

Intérêt des bacteriophages et des lysines de bacteriophages au cours des infections ostéoarticulaires

Pr. Tristan Ferry

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS
de Lyon, UCBL1, Lyon, France

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne
de Référence des IOA complexes

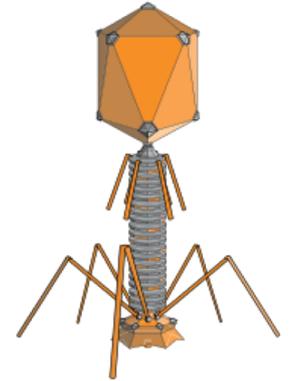


Les bactériophages

Virus n'infectant que des bactéries

Présents dans l'environnement

Chaque bactériophage est spécifique d'une bactérie

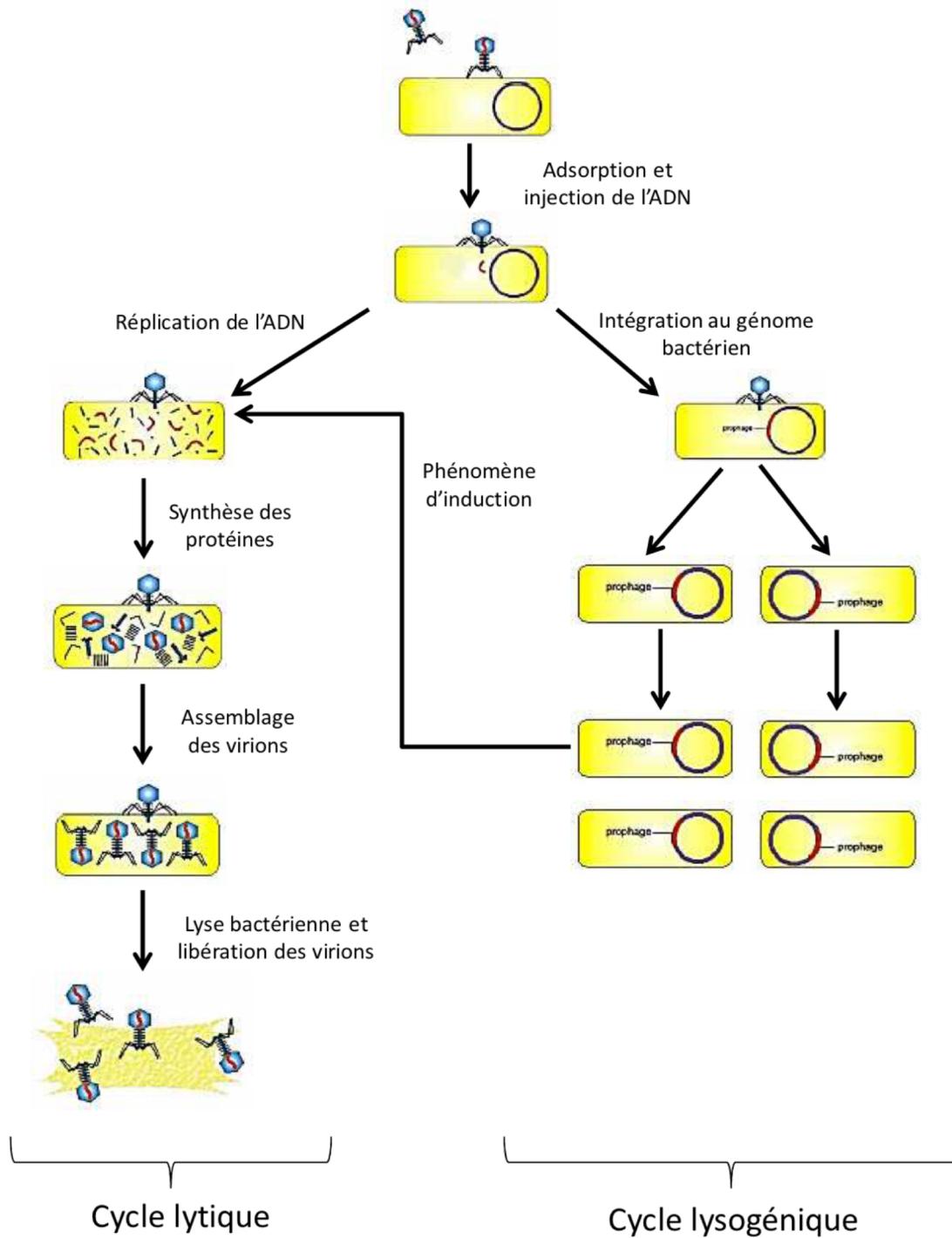


La phagothérapie



Figure 1. (A) Felix d'Herelle and George Eliava working at the bacteriophage institute in Tbilisi in the 1930s. (B) The George Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology, and Virology. (Courtesy of the Eliava Institute)





Marine viruses — major players in the global ecosystem

Curtis A. Suttle

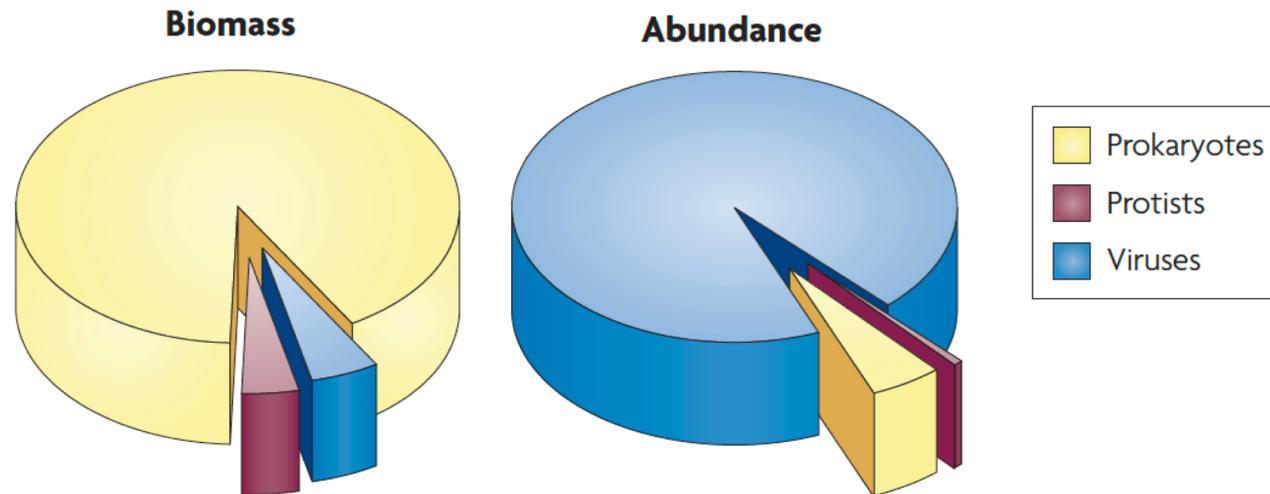
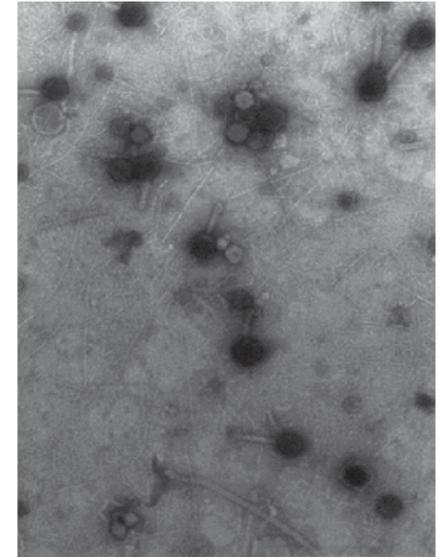


Figure 1 | Relative biomass and abundances of prokaryotes, protists and viruses.



