

# Nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses : rêve ou réalité ?

Prof. Philippe Sansonetti

AMX

TIC

PIP

FEP

CF

AMC

CAZ

TPZ

FOX

CXM

TCC

ATM

MEC

Leçon # 6

Collège de France

27 janvier 2016



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —



INSTITUT PASTEUR

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# REVIEW

doi:10.1038/nature17042

---

---

## Antibacterial drug discovery in the resistance era

Eric D. Brown<sup>1,2</sup> & Gerard D. Wright<sup>1,2</sup>

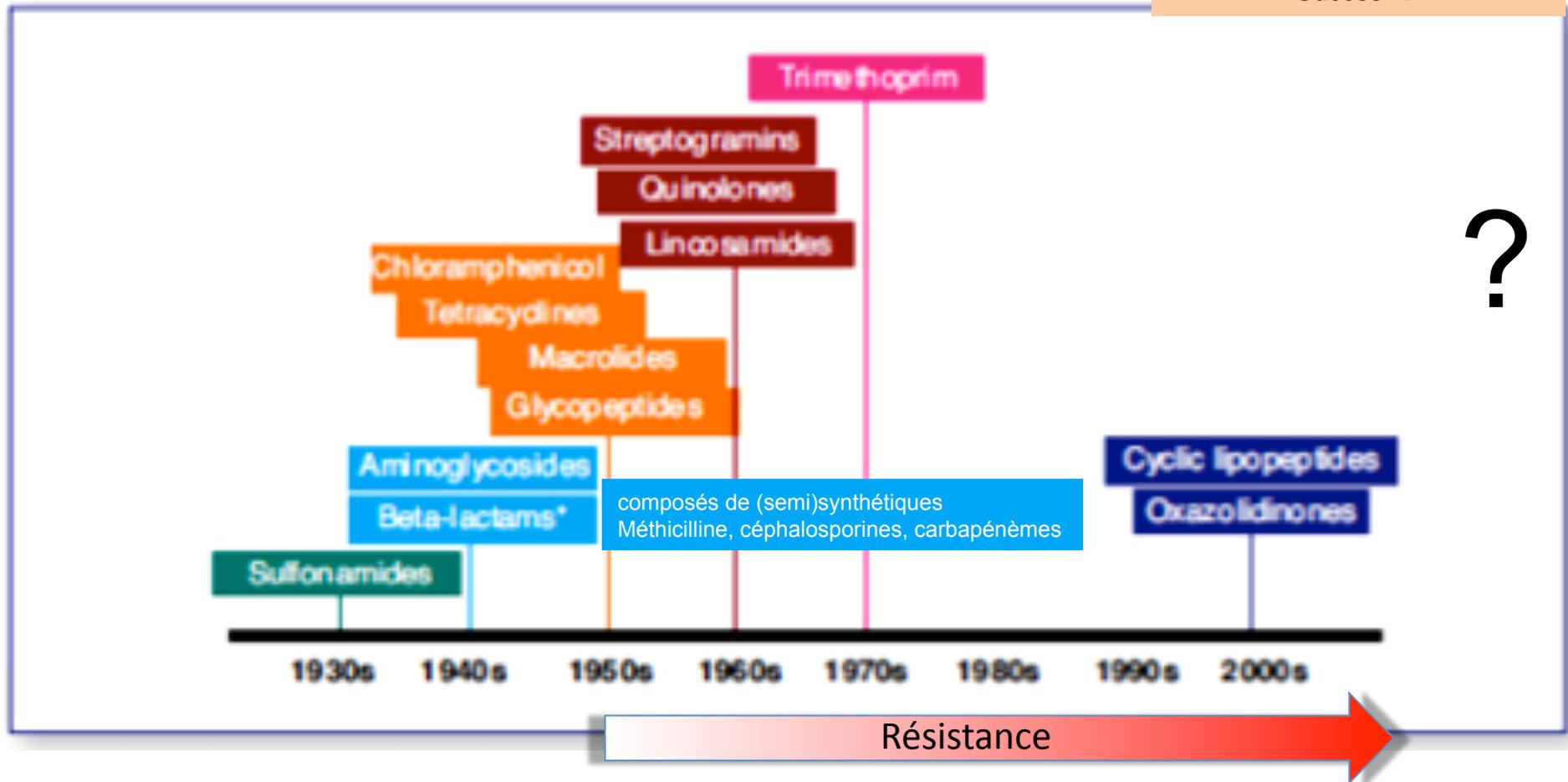
The looming antibiotic-resistance crisis has penetrated the consciousness of clinicians, researchers, policymakers, politicians and the public at large. The evolution and widespread distribution of antibiotic-resistance elements in bacterial pathogens has made diseases that were once easily treatable deadly again. Unfortunately, accompanying the rise in global resistance is a failure in antibacterial drug discovery. Lessons from the history of antibiotic discovery and fresh understanding of antibiotic action and the cell biology of microorganisms have the potential to deliver twenty-first century medicines that are able to control infection in the resistance era.

# Crise de l'antibiothérapie: entre résistance et panne d'innovation

**Age d'or**  
Pdts naturels  
Cribles bactériens  
"Waksman's platform"  
Succès ++++

**Chimie Médicinale**  
Hémisynthèse  
Cribles bactériens  
AB large spectre  
Succès +++ (AB = "miracle")

**Ere de la résistance  
et du High-Tech**  
Librairies molécules synthèse  
Cribles à haut débit, etc...  
AB large spectre + spectre étroit  
Succès +/-



# **Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques ?**

François Trémolières<sup>1</sup>, Robert Cohen<sup>2</sup>, Benoît Schlemmer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médecine Interne, Hôpital François Quesnay, 78200 Mantes la Jolie  
<ftremo@noos.fr>

<sup>2</sup> Pédiatrie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

<sup>3</sup> Service de réanimation médicale, Hôpital Saint Louis, Paris

# Alternatives crédibles aux antibiotiques ?

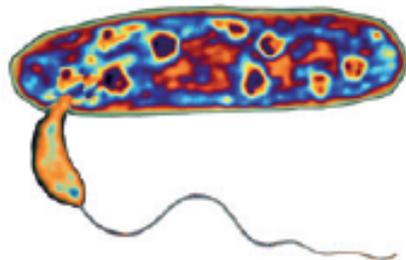
Molécules "anti-virulence" (Negrea & coll, 2007, AAC;  
Rasko & coll, 2008, Science)

