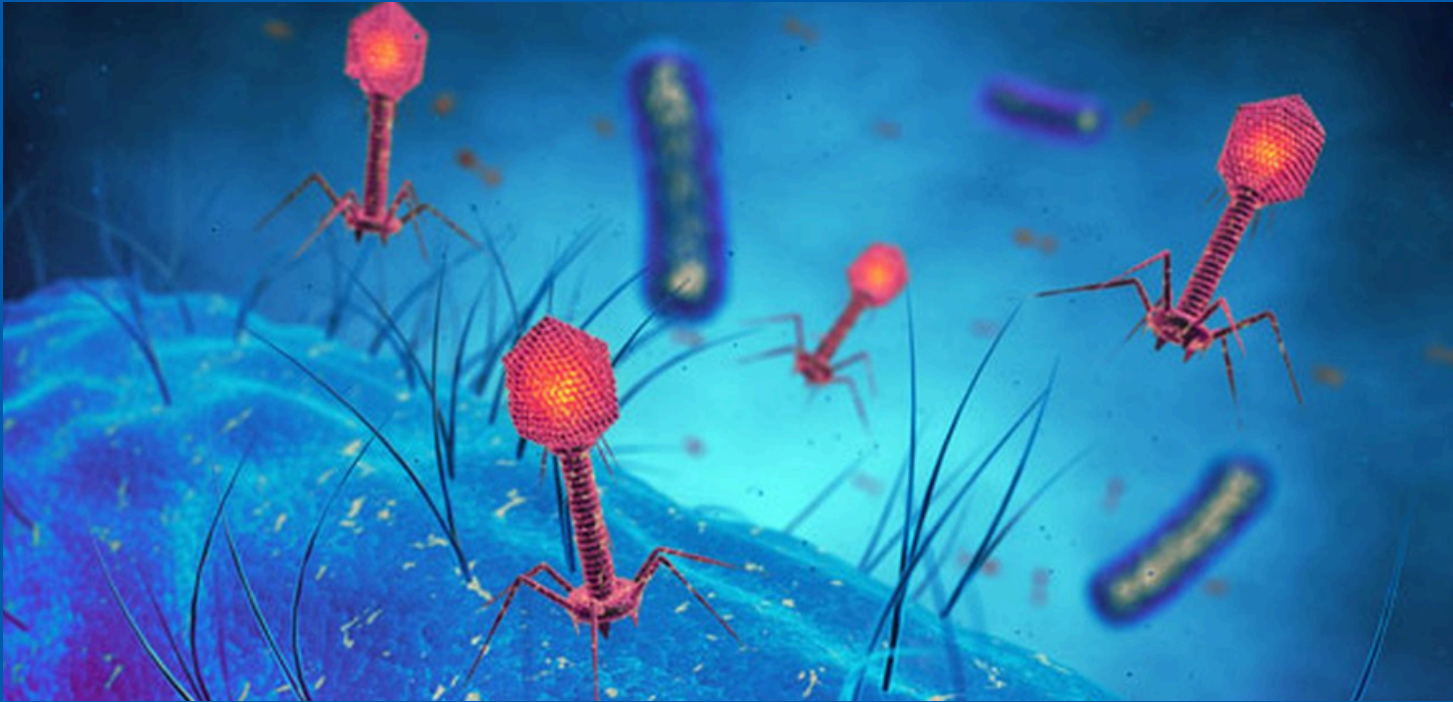


#LE SAVIEZ-VOUS ?

PHAGOTHÉRAPIE & MUCOVISCIDOSE



CHIFFRES CLÉS

8 essais cliniques

sur l'utilisation des phages dans la mucoviscidose.

49 cas cliniques

rapportés hors essais cliniques.

3 équipes de recherche

soutenues pour un montant total de plus de 440 k€.

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** ».

UNE PISTE INTÉRESSANTE, MAIS PRUDENCE ET PRÉCISIONS SONT DE MISE !

