

Phagothérapie pour traiter les infections respiratoires

Dre GEORGIA MITROPOULOU^a, Dr PIETER-JAN GIJS^a, Dre ANGELA KOUTSOKERA^a, Pr ALAIN SAUTY^{a,b}, Dr SYLVAIN BLANCHON^c,
Pre CHANTAL CSAJKA^{d,e,f}, Dr JEAN-FRANÇOIS BRUNET^g, Dr GRÉGORI RESCH^{d,e}, Pr BENOIT GUERY^h et Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2150-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.804.2150

La crise de l'antibiorésistance représente un enjeu considérable en santé publique, touchant particulièrement les patients avec des infections respiratoires. L'utilisation des (bactério)phages pour le traitement des infections bactériennes semble sécuritaire mais son efficacité n'a pas encore été formellement démontrée dans des essais cliniques contrôlés. La phagothérapie regagne de l'intérêt comme traitement personnalisé pour les patients qui ne répondent pas aux traitements standards, comme en témoignent les multiples cas publiés ainsi que des découvertes significatives au niveau préclinique. Des approches standardisées concernant la production et l'administration des phages ainsi que des études translationnelles sont nécessaires afin d'améliorer notre compréhension et d'explorer le potentiel de la phagothérapie.

Phage therapy for respiratory infections

The crisis of antibiotic resistance represents a global public health challenge, affecting particularly patients with respiratory infections. The use of (bacterio)phages for the treatment of bacterial infections (phage therapy) seems safe but its effectiveness has not yet been proven by controlled clinical trials. Nevertheless, phage therapy is regaining interest, encouraged by published cases treated successfully with personalized phage combinations as well as significant advances at a preclinical level. Standardized approaches in phage production and treatment administration, as well as future translational studies, are needed to improve our understanding and explore the potential of phage therapy.

INTRODUCTION

Les bactériophages (phages) sont des virus capables d'infecter et de lyser des bactéries. Suite à la découverte de leur action antibactérienne par d'Hérelle et Twort au début du 20^e siècle,¹ les phages ont été utilisés de manière répandue jusque dans les années 1950 puis ont été largement supplantés par le développement des antibiotiques. L'utilisation des phages pour

traiter des infections (phagothérapie) a été toutefois poursuivie jusqu'aujourd'hui dans certains pays de l'Europe de l'Est. Bien que cette expérience clinique extensive confirme le profil de sécurité favorable de la phagothérapie, l'absence d'essais cliniques satisfaisants en nombre et en qualité, associée à des contraintes logistiques et légales, limitent encore son application dans un contexte expérimental et à des situations isolées d'impasses thérapeutiques.

QU'EST-CE QU'UN PHAGE?

Les phages sont des virus qui infectent des bactéries pour compléter leur cycle de vie, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas se répliquer par eux-mêmes. Ils ont besoin d'un hôte bactérien pour se reproduire (figure 1). Les phages sont ubiquitaires et, avec un nombre estimé de 10³¹, ils sont considérés au moins 10 fois plus nombreux que les bactéries à la surface du globe, présentant ainsi une énorme diversité génétique.² Ils infectent leurs hôtes bactériens avec une forte spécificité, parfois limitée à seulement quelques souches d'une espèce. Cette «gamme» très étroite détermine aussi le potentiel thérapeutique de chaque phage.

QUEL EST L'INTÉRÊT DE LA PHAGOTHÉRAPIE?

