

Utilisation clinique de bactériophages

Pr. Tristan Ferry

Infectious and Tropical Diseases Unit
Croix-Rousse Hospital , Hospices Civils de Lyon
Claude Bernard Lyon1 University, Lyon

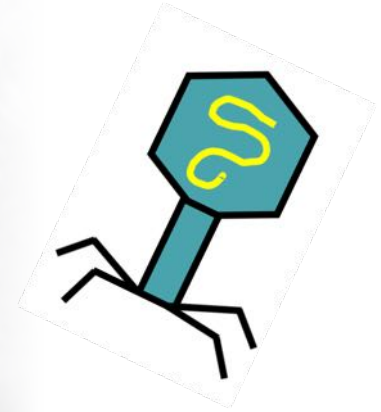
Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS
UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

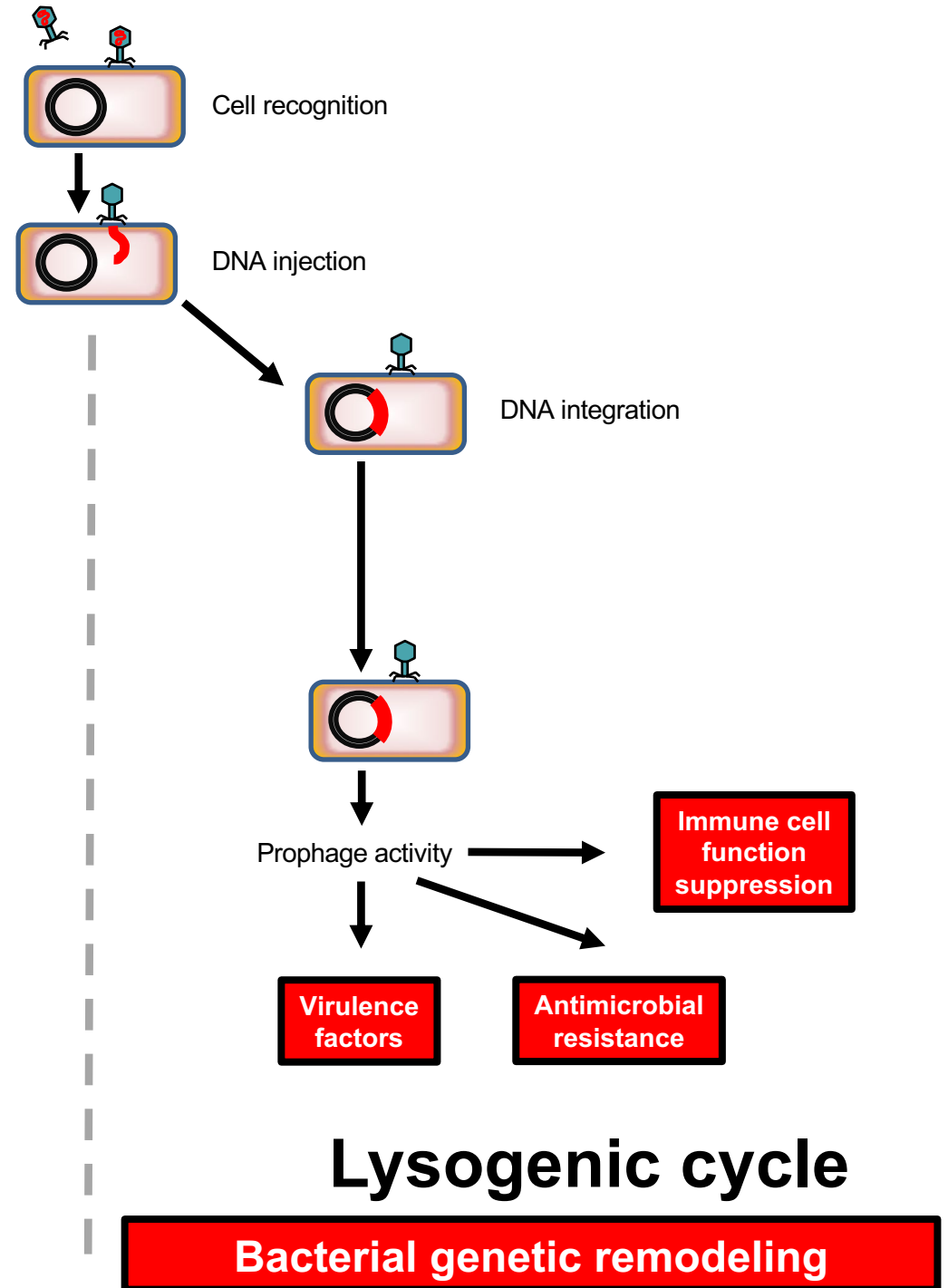
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)

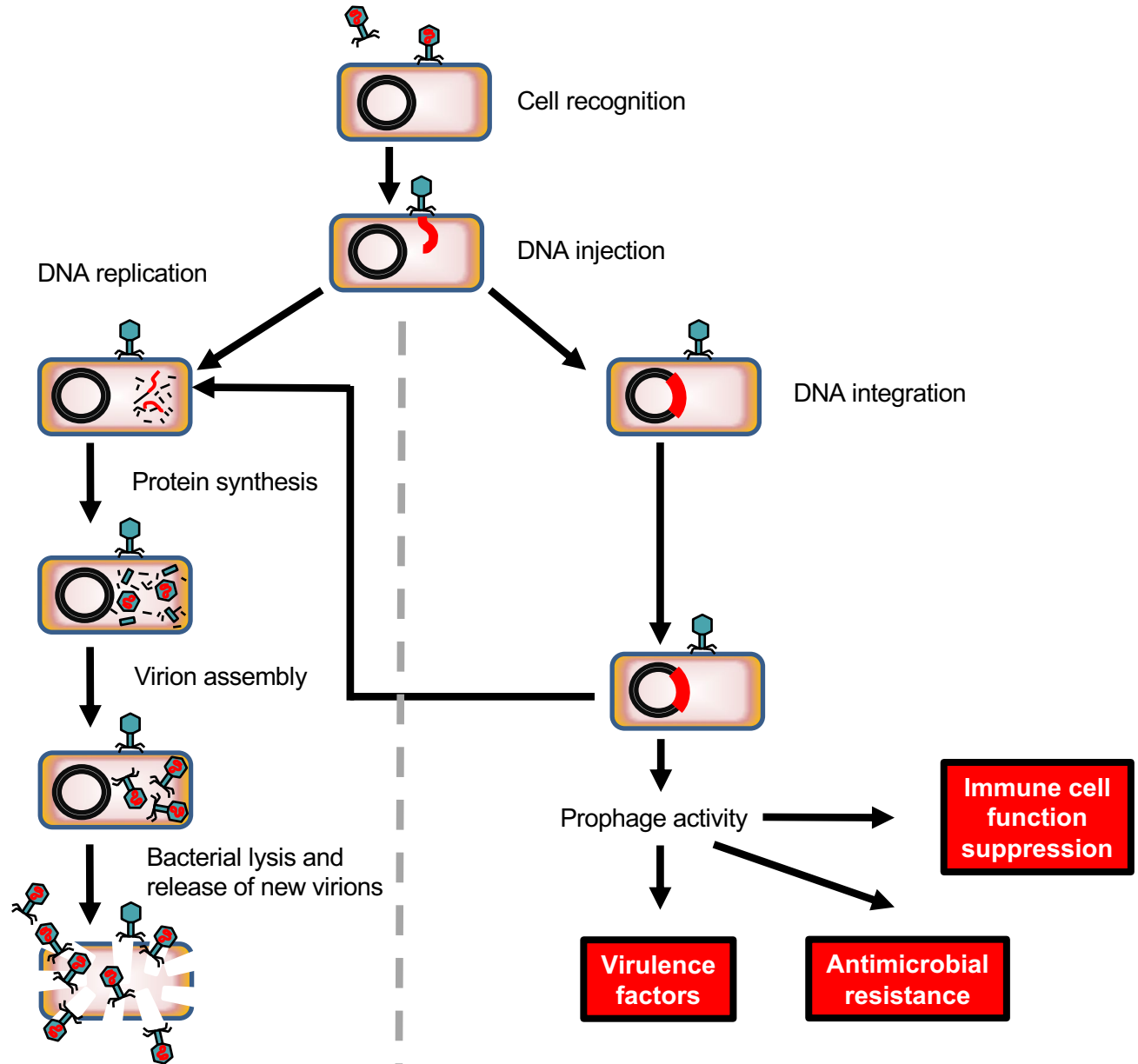


Qu'est-ce qu'un « bactériophage » ?

- Suffix –phage, *phagos* φαγεῖν (*phagein*), "manger", "dévorer"
- Viruses qui n'infectent **QUE** les bactéries
- Classification (*myoviridae*, *podoviridae*, etc...)
- Un phage est spécifique d'UN TYPE de bacterie
- **Largement abondant dans la biosphère : 10^{31} bactériophages sur terre**
- Particulièrement dans les environnements marins, aqueux, eaux usées, tube digestif