Aujourd'hui, on dispose de peu de données sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des phages dans la lutte contre les infections bactériennes, notamment dans le contexte de la mucoviscidose. 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. Par ailleurs, des travaux de recherche fondamentale sont encore indispensables pour améliorer les connaissances dans ce domaine.

**A 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.**

Des pratiques qui restent exceptionnelles et doivent être encadrées.

Le recours à la phagothérapie en France reste une pratique exceptionnelle, encadrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), et réservée à des cas où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.

Ces dernières années, à l'initiative d'équipes médicales et avec l'encadrement de l'ANSM, il y a eu plus d'une centaine de recours à l'usage dit « compassionnel » de préparations médicinales de phages 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).

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**.

AMM :

Autorisation de mise sur le marché

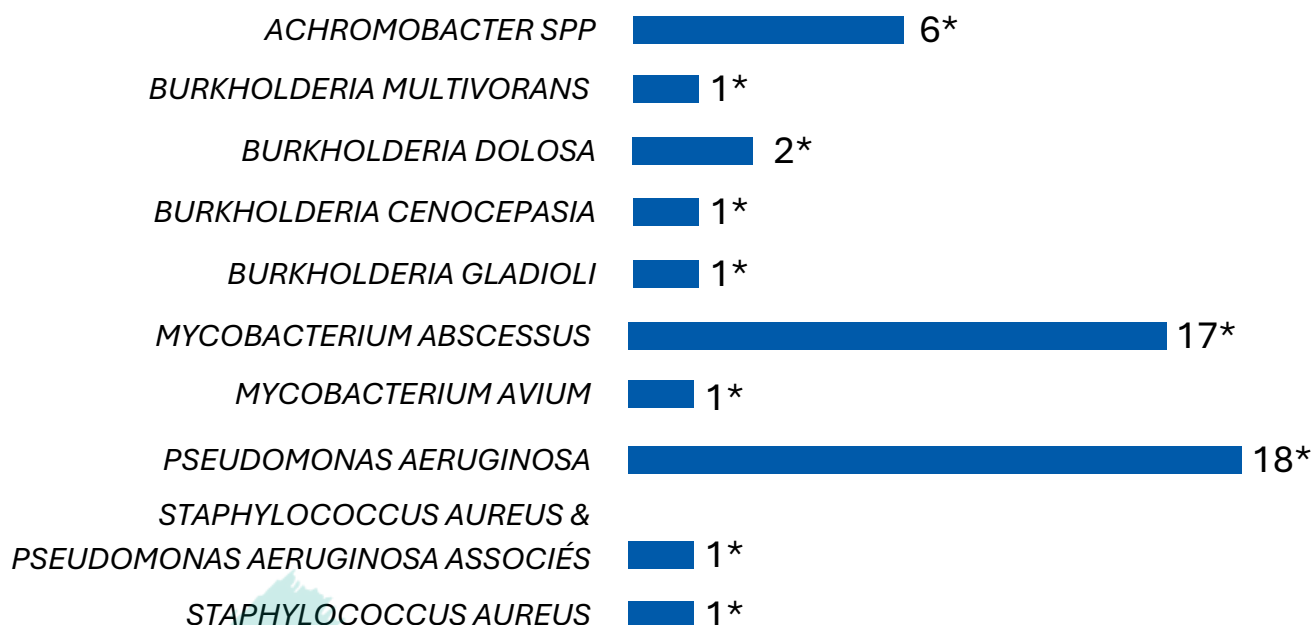
pour être commercialisé, un médicament doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché. L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, issues notamment des essais cliniques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



QUARANTE-NEUF CAS CLINIQUES RAPPORTÉS DANS LA MUCOVISCIDOSE

Ces dernières années, plusieurs cas cliniques ont été rapportés dans la littérature : 49 patients atteints de mucoviscidose (dont au moins 17 patients âgés de moins de 18 ans) ont bénéficié d'un traitement compassionnel par phagothérapie, associé à une antibiothérapie. Un de ces patients a bénéficié de deux phagothérapies successives pour 2 pathogènes différents.