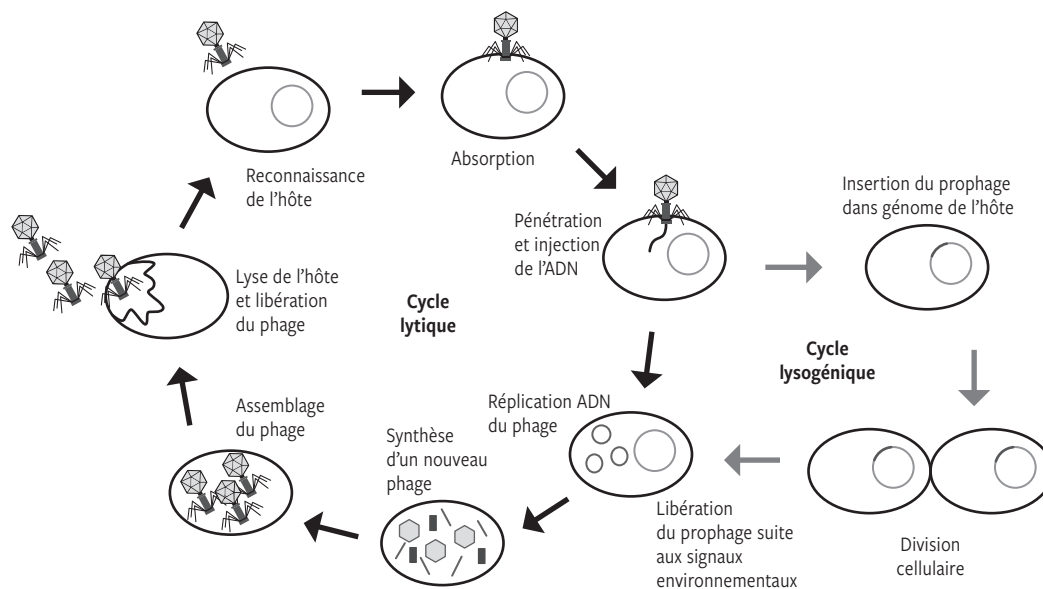
La crise croissante de la résistance aux antibiotiques et le ralentissement dans le développement de nouvelles molécules antimicrobiennes obligent les institutions à envisager urgemment des stratégies alternatives contre les agents infectieux.³ Les patients souffrant de mucoviscidose ou de bronchiectasies non associées à la mucoviscidose et les patients transplantés pulmonaires sont souvent exposés, depuis de nombreuses années, à de multiples antibiotiques avec une morbidité significative associée aux complications de l'antibiothérapie. Pour ces patients, la phagothérapie représente une (nouvelle) arme contre les infections pulmonaires multirésistantes. Outre leur capacité à lutter contre les pathogènes multirésistants, la haute spécificité des phages permet une modulation sélective du microbiome, en ciblant spécifiquement les bactéries pathogènes tout en épargnant la flore bactérienne commensale. Les phages sont en cela à l'opposé des antibiotiques, beaucoup moins sélectifs. Totalement dépendants de leurs hôtes, ils s'autoamplifient et leur nombre décline naturellement en l'absence de bactéries sensibles.

Malgré ces bénéfiques potentiels, aucun résultat issu d'essais cliniques randomisés et contrôlés concernant l'utilisation des phages pour le traitement des infections respiratoires n'est

^aService de pneumologie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de pneumologie, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel, ^cUnité de pneumologie et mucoviscidose pédiatrique, Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^dCentre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^eInstitut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Lausanne, Université de Genève, 1205 Genève, ^fSciences pharmaceutiques cliniques, Université de Lausanne, 1015 Lausanne, ^gCentre de production cellulaire, Département des centres interdisciplinaires, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^hService des maladies infectieuses, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
georgia.mitropoulou@chuv.ch | pieter-jan.gijs@chuv.ch | angela.koutsokera@chuv.ch
alain.sauty@rhne.ch | sylvain.blanchon@chuv.ch | chantal.csajka@chuv.ch
jean-francois.brunet@chuv.ch | gregory.resch@chuv.ch | benoit.guery@chuv.ch
christophe.von-garnier@chuv.ch

FIG 1 Les deux cycles de vie naturels principaux des phages

Suite à l'injection de leur matériel génétique à l'intérieur de leurs hôtes bactériens, les phages peuvent entrer soit dans un cycle lysogénique (phages tempérés), soit dans un cycle strictement lytique (phages lytiques). Au cours du cycle de vie lysogénique, le génome du phage est intégré et répliqué avec l'ADN bactérien (sous forme de prophage). Cette intégration permet une transmission verticale des prophages aux générations bactériennes suivantes. Suite à un événement d'induction, le prophage peut s'exciser du chromosome bactérien et enclencher son cycle lytique afin de produire de nouveaux virions. En revanche, les phages strictement lytiques n'entrent pas dans un cycle lysogénique mais infectent et lysent leurs hôtes rapidement en produisant de nouveaux virions (cycle lytique).



(Adaptée de réf. 54).

disponible à ce jour. Effectivement, nous retrouvons dans la littérature uniquement 7 essais cliniques⁴⁻⁹ de phagothérapie pour des infections cutanées,^{4,8} gastro-intestinales,⁵ ORL,^{6,10} urinaires⁷ et des bactériémies.⁹ Bien que toutes les études aient confirmé la sécurité de la phagothérapie indépendamment de l'indication et de la voie d'administration, la majorité des essais précités n'a pas réussi à démontrer un bénéfice significatif en termes d'efficacité (hormis l'étude de Wright et coll.).⁶ Le manque de stabilité et/ou la faible concentration de phages administrés, la résistance bactérienne préexistante ou émergente aux phages, la distribution inefficace des phages dans les tissus et, finalement, le design de l'étude figurent parmi les causes possibles de ces premiers résultats « négatifs ». Néanmoins, nous constatons un intérêt croissant pour la phagothérapie, soutenu également par des progrès significatifs en matière de recherche translationnelle concernant la biologie et la pharmacologie des phages. Nous observons aussi des avancements sur l'optimisation des processus de production et de purification des suspensions phagiques et de nouvelles formulations. Sur le plan clinique, des études de cas sont publiés quasi quotidiennement et de multiples essais cliniques sont en cours,¹¹⁻¹⁷ y compris 3 études chez les patients souffrant de mucoviscidose et d'infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*.^{12,16,17}

PHAGOTHÉRAPIE POUR LES INFECTIONS RESPIRATOIRES: POINTS À CONSIDÉRER

Choix du patient candidat

Pour le moment, et en dehors des essais cliniques, la phagothérapie peut être considérée uniquement à titre individuel et dans un contexte compassionnel, c'est-à-dire pour des patients

se retrouvant en impasse thérapeutique, sans réponse à un traitement anti-infectieux optimal ou présentant des complications sévères en lien avec l'antibiothérapie.