Probing this vast reservoir of genetic and biological diversity continues to yield exciting discoveries.

Traitement des infections à bacilles pyocyaniques par des bactériophages adaptés par sélection.

Par MM. André BERTOYE et A.-L. COURTIEU.

Les bacilles pyocyaniques sont fréquemment résistants aux antibiotiques usuels. Cependant, le nombre des cas d'infections (méningées, cutanées, otitiques, bronchiques, pleurales, fistulaires, etc...) qui peuvent leur être attribuées semble être en augmentation. Leur caractère rebelle est une de leurs caractéristiques. Il semblait donc logique de leur opposer une thérapeutique différente de celles classiquement proposées. Depuis longtemps on connaissait l'existence de bactériophages actifs sur le bacille pyocyanique. Mais l'emploi de stock-bactériophages est d'une efficacité très limitée. Par contre, l'adaptation par sélection d'une variété de bactériophage à la souche isolée du malade permet une action beaucoup plus certaine. Si la production sur bouillon nutritif ordinaire suffit pour certains usages par voie externe, il est par contre indispensable de le faire sur un milieu spécial au sérum humain dilué pour pouvoir l'introduire sans danger par toutes les voies (intrarachidienne, intraveineuse, intrapleurale, etc...).

Un certain nombre de cas ainsi traités avec succès sont rapportés dans cette publication.



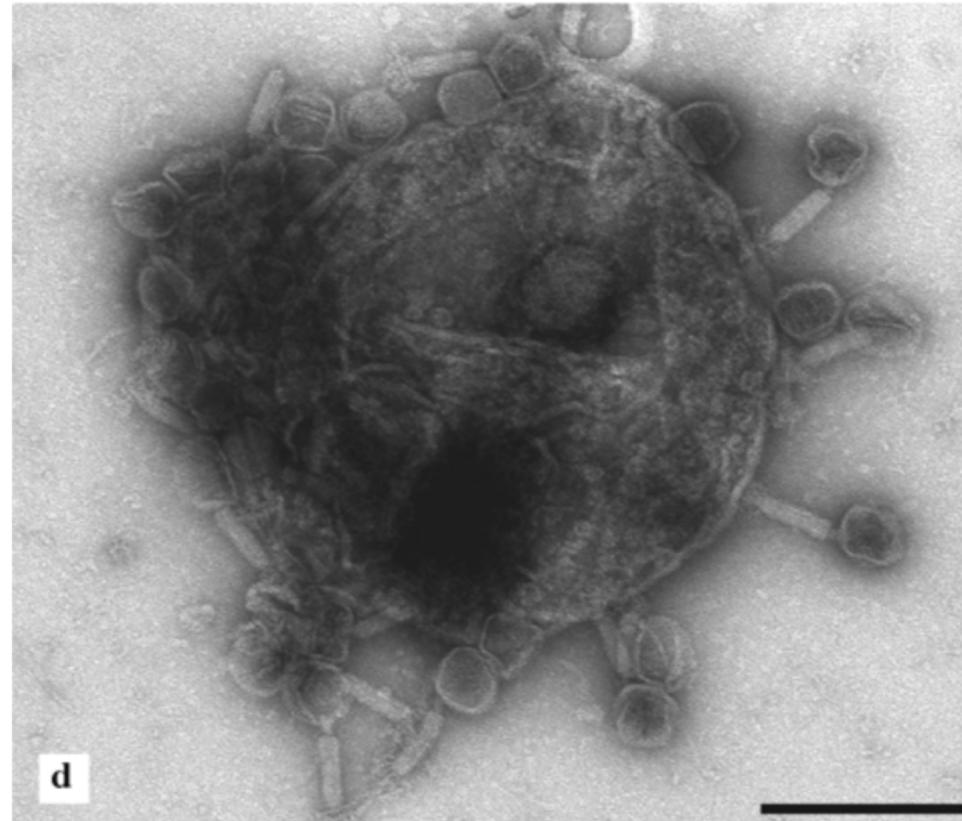
Cocktails produced by the Eliava Institute

- PYO Bacteriophage
- FERSIS Bacteriophage
- STAPHYLOCOCCAL Bacteriophage
- SES Bacteriophage
- INTESTI Bacteriophage
- ENKO Bacteriophage



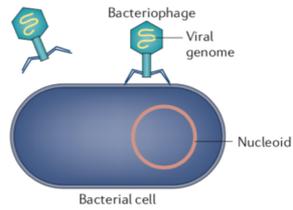
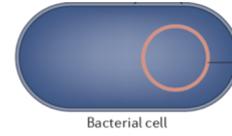
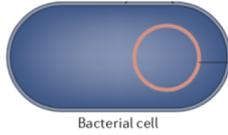
Ferry T.

Bacteriophage ISP (*Myoviridae*)



Merabishvili et al. PloS ONE 2009





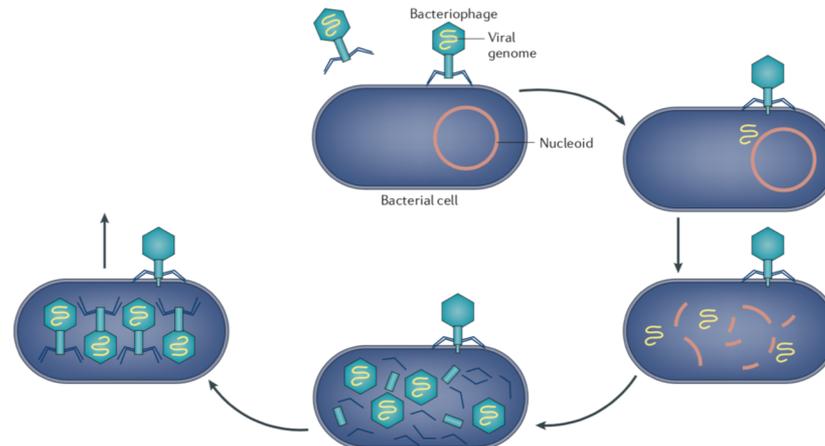
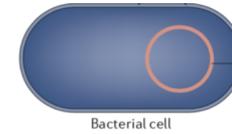
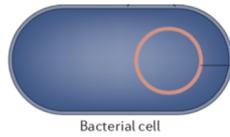


Figure 1 | **The phage life cycle.** The life cycle of bacteriophages involves: attachment to the bacterial cell; injection of viral DNA; disruption of the bacterial genome; synthesis and assembly of new phages; bacterial cell lysis and phage release.

