés ou uniques à une personne
- Les malades souffrant du syndrome de l'intestin irritable possèdent beaucoup moins des phages que ceux partagés par la communauté des individus sains

D'après Manrique et al. (2016) PNAS, vol 113, 37

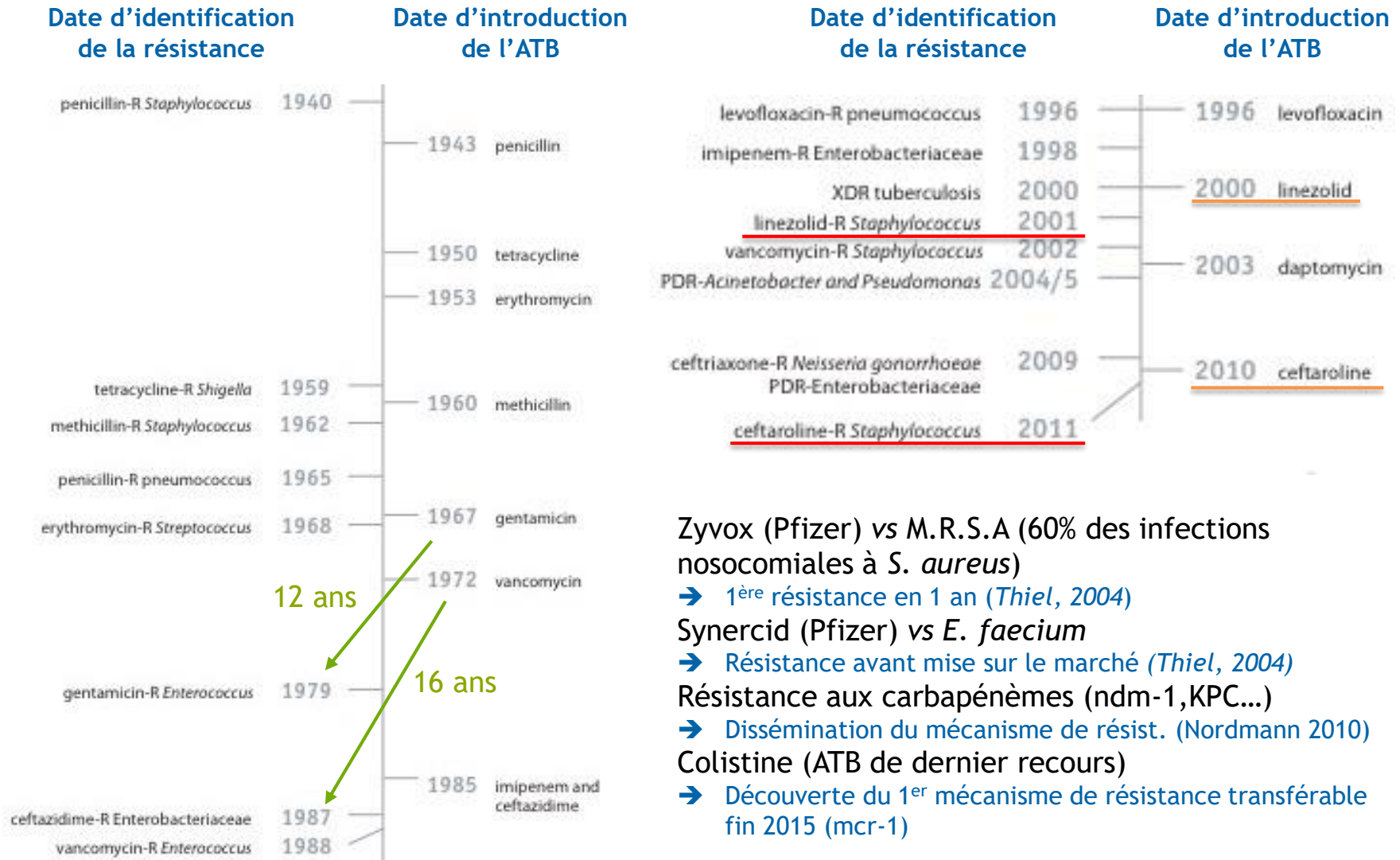
Impact des antibiotiques sur le microbiote

- Sélectionnés pour éradiquer et faire le vide
- A minima ils sont gram-spécifiques
au pire ils sont à spectre large



D'après Pamer / Sciences 2016

Résistance aux antibiotiques



CDC, 2015

Zyvox (Pfizer) vs M.R.S.A (60% des infections nosocomiales à *S. aureus*)

→ 1^{ère} résistance en 1 an (Thiel, 2004)

Synercid (Pfizer) vs *E. faecium*

→ Résistance avant mise sur le marché (Thiel, 2004)

Résistance aux carbapénèmes (ndm-1, KPC...)