Vaccins et Immunisation passive (Keller & Stiehm, 2000)

Phagothérapie (Levin & Bull, 2004; Monk & coll., 2010)

Stimulation des défenses immunitaires innées  
(Ulevitch, 2004, Nature Rev Immunol)

Bactéries tueuses / Bdellovibrio (Sockett & Lambert, 2004, Nature)  
Envahit le périplasme des bactéries à Gram -



# Alternatives crédibles aux antibiotiques ?

Les solutions alternatives – essentielles - demeurent des solutions préventives, adjuvantes / complémentaires ou des solutions "de niche"

On ne peut à ce stade en attendre l'impact curatif des antibiotiques (large diffusion compartimentale, puissante activité bactériostatique, voire bactéricide, versatilité par la variété du spectre d'activité (étroit/large), faibles coûts de production par rapport aux "biothérapies")

Absurde d'envisager à la légère une **"ère post-antibiotique"**  
Equivaldrait à un retour à **"l'ère de Semmelweis"**

Sauver l'efficacité des antibiotiques existants et découvrir de nouveaux antibiotiques doit rester l'objectif primordial  
"La quête du Graal" des antiinfectieux

# Raisons de la crise de l'innovation en antibiothérapie



## Raisons scientifiques

"Le plus facile est derrière nous", modèle asymptotique

Les "low-hanging fruits" ont été cueillis et consommés...

Seulement 15/167 molécules candidates ont un mécanisme nouveau (2008)

Très loin de la "molécule prometteuse" à "l'antibiotique innovant" et au marché

"Taux d'attrition" élevé: toxicité, pharmacodynamique, facilité d'apparition de résistances (expérimentation ou anticipation sur la base du résistome)

## Raison commerciales = démotivation

Faible retour sur investissement car antibiotiques consommés sur de courtes périodes et (comble !) guérissent les patients traités

Inversement, médicaments dédiés aux maladies chroniques (HTA, diabète, maladies neurodégénératives) consommés à vie...

(Tx retour sur investissement : AB = 2 vs anti Parkinson / Alzheimer > 30)

Incitation à réduire l'usage des nouveaux antibiotiques (sanctuarisation)

Bureaucratisation processus réglementaires = innovation incrémentale vs radicale

Peu de "big pharma" poursuivent leurs programmes antibiotiques

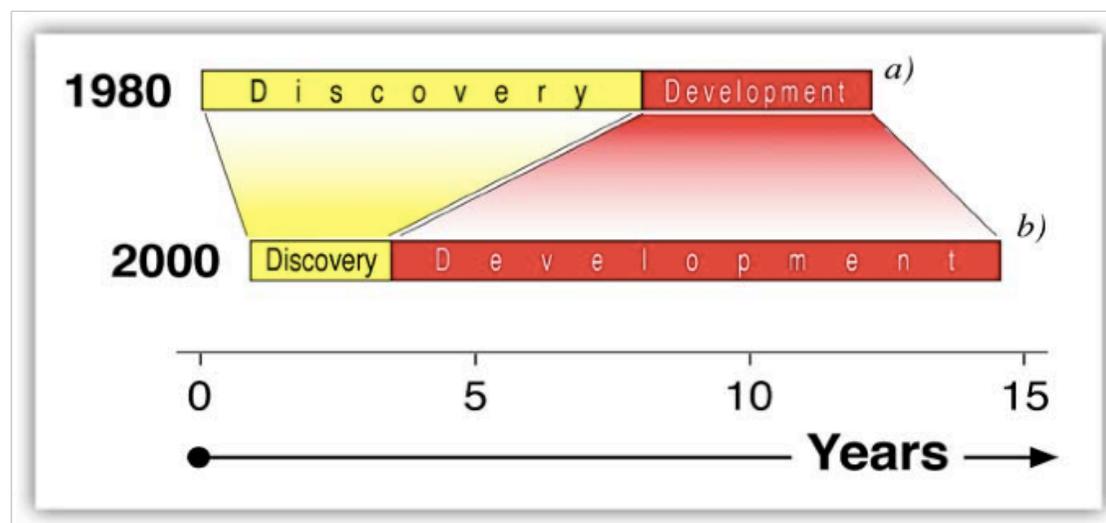
(GSK, Novartis, Astra-Zeneca, Merck, Pfizer, Sanofi-Aventis +/-)

# Raisons commerciales de la crise de l'innovation en antibiothérapie: **les coûts**

Recherche & développement - commercialisation = long processus  
Investissements, succès/échecs, GMP/essais cliniques, procédures administratives d'enregistrement pour accès au marché

Modèle capitalistique et concurrentiel: profits réalisés par commercialisation doivent compenser investissements y compris les pertes si échec ("block bursters" rares...)

**Modèle tenable pour médicaments (antibiotiques) à faibles profits ?**



# Raisons commerciales de la crise de l'innovation en antibiothérapie: **les coûts**

## Estimation des coûts

Pas de formule magique de calcul permettant d'identifier à chaque instant du développement les ressources directement mobilisées pour cette phase