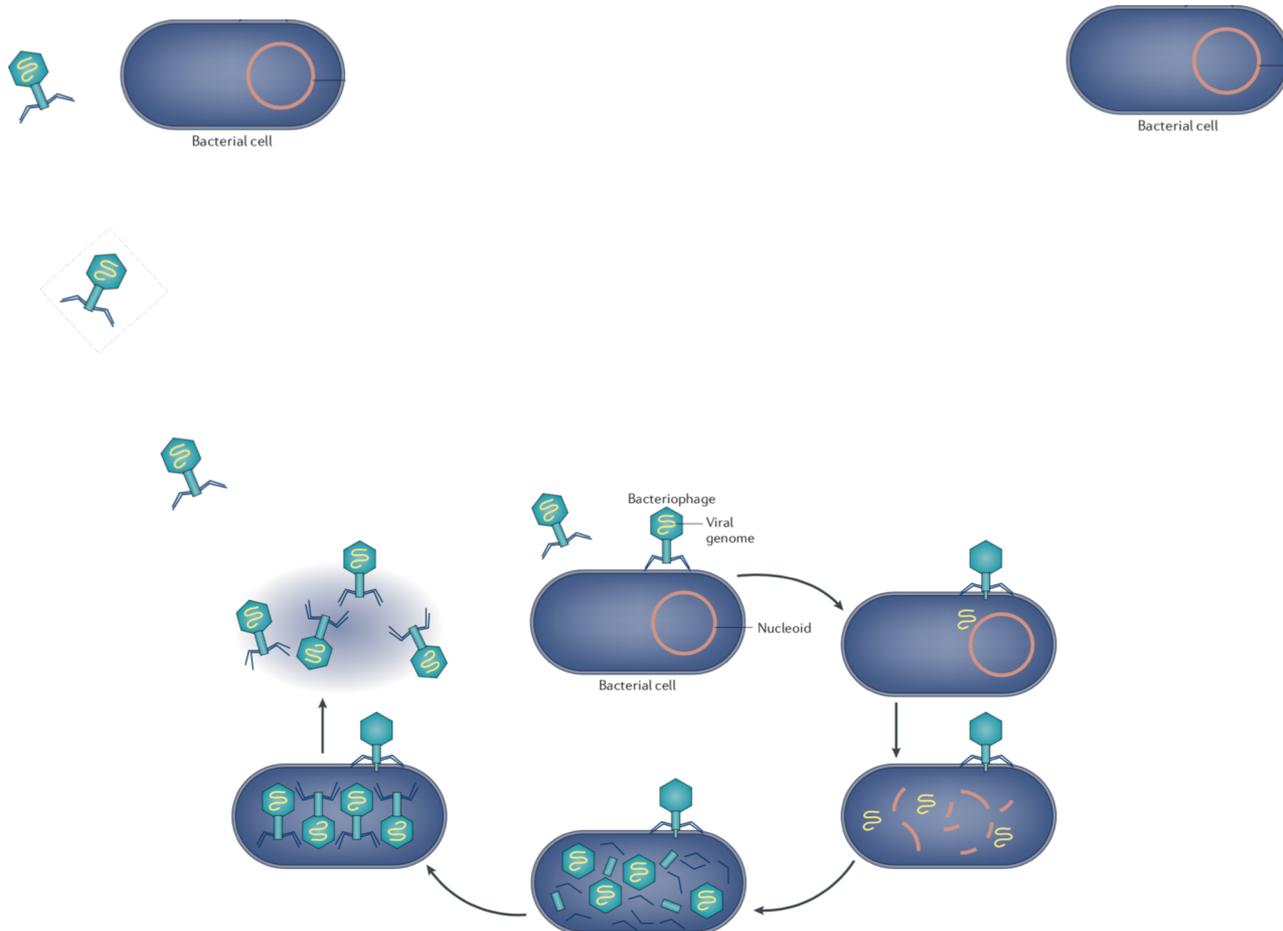


Figure 1 | **The phage life cycle.** The life cycle of bacteriophages involves: attachment to the bacterial cell; injection of viral DNA; disruption of the bacterial genome; synthesis and assembly of new phages; bacterial cell lysis and phage release.

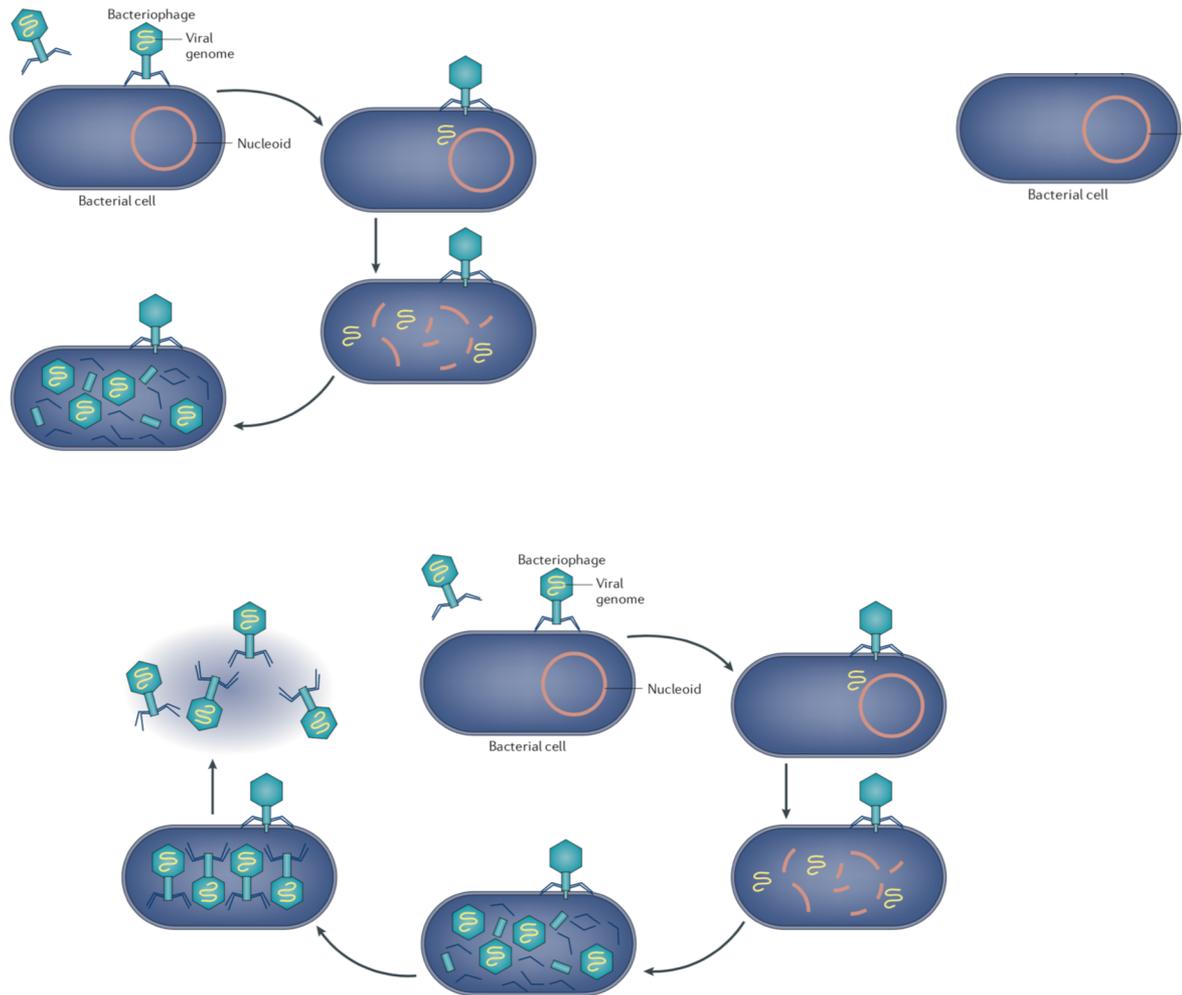


Figure 1 | **The phage life cycle.** The life cycle of bacteriophages involves: attachment to the bacterial cell; injection of viral DNA; disruption of the bacterial genome; synthesis and assembly of new phages; bacterial cell lysis and phage release.

