

## Les phages arrivent en PUI

### Les phages qu'est-ce que c'est ?

Diminutif de bactériophage, les « phages » sont décrits pour la première fois en 1897 comme des « agents invisibles bactéricides ».

Leur première utilisation remonte à 1919 pour le traitement de dysentéries bacillaires<sup>1</sup>.

Les bactériophages font partie de la famille des virus, capables d'infecter les bactéries. Ils sont ubiquitaires.

Les bactériophages sont utilisés comme outils dans la recherche, en tant que vecteur bactérien et ont contribué à de nombreuses avancées dans le domaine de la biologie moléculaire notamment<sup>2</sup>.

Il existe 2 types de phages : les phages tempérés et les phages lytiques.

Les phages tempérés sont capables de s'intégrer au génome et d'apporter de nouveaux gènes positifs ou négatifs à la bactérie. Ces phages sont surtout utilisés pour créer des modèles de recherche.

Les phages lytiques, eux, sont capables de détourner la machinerie cellulaire bactérienne pour induire une lyse cellulaire. Ce sont ces phages qui sont utilisés en thérapie antibactérienne<sup>3</sup>.

### Quelle est la structure des bactériophages ?

Les bactériophages possèdent un génome relié à un dispositif d'arrimage et un dispositif d'injection.

Le système d'arrimage est spécifique d'une famille bactérienne ce qui limite son impact sur les autres bactéries de l'écosystème.

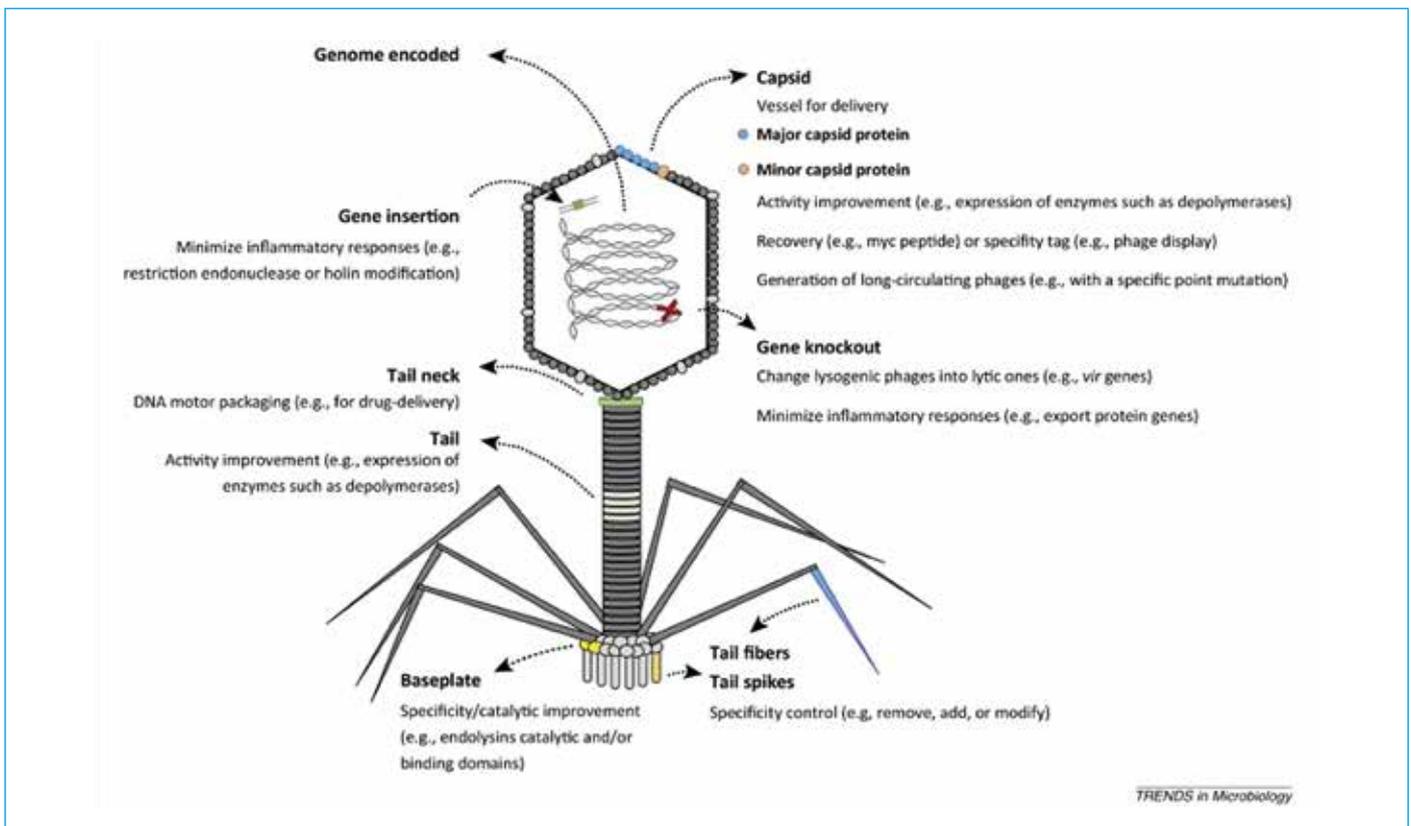


Figure 1 : Schéma d'un bactériophage

## Pourquoi utiliser les phages ?

Le cycle lytique créé par le bactériophage se met en place plus rapidement que le cycle lytique de la bactérie. Ainsi, le bactériophage a un délai d'action inférieur par rapport à celui d'un antibiotique<sup>2</sup>.