→ Dissémination du mécanisme de résist. (Nordmann 2010)

Colistine (ATB de dernier recours)

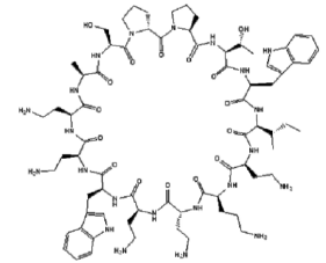
→ Découverte du 1^{er} mécanisme de résistance transférable fin 2015 (mcr-1)

Traitements ciblés, ex. : contre *P. aeruginosa*

- **Poliphor : antibiotique**

Cyclopeptide : murepavatine (POL7080)

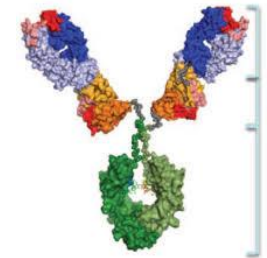
Nouvelle classe ciblant les protéines de surface externe de la bactérie



- **Medimmune : anticorps monoclonal**

Produit préventif anticorps bispécifique : MEDI3902

Cible le système de-sécrétion et des exo-polysaccharides

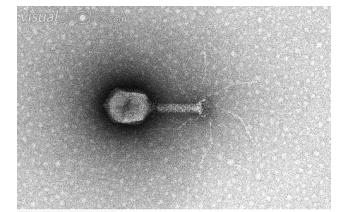


- **Pherecydes : phages myoviridae et podoviridae**

PP1777, PP1792, PP1797, PP1450 et PP1902

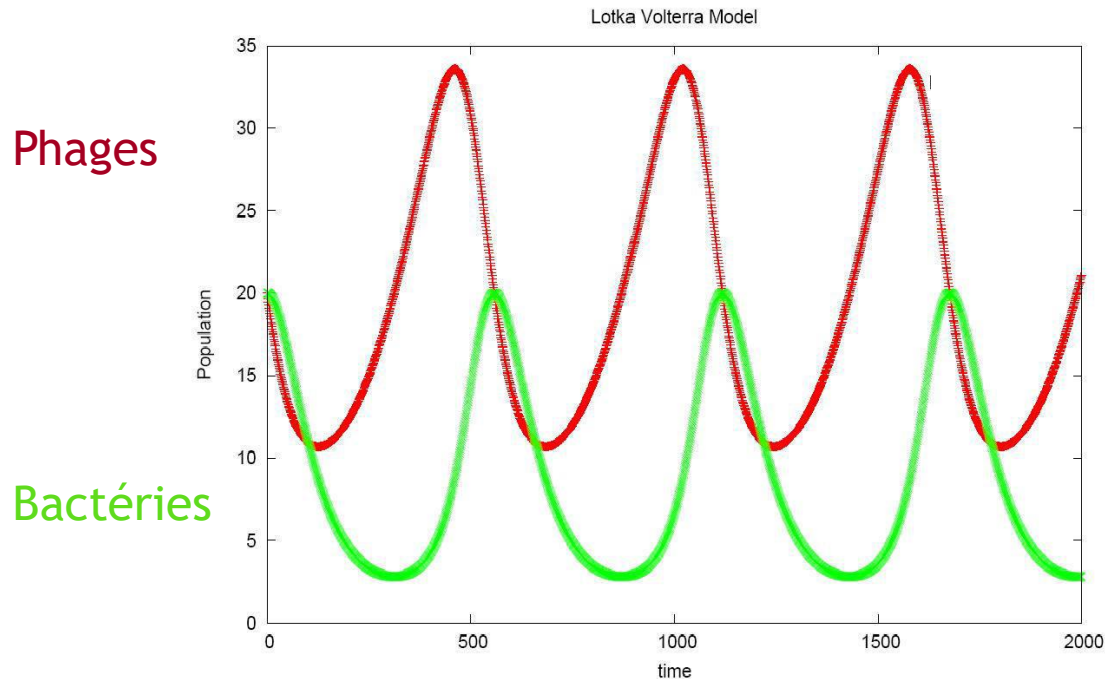
Ciblent différents lipopolysaccharides de surface