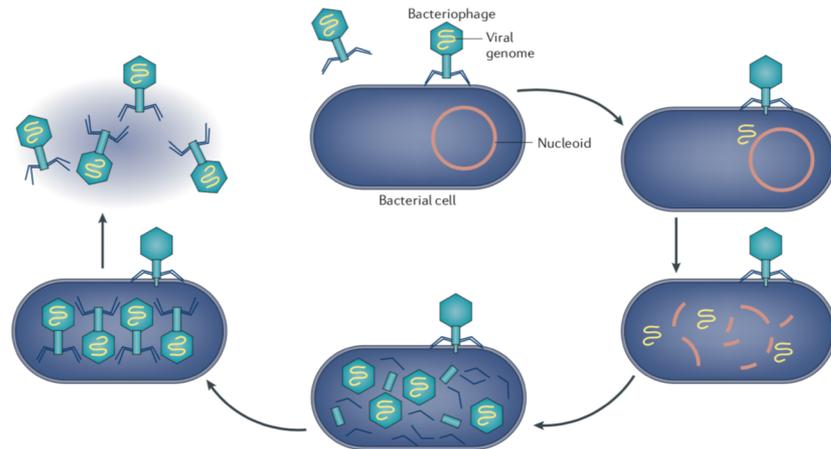
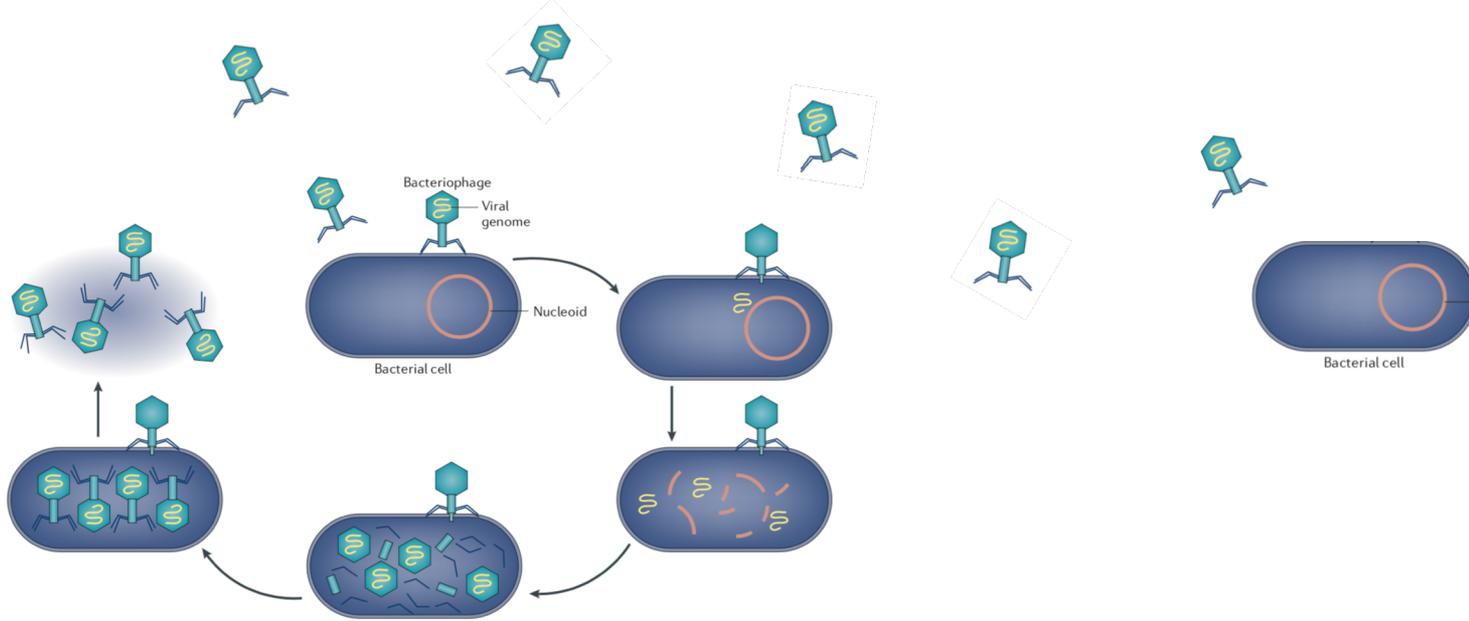
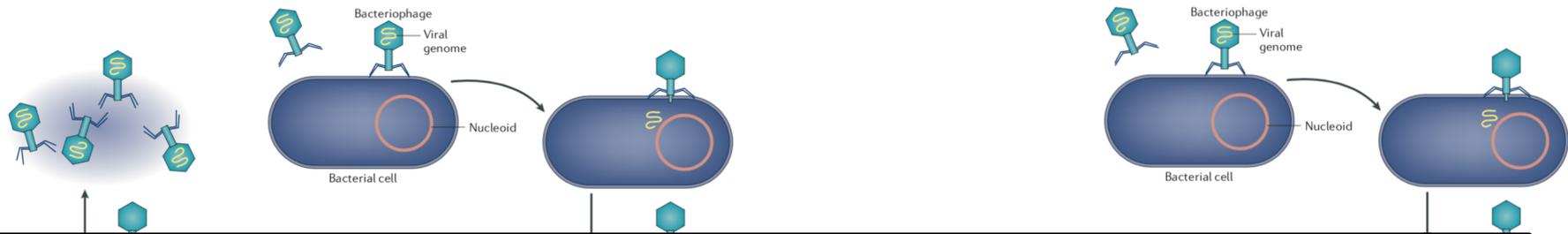


Figure 1 | **The phage life cycle.** The life cycle of bacteriophages involves: attachment to the bacterial cell; injection of viral DNA; disruption of the bacterial genome; synthesis and assembly of new phages; bacterial cell lysis and phage release.



BACTERIOPHAGE

2016, VOL. 6, NO. 3, e1220348 (6 pages)

<http://dx.doi.org/10.1080/21597081.2016.1220348>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

VIEWS AND COMMENTARIES

OPEN ACCESS

Phage therapy dosing: The problem(s) with multiplicity of infection (MOI)

Stephen T. Abedon

Department of Microbiology, The Ohio State University, Mansfield, OH, USA

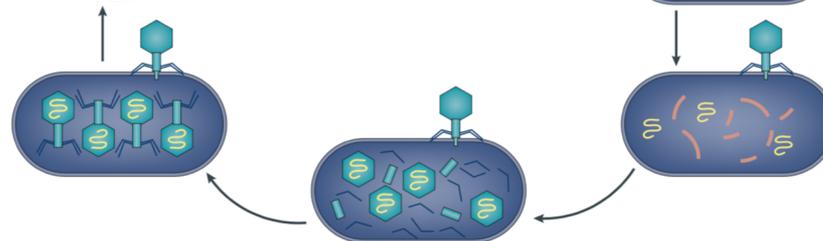


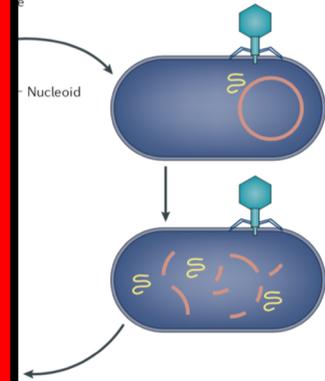
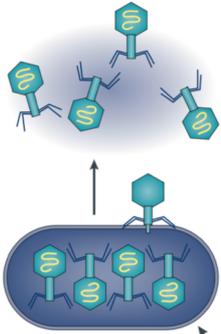
Figure 1 | **The phage life cycle.** The life cycle of bacteriophages involves: attachment to the bacterial cell; injection of viral DNA; disruption of the bacterial genome; synthesis and assembly of new phages; bacterial cell lysis and phage release.

