

#LE SAVIEZ-VOUS ?

MUCOVISCIDOSE & PHAGOTHÉRAPIE



SOMMAIRE

- Une piste intéressante, mais... - p.1
- Prudence et précisions sont de mise - p.2
- Des pratiques exceptionnelles et à encadrer - p.2
- Dix-neuf cas cliniques rapportés dans la mucoviscidose - p.3
- Des essais cliniques pour analyser les effets sur l'Homme - p.5
- Il reste encore beaucoup à apprendre - p.7
- Questions aux experts - p.8

© istockphoto.com

AUJOURD'HUI, ON DISPOSE DE PEU DE DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DU RECOURS À LA PHAGOTHÉRAPIE DANS LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS BACTÉRIENNES, NOTAMMENT DANS LE CONTEXTE DE LA MUCOVISCIDOSE.

UNE PISTE INTÉRESSANTE, MAIS...

La **recherche d'alternatives thérapeutiques** dans le domaine des antibactériens constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de l'augmentation de l'antibiorésistance, et a été identifiée comme une priorité, aussi bien au niveau national, qu'international.

La phagothérapie est une **stratégie de lutte contre des infections bactériennes**, reposant sur le **recours à des virus** qui infectent les bactéries et induisent leur destruction. On appelle ces virus des bactériophages (aussi appelés « **phages** »).



À l'été 2023, chez les patients atteints de mucoviscidose :

- 5 essais cliniques en cours utilisant les phages
- 19 cas cliniques rapportés
- 2 équipes de recherche soutenues pour un montant total de plus de 222 k€.

Recherche fondamentale : elle se déroule derrière une paillasse au laboratoire et correspond à la phase exploratoire permettant de comprendre par exemple les mécanismes d'action des phages et les réponses des bactéries à ces derniers.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : pour être commercialisé, un médicament doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché. L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, issues notamment des essais cliniques menés chez l'homme, dans l'indication revendiquée.

PRUDENCE ET PRÉCISIONS SONT DE MISE !

Des **cas cliniques isolés** ayant bénéficié d'une phagothérapie ont été rapportés dans des revues scientifiques ces dernières années. Toutefois, seuls de **véritables essais** cliniques peuvent apporter les **preuves d'efficacité et de sécurité** nécessaires pour que cette stratégie soit utilisée plus largement. De tels essais ont d'ailleurs démarré récemment.

Par ailleurs, des **travaux de recherche fondamentale** sont encore indispensables pour améliorer les connaissances dans ce domaine.

DES PRATIQUES EXCEPTIONNELLES ET QUI DOIVENT ÊTRE ENCADRÉES

À ce jour, **aucun médicament** contenant des bactériophages ne dispose d'**autorisation de mise sur le marché** (AMM), ni dans l'Union européenne, ni aux États-Unis.

Suite en page 3 >>>

» Suite de la page 2

Ces dernières années, à l'initiative d'équipes médicales et avec l'encadrement de l'ANSM, il y a eu une soixantaine de recours à l'usage dit « **compassionnel** » de préparations médicinales de phages en France (cf. focus ci-joint).

19 CAS CLINIQUES RAPPORTÉS DANS LA MUCOVISCIDOSE

Ces dernières années, plusieurs cas cliniques ont été rapportés dans la littérature : 19 patients atteints de mucoviscidose ont bénéficié d'un traitement compassionnel par phagothérapie, associé à une antibiothérapie.

Ces patients présentaient une **infection persistante avec des souches multi-résistantes** de *Mycobacterium abscessus* (17 patients), *Pseudomonas aeruginosa* (1 patient) ou *Mycobacterium avium* (1 patient). Le traitement par phagothérapie a été **bien toléré** et n'a pas induit d'effets indésirables.

Suite en page 4 »

Compassionnel : il correspond à l'utilisation à titre dérogatoire d'un traitement expérimental, et donc sans AMM, chez des patients souffrant d'une pathologie pour laquelle aucun traitement autorisé satisfaisant n'existe (en impasse thérapeutique) et/ou qui ne peuvent participer à un essai clinique et pour lesquels la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

FOCUS UNE SOIXANTAINÉ DE RECOURS À L'USAGE COMPASSIONNEL EN FRANCE

Il s'agissait, dans la plupart des cas, de traiter des infections causées par des bactéries multi-résistantes touchant par exemple les os et les articulations (infections ostéo-articulaires).

En juin 2022, l'ANSM a octroyé une autorisation d'accès compassionnel à Pherecydes Pharma (devenue Phaxiam Therapeutics), société française de biotechnologie spécialisée dans la phagothérapie, pour ses phages contre *Staphylococcus aureus* chez les patients en échec d'une antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires.

Ces situations particulières ne sont pas assimilables aux infections bactériennes multi-résistantes chroniques des voies respiratoires qui concernent de nombreux patients atteints de mucoviscidose. Il est également important d'apporter des précisions et de rappeler le principe de précaution concernant l'utilisation des phages.