Phages espèce-spécifique, voir souche-spécifique



Modèle prédateur - prédaté

- Les phages contrôlent une espèce de bactérie, qui contrôle à son tour sa population de phages



- Changement de paradigme :
L'éradication non, le retour à l'équilibre oui !



MEDECINE PERSONNALISEE

Evolution du contexte réglementaire

2013

- 1^{ère} étude clinique multicentrique européenne : PhagoBurn
- Un cocktail de phages mono-spécifique anti-*P. aeruginosa*, à large spectre, figé, comme un antibiotique

2017

- Des traitements personnalisés avec des phages ciblant la souche spécifique d'un patient
- Le traitement n'est possible qu'après un diagnostic préalable qui permet de définir la réponse de la bactérie infectieuse à une banque de phages
- Si la souche n'est pas sensible, le traitement n'est pas administré.

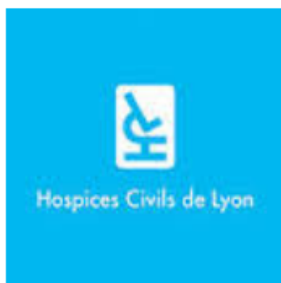
Hospices civils de Lyon, France

S. Bauler,¹ J. Chateau,¹ F. Laurent,¹ T. Perpoint,¹ F. Boucher,¹ C. Chidiac,¹ C. Fevre,² G. l'Hostis,² M. Perol,³ C. Petitjean,² G. Leboucher,¹ T. Ferry,¹
on behalf of the Lyon BJI Study group

¹ Hospices Civils de Lyon, France

² Pherecydes Pharma, France

³ Centre Léon Bérard, Lyon, France



1^{er} patient : résultats du phagogramme

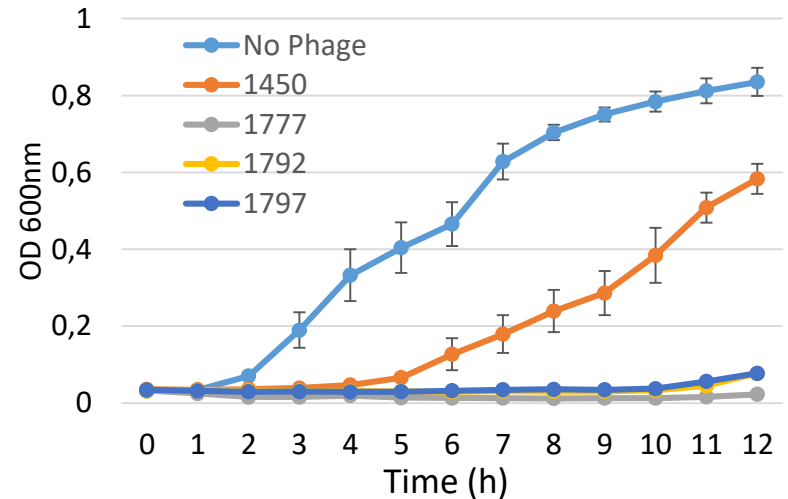
- 10 anti-*P. aeruginosa* natural strictly lytic phages have been tested

- Efficiency of plating (EOP) analysis
Growth inhibition in liquid culture

- Out of 10
4 have been selected based on their activity and availability
2 phages belong to *Myoviridae* (65-66 Kbp)
2 phages belong to *Podoviridae* (44-45 Kbp)

- Extensive quality control performed
Titer (10^{10} PFU/ml after finishing)
Identity and purity
Sterility
pH (7.1)
Contaminants
 - Endotoxine content
 - Host cell DNA (<LOD)
 - Host cell protein (<20µg/ml)