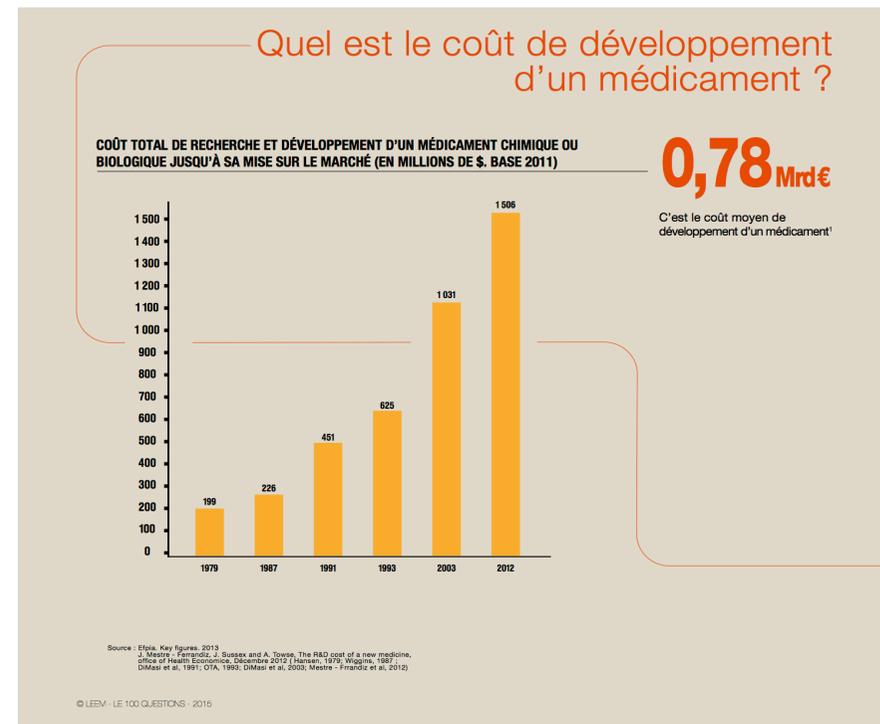
Calcul à 3 paramètres tenant compte du coût des échecs:

- Rapport entre nombre de molécules identifiées en phase de découverte et nombre de molécules accédant au marché
- Montants investis
- Temps écoulé entre prise de brevet et accès au marché

1 - 1.5 milliard €

1 médicament sur 13 = succès  
(2 fois moins qu'il y a 10 ans...)

Inférieur pour les antibiotiques...



# Crise de l'innovation en antibiothérapie: **des solutions innovantes ?**

## **Approches "classiques"**

Délocalisation recherche fondamentale industrielle sur sites académiques

Rachat par "big pharmas" de petites entreprises de Biotech ayant découvert et mené une molécule innovante au delà de la "preuve de concept"

## **Approches novatrices = incitations financières "intelligentes"**

Objectif: découpler coûts de R&D et exigence de retour sur investissement pour le développement de nouveaux antibiotiques = allègement poids du marketing et de la concurrence dans décision stratégique de développement

## **Partenariats Publics-Privés (PPP):**

- GSK - Wellcome Trust - US Defence Threat Reduction Agency

- AVIESAN - Sanofi-Aventis

- Institut de Recherche et Technologie (IRT-Bioaster) du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) = abondement de crédits d'état (ANR) sur chaque mise industrielle (€ pour €)

- Engagement et anticipation prix par accords/négociations avec états  
Entente entre politiques – acheteurs - systèmes de santé nationaux (internationaux ?)

# Crise de l'innovation en antibiothérapie: des **solutions innovantes** ?

**La crise de l'antibiorésistance** est devenue un sujet trop grave pour être laissée simplement à la loi du marché

Il est indispensable que les états, avec l'aide de fondations s'y réinvestissent en partageant les risques, donc les coûts du développement

## **Modification, désenclavement de la recherche industrielle**

- Mise en commun de ressources: bases de données, biobanques, plateformes technologiques

- "Innovation ouverte" multipliant les collaborations scientifiques avec l'extérieur afin de désenclaver la R&D interne de l'entreprise

- Accent sur la recherche translationnelle

**Nouveau paradigme: "Innovation ouverte"** = accès à un éventail plus large de connaissances et d'idées que ne peuvent en générer les capacités internes

# Raisons scientifiques de la crise de l'innovation en antibiothérapie

Source essentielle d'antibiotiques durant "l'âge d'or" = bactéries et champignons telluriques

Ont fourni les structures moléculaires modèles ("scaffolds") à partir desquelles une chimie de synthèse / hémisynthèse a apporté des modifications successives en réaction à l'apparition de résistances ("course aux armements"...)

La recherche en routine de nouvelles structures molécules à partir de ce même environnement et de ces mêmes espèces a essentiellement fourni des "scaffolds" similaires = **principe de replication**

**Gisement épuisé ?**

## Renaissance puis désillusion des années 1990-2000

A partir des années 90, la reconnaissance du caractère inéluctable de la survenue de résistances et la sensation d'"épuisement du gisement" de molécules naturelles a entraîné une véritable révolution – changement de paradigme – dans la recherche industrielle

Mise en place d'un nouveau modèle intégrant les extraordinaires développements scientifiques et technologiques de cette période:

ADN recombinant (production/purification de protéines cibles ou effectrices)

Synthèse chimique d'énormes librairies de composés (millions)

Criblage à haut débit (automatisé / robotisé) sur bactéries ou réactions chimiques

Approche structurale des cibles et "drug design" orienté

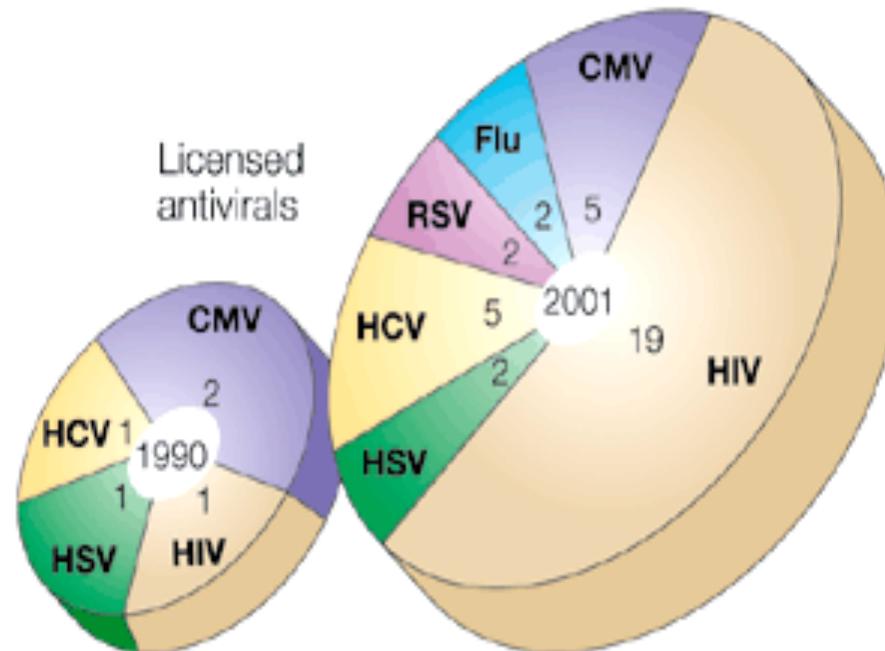
Analyse des génomes ("genome mining") grâce au séquençage et à la bioinformatique naissante à la recherche de nouvelles cibles