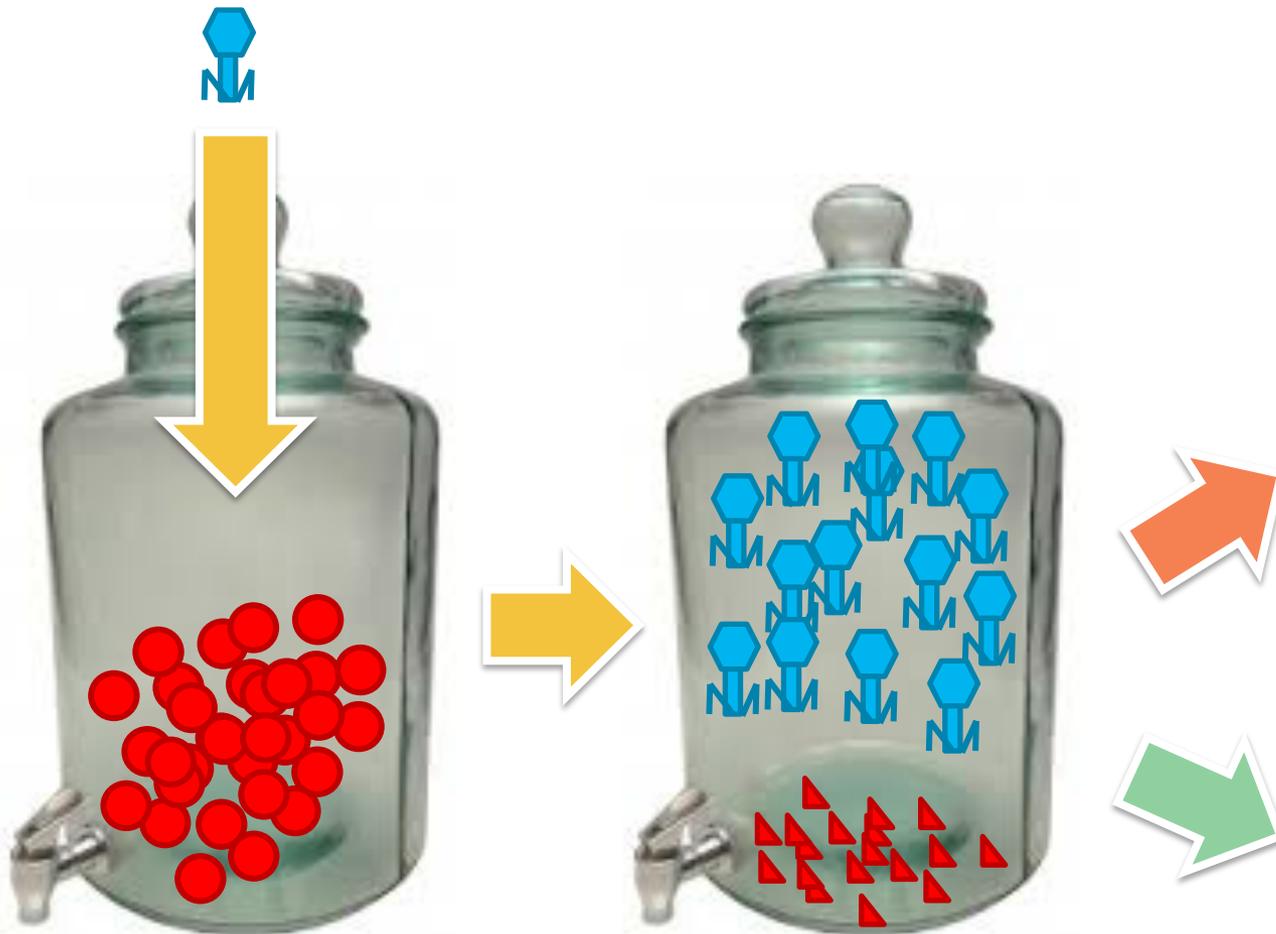
En théorie :

Disparition de la
communauté bactérienne

Disparition des
bactériophages

Mais compétition
multiplication
bactérienne/multiplication
des phages





Non GMP



10^6 phages/mL

 **PHERECYDES PHARMA** **GMP**

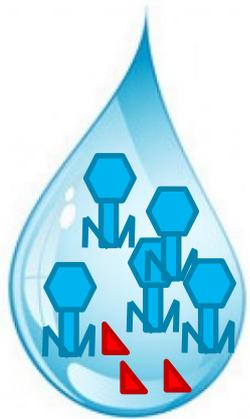


10^{10} phages/mL

GMP: Good Manufacturing Practice

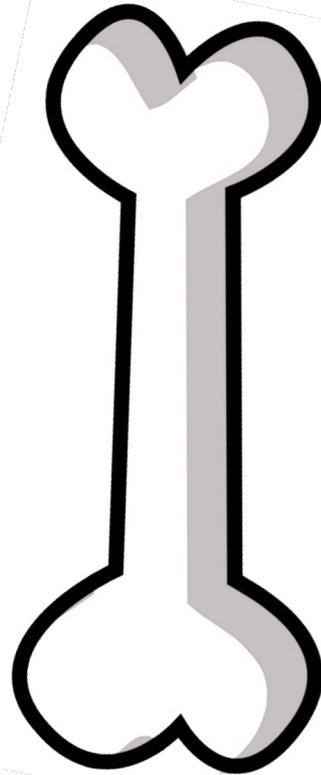


Phagotherapy and bone and joint infection



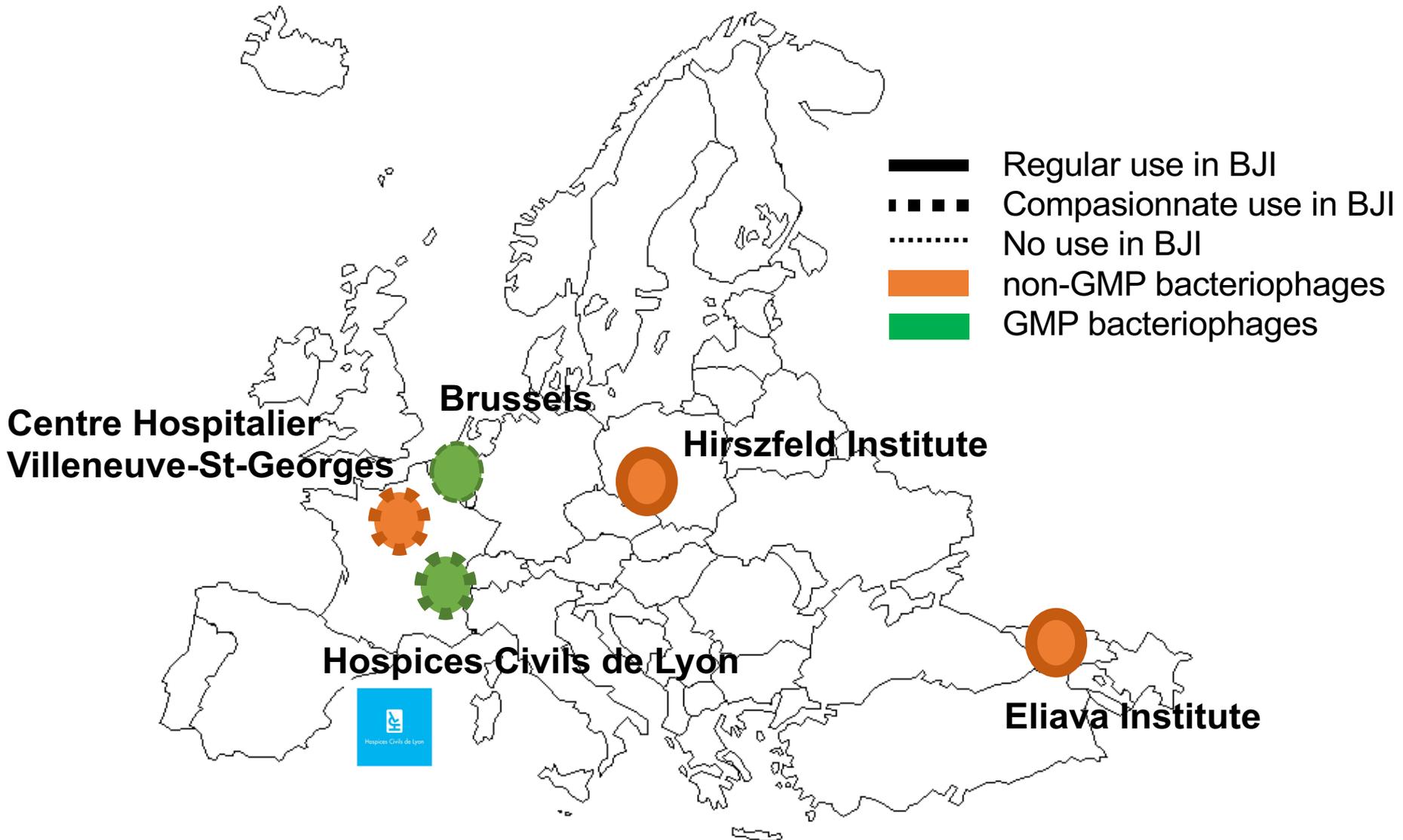
Non GMP
bacteriophages
in liquid form

?