Ces patients présentaient une infection persistante avec des souches multi-résistantes de :



*nb de patients

Le traitement par phagothérapie a été bien toléré et n'a pas induit d'effets indésirables.



TRAITEMENT 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.

Parmi ces 49 patients :

- une trentaine 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 pulmonaire¹ ;
- quelques patients ont présenté peu d'améliorations cliniques ;
- 7 patients n'ont pas du tout répondu au traitement ;
- 3 patients sont décédés peu de temps après la phagothérapie en raison d'une défaillance de plusieurs organes, de complications liées à une transplantation, d'infections fongiques ou d'insuffisance respiratoire ;
- Chez certains patients, l'apparition d'anticorps² dirigés contre le phage a été observée. Ces anticorps pourraient être à l'origine de la neutralisation du phage aboutissant à son inefficacité.



Des études sont nécessaires afin de comprendre l'efficacité ou l'échec de la phagothérapie selon les patients. Ces traitements compassionnels ont une interprétabilité limitée en raison de l'absence d'un groupe de contrôles, du faible nombre de patients et de l'hétérogénéité des protocoles de traitement.

En effet, ces derniers impliquent la personnalisation du traitement, l'administration des phages le plus souvent en plus d'un traitement antibiotique, des voies d'administration différentes (nébulisation, intraveineuse, instillation par bronchoscopie...), une dose de phages variable, une fluctuation dans le nombre de phages (monothérapie versus cocktail) et la durée de la phagothérapie utilisés dans les études. De plus, le recours aux tests de sensibilité aux phages pour s'assurer que les phages utilisés sont actifs contre le pathogène bactérien n'est pas systématique et non standardisé.

Enfin, il existe un biais de publication, les rapports d'inefficacité du traitement étant bien moins susceptibles d'être publiés que ceux relatant des résultats positifs.

Les essais cliniques sont donc indispensables.

¹ La présence d'une infection respiratoire persistante est une contre-indication à la transplantation pulmonaire.

² Un anticorps est un 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

A ce jour, 4 essais cliniques de phase 1 ou 2 (en vert dans le tableau) sur l'utilisation des phages dans la mucoviscidose sont en cours et 4 essais (en noir dans le tableau) ont terminé les inclusions. Tous ces essais ont pour but d'évaluer l'efficacité de la phagothérapie contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium abscessus* (essai américain mené par National Jewish Health), *Achromobacter* (pour l'essai de l'université de Pittsburgh) ou différents pathogènes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ou *Achromobacter xylosoxidans* (pour l'essai de l'université de Californie), et de vérifier son innocuité chez l'Homme.

A l'exception des essais menés par l'hôpital pour enfants de Westmead en Australie et celui de l'hôpital américain National Jewish Health, tous les essais réalisés concernent des patients d'au moins 18 ans (vs enfants âgés de 12 à 17 ans pour l'essai australien ou vs patients âgés de plus de 6 ans pour l'essai américain de National Jewish Health) et utilisent un cocktail de phages (vs 1 seul phage testé *in vitro*¹ pour être efficace chez tous les patients inclus dans l'essai australien ou vs 1 à 2 phages pour l'essai américain de National Jewish Health).



¹ *In vitro* : expériences pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant

Essai clinique mené par	Nb 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
Institut national des allergies et des maladies infectieuses	72	États-Unis (multi-centrique)	dose unique par voie intra-veineuse
BiomX	34 (phase 1b/2a) puis 63 prévus (phase 2b)	États-Unis (multi-centrique) et Israël (multi-centrique) pour la phase 1b/2a	nébulisation 2 fois par jour pendant 10 jours
Hôpital pour enfants de Westmead	10	Australie (multi-centrique)	1ère dose instillée par voie endo-bronchique (avec un bronchoscope) puis 2 nébulisations quotidiennes pendant 7 jours
Hôpital universitaire américain National Jewish Health	10	États-Unis (multi-centrique)	2 fois par jour par voie intra-veineuse pendant 52 semaines
Université de Californie	30	États-Unis (multi-centrique)	2 fois par jour par voie intra-veineuse pendant 7 jours
Université de Pittsburgh	12	États-Unis (multi-centrique)	inhalation, voie intra-veineuse ou inhalation puis voie intra-veineuse 1 fois par semaine pendant 3 semaines