Après 20 ans de ce nouveau paradigmes:

Succès certain pour des maladies non-infectieuses, ET dans la découverte d'antiviraux nouveaux

**Très peu / très décevant pour les antibiotiques et les antifongiques**

## Années 1990 – 2000: "âge d'or des anti(rétro)viraux" !



Marché favorable: chronicité (hépatite, SIDA, infections herpétiques)  
Efforts considérables, académiques et industriels  
Communautés de fonctions / signalisation avec physiologie / pathologie eucaryote  
Séries existantes (anti-protéases VIH)

**Mais ne peut pas tout expliquer !**

# "What went wrong" ?

## **Validité des librairies générées par la chimie de synthèse pour les exigences des effets antimicrobiens**

Retour aux principes de l'âge d'or: criblage de composés naturels

MAIS... avec deux exigences:

- Nouveaux environnement
- Nouvelles approches...

# Crise de l'innovation en antibiothérapie: des pistes

Actinomycètes = grands pourvoyeurs d'antibiotiques  
Bactéries telluriques, sporulantes, facilement cultivables  
**Représentent <1 % des bactéries telluriques !**  
**99 % bactéries telluriques incultivables !**



Quid du reste demeuré inexploré ?

"Matière noire" (Gerry Wright) largement incultivable

Nécessité absolue de réexplorer la diversité du monde microbien tellurique et océanique

Exploitation de nouvelles niches écologiques  
(Hughes & Fenical, 2010, Rahman & coll., 2010):

- Construction de grandes librairies génomiques  
représentatives de plusieurs espèces microbiennes  
(MacNeil & coll., 2001)

- Développement de nouvelles méthodes de culture...  
(Ling & coll., 2015)

Sunagawa & coll, 2015, Science  
C. Bowler, Séminaire 20/01/2016



## (Re)naissance de la "culturomique"

Les techniques moléculaires comme le séquençage des gènes codant les rARN 16S, voire le métagénomique, fournissent des informations essentielles sans nécessité de culture des microorganismes d'intérêt

Une réelle compréhension de la physiologie de ces bactéries, de leur rôle au sein de leur niche écologique, de leurs activités symbiotiques ou défensives, de leurs interactions avec un hôte éventuel... **et de leur production d'antibiotiques**, nécessitent leur (bonne vieille) culture

Difficile car certaines caractéristiques de l'environnement d'origine sont difficiles à reconstituer (nutriments, osmolarité, pH, aéro/anaérobiose, autres...).

Faire individuellement / collectivement varier ces paramètres représente une quantité de conditions impossibles à raisonnablement maîtriser.

Apport croissant de la microfluidique (Liang Ma et al., 2014, PNAS)

Stewart EJ, 2012, J Bacteriol

Lagier JC et al., 2015, Clin Microbiol Rev (1)

Lagier JC et al., 2015, Clin Microbiol Rev (2)

# (Re)naissance de la "culturomique"

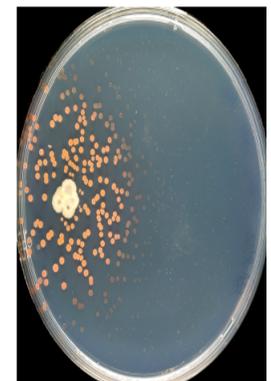
La production d'environnements, conditions, milieux reflétant les probables conditions de croissance des microorganismes "incultivables" a permis la croissance de nombreuses espèces, surtout telluriques

Approches souvent "artisanales"

Maintenant complétées par l'analyse génomique réalisées à partir du métagénome de leur environnement (difficile) ou de leur culture dans leur propre environnement. Ex: culture monoxénique de SFB (*Candidatus arthromitus*) chez la souris axénique (Schnupf & coll, 2015, Nature).

Récemment, la plupart des progrès ont répondu à deux approches:

- Environnement utilisé comme milieu de croissance
- Co-culture avec des espèces partageant leur environnement



# A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

Losee L. Ling<sup>1\*</sup>, Tanja Schneider<sup>2,3\*</sup>, Aaron J. Peoples<sup>1</sup>, Amy L. Spoering<sup>1</sup>, Ina Engels<sup>2,3</sup>, Brian P. Conlon<sup>4</sup>, Anna Mueller<sup>2,3</sup>, Till F. Schäberle<sup>3,5</sup>, Dallas E. Hughes<sup>1</sup>, Slava Epstein<sup>6</sup>, Michael Jones<sup>7</sup>, Linos Lazarides<sup>7</sup>, Victoria A. Steadman<sup>7</sup>, Douglas R. Cohen<sup>1</sup>, Cintia R. Felix<sup>1</sup>, K. Ashley Fetterman<sup>1</sup>, William P. Millett<sup>1</sup>, Anthony G. Nitti<sup>1</sup>, Ashley M. Zullo<sup>1</sup>, Chao Chen<sup>4</sup> & Kim Lewis<sup>4</sup>