En ce qui concerne les infections respiratoires, de multiples séries et études de cas ont été publiées durant les 5 dernières années, surtout par des groupes d'experts en Europe, aux États-Unis et en Australie. La majorité des cas rapportés concerne la mucoviscidose,¹⁸⁻²⁵ ainsi que des patients traités pour des pneumonies acquises sous ventilation (PAV),^{9,26-29} des infections pulmonaires chroniques dans le contexte d'une transplantation d'organe solide,^{19,22,23,25,30} des emphyèmes chroniques^{30,31} et des bronchiectasies non liées à la mucoviscidose.^{32,33} Les bactéries *P. aeruginosa*, *Mycobacterium abscessus*, *Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes (CRAB) et *Achromobacter* spp. figurent parmi les pathogènes cibles les plus fréquents (tableau 1).

Sous réserve de l'interprétabilité des résultats pour ce nombre limité de patients, tous traités par phagothérapie et antibiothérapie concomitantes, l'administration des phages a permis une évolution favorable pour la majorité d'entre eux et, dans certains cas, a conduit à la résolution de l'infection et à l'éradication du pathogène cible.^{24-28,30} Une réponse partielle (contrôle mais sans résolution de l'infection sous-jacente ni éradication bactérienne) a aussi été observée^{18-23,25,29} (tableau 1).

Choix du (des) phage(s)

Les premiers essais cliniques de phagothérapie^{4-7,9} ont employé des cocktails de phages prêts à l'emploi, avec composition prédéfinie, ciblant divers souches et/ou pathogènes dans le

TABLEAU 1

Résumé des cas cliniques de phagothérapie pour le traitement des infections respiratoires

Études publiées depuis 2017.

*: Série des cas (n=20), incluant 3 cas rapportés auparavant.^{23, 24, 32, 33}

INH: par inhalation; PAV: pneumonies acquises sous ventilation; pfu: unités de formation de plaque; SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; SNG: sonde nasogastrique.