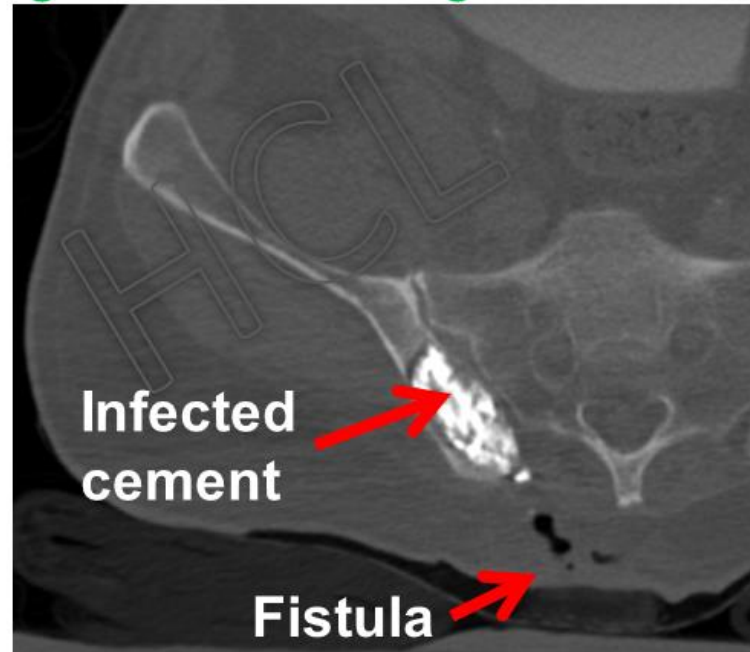
Phages	1450	1777	1792	1797
EOP	4.10^{-5}	5.10^{-5}	4.10^{-4}	8.10^{-5}



1st patient: clinical set up

- 62-years-old man
- **Non Small Cell Lung Cancer :**
 - Chemotherapy
 - Bone metastasis: spine and right sacro-iliac joint
 - External beam therapy + cimentoplasty
- 2 months later: fistula + **bone infection of the right sacro-iliac joint due to multidrug-resistant *P. aeruginosa***

1st CASE



1st patient: clinical treatment

1ST STEP SURGICAL DEBRIDEMENT



Administration of bacteriophages 10ml directly in contact with the bone



2nd STEP MUSCLE FLAP



Waterproof dressing and ventral decubitus



Cicatrisation and healing



2nd patient; clinical set up

2rd CASE

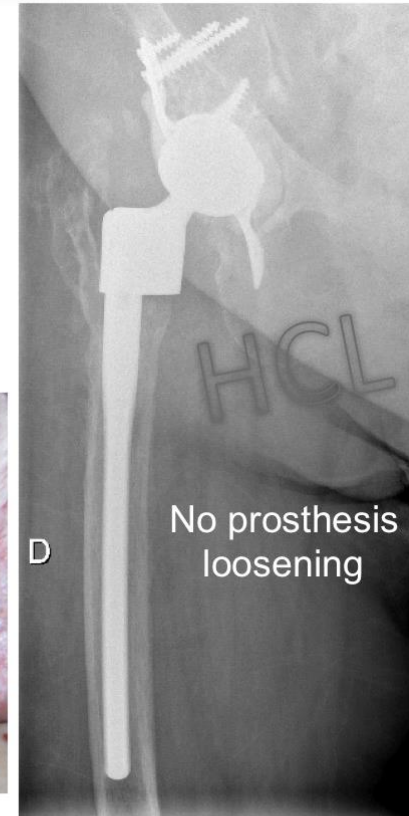
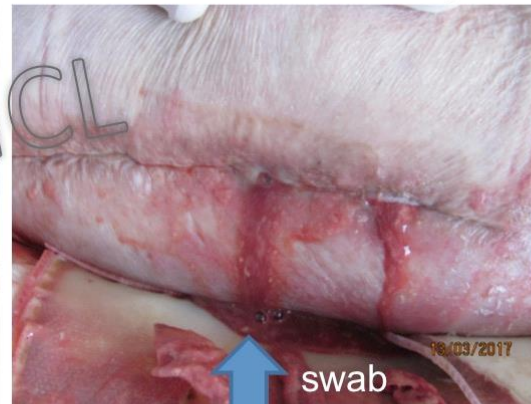
- 80-years-old woman
- **Iterative chronic prosthetic joint infection**
- *S. aureus*, *E. cloacae*, *E. coli*
- **Worse outcome under antimicrobial suppressive therapy**