NATURE | NEWS & VIEWS

日本語要約

## Antibiotics: An irresistible newcomer

Gerard Wright

Nature 517, 442–444 (22 January 2015) | doi:10.1038/nature14193

Published online 07 January 2015

Published online: April 1, 2015

Science & Society

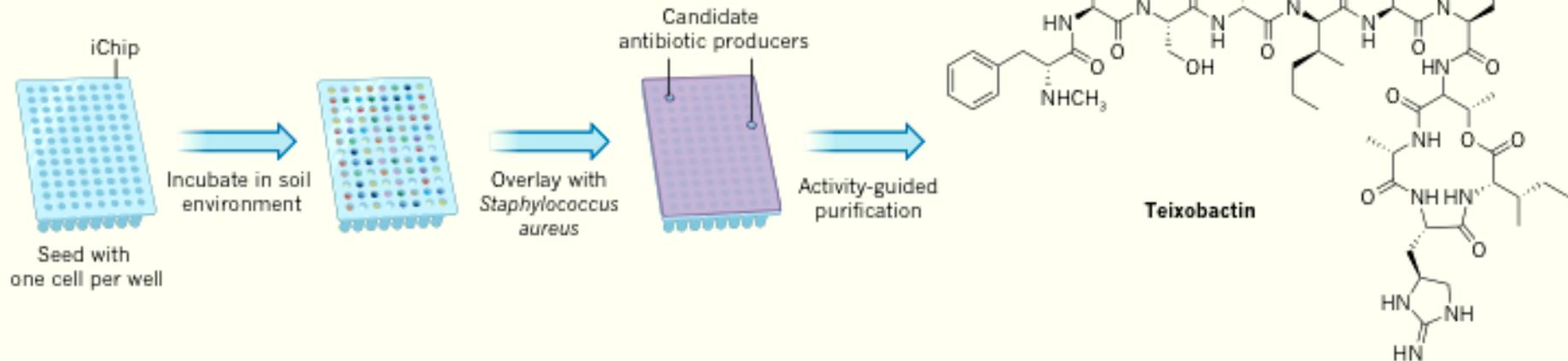
## Antibiotic discovery goes underground

*The discovery of teixobactin could revitalise the search for new antibiotics based on the novel method the researchers used to identify the compound*

Philip Hunter

EMBO  
reports

# Méthode utilisant le iChip



400 microchambres pour culture "single cell" sur membrane, canal individuel apporte milieu et récupère effluent

Système multicanaux miniaturisé pour criblage à haut débit dans environnement naturel pour enrichir l'échantillon en espèces non cultivables

Isolement de 10 000 bactéries telluriques différentes

Préparation d'extraits individuels testés sur *Staphylococcus aureus*

1 extrait prometteur = Beta-protéobactérie (*Eleftheria terrae*)

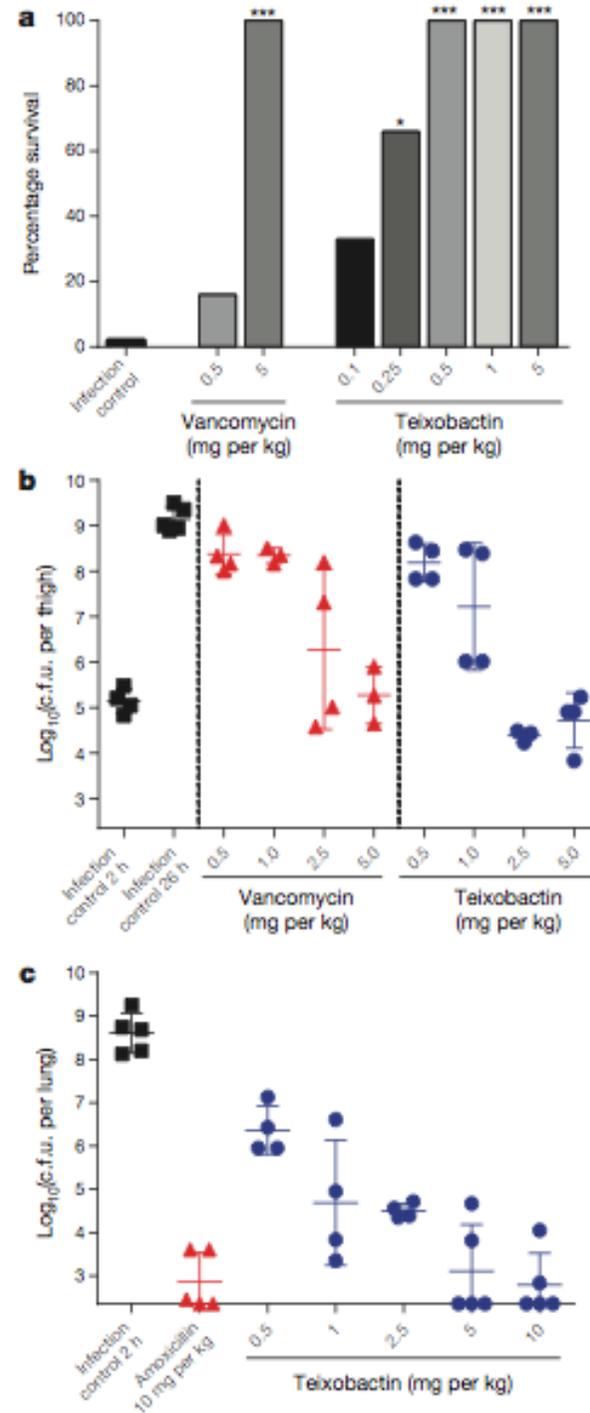
Purification - détermination de la structure moléculaire = différente des autres antibiotiques connus = **Teixobactine** (Ling & coll, 2015, Nature)

## Spectre d'action Teixobactine = exclusivement bactéries à Gram positif (y compris résistantes)

Organism and genotype	Teixobactin MIC ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.25
<i>S. aureus</i> + 10% serum	0.25
<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	0.5
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin <sup>R</sup> )	$\leq 0.03$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.12
Viridans group streptococci	0.12
<i>B. anthracis</i>	$\leq 0.06$
<i>Clostridium difficile</i>	0.005
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.08
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Escherichia coli</i> (asmB1)	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>32

The MIC was determined by broth microdilution. MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