» Suite de la page 3

Parmi ces 19 patients :

- 11 ont vu une amélioration de leur état de santé et une diminution de la charge bactérienne voire une éradication de la bactérie dans certains cas. Ce traitement a ainsi permis à certains patients de pouvoir bénéficier d'une **transplantation pulmonaire** (cf. encadré À savoir).
- 3 patients ont présenté peu d'améliorations cliniques.
- 4 patients n'ont pas du tout répondu au traitement.
- Enfin, un patient est décédé peu de temps après l'initiation de la phagothérapie en raison d'une défaillance de plusieurs organes.

À SAVOIR

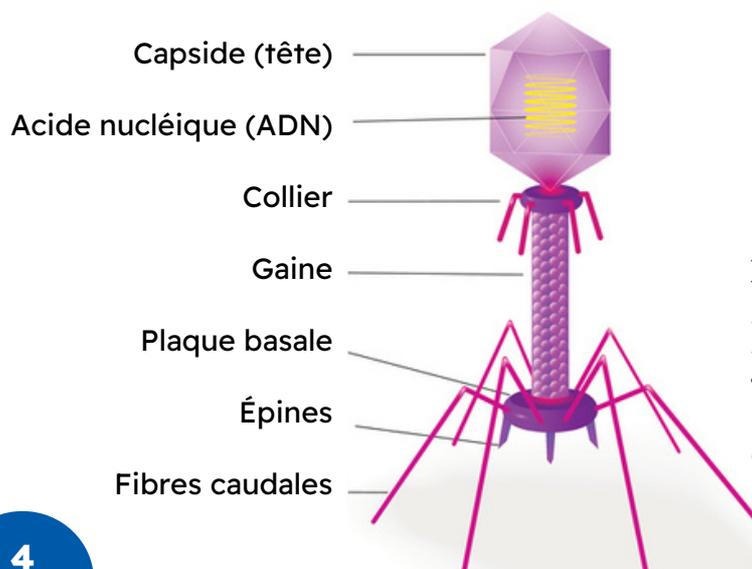
La présence d'une infection respiratoire persistante est une contre-indication à la transplantation pulmonaire.

Chez certains patients, l'apparition d'**anticorps** dirigés contre le phage a été observée.

Ces anticorps peuvent être à l'origine de la neutralisation du phage aboutissant à son inefficacité.

Des études sont nécessaires afin de comprendre l'effet ou l'échec de la phagothérapie selon les patients.

Anticorps : type de protéine produite par le système immunitaire de l'organisme en réponse à la présence de substances étrangères telles que les bactéries ou les virus.



DES ESSAIS CLINIQUES POUR ANALYSER LES EFFETS SUR L'HOMME

À ce jour, 3 essais cliniques de phase I-II (en bleu dans le tableau) sur l'utilisation des phages dans la mucoviscidose sont en cours et 2 essais (en vert dans le tableau) ont terminé les inclusions. Tous ces essais ont pour but d'évaluer l'efficacité de la phagothérapie contre *Pseudomonas aeruginosa* et de vérifier son innocuité chez l'Homme.

À l'exception de l'essai mené par l'hôpital pour enfants de Westmead en Australie, tous les essais réalisés concernent des patients d'au moins 18 ans (vs enfants âgés de 12 à 17 ans pour l'essai australien) et utilisent un cocktail de phages (vs 1 seul phage testé *in vitro* pour être efficace chez tous les patients inclus dans l'essai australien).

Essai clinique mené par	Nombre total de patients inclus / prévus	Lieu de l'essai clinique	Administration du traitement
Armata Pharmaceuticals	29	États-Unis (multi-centrique)	Inhalation, plusieurs administrations
Université de Yale	8	États-Unis (mono-centrique)	Inhalation (nébulisation) quotidienne pendant 7 jours
BiomX	32	États-Unis (multi-centrique) et Israël (multi-centrique)	Nébulisation 2 fois par jour pendant 10 jours
Institut national des allergies et des maladies infectieuses	72	États-Unis (multi-centrique)	Dose unique par voie intraveineuse
Hôpital pour enfants de Westmead	10	Australie (multi-centrique)	1re dose instillée par voie endo-bronchique (avec un bronchoscope) puis 2 nébulisations quotidiennes pendant 7 jours

In vitro : expériences pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant.





© familylifestyle - istockphoto.com

Exemple d'un dispositif d'inhalation

» Suite de la page 5

Les premiers résultats obtenus dans le cadre de ces essais sont **encourageants**. Les résultats préliminaires communiqués en mars 2023 par **Armata Pharmaceuticals** indiquent que le traitement par phages a été bien toléré et que son administration dans les poumons par inhalation est efficace. De plus, les résultats de la première partie de l'étude clinique menée par **BiomX** portant sur 9 patients (dont 7 traités avec les bactériophages et 2 avec le placebo) ont été communiqués en février 2023 et montrent que la thérapie est bien tolérée et que la charge bactérienne est réduite de façon notable chez les patients traités par phagothérapie. L'étude se poursuit.