DES PREMIERS RÉSULTATS 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. **La phagothérapie semble efficace pour les doses les plus élevées testées.**

Les résultats de l'essai clinique de l'université de Yale n'apportent pas d'information sur l'efficacité de la phagothérapie à cause de son très faible effectif (uniquement 4 patients traités) mais aucun problème de tolérance n'a été observé.

Résultats de l'étude clinique BiomX :

Les résultats de l'étude initiale portant sur 9 patients (dont 7 traités avec les bactériophages et 2 avec le placebo) ont été communiqués en février 2023 puis publiés en juillet 2025. Ces derniers montrent que la thérapie est bien tolérée, que la nébulisation permet bien aux phages d'atteindre les poumons et que la charge bactérienne est réduite chez les patients traités par phagothérapie.

De plus, aucun phénomène de résistance aux phages n'a été observé.

Les résultats de la 2^{ème} partie de l'étude ont été communiqués en novembre 2023 et confirment les 1^{ers} résultats.

Ainsi, 23 patients ont été traités par phagothérapie en plus de leur antibiothérapie et 11 patients n'ont été traités que par antibiothérapie. La phagothérapie montre un effet avec une amélioration du VEMS de 5,67 % et + 8,87 points sur l'échelle des symptômes respiratoires CFQR. Une éradication de la bactérie a même été observée chez 3 patients traités par phagothérapie.

Au vu de ces résultats, la société BiomX a poursuivi avec un essai pivot de phase 2b/3. Cependant, plusieurs modifications importantes ont été apportées au protocole par rapport à la phase précédente, notamment l'utilisation d'un cocktail de 5 phages au lieu de 3 phages, une augmentation des doses et un changement de nébuliseur.

DES DÉFIS SCIENTIFIQUES, CLINIQUES ET FINANCIERS

Au cours de la phase 2b de l'essai de BiomX, des événements indésirables ont été observés chez les patients traités. À la suite de l'analyse de ces données, le comité de surveillance et de suivi des données (DSMB - *Data and Safety Monitoring Board*), comité indépendant chargé de veiller à la sécurité des participants et l'intégrité scientifique de l'essai clinique, a recommandé la poursuite de l'essai avec un ajustement des doses.

La société BiomX a néanmoins décidé d'**interrompre l'essai**, invoquant notamment des **ressources insuffisantes**. Cette décision ne constitue donc pas une remise en cause du principe de la phagothérapie, mais souligne les défis scientifiques, cliniques et financiers associés à son développement.

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.



A noter, fin 2024, un groupe de travail sur la phagothérapie a été mise en place pour structurer, à l'échelle nationale, la recherche clinique sur la phagothérapie.

L'objectif principal est de réunir les acteurs concernés, promouvoir une approche concertée, favoriser des propositions consensuelles autour de projets de recherche clinique ambitieux sur l'utilisation des bactériophages.

Cela permettra d'obtenir des éléments cliniques et scientifiques robustes validant l'innocuité et l'efficacité de la phagothérapie.

Vaincre la Mucoviscidose participe à ce groupe de travail.

RÉGLEMENTATION ET DISPONIBILITÉ DE PHAGES THÉRAPEUTIQUES

Depuis 2025, un chapitre de la pharmacopée européenne est dédiée à la phagothérapie, ce qui constitue une étape réglementaire majeure. Le chapitre définit notamment les exigences de production ; les contrôles de qualité et les critères de sécurité et de caractérisation des phages. Cet ajout dans la pharmacopée européenne indique que les autorités reconnaissent officiellement qu'il faut des standards harmonisés pour fabriquer et contrôler les produits de phagothérapie. Cela facilitera leur développement clinique et industriel.