# Teixobactine actif in vivo

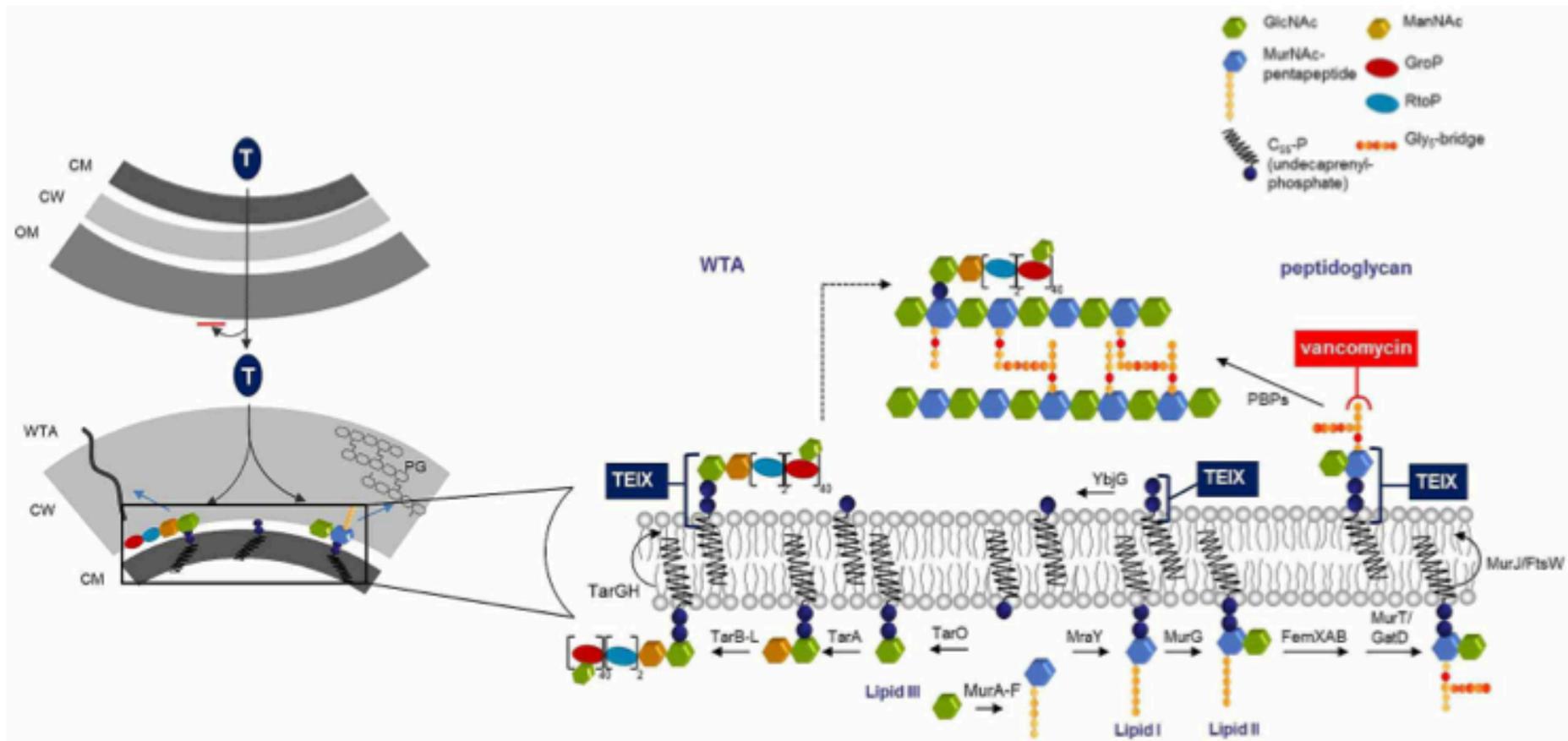


# Mode d'action de Teixobactine

Se fixe à des précurseurs du mur bactérien

Précurseurs du mur = Lipide II: peptidoglycane (UDP-MurNAc-pentapeptide)

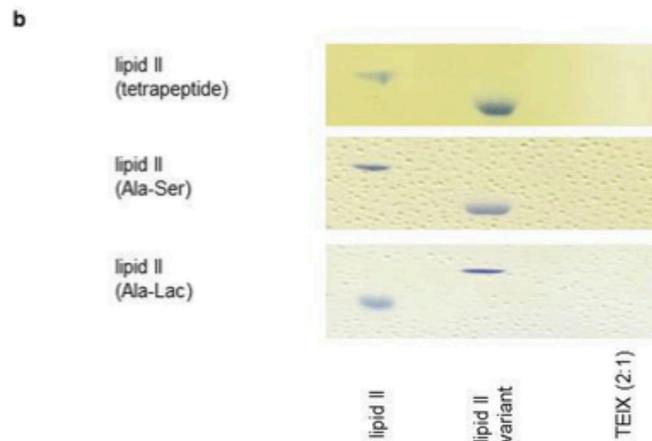
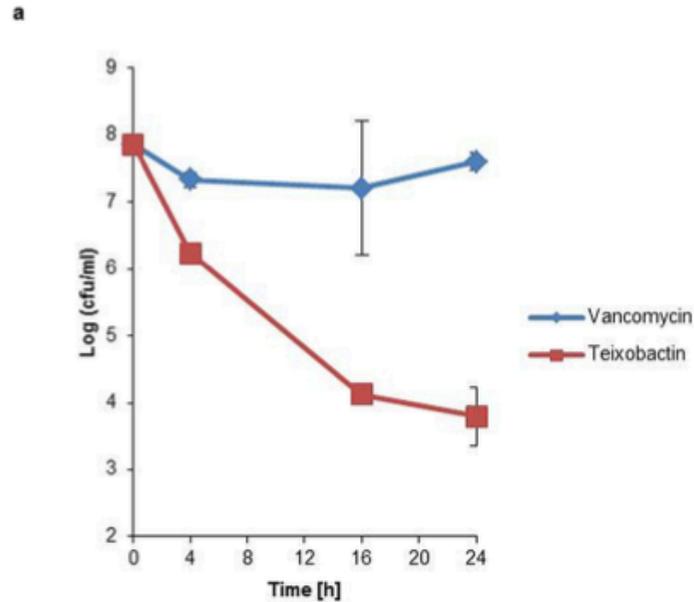
Lipide III: acide Teichoïque



Extended Data Figure 7 | Model for the mechanism of action of teixobactin. Inhibition of cell wall synthesis by teixobactin. Lipid II, precursor of

well as precursor recycling. Binding to multiple targets within the cell wall pathways obstructs the formation of a functional cell envelope. Left panel,

# Activité sur Enterocoques résistants à la vancomycine



**Extended Data Figure 6 | Teixobactin activity against vancomycin-resistant strains.** a, Vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) were grown to late exponential phase and challenged with vancomycin or teixobactin. Cell

Purified lipid intermediates with altered stem peptides were incubated with teixobactin at a molar ratio of 2:1 (TEIX:lipid II variant). Reaction mixtures were extracted with BuOH/PyrAc and binding of teixobactin to lipid II variants

# Teixobactine en bref

Molécule active sur les bactéries à Gram + (y compris résistantes comme MRSA et Entérocoques VancoR), *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*...