Auteur	Indication (pathogène)	Phage(s) utilisé(s)	Modalités du traitement	Durée de la phagothérapie	Évolution
Maddocks ²⁶	PAV (<i>P. aeruginosa</i>)	AB-PA01	1 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j, INH 2 x/jour	7 jours	Résolution de l'infection, éradication
Law ¹⁸	Mucoviscidose, infection pulmonaire chronique (<i>P. aeruginosa</i>)	AB-PA01	4 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 3 x/j	8 semaines	Résolution de l'infection sans éradication
Aslam ¹⁹	Mucoviscidose, infection pulmonaire chronique (<i>P. aeruginosa</i>), après transplantation pulmonaire	AB-PA01	4 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 4 x/j, INH 2 x/jour	IV: 2 semaines, INH: 4 semaines	Résolution de l'infection sans éradication
		AB-PA01-m1	5 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 4 x/j, INH 2 x/jour	4 semaines	
		Navy Phage 1	1 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 12 x/j, INH 6 x/jour	4 semaines	
		Navy Phage 1	1 × 10 ⁹ pfu/ml, I IV 12 x/j, INH 6 x/jour	8 semaines	
		Navy Phage 2	5 × 10 ⁷ pfu/ml, IV 6 x/j	8 semaines	
Aslam ¹⁹	Infection pulmonaire chronique (<i>P. aeruginosa</i>), après transplantation pulmonaire	AB-PA01	4 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j	4 semaines	Résolution de l'infection sans éradication, amélioration de la sensibilité aux antibiotiques
Chen ³¹	Empyème et fistule bronchopleurale (<i>P. aeruginosa</i>)	PA3, PA18	1-3 × 10 ¹⁰ pfu/ml, INH 1-3 x/j, intrapleurale	25 jours	Résolution de l'infection sans éradication, amélioration de la sensibilité aux antibiotiques
Aslam ¹⁹	Mucoviscidose, infection pulmonaire (<i>B. dolosa</i>), après transplantation pulmonaire	BdPF16phi4281d	5,3 × 10 ⁶ pfu/ml à 3,5 × 10 ⁷ pfu/ml, IV	12 semaines	Absence de réponse (décès)
Petrovic Fabijan ⁹	Pneumonie (SARM), choc septique	AB-SA01	3 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j	3 jours	Absence de réponse (arrêt du traitement)
Rubalskii ³⁰	Empyème (<i>S. aureus</i>)	Staphylococcus phage CH1	1 × 10 ⁹ pfu/ml, intrapleurale 2 x/j	7 jours	Résolution de l'infection sans éradication
Rubalskii ³⁰	PAV (<i>K. pneumoniae</i>), après transplantation cardiaque	KPV811 & KPV15	1 × 10 ⁸ pfu/ml, INH 1 x/j, via SNG 1 x/j (2 jours) puis INH 2 x/j et via SNG 2 x/j	4 jours	Résolution de l'infection, éradication
Hoyle ²⁰	Mucoviscidose, infection pulmonaire chronique (<i>Achromobacter</i> spp.)	2 <i>Achromobacter</i> phages	3 × 10 ⁸ pfu/ml, INH, per os 2 x/j	20 jours à 1, 3, 6 et 12 mois	Résolution de l'infection sans éradication
Gainey ²¹	Mucoviscidose, infection pulmonaire chronique (<i>Achromobacter</i> spp.)	Ax2CJ45φ2	Dose non spécifiée, perfusion IV sur 1 h, 1 x/j	2 semaines	Résolution de l'infection sans éradication
Lebeaux ²²	Mucoviscidose, infection pulmonaire chronique (<i>Achromobacter</i> spp.), après transplantation pulmonaire	APC 1.1, APC 2.1	4 × 10 ¹⁰ pfu/ml, INH 3 x/j	2 jours	Résolution de l'infection sans éradication
		APC 2.1	5 × 10 ⁹ pfu/ml, instillé bronchoscopie dans chaque lobe, INH 3 x/j	16 jours	
Tan ²⁷	PAV (<i>A. baumannii</i> résistant aux carbapénèmes)	Ab_SZ3	5 × 10 ¹⁰ pfu/ml, INH 2 x/j	16 jours	Résolution de l'infection, éradication
Wu ²⁸	Covid-19, PAV (<i>A. baumannii</i> résistant aux carbapénèmes) (n = 4)	φAb124, φAb121	1 × 10 ⁸ pfu/ml, INH (2 doses uniquement)	2 doses	Contrôle de l'infection (n = 3), éradication (n = 1), décès (n = 2)
Rao ²⁹	PAV <i>A. baumannii</i> résistant aux carbapénèmes	AbW4932φ1, AbW4878φ1	1 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j, 1 × 10 ⁸ pfu/ml, INH 2 x/j	IV: 5 semaines, INH: 3 semaines	Résolution de l'infection sans éradication
Dedrick ²³	Mucoviscidose, infection disséminée (<i>M. abscessus</i>), après transplantation pulmonaire	Muddy, BPsΔ, ZoeJΔ	3 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j, 10 ⁹ pfu/ml, topique 2 x/j	32 semaines	Résolution de l'infection sans éradication
Dedrick ^{32,33}	Bronchiectasies non liées à la mucoviscidose, infection respiratoire chronique (<i>M. abscessus</i>)	Muddy, BPsΔ, ZoeJΔ	1 × 10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j	6 mois	Pas de réponse (anticorps neutralisants contre les phages)
			1 × 10 ⁹ pfu/ml, INH 2 x/j	9 mois	
Nick ²⁴	Mucoviscidose, infection disséminée (<i>M. abscessus</i>)	BPsD33HTH_ HRM10, D29_HRMGD40	10 ⁸ -10 ⁹ pfu/ml, IV 2 x/j	> 12 mois (en cours)	Résolution de l'infection, éradication
Dedrick ²⁵	<i>Mycobacterium</i> spp. multirésistant (n = 20)*	Plusieurs cocktails de phages	Divers	Durée variable (1 mois-3,5 ans)	Réponse favorable (n = 5), réponse partielle (n = 6), non conclusive (n = 5), pas de réponse (n = 3)

(Adapté de réf. 55).

but d'élargir le spectre d'activité et de simplifier le processus de certification par les autorités sanitaires. Toutefois, la présence de souches bactériennes résistantes aux cocktails de phages utilisés a été dans certains cas identifiée, expliquant en partie l'absence de bénéfice démontrée.^{4,5} Pour cette raison, la réalisation d'un phagogramme (test de sensibilité in vitro des souches provenant du patient aux différents phages) est essentielle pour démontrer l'efficacité et sélectionner les phages candidats pour un cocktail personnalisé.