Bourgeon charnu



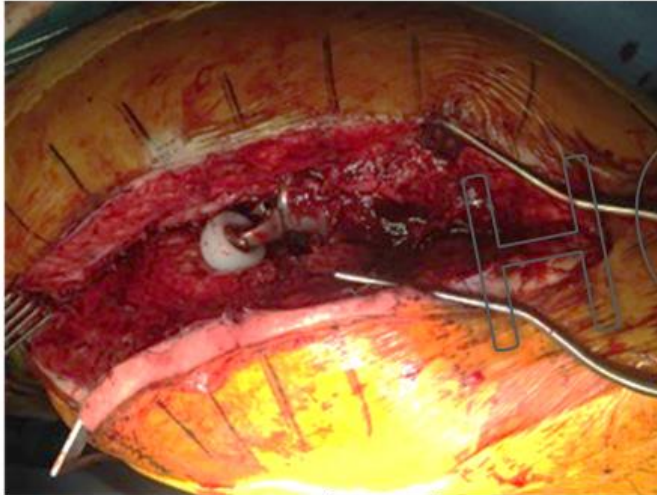
Purulent discharge



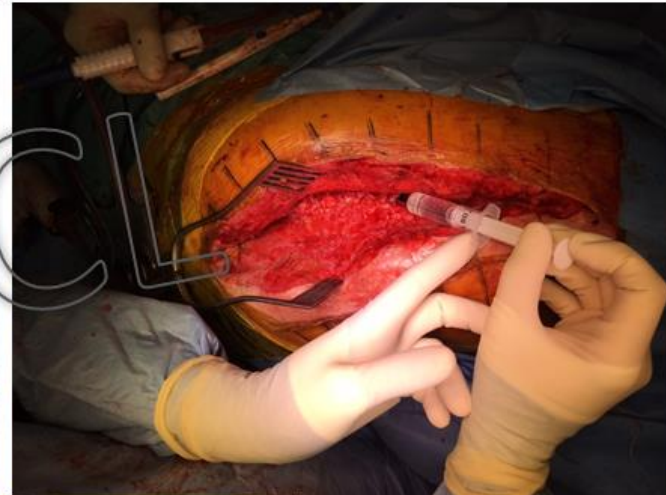
multidrug-resistant *P. aeruginosa* and *S. aureus*

2nd patient: clinical treatment

**Arthrotomy Debridement
Lavage**



**Peroperative administration of
bacteriophages just before closing**



**Peroperative
cultures:**
S. aureus
E. faecalis
S. lugdunensis



Outcome
at 3 months
(still under antibiotics)