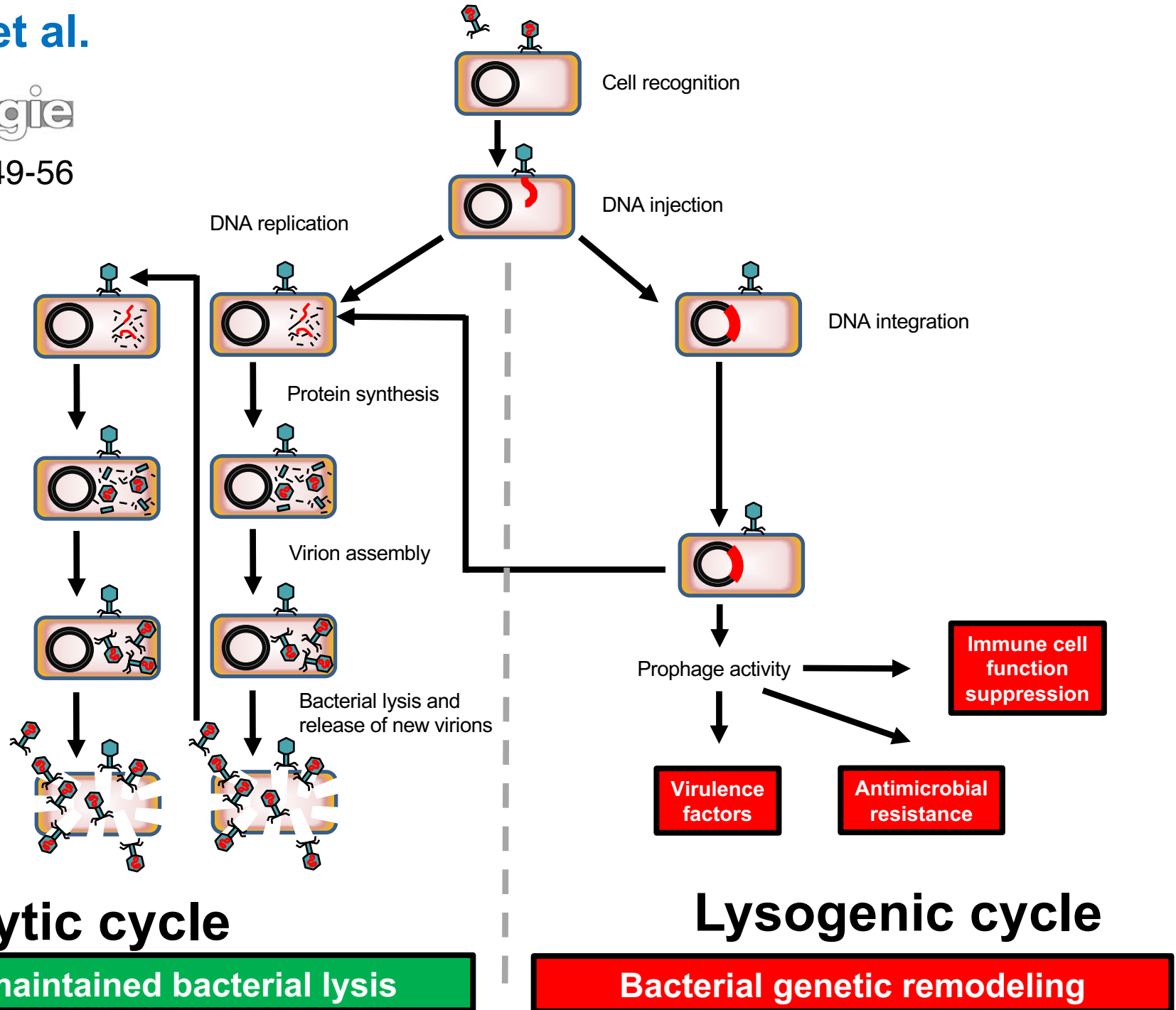


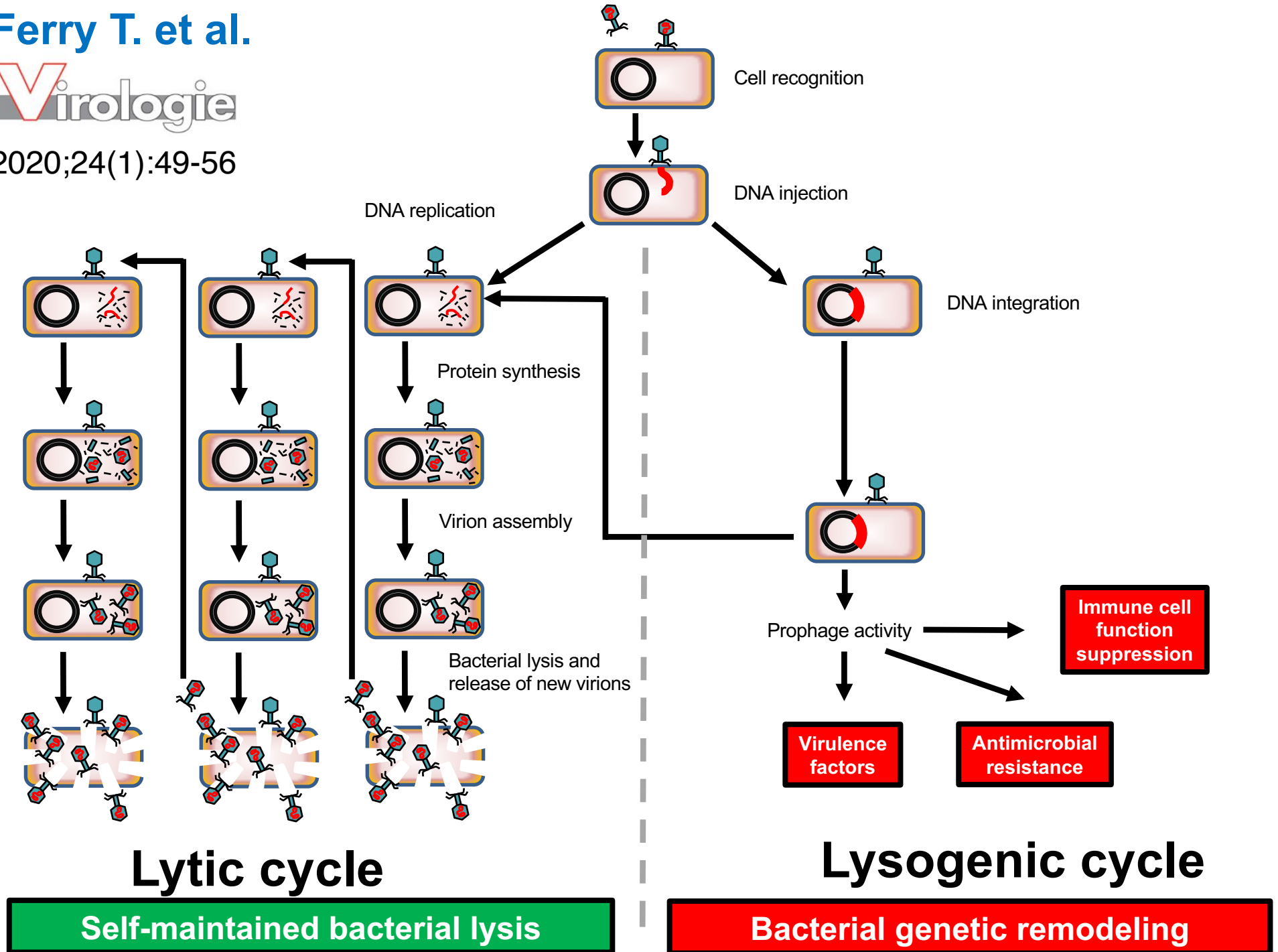
Lytic cycle

Self-maintained bacterial lysis

Lysogenic cycle

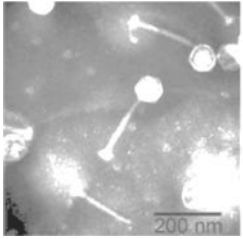
Bacterial genetic remodeling





Activité anti-bactérienne d'un phage lytique

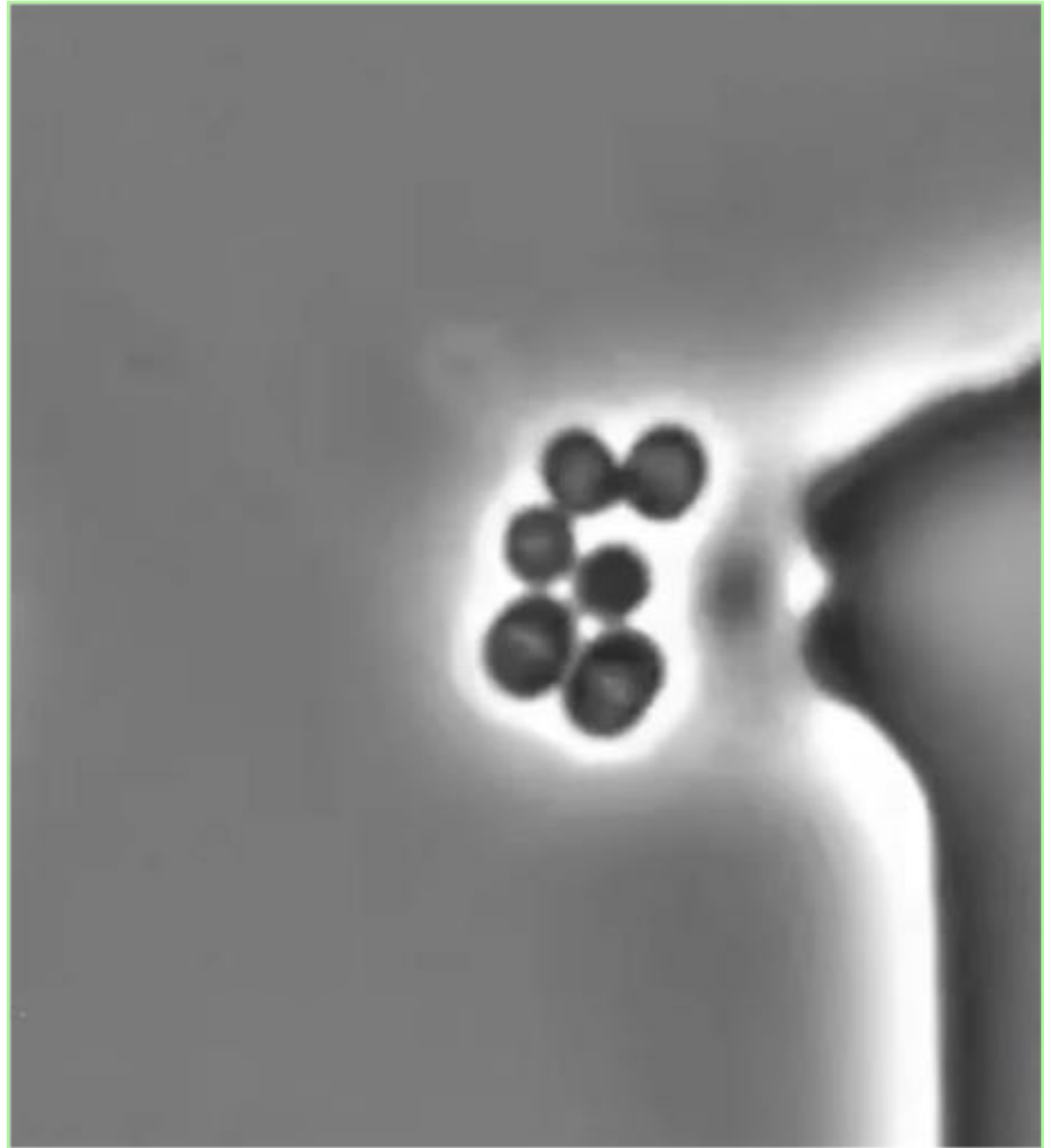
S. aureus being lysed
by the Sa2 phage



L'ADN bactérien
libéré apparaît en
vert 

Courtesy Pascal Maguin
Luciano Marraffini Lab

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY





Thérapie phagique

- **Felix d'Herelle (début XX^{ème} siècle)**
- Institut Pasteur, Paris



Thérapie phagique

- **Felix d'Herelle (début XX^{ème} siècle)**
- Institut Pasteur, Paris
- Traitement des infections digestives par des phages isolés et “filtrés” dans des selles de patients qui guérissaient





Thérapie phagique

- **Création :**
 - Laboratoire du bactériophage (Paris)
 - Centre Eliava (Géorgie)



Thérapie phagique

- **Création :**
 - Laboratoire du bactériophage (Paris)
 - Centre Eliava (Géorgie)
 - Cocktails pour les infections digestives
 - Cocktails pour infections cutanées



LE LABORATOIRE DU BACTÉRIOPHAGE
Laboratoire de recherches dont les bénéfices sont destinés à des fins scientifiques
sous le contrôle du
PROF. d'HERELLE

Bacté-coli-phage <i>Colibacilluries . Pyélonéphrites . Cystites</i>	Bacté-rhino-phage <i>Grippe . Coryza . Rhino-pharyngites</i>
Bacté-intesti-phage <i>Entérites . Colites . Diarrhées infantiles</i>	
Bacté-pyo-phage <i>Ranaris . Phlegmons . Plaies infectées</i>	Bacté-staphy-phage <i>Furonculose . Anthrax</i>

AGENTS GÉNÉRAUX
LABORATOIRES ROBERT & CARRIÈRE - 37, rue de Bourgogne - Paris

BACTÉ-STAPHY-PHAGE

BACTÉ-PYO-PHAGE

LE LABORATOIRE DU BACTÉRIOPHAGE
FONDÉ PAR LE PROFESSEUR D'HERELLE
15, RUE OLIVIER DE SERRES - PARIS XVII
Téléphon. VALLIGNY 53-42

თრეველფაგი™

ფაგიუმი - სკან

FREE WORLDWIDE SHIPPING FOR ALL ORDERS ABOVE 100 EURO

English

MYBACTERIOPHAGE

Search

Account

Cart - €0.00

HOME

SHOP

ABOUT

NEWS

CONTACT

Home » TRAVELPHAGE™

TRAVELPHAGE™

★★★★★ 2 reviews

€99,00 🚚 FREE Shipping to Germany

Quantity

- 1 +

Hurry up! Only 64 Items left in stock.

ADD TO CART

BUY IT NOW

Titer of eac

Bacterioph

Bacterioph

Bacterioph

Bacterioph

Bacterioph

Bacteriophagum pseudomonas;

Bacteriophagum Enterococcus

Is not less than - 10^5 .





Dr. Emile Pesce à Lyon



Thèse de médecine « Contribution à l'étude du traitement des furoncles et des anthrax par le bactériophage », 1931





Dr. Emile Pesce à Lyon



« Dans l'idéal les bactériophages devraient être spécifiques de chaque malade mais cela nécessite l'existence d'un laboratoire spécialisé et d'un microbiologiste sachant utiliser les bactériophages, ce qui n'est pas une pratique courante à cette période. »

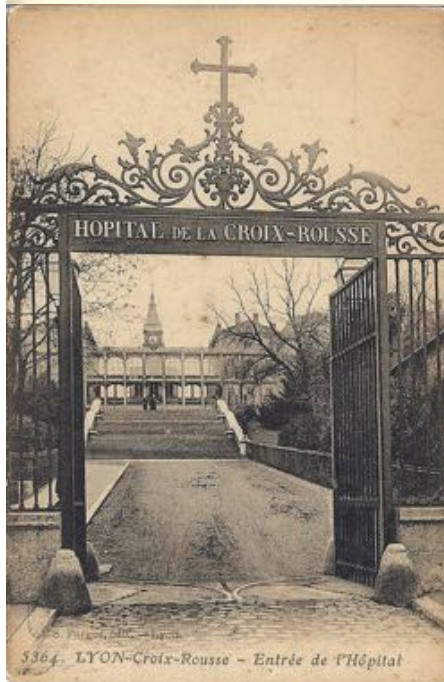
« En l'absence de structure et de personnel dédié à la création de bactériophages personnalisés, les hôpitaux doivent disposer d'un stock de bactériophages dédiés à chacun des usages de la phagothérapie. »

Le Journal de Médecine de Lyon

Après d'Herelle, l'histoire a continué à Lyon

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

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



Résistances aux antibiotiques

**Banque de phages
Entrainement des phages**

**Méningites
Infection de la peau
Infections ostéoarticulaires**

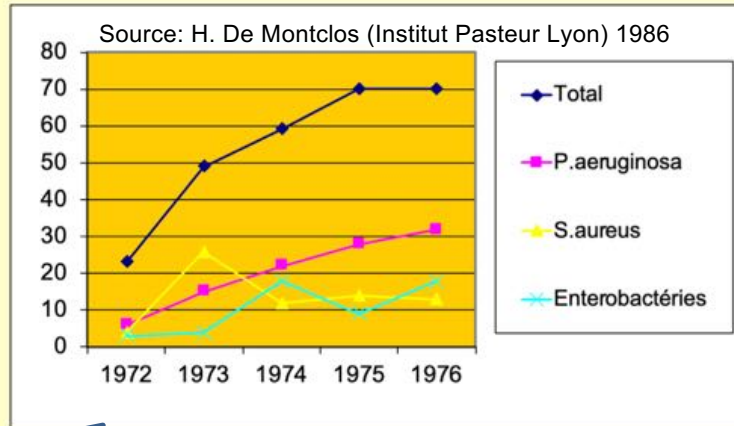
**Clinique des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse
Hospices Civils de Lyon**

1958-1960

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Institut Pasteur de Lyon

Bactériophages actifs
et entraînés



Bactériophages thérapeutiques

Plus de technicité
Personnalisation du traitement
Approche multidisciplinaire académique
70 patients/an !

Isolement de la bactérie
responsable de l'infection



1978

Pr. Bertoye

**Clinique des
maladies
infectieuses**

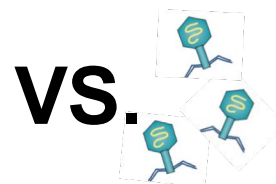
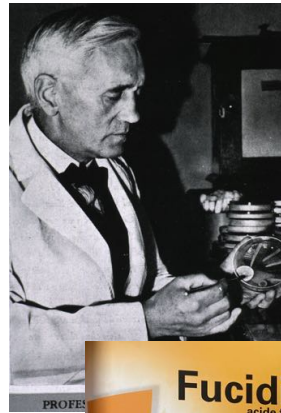
HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

La large production des antibiotiques en 1970-1980 a tué la thérapie phagique

- Production industrielle
- Large spectre
d'activité
- Activité bactéricide
- Voie orale ou
intraveineuse
- Diffusion systémique
au site de l'infection
- Nombreuses familles
différentes avec des
mécanismes d'actions
complémentaires

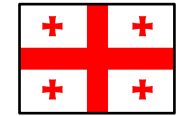
La large production des antibiotiques en 1970-1980 a tué la thérapie phagique

- Production industrielle
- Large spectre d'activité
- Activité bactéricide
- Voie orale ou intraveineuse
- Diffusion systémique au site de l'infection
- Nombreuses familles différentes avec des mécanismes d'actions complémentaires



Traitement complexe
à base de virus
Sans process industriel
Sans évaluation clinique

Eliava Institute (Georgia)

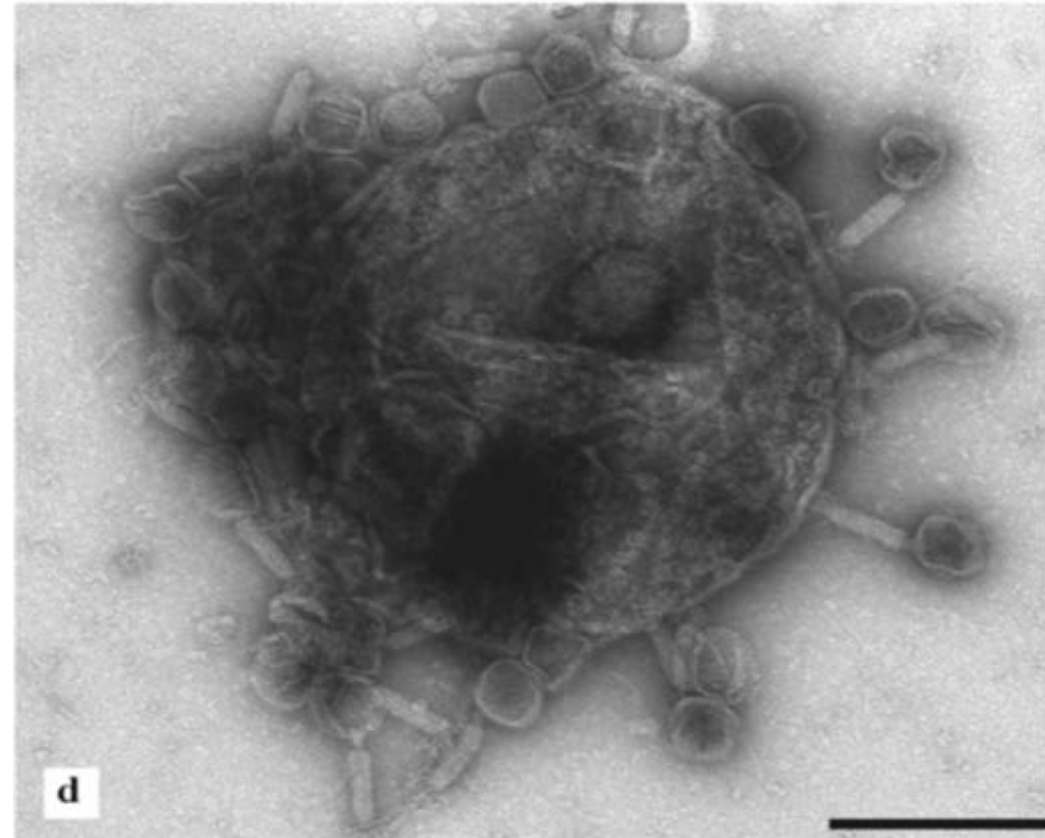


Cocktails produits en 2021 par l'institut Eliava



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

Bacteriophage ISP (*Myoviridae*)