Mais pas sur les bactéries à Gram – pour lesquelles le besoin en nouveaux antibiotiques est le plus aigu

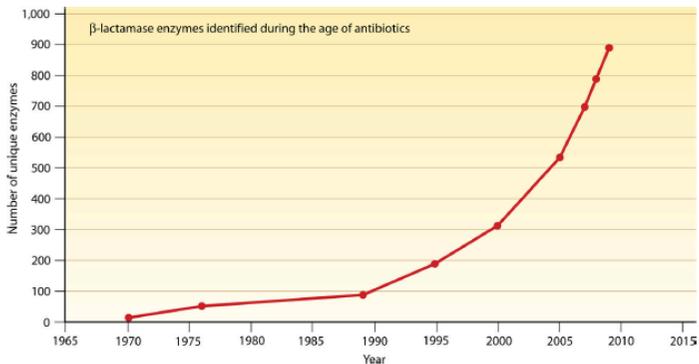
Pas de résistance attendue, raison principale de la publication dans Nature  
Cible précurseur PGN = cible vancomycine pour laquelle la résistance a pris 30 ans pour apparaître. Cible = pas une protéine mais un composant structurel du mur bactérien peu susceptible d'être modifié

Avenir de cet antibiotique pas nécessairement assuré, pas de prise de brevet.... MAIS la méthode d'identification est exemplaire

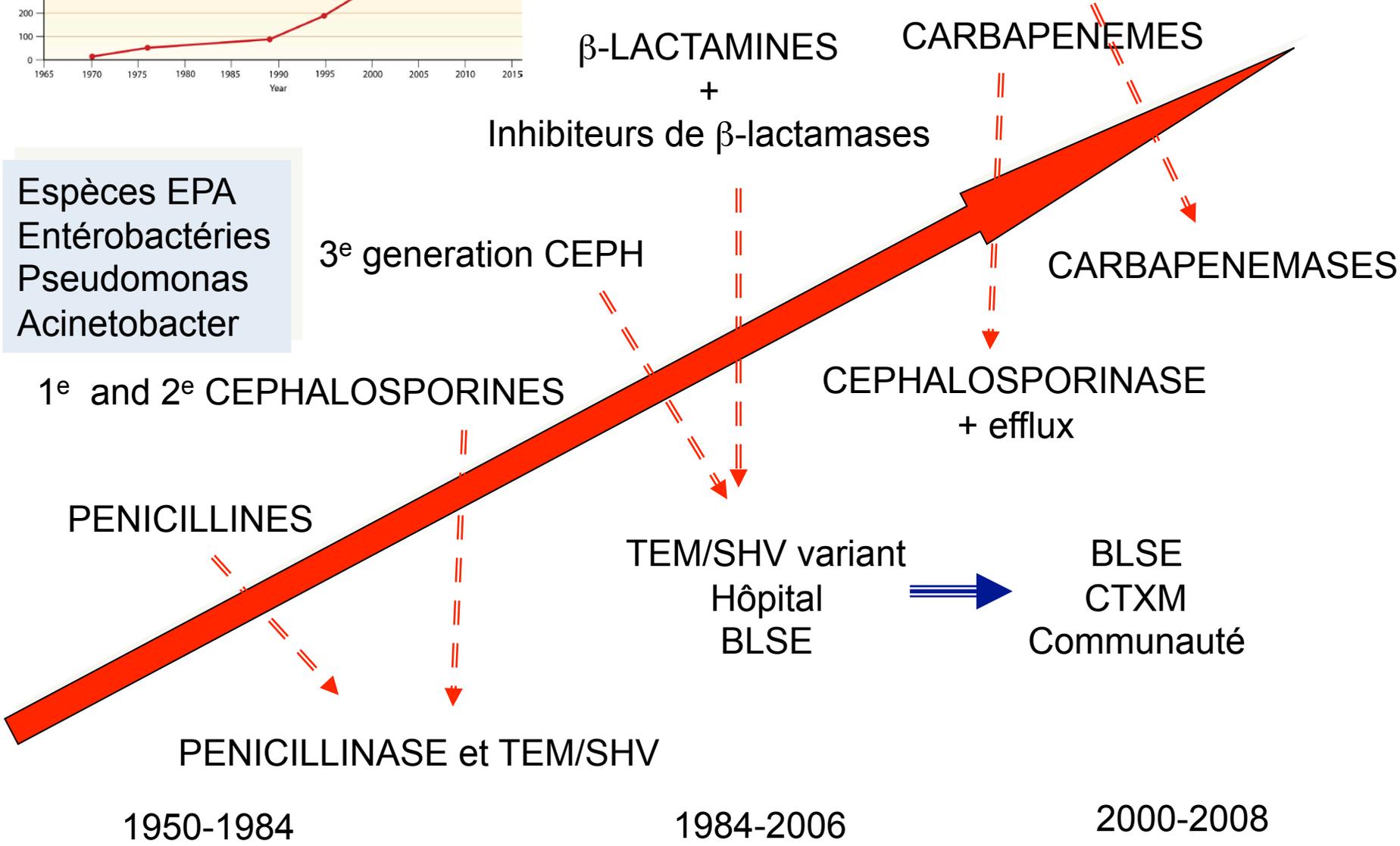
Capacité de cultiver environ 50 % des microorganismes telluriques des échantillons étudiés au lieu de 1 % !!!

# Protéger les antibiotiques

> 1000  $\beta$ -LACTAMASES



Espèces EPA  
Entérobactéries  
Pseudomonas  
Acinetobacter



# Protéger les antibiotiques: des pistes

## Du nouveau dans les inhibiteurs de beta-lactamases

Classification fonctionnelle et moléculaire des Beta-lactamases:

**Classification fonctionnelle** basée sur le profil des substrats

3 classes: 1, 2e-f, 3

+ une classe "en attente de classification..."