Dans la continuité, un rapport « Horizon Scanning » sur les bactériophages, auquel l'ANSM participe, est en préparation. L'objectif de ce rapport est d'**accompagner le développement de la phagothérapie et faciliter son intégration dans le système de santé européen**. Il devrait être finalisé et publié fin 2026.

La société Phagenix (anciennement Pherecydes Pharma puis Phaxiam Therapeutics), société française de biotechnologie, spécialisée dans la phagothérapie, assure le développement clinique de phages contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Ces derniers sont également disponibles pour un usage compassionnel. En juin 2022, l'ANSM a octroyé une autorisation d'accès compassionnel pour ces phages contre *Staphylococcus aureus* chez les patients en échec d'une antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires.

Une demande d'autorisation d'accès compassionnel pour les phages de Phagenix anti-*Escherichia coli* et anti-*Pseudomonas aeruginosa* est prévue.



Les Hospices civils de Lyon (HCL) isolent des phages contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* et vont les produire en grande quantité et les purifier selon des procédés pharmaceutiques. Cette production de phages répond à un cadre réglementaire très strict comme l'industrie pharmaceutique classique sous la surveillance de l'ANSM. Le 28 mai 2026, les HCL ont obtenu les autorisations de l'ANSM pour fabriquer des matières premières à usage pharmaceutique de phages thérapeutiques anti-*Staphylococcus aureus*, permettant de les utiliser chez l'homme. **Cette avancée majeure ouvre la voie à une filière nationale publique de phagothérapie.**

Maintenant, que toute la procédure de production et de contrôle qualité a été mise en place, la production des phages contre les autres bactéries et l'obtention de l'autorisation par l'ANSM sera plus simple et rapide.

L'objectif est de **créer un établissement national public de production des phages thérapeutiques pour les patients de toute la France** comme l'Etablissement français du sang qui produit des dérivés sanguins pour la communauté médicale.



L'équipe du P^r Frederic Laurent vise également à développer et valider la valeur médicale d'une technologie de phagogramme¹ et de formulations innovantes de phages thérapeutiques.

D'autres structures privées ou publiques internationales produisent également des phages utilisables en clinique comme Technophage (Portugal), Queen (Canada), Armata (États-Unis), l'hôpital militaire de la Reine Astrid (Belgique) ou le CHUV (Suisse).

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.

Le projet PARADIGM visant à créer une biobanque nationale de phages capables d'éliminer certaines bactéries (*E. coli*, *Klebsiella* et *Acinetobacter*), associée à de nouveaux tests de sensibilité afin de répondre rapidement aux infections résistantes aux antibiotiques a obtenu un important financement en 2025 dans le cadre du plan d'investissement France 2030.



¹ Test *in vitro* permettant de vérifier la sensibilité des souches bactériennes aux phages

ON A 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. Depuis 2020, l'association a financé trois équipes de recherche pour un montant total de 440 856 €.

1

Le 1^{er} projet avait pour but d'identifier les mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* contre les bactériophages

Equipe Laurent Debarbieux , Institut Pasteur, Paris.

2

Les travaux de la 2^{ème} équipe 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.

Equipe Laurent Kremer, Institut de recherche en infectiologie, Montpellier.

3

La 3^{ème} équipe étudie quant à elle l'impact de l'environnement pulmonaire caractéristique de la mucoviscidose sur la résistance aux phages de *Pseudomonas aeruginosa* afin de mieux comprendre ces résistances et pouvoir les prévenir ou les contourner.

Equipe Anne Chevallereau, Institut biologie chimie des protéines, Lyon.

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.

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.

NOUS CONTACTER

Pour en savoir plus sur la recherche en mucoviscidose ou les phagothérapies, rendez-vous sur le site vaincrelamuco.org

ou en contactant l'équipe via l'adresse mail recherche@vaincrelamuco.org