Cas traités : janvier 2017 - juin 2018

Age patient	Types d'infections	Bactérie et R	Phages testés	Phages actifs	Phages administrés	Voie d'administration	Nb. d'admin.	Antibiothérapies associées	Résultat
54 ans	Ostéite iliaque suite à la mise en place d'un ciment pour métastase osseuse	<i>P. aeruginosa</i> XDR	4 phages : PN1450, PN1777, PN1792 et PN1797	Les mêmes	PN1450, PN1777, PN1792 et (PN1797)	Locale : compresse au contact de l'os infecté cureté	4	Colymicine et Zerbaxa	Succès Décès cancer généralisé
80 ans	Infection chronique sur prothèse de hanche droite	<i>S. aureus</i> et <i>P. aeruginosa</i> MDR	4 phages anti <i>Pa</i> : PN1450, PN1777, PN1792 et PN1797 3 phages anti <i>Sa</i> : PN1493, PN1815, PN1957	3 phages anti- <i>Pa</i> : PN1450, PN1777, PN1792 2 phages anti- <i>Sa</i> : PN1493 et PN1815	Les mêmes PN1493, PN1815, PN1957	Locale dans cavité articulaire après changement des pièces mobiles	1	Post opératoire: Aérius, Céfépime et daptomycine	Succès
	Pleuro-pneumonie	<i>P. aeruginosa</i> XDR	5 phages : PN1450, PN1777, PN1792, PN1797 et PN1902	3 phages : PN1792, PN1797 et PN1902	Traitement annulé Patient en voie d'amélio.				
79 ans	Infection récidivante sur prothèse du genou	<i>S. aureus</i>	3 phages : PN1493, PN1815, PN1957	Les mêmes	Les mêmes	Locale intra articulaire	1	Gentamycine + vancomycine?	Succès
67 ans	Infection sur valve cardiaque + biofilm : endocardite	<i>P. aeruginosa</i> MDR	1er T : PN1450, PN1777, PN1792, PN1797 et PN1902 2ème T : PN1450, PN1777, PN1792, PN1797 et PN1902 3ème T : PN1450, PN1777, PN1792, PN1797 et PN1902	1er T : PN1777, PN1902 et PN1797 2ème T : PN1777, PN1902 et PN1797 3ème T : PN1777, PN1902 et PN1797	Les mêmes 2ème T : PN1777, PN1797 Non effectué	1er T : iv lente sur 6 h via long cathéter 2ème T : 3 iv directe (5 minutes) tous les 3 jours	2	1er T : Zerbaxa + colistine en post opératoire. 2ème T : zaficefta + ceftazidime + fosfomycine	1er T : pas de réelle injection des phages car adhésion à la voie IV 2ème traitement: hémocultures négatives puis rechute 13 sem. plus tard. Décès du patient le 28 mai par thrombose artérielle coronaire Valve stérile
27 ans	Ostéite et portage local à <i>P. aeruginosa</i> XDR, <i>S. aureus</i> et autres espèces	Abandon car infection par autres bactéries							
45 ans	Hypodermite bactérienne nécrosante	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	5 phages : PN1450, PN1777, PN1792, PN1797 et PN1902	Pas de phages actifs.					
48 ans	Implant exposé avec pue sous le muscle. Infection prothèse du genou	<i>S. aureus</i>	3 phages : PN1493, PN1815, PN1957.	Phages PN1493 et PN1815.	PN1493 et PN1815.	Locale: Association des phages avec gel DAC.	1		Succès
91 ans	Infection prothèse genou gauche	<i>P. aeruginosa</i> et <i>S. aureus</i>	4 phages anti <i>Pa</i> : PN1450, PN1777, PN1792 et PN1797 3 phages anti <i>Sa</i> : PN1493, PN1815, PN1957	3 phages anti <i>Pa</i> : PN1450, PN1792, PN1797 2 phages anti- <i>Sa</i> : PN1493 et PN1815	Aucun car le sujet préfère l'amputation transfémorale car sa flexion irréductible est trop douloureuse				Non traité

- 9 cas : 4 succès, une stérilisation, 4 non traités
- Non traités :

1 phagogramme négatif, 1 polymicrobien, 1 en rémission, 1 préfère une autre thérapie

A 3D rendered Buzz Lightyear character from Toy Story 3, running across a wooden floor in a room with a blue wall and white clouds. He is wearing his iconic green, white, and purple space suit with a clear helmet. The text "VERS L'INFINI ET AU DELA..." is overlaid in the center of the image.

VERS L'INFINI ET AU DELA...

Disney PIXAR
**TOY
STORY**
3
June 18, 2010
Disney.com/toystory

Route vers l'AMM

- Génération de données précliniques et cliniques ?

Pour un phage représentatif d'un groupe homogène 

Pour un sous- groupe de phages sélectionnés  

Pour une banque entière     

- Un *bioprocess* peut-il être le *blue-pint* des autres :

Pour fabriquer tous les phages sur toutes les bactéries  

Ou pour les phages qui ciblent la même espèce bactérienne  

- Tests de contrôles qualités

L'ensemble de tous les tests pour chaque phage : identité, pureté, stérilité, taux de résidus inférieurs à des limites.

Selon des limites qui peuvent être déjà documentées dans la pharmacopée ou à fixer dans le réglementaire



Merci – Des questions?