Bien qu'il existe, pour la majorité des bactéries, de multiples phages actifs, il est parfois difficile de trouver des phages lytiques à l'état naturel. Cela est le cas notamment pour *Mycobacterium* spp. Ainsi, une équipe de l'Université de Pittsburgh aux États-Unis a récemment publié une série de 20 patients présentant des infections à mycobactéries multirésistantes traitées par des cocktails de phages. Certains contenaient des phages préalablement génétiquement modifiés, par exemple pour éliminer précisément le gène codant pour un répresseur du cycle lytique sur le génome du phage tempéré ZoeJ.²⁵ L'administration par voie intraveineuse (IV) d'un cocktail personnalisé contenant des phages génétiquement modifiés pendant plusieurs mois a permis l'éradication d'une infection à *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* chez un patient souffrant de mucoviscidose. De plus, le patient, initialement récusé pour une greffe en raison de l'infection à *Mycobacterium* réfractaire au traitement, a pu bénéficier d'une transplantation pulmonaire.²⁴

Le produit thérapeutique

Selon les données de la littérature, la phagothérapie présente un excellent profil de sécurité et tolérance,^{34,35} indépendamment de l'infection sous-jacente et de la voie d'administration. Des événements indésirables sont particulièrement rares, en règle générale légers, et évoluent favorablement après diminution de la dose ou arrêt du traitement. En ce qui concerne les infections respiratoires, un seul patient²⁸ a présenté un événement indésirable attribué à l'administration de phages, sous forme d'état fébrile, avec élévation transitoire des cytokines IL-6 et IL-8 survenant 4 heures après l'inhalation d'une suspension de 2 phages.

Afin d'assurer la sécurité du traitement et répondre aux exigences d'accréditation par les autorités sanitaires nationales, les suspensions des phages destinés à une application clinique doivent être produites conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). La présence de phages tempérés, de facteurs de virulence ou de gènes de résistance aux antibiotiques doit être exclue par séquençage complet. Les suspensions phagiques doivent être stériles et présenter un taux d'endotoxine permettant une administration dans des seuils inférieurs à 5 unités d'endotoxine (EU)/kg/heure pour les injections IV.³⁶

Au regard de la spécificité des phages, la phagothérapie représente le traitement personnalisé de maladies infectieuses par excellence. Toutefois, la préparation des cocktails personnalisés «sur demande» nécessite à l'heure actuelle encore beaucoup de temps et de ressources. De plus, la législation existante dans la plupart des pays n'est pas adaptée pour les produits sans composition fixe. Des demandes d'autorisations indivi-

duelles, dans un processus complexe et chronophage, sont actuellement nécessaires pour l'utilisation compassionnelle de la phagothérapie. La solution pourrait être la création de programmes académiques accrédités, éventuellement avec des partenaires industriels, qui combindraient des compétences transversales, regroupant la production de suspensions de phages selon les principes des BPF, la coordination, l'administration et le suivi clinique des patients.

Modalités du traitement

Dans la plupart des cas rapportés d'infections respiratoires traitées par phagothérapie, un cocktail de plusieurs phages a été administré par voie IV, inhalée, ou la combinaison des deux mais aussi par bronchoscopie, per os ou instillation topique (drain thoracique). Le dosage, la fréquence et la durée de l'administration varient significativement selon les protocoles, la dernière pouvant aller de quelques jours jusqu'à plusieurs mois, voire années (**tableau 1**).

Un des premiers cas de phagothérapie IV pour le traitement d'une infection à *P. aeruginosa* a été rapporté par l'équipe du Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH) aux États-Unis.¹⁸ L'administration IV d'un cocktail de 4 phages, en association avec des antibiotiques pendant 2 mois, a permis la résolution complète de l'infection pulmonaire et l'éradication de *P. aeruginosa* chez une patiente souffrant de mucoviscidose et en attente d'une transplantation pulmonaire. L'expérience du centre IPATH, ainsi que celles d'autres groupes d'experts aux États-Unis et en Australie,^{9,25} ont permis de documenter la sécurité de l'administration IV de phages qui présente l'avantage d'une distribution systémique rapide, y compris dans les poumons,¹⁹ et qui peut être proposée pour le traitement des infections sévères ou associées à une bactériémie. Toutefois, des données précliniques suggèrent que l'administration directe ou topique (par exemple, par voie inhalée ou endoscopique) aboutit à des concentrations de phages plus élevées au niveau du site infecté, possiblement en raison de l'absence de pertes en lien avec l'élimination par le système réticulo-endothélial et l'activation du système immunitaire.³⁷⁻³⁹