Ne s'administre pas pas injection
Plusieurs administrations locales + orales
Ne résout pas les problèmes mécaniques
Ne résout pas les problèmes de couverture

Phagotherapy in Europe



Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial

Patrick Jault, Thomas Leclerc, Serge Jennes, Jean Paul Pirnay, Yok-Ai Que, Gregory Resch, Anne Françoise Rousseau, François Ravat, Hervé Carsin, Ronan Le Floch, Jean Vivien Schaal, Charles Soler, Cindy Fevre, Isabelle Arnaud, Laurent Bretaudeau, Jérôme Gabard

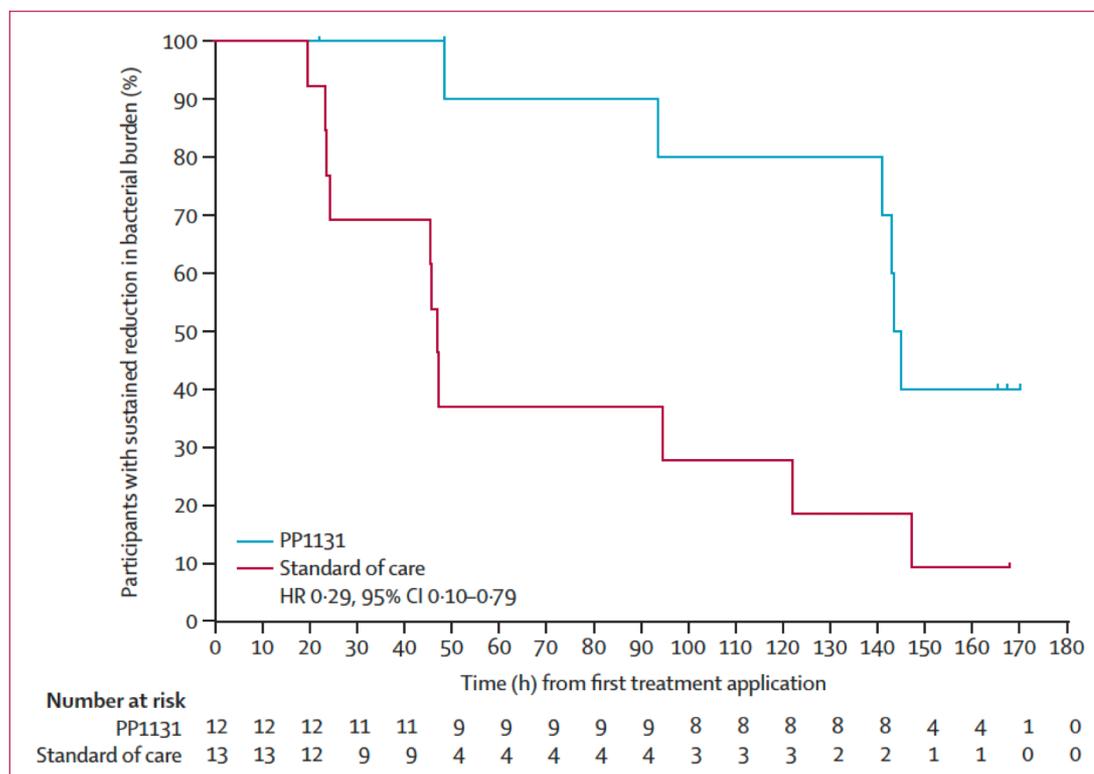


Figure 2: Time to observe reduction in bacterial burden in the most infected wound
 Kaplan-Meier analysis of median time to sustained semi-quantitative reduction of two or more quadrants of highest daily bacterial burden compared with day 0. HR=hazard ratio. PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.



PHOSA



**Mise au point de
bactériophages
actifs sur les
staphylocoques**



S. aureus

Patient présentant une **infection ostéoarticulaire complexe** gravissime de mauvais pronostic



Discussion pluridisciplinaire



Intégration de la phagothérapie dans une **stratégie globale de sauvetage**



PHERECYDES
PHARMA

Patient présentant une **infection ostéoarticulaire complexe** gravissime de mauvais pronostic



Discussion pluridisciplinaire



Intégration de la phagothérapie dans une **stratégie globale de sauvetage**



PHERECYDES
PHARMA



**COMITE SCIENTIFIQUE
SPECIALISE TEMPORAIRE**

Phase de validation

Patient présentant une **infection ostéoarticulaire complexe** gravissime de mauvais pronostic



Discussion pluridisciplinaire



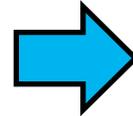
Intégration de la phagothérapie dans une **stratégie globale de sauvetage**



PHERECYDES
PHARMA



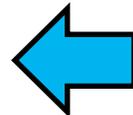
Envoi de la souche bactérienne à Pherecydes (Pr. F. Laurent)



Constitution du **phagogramme** (Pherecydes)



Envoi du cocktail aux HCL (Pherecydes)



Sélection du cocktail de bactériophage (Pherecydes)



COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Phase de validation

Phase de sélection

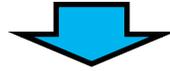
Patient présentant une **infection ostéoarticulaire complexe** gravissime de mauvais pronostic



Discussion pluridisciplinaire



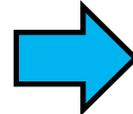
Intégration de la phagothérapie dans une **stratégie globale de sauvetage**



PHERECYDES
PHARMA



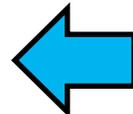
Envoi de la souche bactérienne à Pherecydes (Pr. F. Laurent)



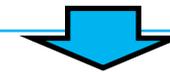
Constitution du **phagogramme** (Pherecydes)



Envoi du cocktail aux HCL (Pherecydes)

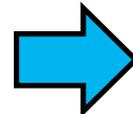


Sélection du cocktail de bactériophage (Pherecydes)



Administration

Préparation magistrale (Dr. G. Leboucher)



Administration peropératoire (Pr. Lustig, Dr. F. Boucher)