Merabishvili et al. PloS ONE 2009



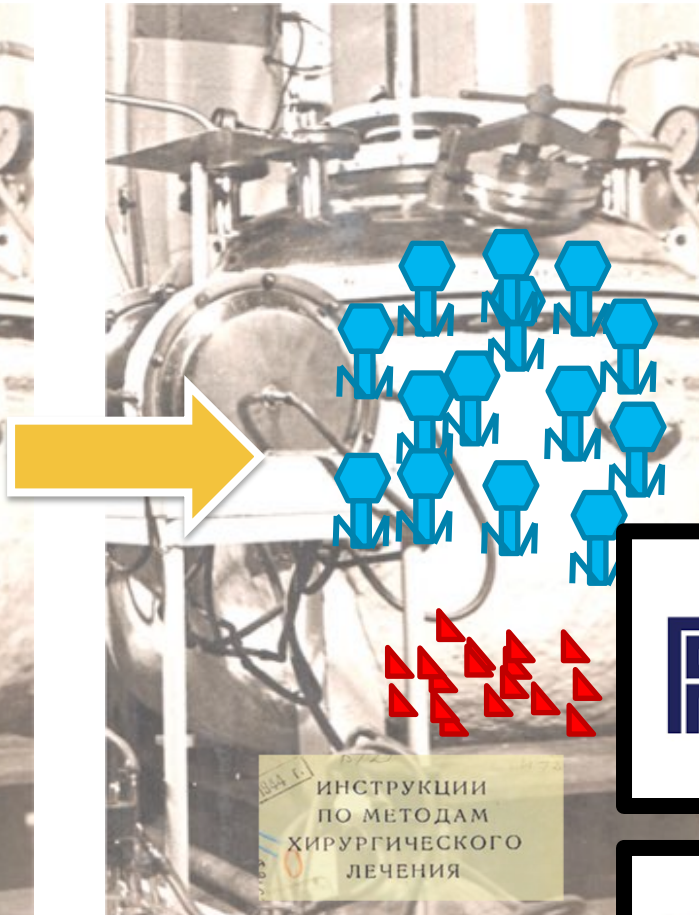
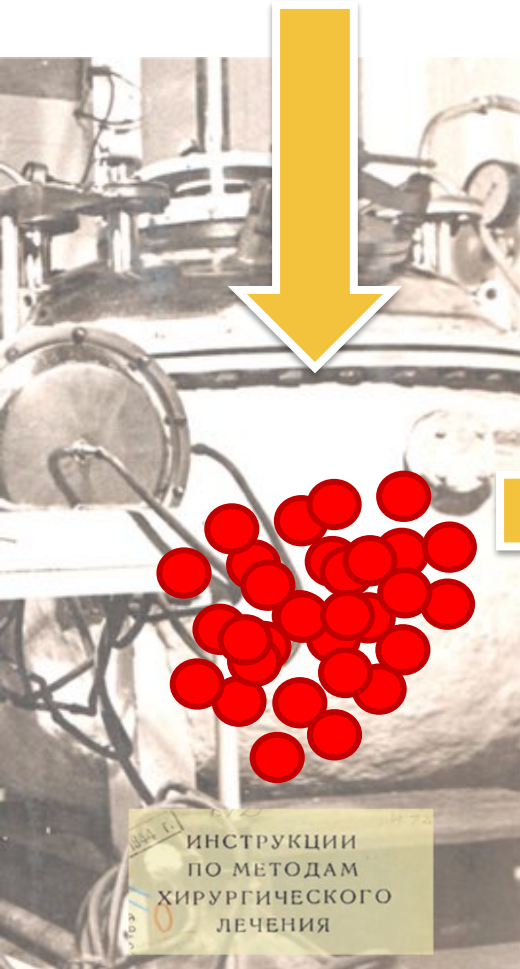
T. Ferry

~~Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)~~ ~~Good Manufacturing Practices (GMP)~~

Débris
bactériens
pyrogènes



10^6 phages/mL



ИНСТРУКЦИИ
ПО МЕТОДАМ
ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ

Mass production of bacteriophages
in Soviet Union during WWII



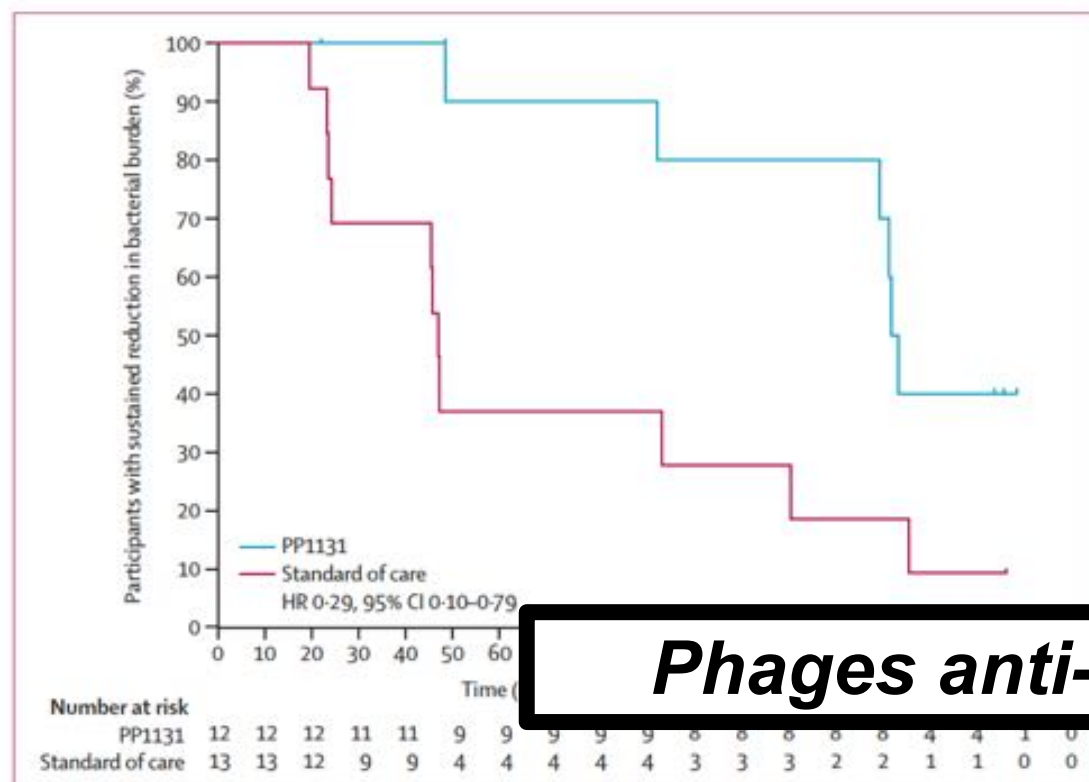
GMP



T. Ferry. *The story of Phage therapy*

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 Fewre, Isabelle Arnaud, Laurent Bretaudeau, Jérôme Gabard



Phages anti-*P. aeruginosa*

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.





Fonds unique interministériel (FUI)



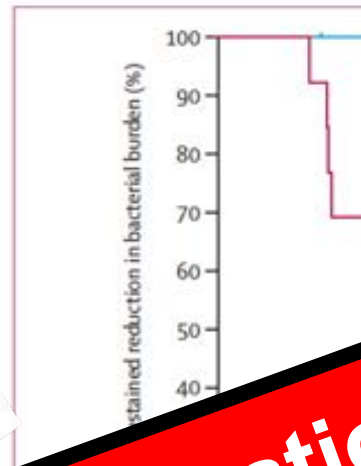
Phage discovery
Pour trouver des
bactériophages actifs
sur les staphylocoques



Phages anti-S. aureus

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 J. ...
Ronan Le Floch, Jean Vivien Schoal, C. ...



**Utilisation
compassionnelle**
Phages ciblant *S. aureus* ou *P. aeruginosa*

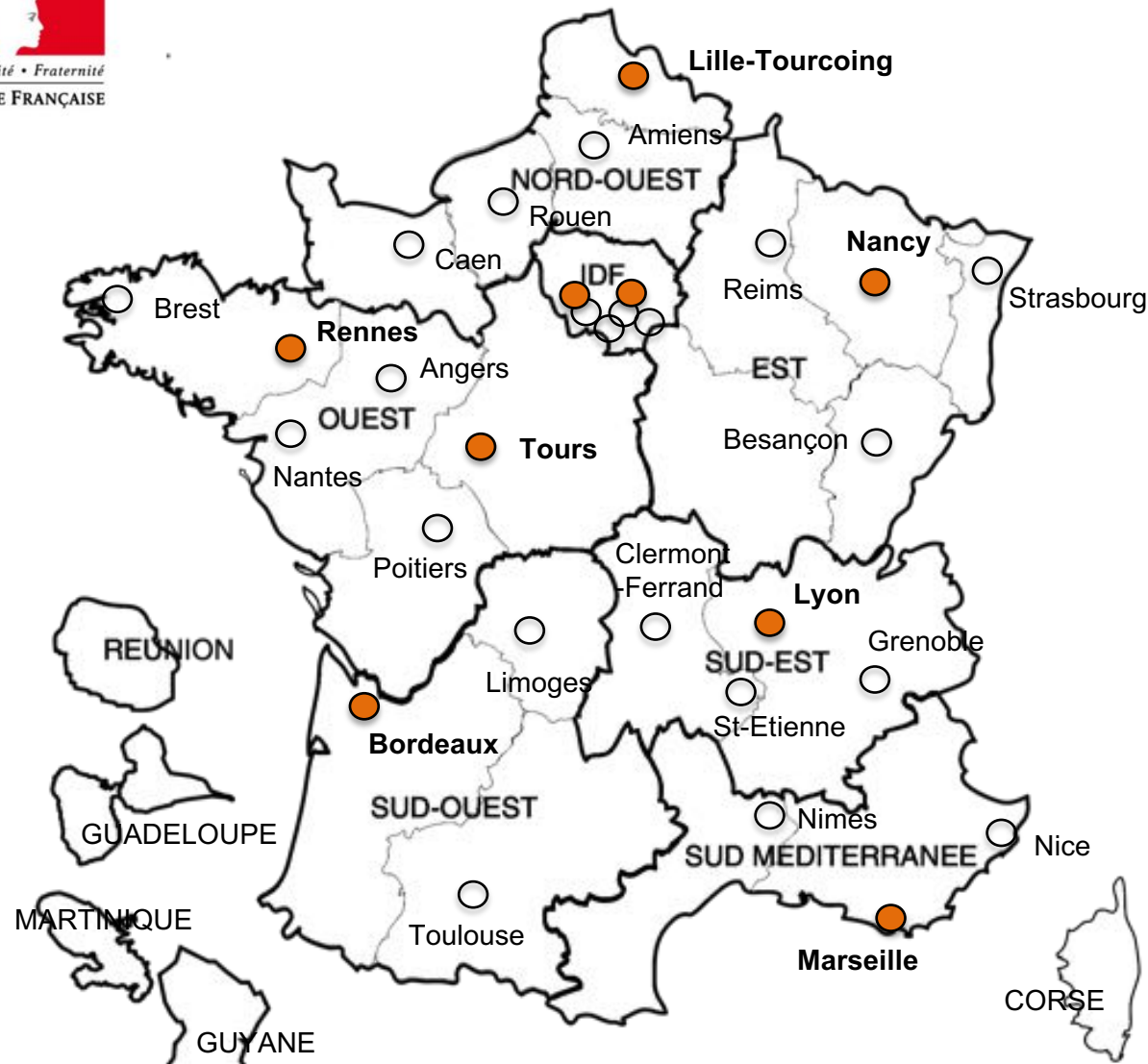
2: Time to observe reduction
Kaplan-Meier analysis of median time
highest daily bacterial burden compared with day 0. HR=hazard ratio. PP1131=cocktail of 12 natural lytic
anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.



osa

RECYDES
RMA

REFERENCE CENTERS FOR THE MANAGEMENT OF BONE AND JOINT INFECTION

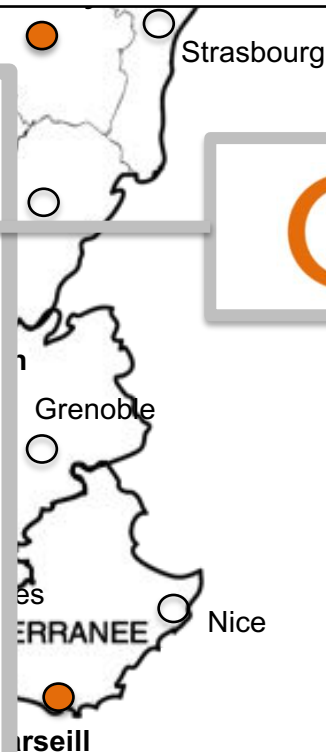
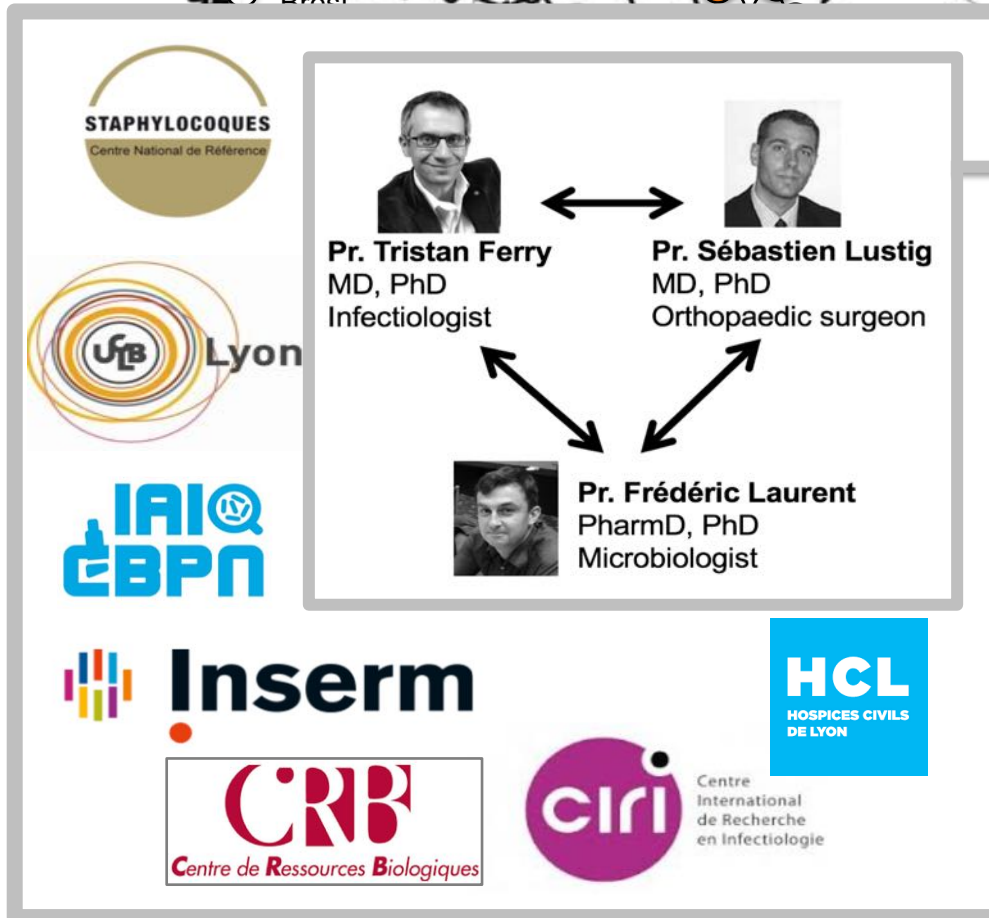