Des cas de phagothérapie inhalée pour les infections respiratoires ont également été rapportés, surtout par des groupes d'experts en Europe et en Chine (**tableau 1**). L'administration combinée inhalée/endobronchique a été décrite par Lebeau et coll.²² pour le traitement d'une infection chronique à *Achromobacter xylosoxidans* chez un patient pédiatrique transplanté pulmonaire pour une mucoviscidose. Le traitement a conduit à une amélioration clinique et fonctionnelle progressive malgré l'absence d'éradication du pathogène. La voie inhalée reste une option attrayante, son faible coût et sa simplicité faisant actuellement l'objet de 3 essais cliniques chez des patients souffrant de mucoviscidose avec infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa*.^{12,16,17} Il est toutefois important de souligner qu'une destruction du parenchyme pulmonaire sévère ou un encombrement bronchique conséquent peuvent impacter négativement la déposition et la distribution des phages le long de l'arbre bronchique et leur accès au sein du site infectieux. En outre, la stabilité des phages doit être évaluée avec les différents appareils de nébulisation destinés à leur administration afin d'exclure une perte de concentration importante pendant la nébulisation.⁴⁰

À l'heure actuelle, et pour les traitements compassionnels, la phagothérapie est proposée comme un traitement adjuvant et non comme une alternative à l'antibiothérapie. Cet effet synergique entre phages et antibiotiques se montre particulièrement utile pour le traitement des infections associées aux biofilms, c'est-à-dire des communautés bactériennes enrobées d'une matrice extracellulaire en contact avec une surface, qui sont particulièrement tolérantes aux antibiotiques et aux agressions extérieures.⁴¹ Plusieurs études précliniques ont montré l'efficacité de l'association phage-antibiotique pour la dispersion du biofilm et la diminution de la croissance bactérienne⁴²⁻⁴⁷ mais les interactions des phages avec les antibiotiques n'ont pas été étudiées chez l'homme jusqu'à maintenant.

Devant la diversité des protocoles de phagothérapie décrits et retrouvés dans la littérature, ainsi que la complexité inhérente de ce traitement hautement personnalisé, il est impératif d'assurer une surveillance rapprochée basée sur un protocole standardisé avec documentation minutieuse des éventuels effets indésirables. La diffusion des résultats, surtout dans les cas sans réponse clinique, est importante pour mieux comprendre les facteurs qui peuvent influencer la réponse au traitement.

Interaction avec le système immunitaire

Bien que les phages n'infectent pas les cellules eucaryotes, ils sont capables d'interagir avec elles et de susciter une réponse immunitaire qui peut influencer leur distribution et clairance. L'apparition d'anticorps neutralisants contre les phages administrés a été décrite chez plusieurs patients par Dedrick et coll.^{25,32} Néanmoins, la neutralisation des phages a été associée à l'absence de réponse clinique à la phagothérapie uniquement dans 3 cas. Les facteurs qui influencent potentiellement l'immunogénicité de la phagothérapie (voie et durée d'administration, statut immunitaire du patient) et le rôle de la réponse immunitaire sont pour le moment non élucidés et doivent faire l'objet d'études supplémentaires, conjointement avec l'étude de la pharmacocinétique des phages et leur interaction avec le microbiome.

Risque de résistance aux phages

Même dans le cas d'une phagothérapie personnalisée avec sélection des phages actifs sur la base de leur efficacité de lyse bactérienne démontrée in vitro, il existe un risque d'émergence de novo d'une résistance aux phages. Pour cette raison, une surveillance de la sensibilité des souches bactériennes aux phages administrés est nécessaire durant le traitement. Toutefois, la coévolution antagoniste entre phages et bactéries pourrait aussi être exploitée afin de conférer un avantage thérapeutique car la pression de sélection exercée sur les bactéries en présence des phages peut conduire à des ajuste-

ments génétiques favorables thérapeutiquement, soit l'induction d'une diminution de la virulence,⁴⁸ ou un profil amélioré de sensibilité aux antibiotiques⁴⁹⁻⁵² ou à d'autres phages.⁵³ Ceci a été démontré cliniquement chez un patient avec une infection de prothèse aortique à *P. aeruginosa*.⁴⁹ Les auteurs ont spécifiquement choisi pour le traitement le phage OMKO1 qui utilise comme récepteur pour son adsorption au niveau de la membrane cellulaire une pompe à efflux (MexAB-OprM & MexXY-OprM). L'infection avec OMKO1 a sélectionné des mutations du gène *OprM* modifiant la structure du récepteur qui ne permettait plus l'adsorption du phage. Néanmoins, ces mutations ont également conduit au dysfonctionnement de la pompe à efflux, avec incapacité d'éliminer les antibiotiques, rendant au *Pseudomonas* sa sensibilité à certains antibiotiques auxquels il était auparavant résistant.