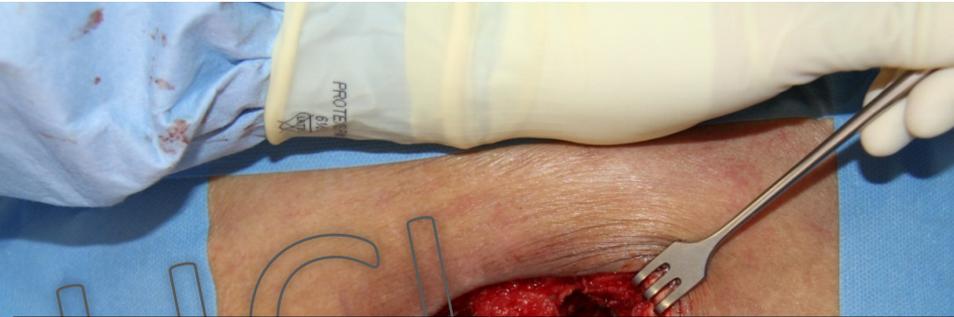


COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

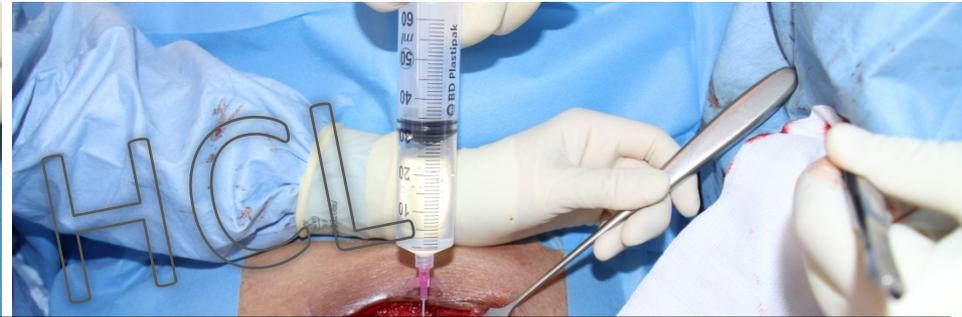
Phase de validation

Phase de sélection

Débridement chirurgical



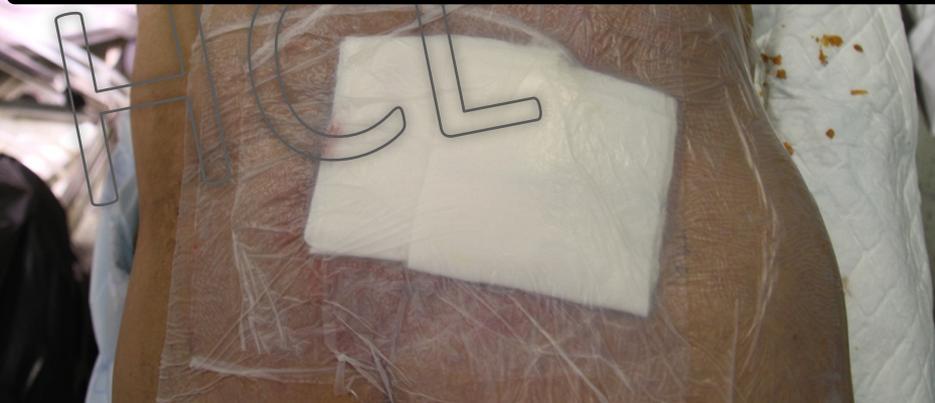
Administration des bacteriophages 10ml directement au contact de l'os



Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages

Tristan Ferry ✉, Fabien Boucher, Cindy Fevre, Thomas Perpoint, Joseph Chateau, Charlotte Petitjean, Jérôme Josse, Christian Chidiac, Guillaume L'hostis, Gilles Leboucher, ... [Show more](#)

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 73, Issue 10, 1 October 2018, Pages 2901–2903,



Pansement étanche (patient à plat ventre)

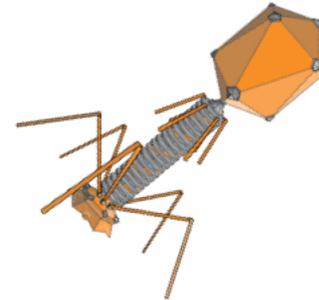


Cicatrisation et guérison

Phagogramme a posteriori

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT



Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection?

Ferry T. 2018 In press

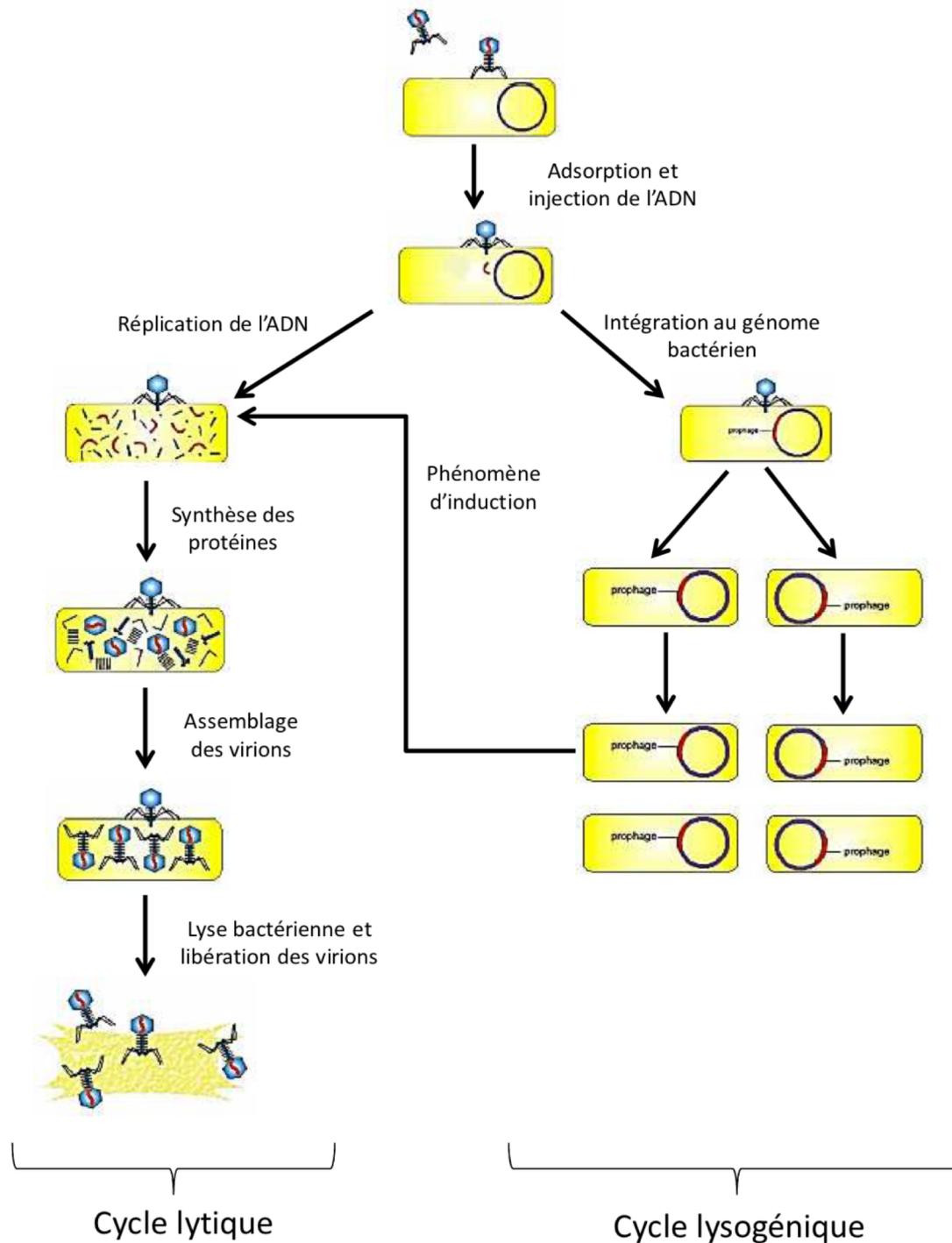
OD 600 nm

Figure: Determination of the optical density (OD) of the *S. aureus* patient strain in the presence of phages 1493, 1815 and 1957 at the highest MOI is indicated in green, red and blue, respectively.