De plus, les bactériophages sont spécifiques d'une famille bactérienne ce qui limite les mécanismes de résistance<sup>4</sup>.

Actuellement, peu d'effets indésirables ont été recensés car l'action du bactériophage est très ciblée<sup>1</sup>.

## Quelles sont les limites de la phagothérapie ?

Les bactériophages sont :

- Inefficaces sur d'autres organismes que la bactérie ;
- Inefficaces sur les bactéries intracellulaires ;
- Les phages sont sensibles aux pH extrêmes tels que ceux retrouvés dans le tractus gastro-intestinal : pour une utilisation *per os*, il sera donc nécessaire d'utiliser une forme gastro-résistante ou injectable ;
- Risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation modifié de phage (recombinaison avec des phages tempérés par exemple)<sup>5</sup> ;
- Risque de contamination dans les usages aérosols.

## Quelle est la réglementation qui les encadre ?

Avant toute dispensation, il est nécessaire de disposer de données d'efficacité *in vitro* sur la bactérie : on parle de **phagogramme**<sup>6</sup>.

Ce sont les bonnes pratiques de préparation qui encadrent la préparation.

Le cadre réglementaire n'est pas très clair : ils sont définis comme des médicaments mais n'ont pas le sens de spécialité pharmaceutique.

L'EMA (Agence européenne du médicament) a statué sur une législation de médicament biologique non médicament de thérapie innovante (MTI), car les phages ne sont pas génétiquement modifiés.

Ainsi, l'usage actuel en France est compassionnel et le statut de préparation magistrale a été retenu.

Pour la réalisation de bactériophages au sein des PUI, il est nécessaire d'obtenir un accord de l'ARS et déclarer l'activité à l'ANSM.

## Dans quelles indications thérapeutiques sont-ils utilisés ?

- Résistance bactérienne aux antibiotiques ;
- Infections dont le germe reste sensible à certains antibiotiques mais dont la morbidité liée au traitement n'est pas acceptable, inefficacité clinique des antibiotiques associée à :
  - Un pronostic vital engagé ou un pronostic fonctionnel menacé ;
  - Une situation d'impasse thérapeutique ;
  - Une infection mono-microbienne.

Les bactéries ciblées par cette thérapie sont essentiellement *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections ostéoarticulaires compliquées.

En mai 2022, deux bactériophages, devant être utilisés simultanément pour limiter le risque de résistance, ont obtenu un accord d'accès compassionnel (AAC) en France pour les infections graves ostéo-articulaires *Staphylococcus aureus*<sup>6</sup>.

Des essais cliniques sont en cours (visualisables sur le site [ClinicalTrials.org](https://clinicaltrials.org))

## Et en pratique, comment sont préparés les bactériophages en PUI ?

Les thérapeutiques à base de bactériophages ne possédant pas d'AMM, leur utilisation est limitée au cadre d'accès compassionnels ou d'essais cliniques, une autorisation conditionnelle à l'éligibilité du patient doit donc être obtenue par le médecin prescripteur et la PUI responsable.

Chaque demande de prescription devra être validée par un avis collégial donné par un centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (Crioac).

Un phagogramme est réalisé à partir des prélèvements bactériens du patient. Le traitement est possible si des phages actifs sur la souche bactérienne sont retrouvés par ce phagogramme<sup>7</sup>.

Préalablement aux manipulations, il est nécessaire d'avoir une quantité minimale de 105pFU/mL avec 3 souches de bactériophages différentes pour limiter le risque de résistance<sup>5</sup>.

# PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Les manipulations sont réalisées selon les bonnes pratiques de préparation.

Le produit final ne doit pas contenir de substance pyrogène, de toxique ou de phages tempérés.

Généralement, les manipulations sont réalisées sous PSM de classe II ou sous isolateur qui sont uniquement destinés à cette activité car il ne doit pas y avoir de croisement des circuits. Les précautions d'habillage sont conformes aux précautions utilisées lors de la réalisation de préparations stériles (charlotte, sur-chaussures, gants, masque...) selon la classe des éléments.

Il est nécessaire de réaliser un dossier de fabrication avec une étude de stérilité, pyrogénéité et un titre final.

Le nettoyage de la zone de préparation doit être réalisée avec des virucides selon les normes en vigueur et les déchets sont éliminés en DASRI<sup>3</sup>.

**Marianne BOBILLOT & Marie GUTHAPFEL**

Co-VP-PH

## Bibliographie

1. Speck P, Smithyman A. *Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route*. FEMS Microbiol Lett, 2016
2. F. Ravat, P. Jault, et J. Gabard, *Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes*
3. Monribot A, Delattre R, Dufour N, D'Humieres C, Pons-Kerjean N, Bataille J., *Guide Pratique sur Les Bactériophages*, Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), 2021
4. Khan Mirzaei M, Deng L, *New technologies for developing phage-based tools to manipulate the human microbiome*, Trends in Microbiology, 2022
5. Egado JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas PJ, Brouns SJJ. *Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance*. FEMS Microbiol Rev. 2022
6. Lood C, Boeckaerts D, Stock M, De Baets B, Lavigne R, van Noort V, Briers Y. *Digital phagograms: predicting phage infectivity through a multilayer machine learning approach*, Curr Opin Virol. 2022
7. ANSM, *Phagothérapie : l'ANSM autorise un accès compassionnel pour les bactériophages dans les infections ostéo-articulaires*. 2022