CONCLUSION

Un nombre croissant de données cliniques soutient le potentiel de la phagothérapie pour des infections respiratoires difficiles à traiter. Bien que son profil de sécurité semble excellent, l'efficacité de la phagothérapie doit être démontrée par des essais cliniques randomisés et contrôlés. En parallèle, des études translationnelles sur la pharmacocinétique des phages et leurs interactions avec les antibiotiques, le microbiome et le système immunitaire sont nécessaires. Finalement, il est important d'établir des protocoles standardisés de production, d'administration et de surveillance du traitement. Des données robustes, cliniques et précliniques, permettront le design de futurs essais cliniques pour explorer le réel bénéfice potentiel de la phagothérapie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La phagothérapie est un traitement prometteur pour la prise en charge des infections respiratoires difficiles à traiter
- Son profil de sécurité est favorable, indépendamment de l'indication sous-jacente et de la voie d'administration, mais son efficacité doit encore être prouvée par des essais cliniques contrôlés
- Les phages destinés à une application clinique doivent être rigoureusement caractérisés et leur production doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication
- La phagothérapie doit être administrée selon des protocoles de traitement et de monitoring standardisés, et dans un centre avec expertise suffisante
- Des études translationnelles sont nécessaires pour explorer les interactions entre phages, antibiotiques, microbiote et système immunitaire

1 d'Herelle F. Bacteriophage as a Treatment in Acute Medical and Surgical Infections. Bull N Y Acad Med. 1931 May;7(5):329-48.

2 Mushegian AR. Are There 10(31) Virus Particles on Earth, or More, or Fewer? J Bacteriol. 2020 Apr;202(9).

3 Reig S, Le Gouellec A, Blevès S. What Is

New in the Anti-Pseudomonas aeruginosa Clinical Development Pipeline Since the 2017 WHO Alert? Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jul;12:909731.

4 Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. 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. The Lancet Infectious Diseases. 2019 Jan;19(1):35-45.

5 Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. EBioMedicine. 2016

Jan;4:124-37.

6 Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. Clin Otolaryngol. 2009 Aug;34(4):349-57.