● CRIOAc coordonateur ○ Centres correspondants

“CRIOAc” Network



CRIOAc Lyon



respondants



CRIOAc Lyon



Pr. Tristan Ferry
MD, PhD
Infectiologist



Pr. Sébastien Lustig
MD, PhD
Orthopaedic surgeon



Pr. Frédéric Laurent
PharmD, PhD
Microbiologist



Medical innovations to maintain the function in patients with chronic PJI for whom explantation is not desirable: a pathophysiology-, multidisciplinary-, and experience-based approach

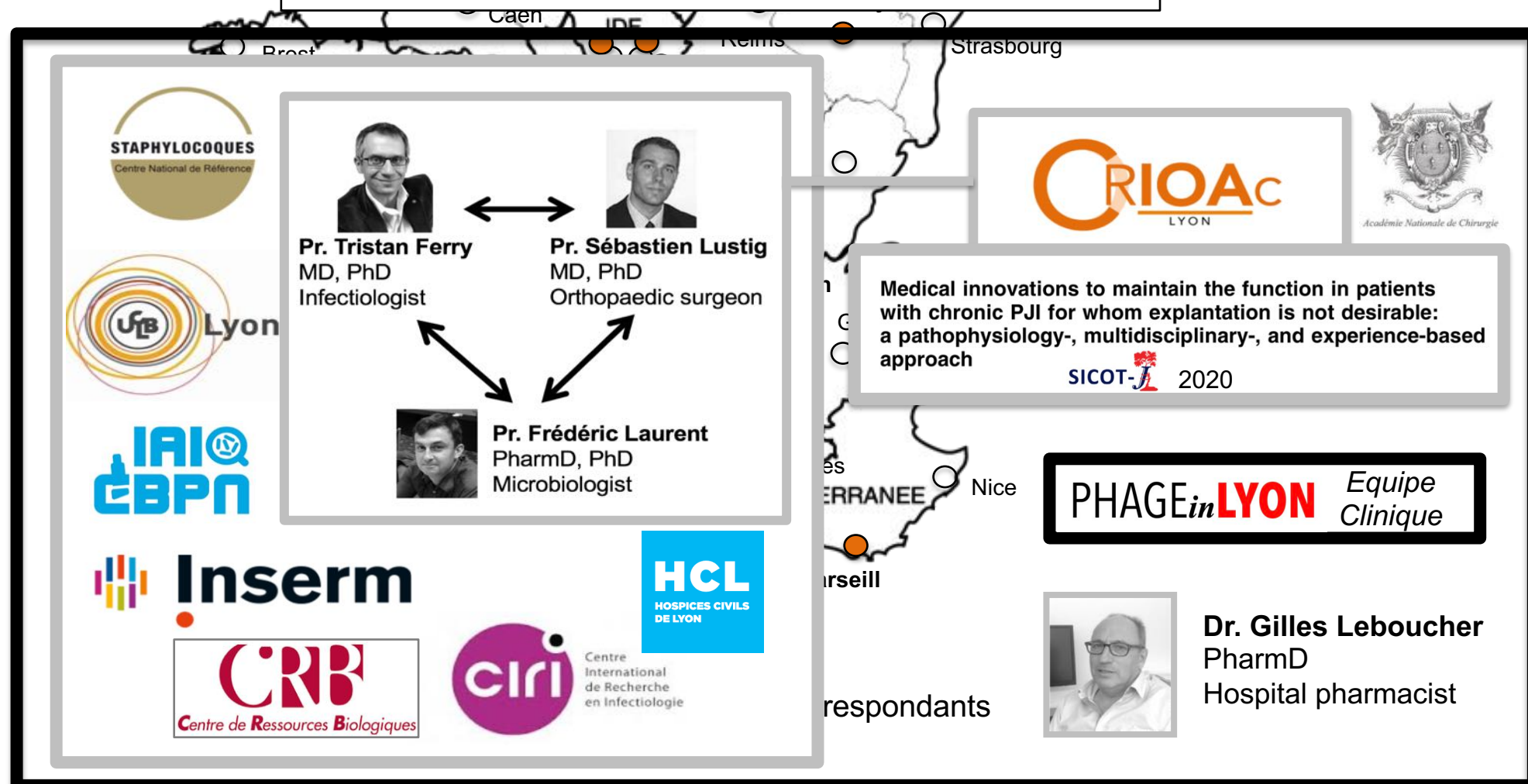
SICOT- 2020



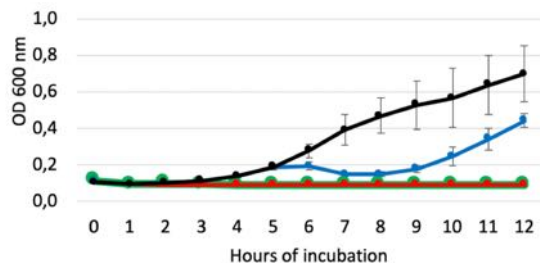
respondants



CRIOAc Lyon

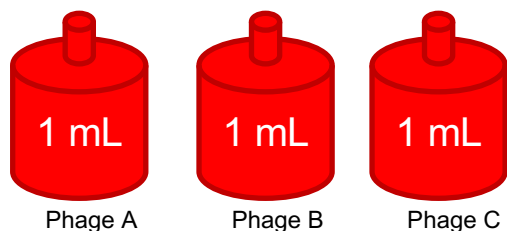


PHAGEⁱⁿLYON *Equipe Clinique*



Phagogram
Selection of active bacteriophages

Active GMP *S. aureus* Bactériophages



ID Clinic



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

CRIAC
LYON

ADJUVANT
INNOVATIVE
ANTI-
INFECTIVE
POLY-
OPTIMAL
SEPTIC
SURGERY
MULTIDISCIPLINARY MEETING

Surgery



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Lab



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Under the supervision of

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

French Health Authority

Pharmacy



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

**Extemporaneous
magistral
preparation of the
mix of
bacteriophages**



Cas clinique #1

- Patient de 80 ans
- **Infection récidivante sur prothèse de genou gauche (*S. aureus*)**
- **Mauvaise évolution**
- **Candidat à l'amputation transfémorale**





“PhagoDAIR”

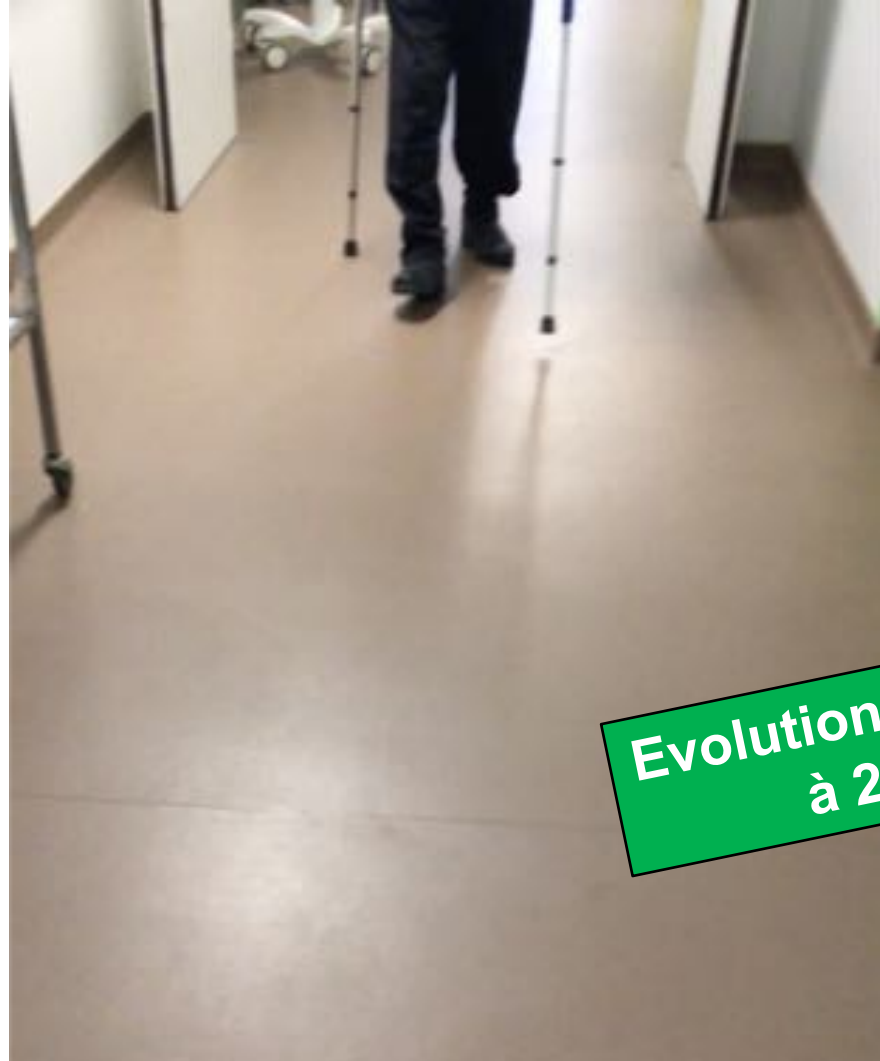
PHAGE_{in} **LYON**



**One shot peroperative phage
application after “DAIR”**

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

CRIOAc
LYON



Evolution favorable
à 2 ans



« Les bactériophages m'ont sauvé la vie, insiste-t-il. Jamais je n'aurais pensé un jour remarcher. Et dire que les médecins parlaient de me couper la jambe! » **A. G.**

Cas clinique #2

Patiente de 62 ans

Leiomyosarcome

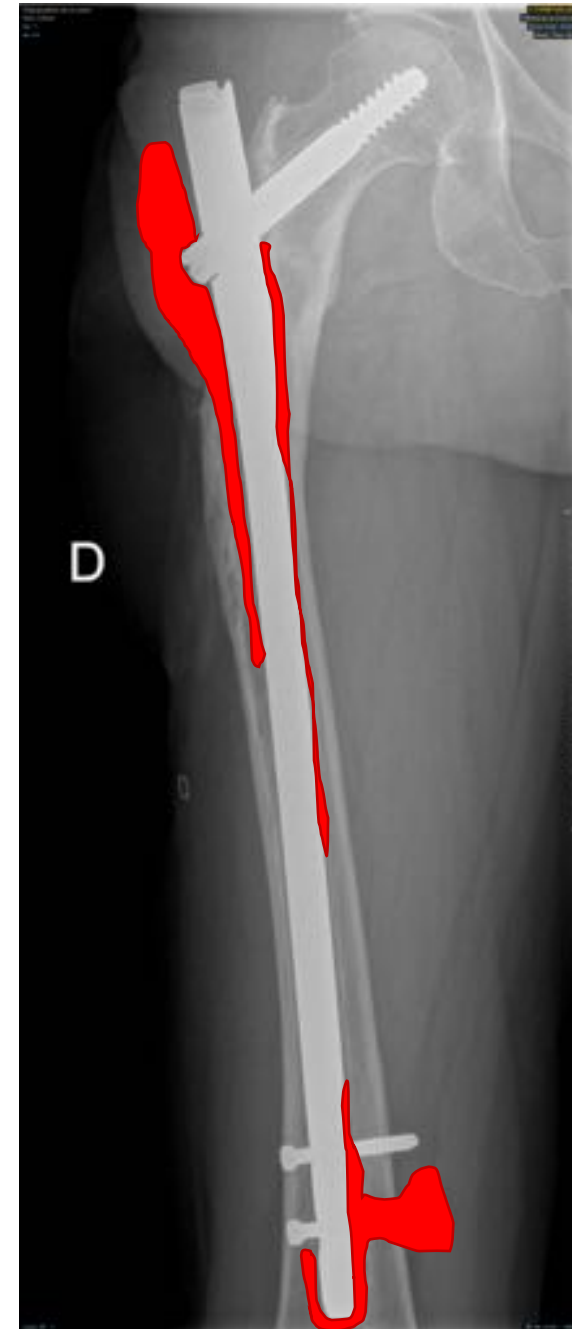
Radiothérapie

Fracture du fémur

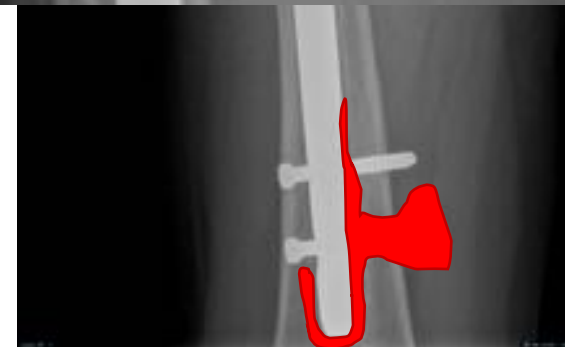
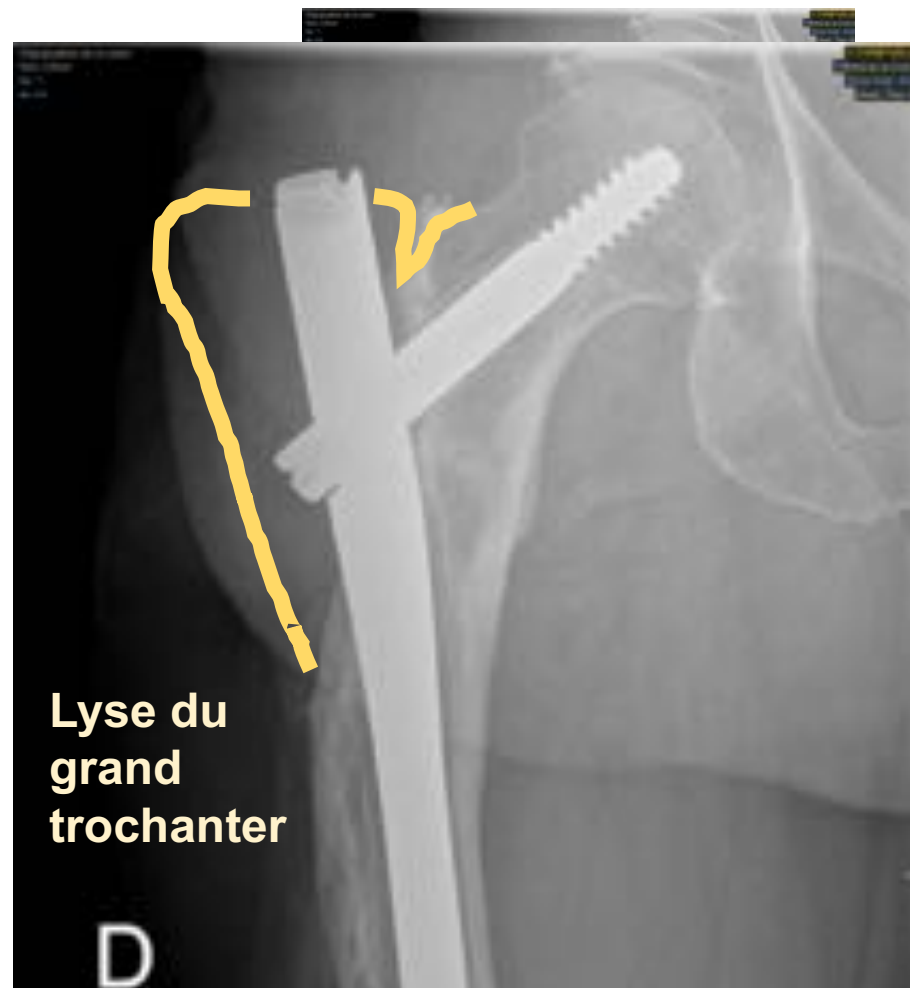
Clou centromédullaire, lambeau