against the patient's strain without

quantify cell density in without the patient's strain in without

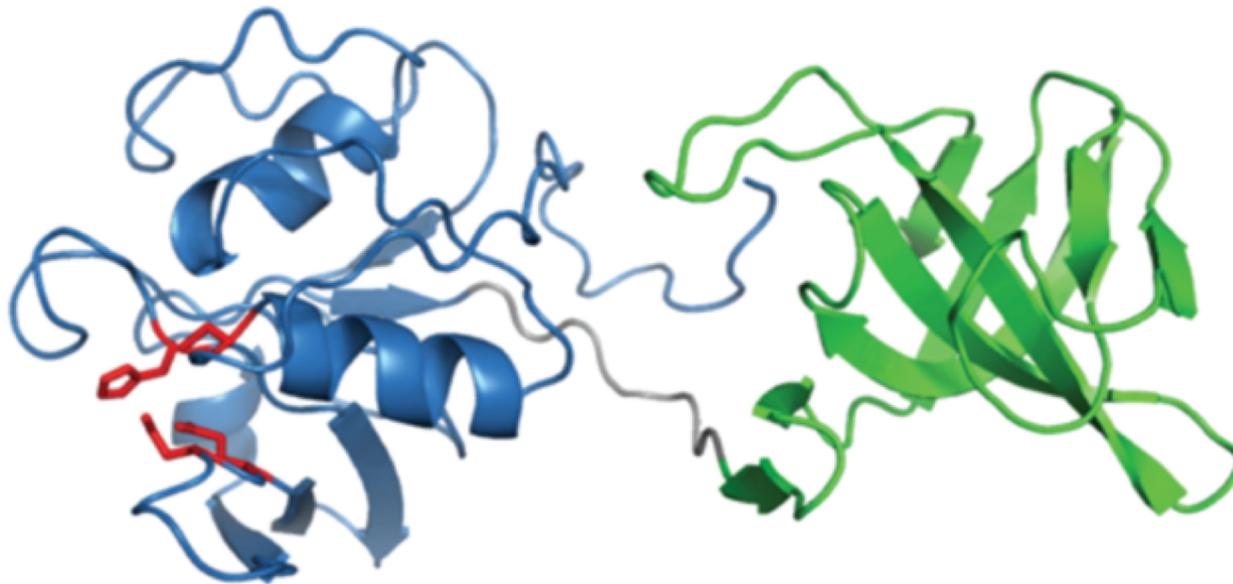
Production d'une lysine



Combination Therapy With Lysin CF-301 and Antibiotic Is Superior to Antibiotic Alone for Treating Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Induced Murine Bacteremia

Raymond Schuch,¹ Han M. Lee,¹ Brent C. Schneider,¹ Karen L. Sauve,¹ Christina Law,¹ Babar K. Khan,¹ Jimmy A. Rotolo,¹ Yuki Horiuchi,¹ Daniel E. Couto,¹ Assaf Raz,² Vincent A. Fischetti,² David B. Huang,¹ Robert C. Nowinski,¹ and Michael Wittekind¹

¹ContraFect Corporation, Yonkers, NY, and ²Department of Bacterial Pathogenesis and Immunology, The Rockefeller University, New York, New York



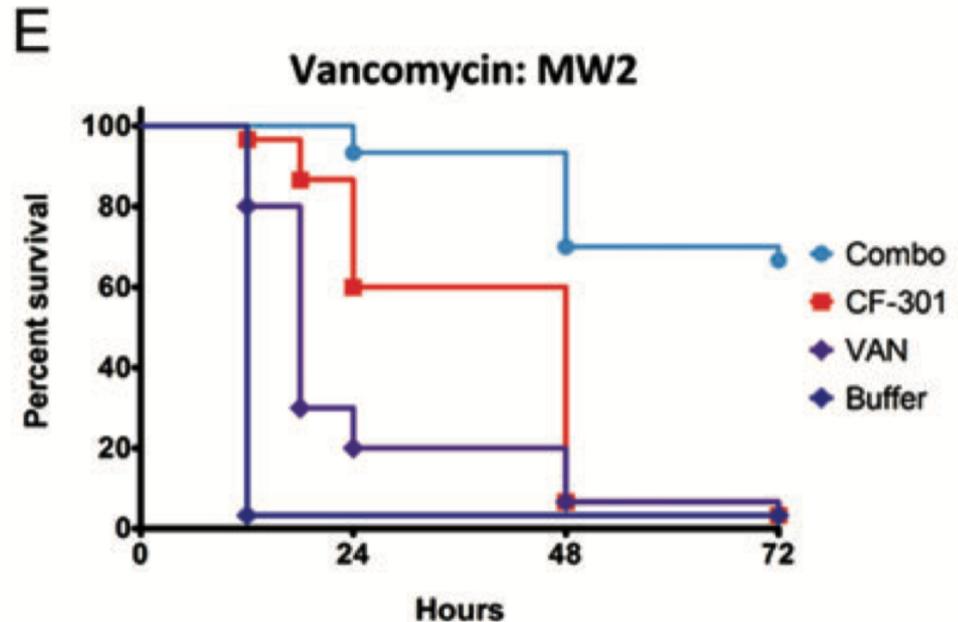
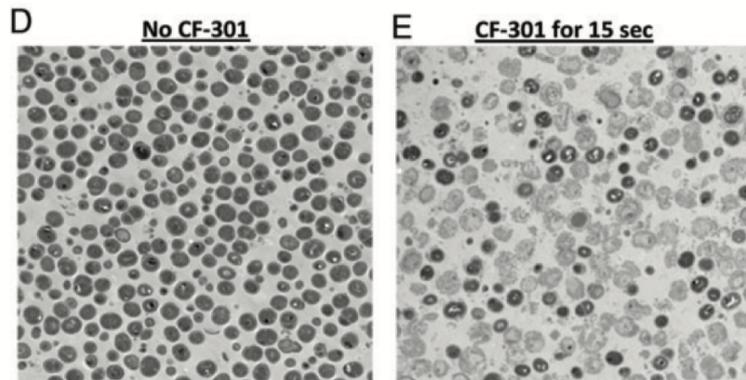
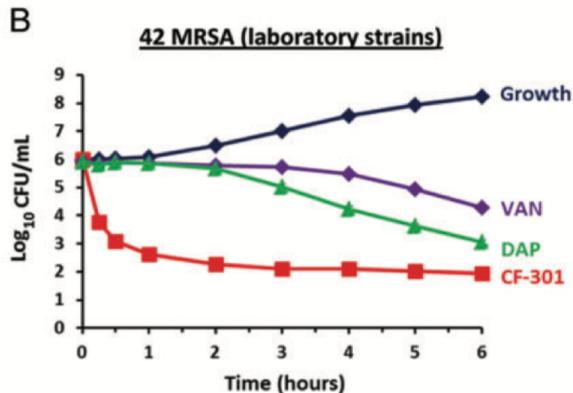
CF-301

Combination Therapy With Lysin CF-301 and Antibiotic Is Superior to Antibiotic Alone for Treating Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Induced Murine Bacteremia



Raymond Schuch,¹ Han M. Lee,¹ Brent C. Schneider,¹ Karen L. Sauve,¹ Christina Law,¹ Babar K. Khan,¹ Jimmy A. Rotolo,¹ Yuki Horiuchi,¹ Daniel E. Couto,¹ Assaf Raz,² Vincent A. Fischetti,² David B. Huang,¹ Robert C. Nowinski,¹ and Michael Wittekind¹

¹ContraFect Corporation, Yonkers, NY, and ²Department of Bacterial Pathogenesis and Immunology, The Rockefeller University, New York, New York



Conclusion



- **Bactériophages 2.0 (GMP)**
- Mais ciblant uniquement 2 bactéries
- Patients **complexes** de **Centre de Référence**
- **Interaction Hôpital public et structure privée** pour promouvoir l'innovation
- 3 phases : **discussion/validation; sélection; Administration**
- Traitement de **sauvetage**
- S'intégrant dans une prise en charge **globale**
- **Limites** de la législation (future ATU ?)
- **Perspectives** d'essais thérapeutiques pour intégrer la phagothérapie dans l'arsenal thérapeutique des IOAc (PHRC)