- 7 Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Mar;21(3):427-36.
- 8 Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, et al. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care*. 2009 Jun;18(6):237-8, 40-3.
- 9 Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020 Mar;5(3):465-72.
- 10 Ooi ML, Drilling AJ, Morales S, et al. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Aug;145(8):723-9.
- 11 Bacteriophage Therapy in Patients With Urinary Tract Infections. *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04287478; 2020 Feb 27 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04287478>.
- 12 Ph 1/2 Study Evaluating Safety and Tolerability of Inhaled AP-PA02 in Subjects With Chronic *Pseudomonas Aeruginosa* Lung Infections and Cystic Fibrosis (SWARM-Pa). *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04596319; 2020 Oct 22 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04596319>.
- 13 Bacteriophage Therapy in Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis. *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT05177107; 2022 Jan 04 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05177107>.
- 14 Bacteriophage Therapy TP-102 in Diabetic Foot Ulcers (REVERSE). *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04803708; 2021 Mar 18 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04803708>.
- 15 Study Evaluating Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous AP-SA02 in Subjects With *S. Aureus* Bacteremia (diSArm). *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT05184764; 2022 Jan 11 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05184764>.
- 16 Cystic Fibrosis bacteriophage Study at Yale (CYPHY). *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04684641; 2020 Dec 24 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684641>.
- 17 Nebulized Bacteriophage Therapy in Cystic Fibrosis Patients With Chronic *Pseudomonas Aeruginosa* Pulmonary Infection. *ClinicalTrials.gov* [en ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT05010577; 2022 Jan 4 [cited 2022 Jun 27]; [about 4 screens]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05010577>.
- 18 Law N, Logan C, Yung G, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019 Aug;47(4):665-8.
- 19 **Aslam S, Courtwright AM, Koval C, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2631-9.
- 20 Hoyle N, Zhvaniya P, Balarjshvili N, et al. Phage therapy against *Achromobacter xylosoxidans* lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Res Microbiol*. 2018 Nov;169(9):540-2.
- 21 Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Nov;55(11):2990-4.
- 22 Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, et al. A Case of Phage Therapy against Pandrug-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-Year-Old Lung-Transplanted Cystic Fibrosis Patient. *Viruses*. 2021 Jan;13(1).
- 23 *Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019 May;25(5):730-3.
- 24 Nick JA, Dedrick RM, Gray AL, et al. Host and pathogen response to bacteriophage engineered against *Mycobacterium abscessus* lung infection. *Cell*. 2022 May;185(11):1860-74.
- 25 **Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, et al. Phage Therapy of *Mycobacterium Infections*: Compassionate-use of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant *Mycobacterial* Disease. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 9;ciac453.
- 26 Maddocks S, Fabijan AP, Ho J, et al. Bacteriophage Therapy of Ventilator-associated Pneumonia and Empyema Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov;200(9):1179-81.
- 27 Tan X, Chen H, Zhang M, et al. Clinical Experience of Personalized Phage Therapy Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Lung Infection in a Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Feb;11:631585.
- 28 Wu N, Dai J, Guo M, et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):612-8.
- 29 Rao S, Betancourt-Garcia M, Kare-Opaney YO, et al. Critically ill patient with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* respiratory infection successfully treated with intravenous and nebulized bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Jan 18;66(1):e0082421.
- 30 Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, et al. Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery. *Infectious (Basel)*. 2020 May;9(5):232.
- 31 Chen P, Liu Z, Tan X, et al. Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biosci Trends*. 2022 May;16(2):158-62.
- 32 Dedrick RM, Freeman KG, Nguyen JA, et al. Potent antibody-mediated neutralization limits bacteriophage treatment of a pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. *Nat Med*. 2021 Aug;27(8):1357-61.
- 33 Dedrick RM, Freeman KG, Nguyen JA, et al. Nebulized Bacteriophage in a Patient With Refractory *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr;9(7):ofac194.
- 34 *Liu D, Van Belleghem JD, de Vries CR, et al. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses*. 2021 Jun;13(7):1268.
- 35 **Uytbroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2022 Aug;22(8):e208-e220.
- 36 www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/bacterial-endotoxinspyrogens
- 37 Liu KY, Yang WH, Dong XK, et al. Inhalation Study of *Mycobacteriophage D29* Aerosol for Mice by Endotracheal Route and Nose-Only Exposure. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016 Oct;29(5):393-405.
- 38 Dabrowska K, Abedon ST. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019 Oct;83(4):e00012-19.
- 39 Łusiak-Szelachowska M, Zaczek M, Weber-Dąbrowska B, et al. Phage neutralization by sera of patients receiving phage therapy. *Viral Immunol*. 2014 Aug;27(6):295-304.
- 40 Wang X, Xie Z, Zhao J, et al. Prospects of Inhaled Phage Therapy for Combatting Pulmonary Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec;11:758392.
- 41 Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(9):563-75.
- 42 Henriksen K, Rørbo N, Rybtke ML, et al. *P. aeruginosa* flow-cell biofilms are enhanced by repeated phage treatments but can be eradicated by phage-ciprofloxacin combination. *Pathog Dis*. 2019 Mar;77(2):ftz011.
- 43 Chaudhry WN, Concepción-Acevedo J, Park T, et al. Synergy and Order Effects of Antibiotics and Phages in Killing *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *PLoS One*. 2017 Jan;12(1):e0168615.
- 44 Chang RYK, Das T, Manos J, et al. Bacteriophage PEV20 and Ciprofloxacin Combination Treatment Enhances Removal of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Isolated from Cystic Fibrosis and Wound Patients. *AAPS J*. 2019 Apr;21(3):49.
- 45 Tkhalishvili T, Lombardi L, Klatt AB, Trampuz A, Di Luca M. Bacteriophage Sb-1 enhances antibiotic activity against biofilm, degrades exopolysaccharide matrix and targets persisters of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Dec;52(6):842-53.
- 46 Latka A, Drulis-Kawa Z. Advantages and limitations of microtiter biofilm assays in the model of antibiofilm activity of *Klebsiella* phage KP34 and its depolymerase. *Sci Rep*. 2020 Nov;10(1):20338.
- 47 Kumaran D, Taha M, Yi Q, et al. Does Treatment Order Matter? Investigating the Ability of Bacteriophage to Augment Antibiotic Activity against *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Front Microbiol*. 2018 Feb;9:127.
- 48 Sumrall ET, Shen Y, Keller AP, et al. Phage resistance at the cost of virulence: *Listeria monocytogenes* serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS Pathog*. 2019 Oct;15(10):e1008032.
- 49 Chan BK, Turner PE, Kim S, et al. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health*. 2018 Mar;2018(1):60-6.
- 50 Chan BK, Siström M, Wertz JE, et al. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016 May;6:26717.
- 51 Wang S, Yin B, Yu L, et al. Overexpression of AmpC Promotes Bacteriophage Lysis of Ampicillin-Resistant *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019 Jan;10:2973.
- 52 Koderi Valappil S, Shetty P, Deim Z, et al. Survival Comes at a Cost: A Coevolution of Phage and Its Host Leads to Phage Resistance and Antibiotic Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* Multidrug Resistant Strains. *Front Microbiol*. 2021 Dec;12:783722.
- 53 Shah M, Taylor VL, Bona D, et al. A phage-encoded anti-activator inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Cell*. 2021 Feb;81(3):571-83.e6.
- 54 Doss J, Culbertson K, Hahn D, Camacho J, Berekzi N. A Review of Phage Therapy against Bacterial Pathogens of Aquatic and Terrestrial Organisms. *Viruses*. 2017 Mar;9(3):50.
- 55 Mitropoulou G, Koutsokera A, Csajka C, et al. Phage therapy for pulmonary infections: lessons from clinical experiences and key considerations. *Eur Respir Rev* 2022; In Press: 220121; DOI: 10.1183/16000617.0121-2022.

* à lire

** à lire absolument