Infection récidivante à *S. aureus*

Abcès proximal et distal



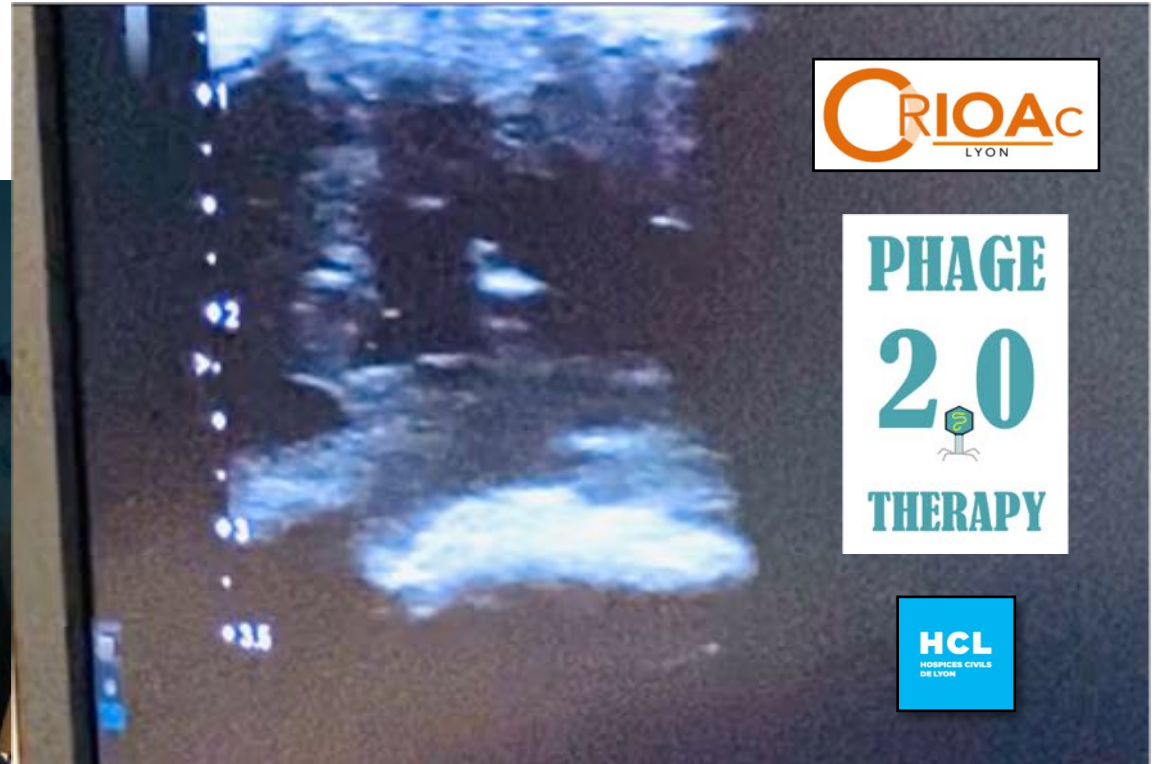
Cas clinique #2



Cas clinique #2



Cas clinique #2



Tristan Ferry Lyon University Hospitals
@FerryLyon



Cas clinique #2

Cocktail personnalisé de phages

Une injection **sous échographie**

Antibiothérapie d'attaque

Puis « **antibiothérapie suppressive** »

**Evolution favorable
à 12 mois**

**Impossible d'imaginer une guérison
mais 'figer' la multiplication bactérienne
est essentielle pour gagner du temps
et éviter les complications**



Cas clinique #3

Patient de 74 ans

Traité pour un mélanome

Douleur du rachis

Découverte d'un **abcès discal**

**Ponction retrouvant une bactérie
résistante à tous les antibiotiques**



Cas clinique #3

Patient de 74 ans

Traité pour un mélanome

Douleur du rachis

Découverte d'un abcès discal

Ponction retrouvant une bactérie
résistante à tous les antibiotiques

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Ticarcilline + Ac. Clav	R (> 64)
Pipéracilline	R (> 64)
Pipéracilline + Tazobactam	R (> 64)
Ceftazidime	R (> 32)
Céfépime	R (> 32)
Aztréonam	R (> 32)
Imipénème	R (> 8)
Meropenème	R (> 8)
Gentamicine	R (> 8)
Tobramycine	R (> 8)
Amikacine	R (> 32)
Ciprofloxacine	R (> 2)
Lévofloxacine	R (> 4)
Cotrimoxazole	R
Colistine	S (8) ⇒ R
Colistine (Etest)	S E-test : 1 ⇒ R
Ceftolozane-tazobactam (Etest)	R E-test : > 256
Ceftazidime-Avibactam (Etest)	R E-test : 64



PHERECYDES
PHARMA

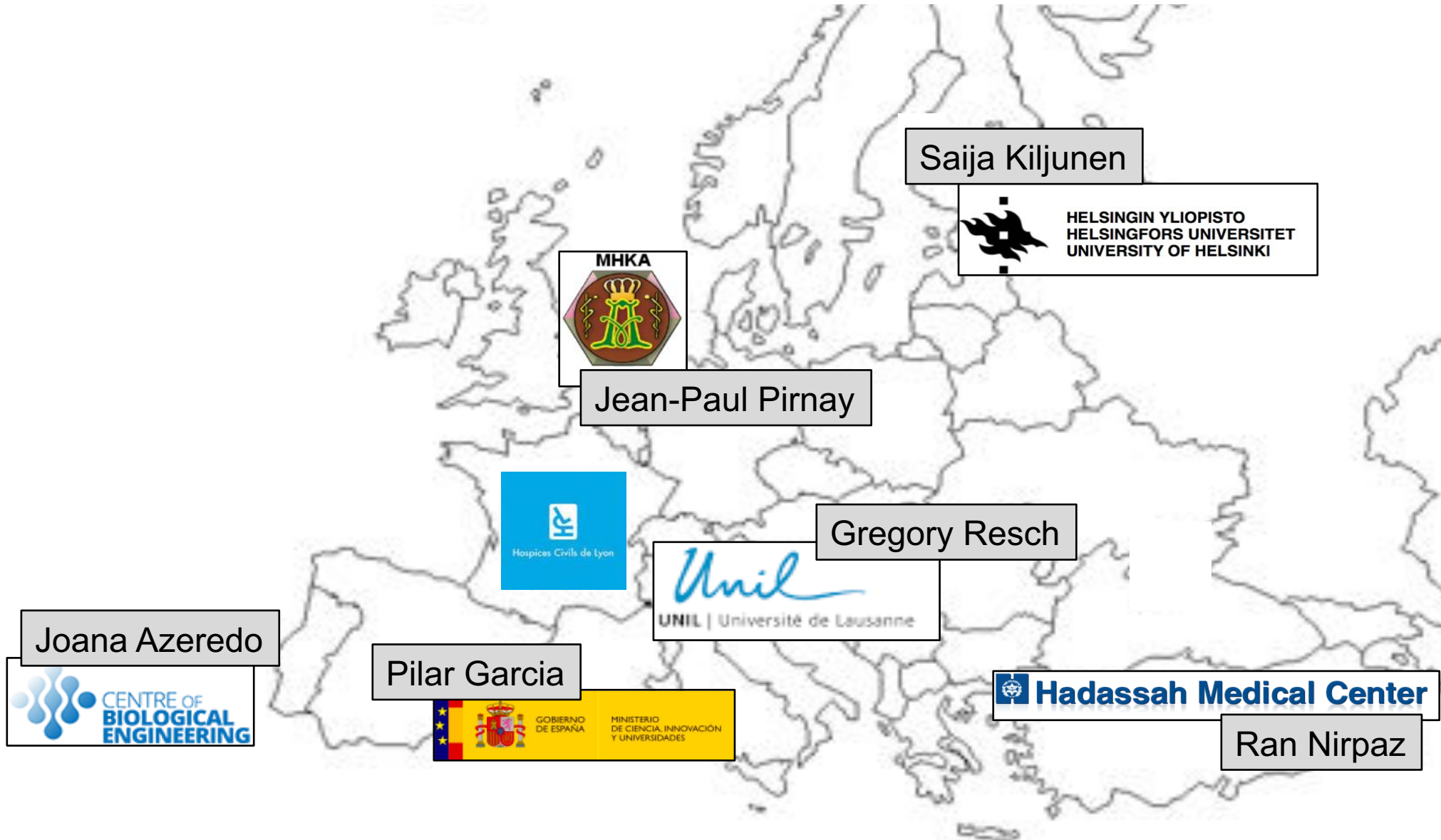


AMPLI
BIOSCIENCES CORPORATION

La bactérie était aussi

spontanément phagorésistante !!!

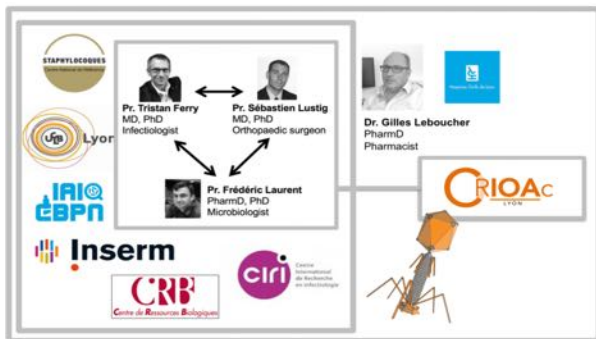
Collaborations académiques potentielles



Collaborations académiques potentielles

Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority

Lyon Phage team



Collaborations académiques potentielles

Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority

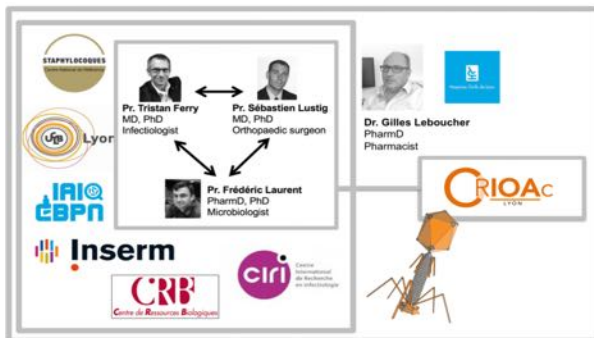


Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch

Lyon Phage team

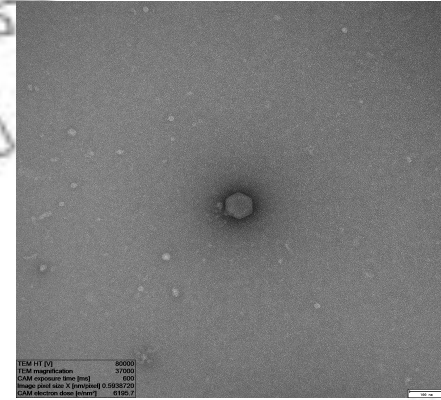


Collaborations académiques potentielles

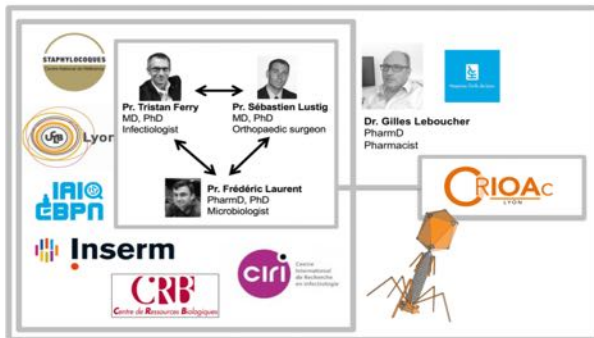
Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



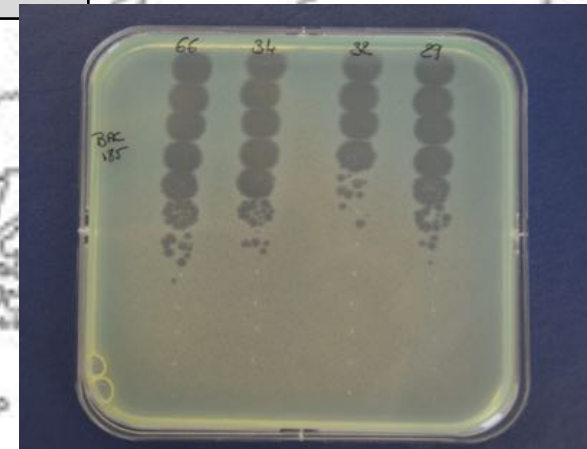
Jean-Paul Pirnay



Lyon Phage team



Gregory Resch

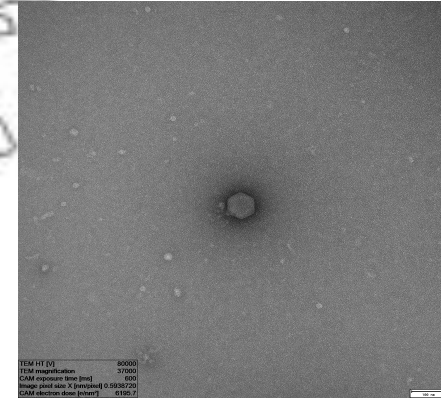


Collaborations académiques potentielles

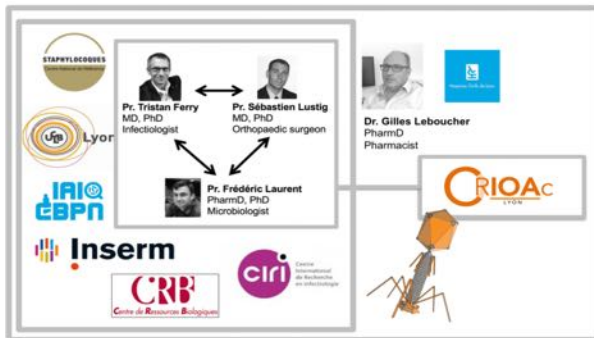
Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