En septembre 2022, **Pherecydes Pharma** a enregistré son **phagogramme** en tant que test de diagnostic *in vitro*. Le phagogramme, développé pour les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* est un test *in vitro* permettant de vérifier la **sensibilité des souches bactériennes** des patients aux phages dont dispose Pherecydes Pharma. C'est une première étape, indispensable avant l'utilisation des phages.

Phaxiam Therapeutics compte commencer le développement clinique de phase I-II dans les infections des voies respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*, entre autres dans le cas de la mucoviscidose, début 2024.

À SAVOIR

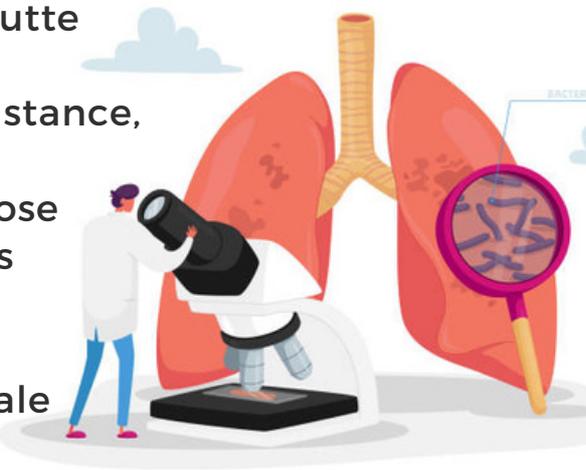
Les sociétés Pherecydes Pharma et Erytech ont fusionné en juin 2023 et sont devenues **Phaxiam Therapeutics**, société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes à base de bactériophages pour lutter contre la résistance aux antibactériens.

» Suite de la page 6

Ces essais sont nécessaires pour prouver le potentiel des phages. Par ailleurs, les phages ne sont pas des produits pharmaceutiques comme les autres. Il faut pouvoir les obtenir selon des méthodes standardisées, avec une qualité conforme à celle attendue pour une utilisation clinique. Seules des études cliniques pourront apporter la preuve scientifique de la bonne tolérance et de l'efficacité de la phagothérapie dans le contexte de la mucoviscidose, que cela soit pour lutter contre *Mycobacterium abscessus* ou d'autres bactéries multi-résistantes, telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Vaincre la Mucoviscidose se réjouit de la mise en place de ces essais cliniques.

IL RESTE ENCORE BEAUCOUP À APPRENDRE POUR MIEUX COMPRENDRE LA PHAGOTHÉRAPIE

Dans le cadre de ses actions de lutte contre l'antibiorésistance, Vaincre la Mucoviscidose soutient des projets de recherche fondamentale portant sur les phages. »



© lemono - istockphoto.com

FOCUS

LES PROJETS DE RECHERCHE FONDAMENTALE SOUTENUS PAR VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Depuis 2020, l'association a financé deux équipes de recherche pour un montant total de 222 207 euros. Le 1er projet avait pour but d'identifier les mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* contre les bactériophages (équipe Debarbieux, Institut Pasteur, Paris). Les travaux de la 2e équipe (équipe Kremer, Institut de recherche en infectiologie, Montpellier) visent à identifier les composants clés à l'interface entre le phage et *Mycobacterium abscessus* afin de mieux comprendre la spécificité des phages mais aussi de caractériser le potentiel thérapeutique de nouveaux phages.

Ces projets contribuent à l'amélioration des connaissances dans ce domaine, afin de pouvoir développer des stratégies d'utilisation des phages, sûres, efficaces et adaptées au contexte de la mucoviscidose.

À SAVOIR

L'entreprise de biotechnologie américaine PHIOGEN a récemment mis au point une plateforme technologique inédite permettant de découvrir et de cribler, à grande échelle, des bactériophages naturels, afin d'identifier ceux ayant des capacités de lutte contre les bactéries d'intérêt.

QUESTIONS AUX EXPERTS

 Pourquoi en France le traitement par les phages n'est pas encore utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose ?

Mis à part des cas exceptionnels d'utilisation compassionnelle des phages, au cas par cas, seuls des essais cliniques randomisés contrôlés permettraient d'apporter la preuve d'innocuité et d'efficacité de la phagothérapie dans les infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose. Si la preuve est faite, il pourra être envisagé de généraliser leur utilisation.

 Quelles sont les prochaines étapes avant d'envisager une éventuelle généralisation du traitement par phagothérapie de patients atteints de mucoviscidose et souffrant d'infections respiratoires chroniques multi-résistantes ?

1. Sélection des phages les plus efficaces vis-à-vis des principaux pathogènes d'intérêt dans la mucoviscidose (notamment *Pseudomonas aeruginosa*). Possible modification génétique à apporter à ces phages afin d'améliorer leur efficacité anti-bactérienne.
2. Validation de l'efficacité vis-à-vis des principaux clones bactériens circulants chez les patients atteints de mucoviscidose. Proposition de cocktails efficaces. La question des modalités d'administration (par aérosol ou par perfusion) devra également être abordée.
3. Essais cliniques de phase II, puis de phase III afin de s'assurer de la bonne tolérance et de l'efficacité des cocktails de phages préalablement élaborés et sélectionnés.