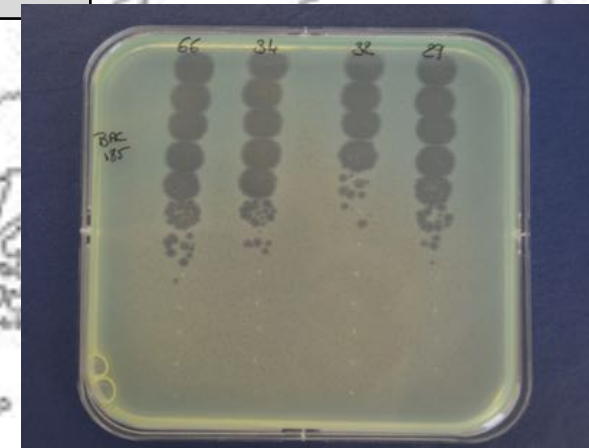
Jean-Paul Pirnay



Lyon Phage team



Gregory Resch



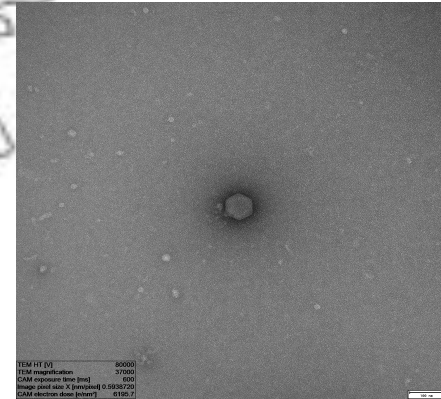
Collaborations académiques potentielles



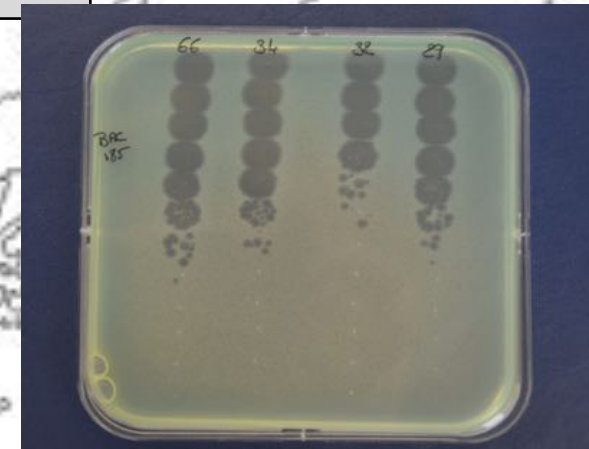
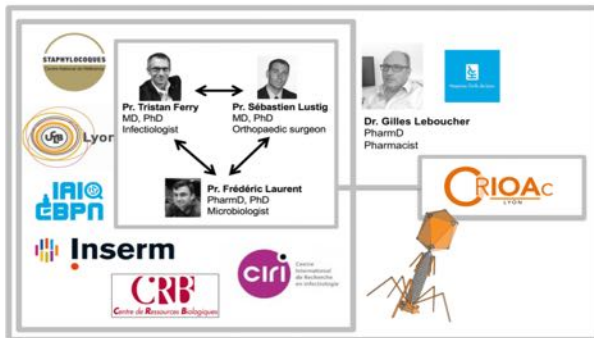
Lyon Phage team



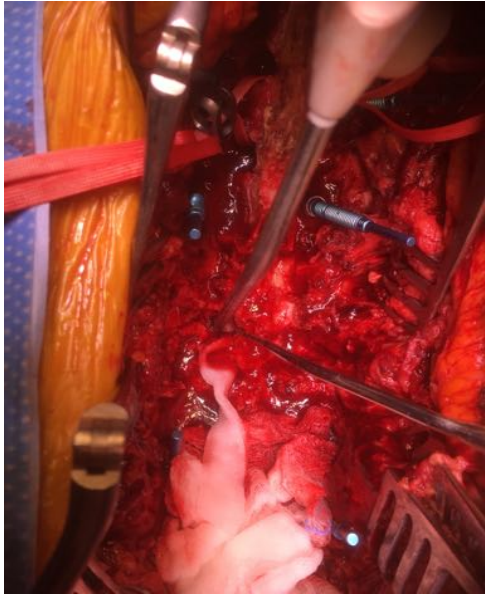
Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch



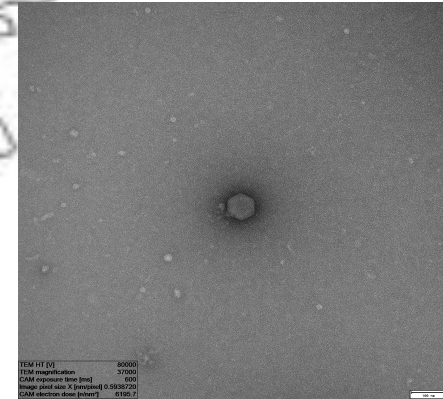
Collaborations académiques potentielles



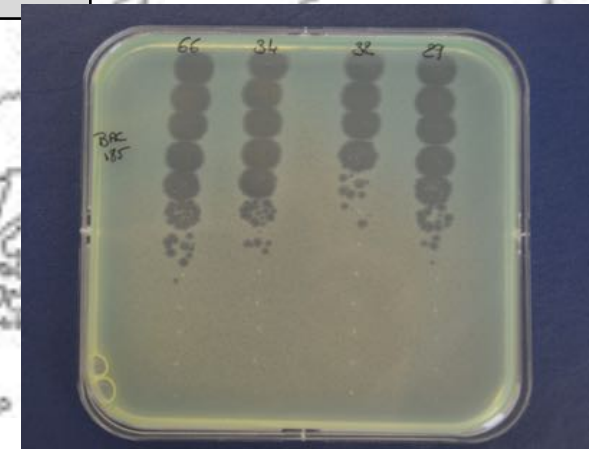
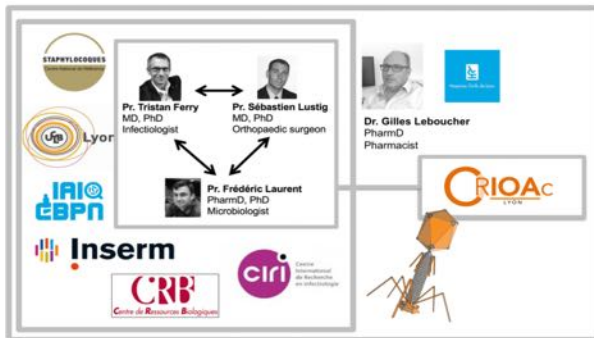
Lyon Phage team



Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch



Personalized production and administration of bacteriophages: lessons learned from a unique European academic collaboration to treat a patient with pandrug-resistant spinal *P. aeruginosa* infection



Evolution favorable
à 18 mois



Conclusions: Personalized phage therapy is a potential adjunct treatment for patients with complex BJI due to pandrug-resistant bacteria. **In addition to industrial phages under development, academic collaborative research is crucial to develop personalized phage therapy.**

Administration intraveineuse de bactériophages

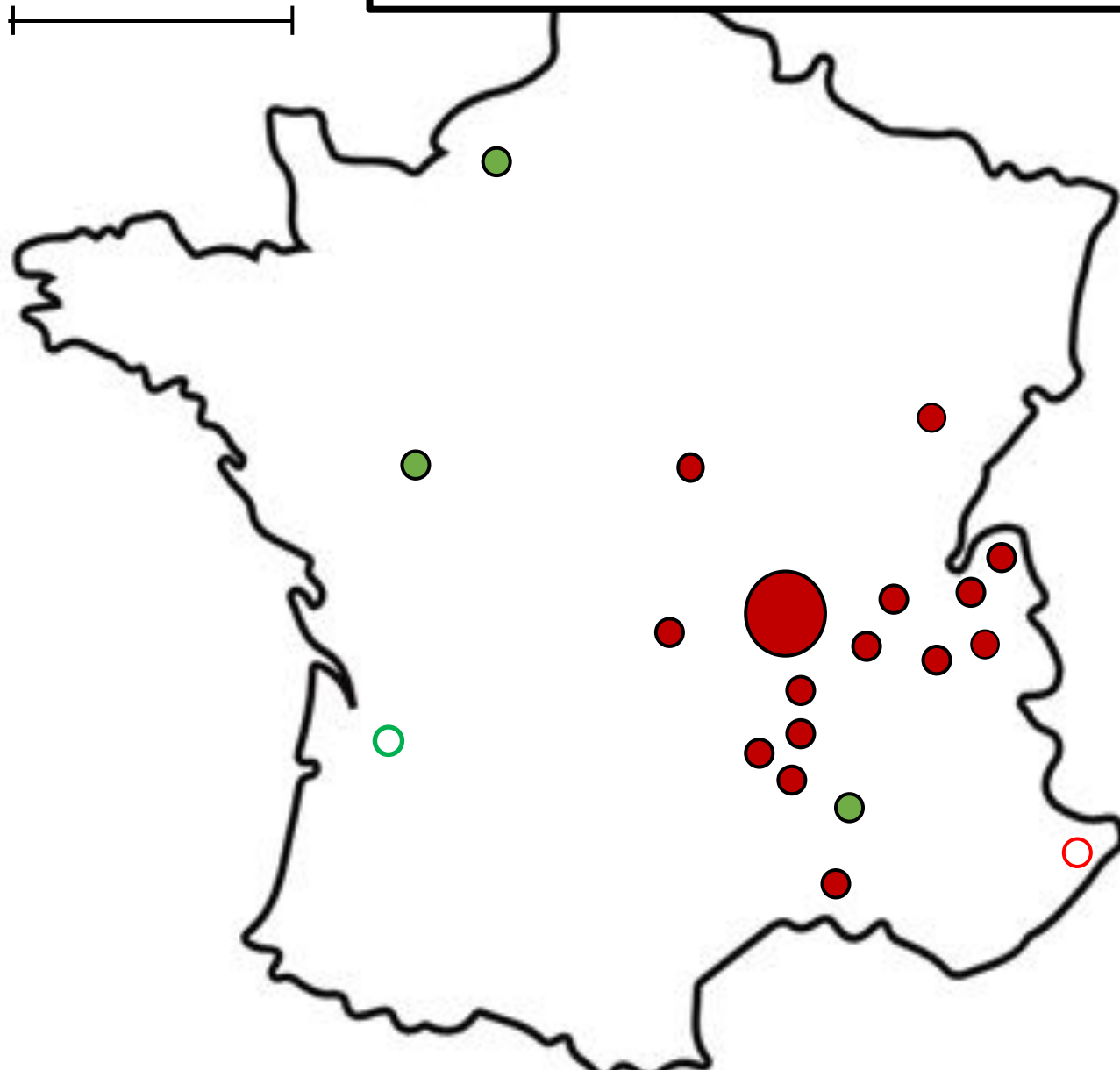


PHAGE_{in}LYON

250 km

PHAGE_{in} **LYON**

Equipe Clinique



27 patients traités aux HCL depuis 2017



- 24 avec des phages de



PHERECYDES
PHARMA

- 3 avec des phages



- 24 **IOA** (dont 20 infections de prothèse)
- 3 **endocardites**

2 patients accompagnés et traités hors HCL



Communication

Processing Phage Therapy Requests in a Brussels Military Hospital: Lessons Identified

Sarah Djebara ^{1,*}, Christiane Maussen ¹, Daniel De Vos ², Maya Merabishvili ², Benjamin Damanet ¹, Kim Win Pang ¹, Peggy De Leenheer ¹, Isabella Strachinaru ¹, Patrick Soentjens ¹ and Jean-Paul Pirnay ²

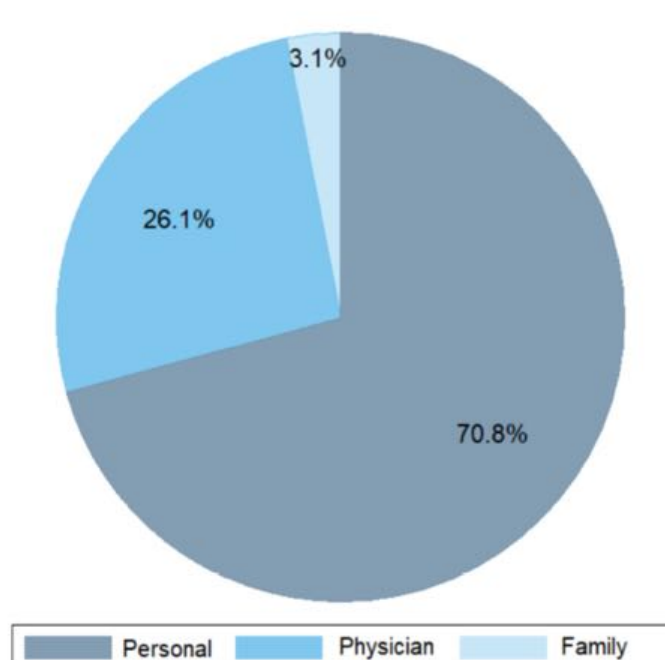


Figure 2. Initiators of the 260 phage therapy requests.

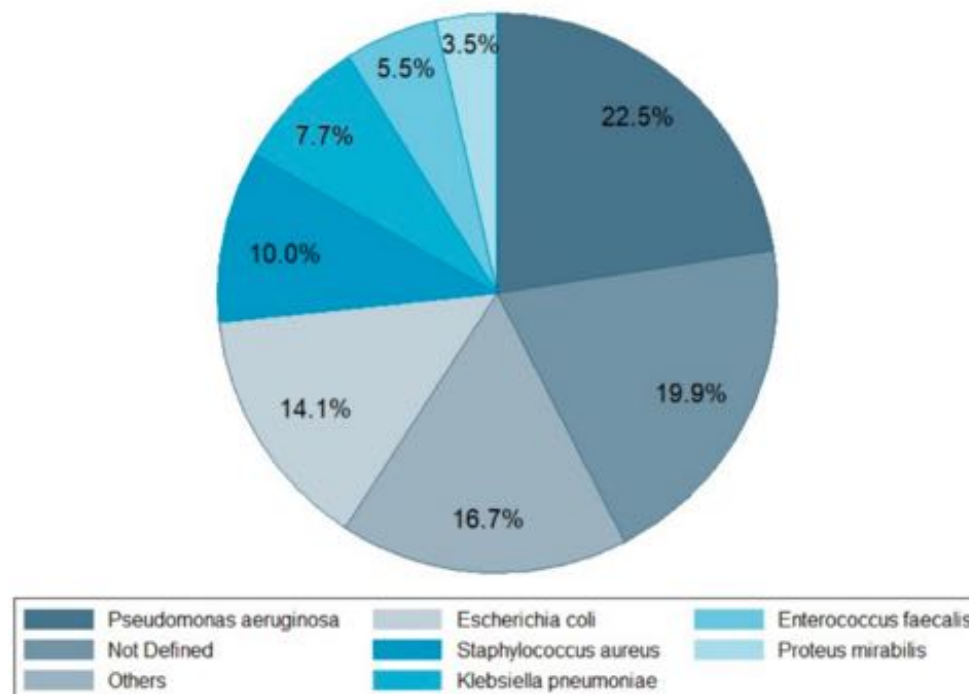
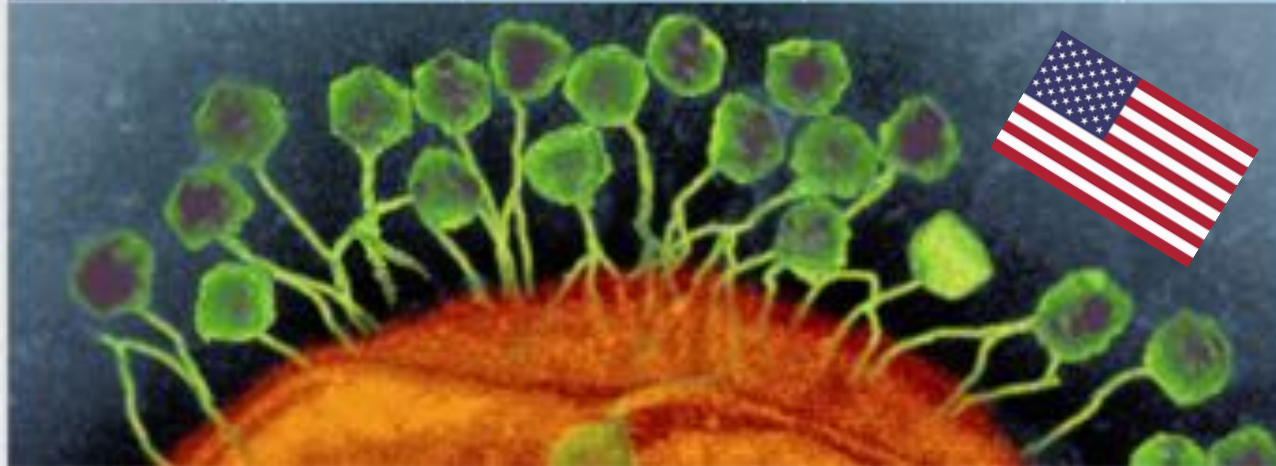


Figure 3. Relative prevalence of 311 reported bacterial pathogens (Table 1).



Welcome to IPATH

Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics

We are the first dedicated phage therapy center in North America, bringing innovative research and clinical practice to the field of medicine. Join us on our journey and witness a revolutionary wave of solutions to combat antibiotic resistance.



Lessons Learned From the First 10 Consecutive Cases of Intravenous Bacteriophage Therapy to Treat Multidrug-Resistant Bacterial Infections at a Single Center in the United States



Saima Aslam,^{1,2} Elizabeth Lampley,² Darcy Wooten,¹ Maile Karris,¹ Constance Benson,^{1,2} Steffanie Strathdee,^{1,2} and Robert T. Schooley^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA, and ²Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA

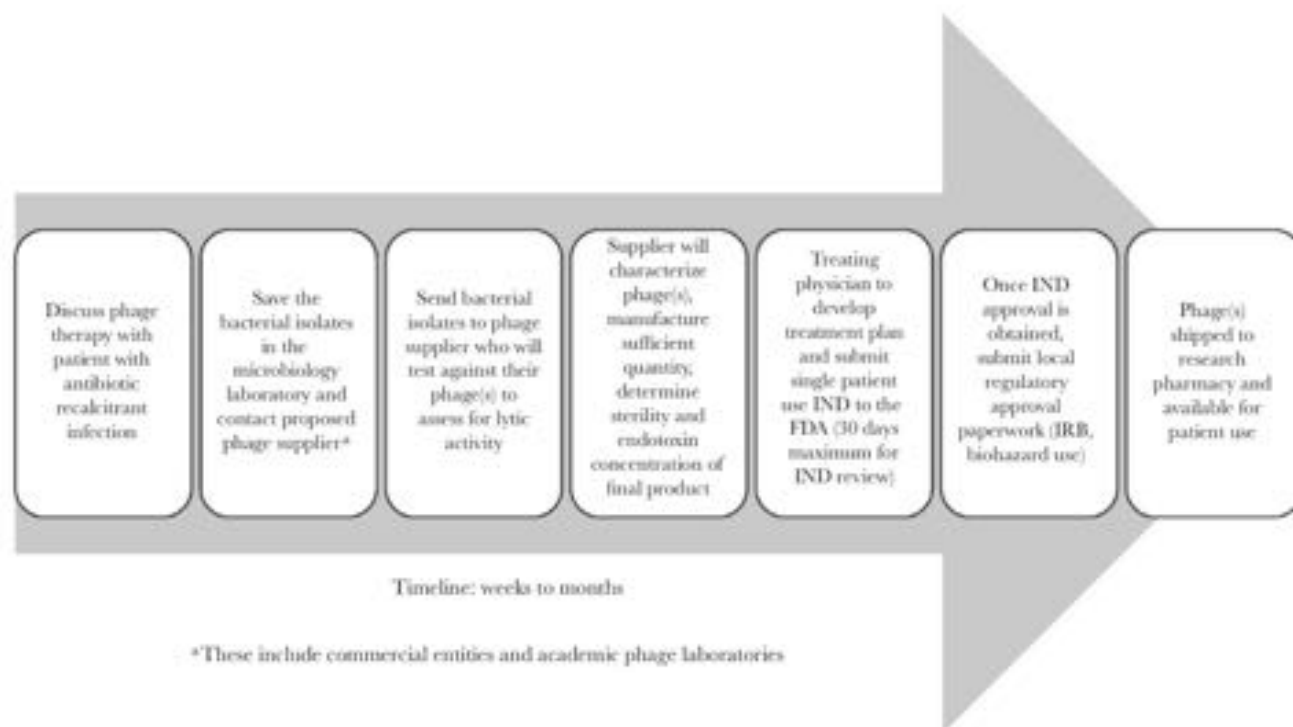


Figure 2. Timeline of the process to initiate bacteriophage therapy for a patient on a compassionate use basis in the United States. Abbreviations: FDA, Food and Drug Administration; IND, Investigational New Drug; IRB, institutional review board.

Lessons Learned From the First 10 Consecutive Cases of Intravenous Bacteriophage Therapy to Treat Multidrug-Resistant Bacterial Infections at a Single Center in the United States



Saima Aslam,^{1,2} Elizabeth Lampley,² Darcy Wooten,³ Maile Karris,¹ Constance Benson,^{1,2} Steffanie Strathdee,^{1,2} and Robert T. Schooley^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA, and ²Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA

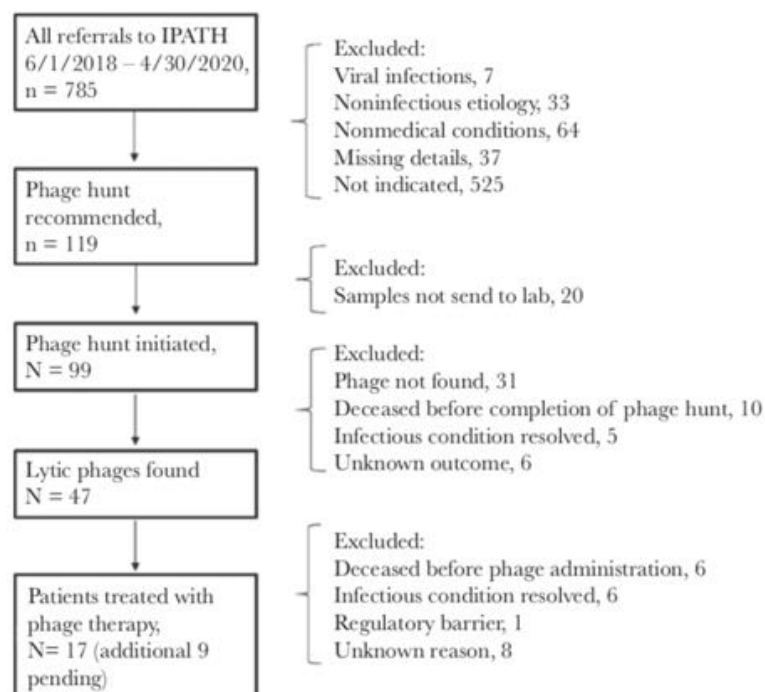
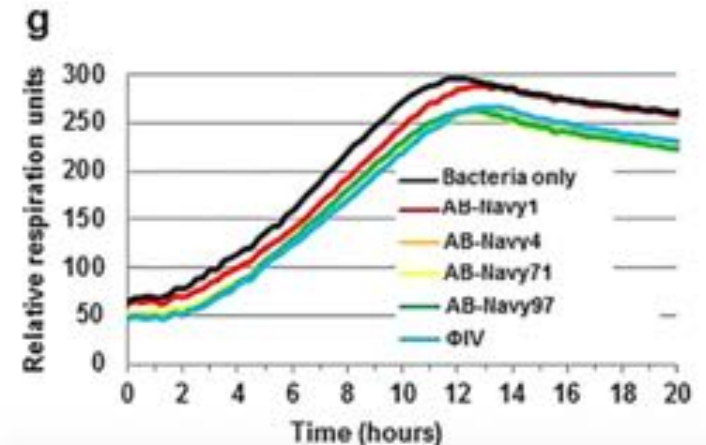
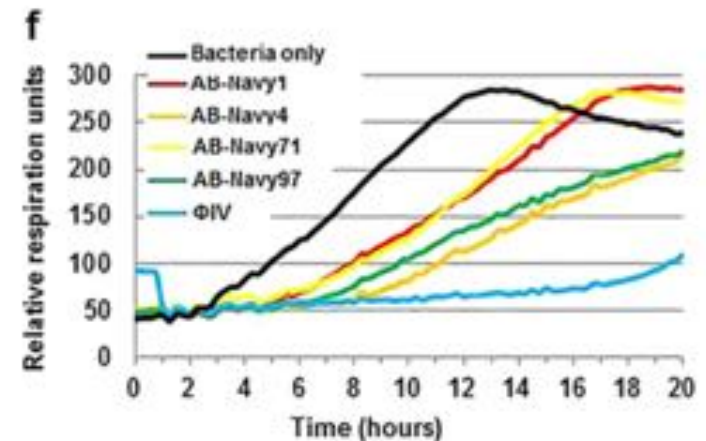
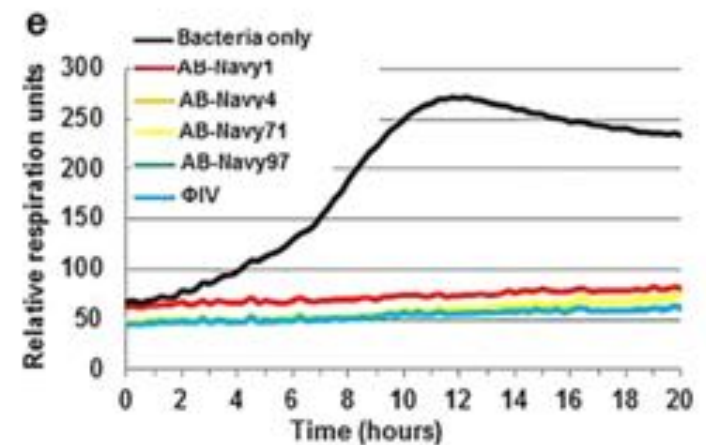


Figure 1. Flowchart depicting outcome of all bacteriophage therapy requests at the Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics. Abbreviation: IPATH, Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics.

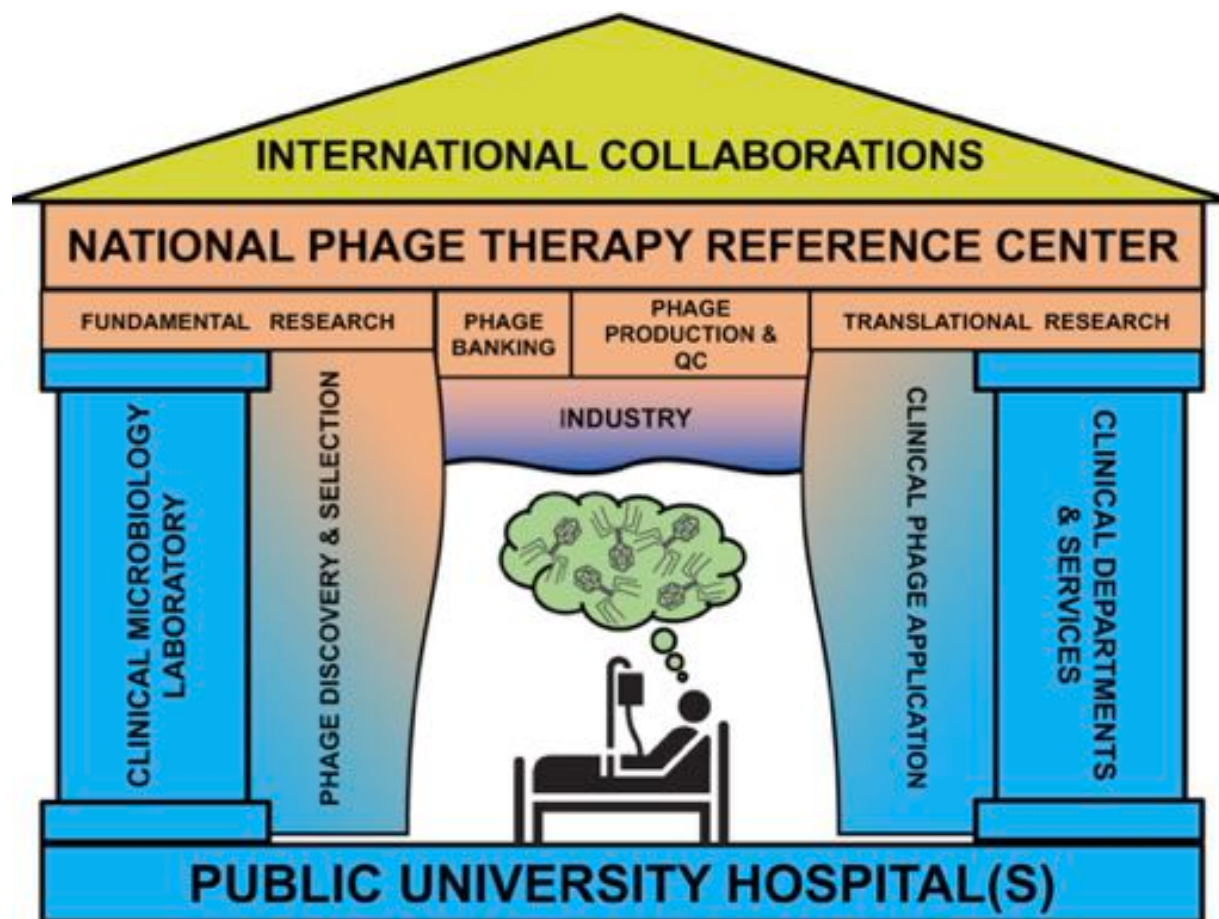
Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection

Robert T. Schooley,^a Biswajit Biswas,^{b,c} Jason J. Gill,^{d,e}
Adriana Hernandez-Morales,^f Jacob Lancaster,^g Lauren Lessor,^g Jeremy J. Barr,^{g,o}
Sharon L. Reed,^{a,h} Forest Rohwer,^g Sean Benler,^g Anca M. Segall,^g Randy Taplitz,^a
Davey M. Smith,^a Kim Kerr,^a Monika Kumaraswamy,^a Victor Nizet,^{i,j} Leo Lin,ⁱ
Melanie D. McCauley,^a Steffanie A. Strathdee,^a Constance A. Benson,^a
Robert K. Pope,^k Brian M. Leroux,^k Andrew C. Picel,^l Alfred J. Mateczun,^b
Katherine E. Cilwa,ⁿ James M. Regeimbal,^b Luis A. Estrella,^b David M. Wolfe,^b
Matthew S. Henry,^{b,c} Javier Quinones,^{b,c} Scott Salka,^m Kimberly A. Bishop-Lilly,^{b,c}
Ry Young,^{e,f} Theron Hamilton^b



Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine

Jean-Paul Pirnay^{1,†}, Tristan Ferry^{2,3,†} and Grégory Resch^{4,*,†}



Conclusion



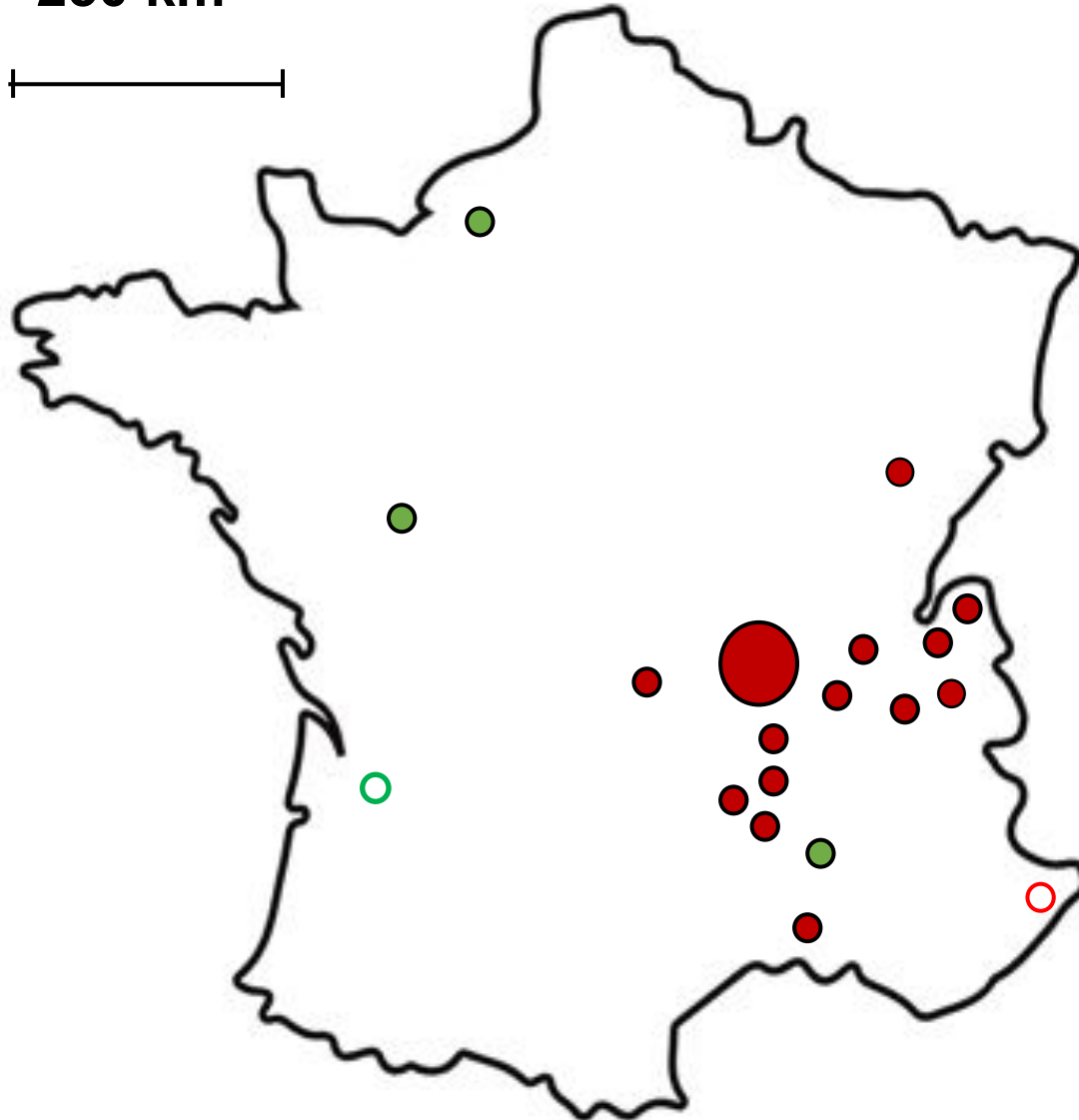
- Intégration de la phagothérapie comme possibilité thérapeutique de sauvetage dans les **infections ostéoarticulaires complexes**
- Grâce à la structuration CRIOAc, et au développement des **thérapies anti-infectieuses pour conserver la fonction**
- Création d'une équipe clinique PHAGE_{in}**LYON**
- Interaction avec les autorités sanitaires  Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- Interaction avec les industriels
- Utilisation de phages de QUALITE PHARMACEUTIQUE
- Préciser les indications pertinentes
- Réaliser des essais thérapeutiques pour prouver la valeur ajouter des phages

PHAGE_{in}**LYON**



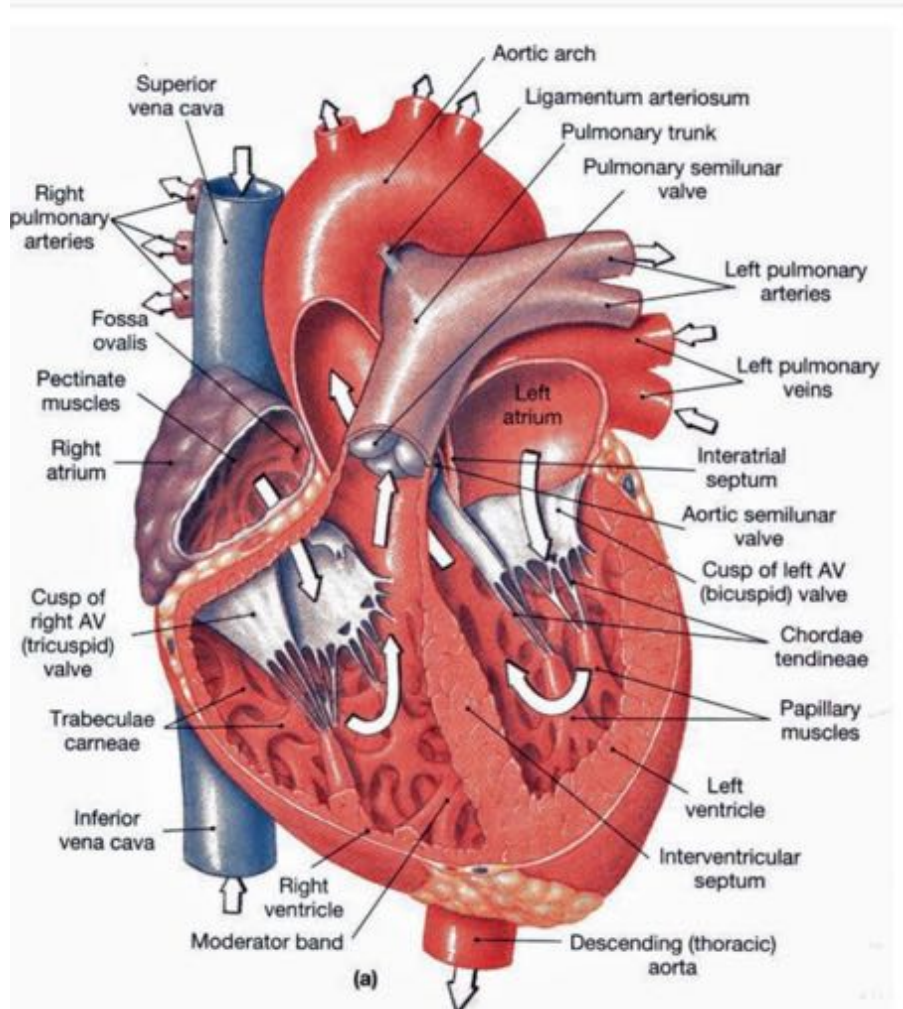
Témoignage de François, 47 ans

250 km



Endocardite infectieuse
Récidivante
P. aeruginosa
Valve tricuspide

Définition de l'endocardite infectieuse



Infection bactérienne de l' **endocarde** (endothélium à la face interne du cœur – interface) ou d'une valve **biologique** ou **mécanique**



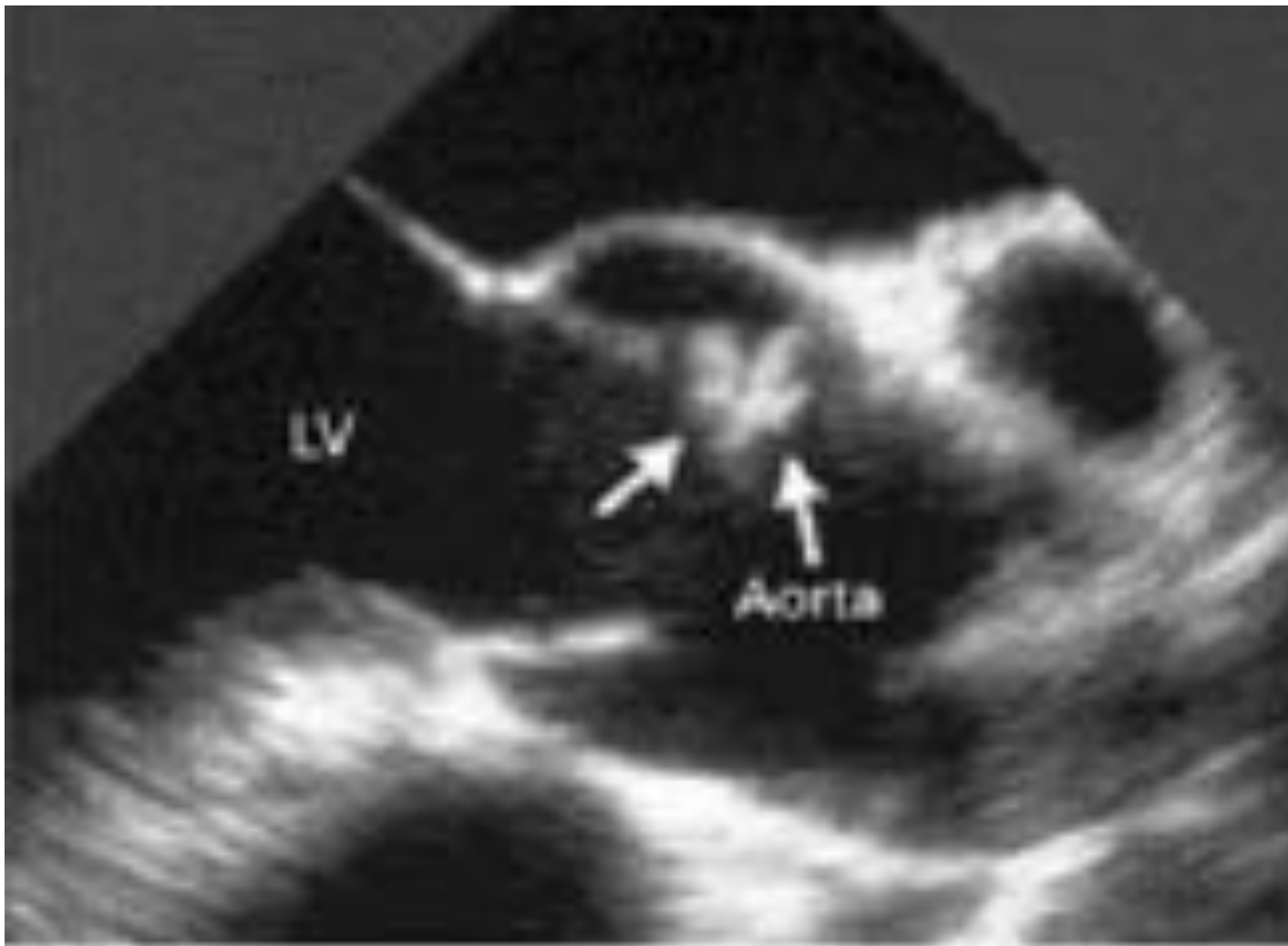
Sites de prédilection

- Valves (cœur gauche +++)
- Cordage

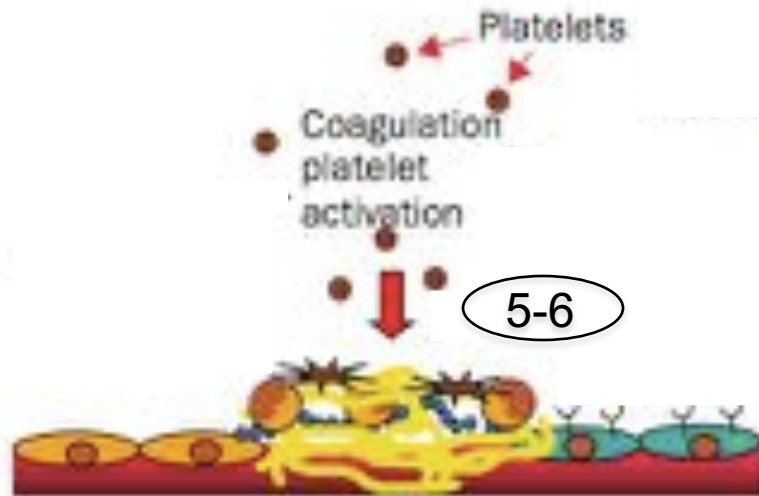
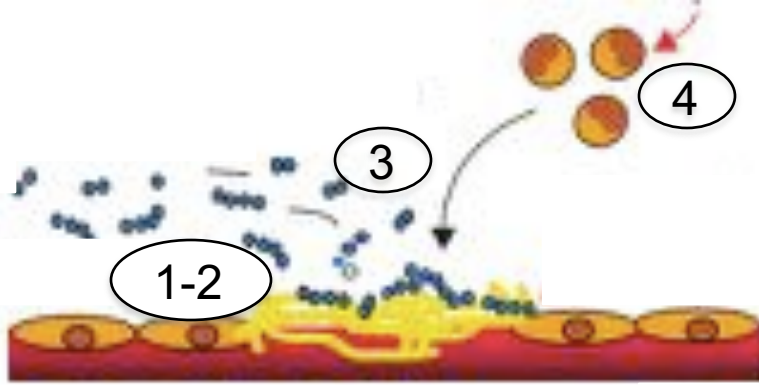
Lésion élémentaire :

La végétation

Aspect échographique



Physiopathologie



1. Lésion de l'endothélium
2. Exposition (et production) de fibrine
3. Greffe bactérienne (notion de porte d'entrée)
4. Recrutement des cellules inflammatoires
5. Adhésion plaquettaire
6. Formation de la végétation
7. Entretien de la bactériémie
et localisation secondaires
(septique et embolique)

Bactéries
Plaquettes
Fibrine
(PNN)