**Classification moléculaire** basée sur séquence, structure et mode d'activation

A,C,D = Sérine dépendantes

B = Zinc/métal dépendantes (carbapénémases type NDM-1)

Correspond au groupe 3 fonctionnel

**Problèmes majeurs en clinique:**

Beta-lactamases à spectre élargi = *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL)

Beta-lactamases résistantes aux inhibiteurs (Acide clavulanique)

AmpC

Carbapénémases

# Protéger les antibiotiques: Avibactam

Avibactam (Actavis/AstraZeneca)  
diazabicyclooctane = inhibiteur de Beta-lactamases

Premier nouvel inhibiteur de Beta-lactamases depuis 20 ans !

(Pipéraciline-Tazobactam)

N'appartient pas structuralement aux Beta-lactamases (diff. tazobactam et acide clavulanique)

Similitudes néanmoins dans son site actif qui se lie au site actif – sérine dépendant – des Beta-lactamases à sérine

Commercialisé en combinaison avec Ceftazidime (Avycaz)

Indication = infection urinaire/bactéries à G- multirésistantes

Spectre étendu à plusieurs Beta-lactamases (Classes A,C,D)

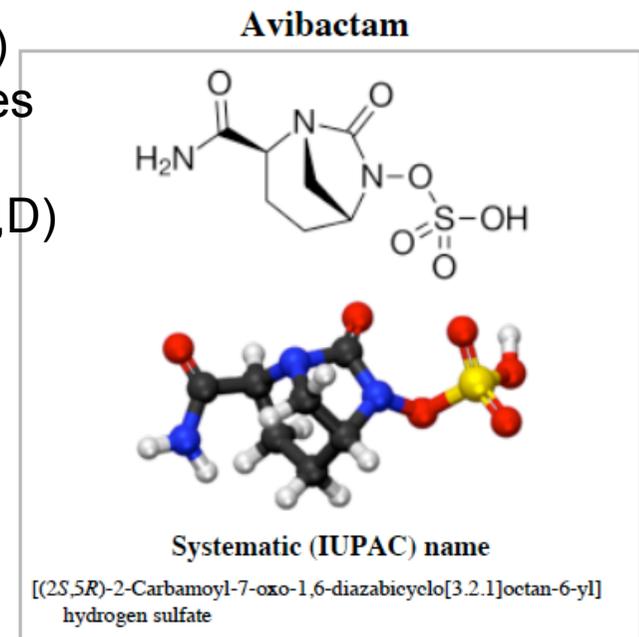
à spectre élargi KPC et AmpC

Pas métallo protéases type NDM1

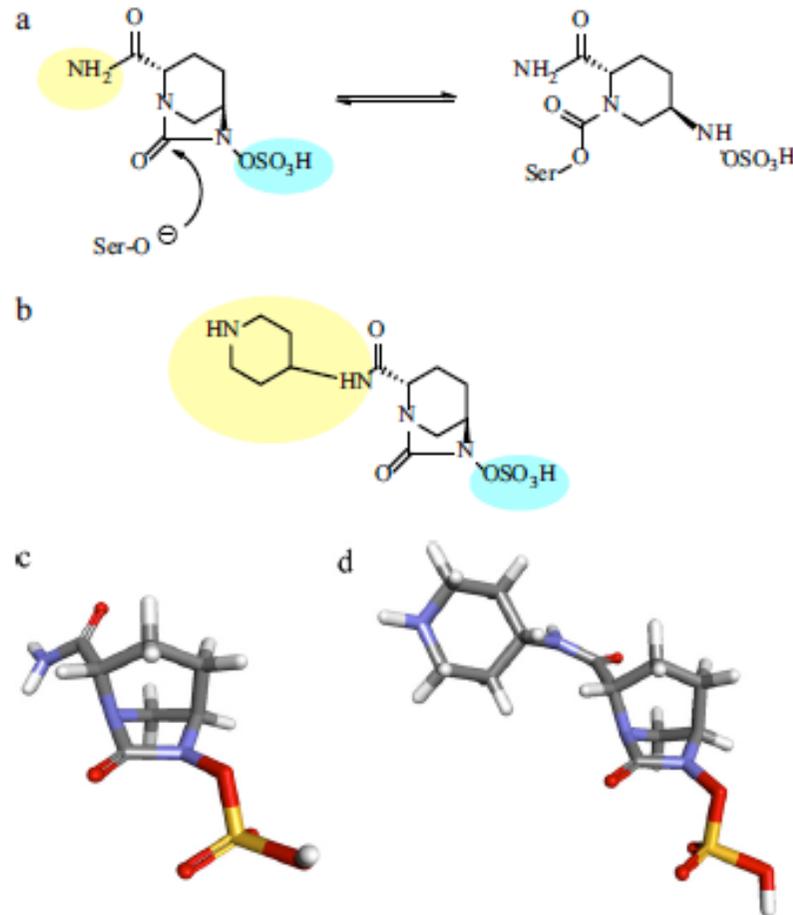
Présente une activité antibactérienne intrinsèque

Due à capacité de liaison à certaines PBPs ?

(Zhanel, GG, 2013. "Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination". *Drugs* 73 (2): 159-77. doi:10.1007/s40265-013-0013-7)



# Innovation en antibiothérapie: **Avibactam**



# Innovation en antibiothérapie: **Aspergillomarasmine A**

Inhibiteur métallo-Beta-lactamases (NDM1) (King & coll, 2014, Nature)  
En phase R & D chez la souris

## Crise de l'innovation en antibiothérapie: **nouvelles cibles**

Exploitation des génomes bactériens afin d'identifier de nouvelles cibles potentielles

Recherche de gènes dont la mutagénèse entraîne incapacité de survie de la bactérie

Combinaison avec le criblage de bibliothèques **renouvelées** de composants affectant *in vitro* la fonction de la cible dans un test acellulaire (neutralisation activités enzymatiques). Implémentation de méthodes de "déreplication" (Wright & coll)

Usage croissant de la microfluidique

- ***in vitro***: core d'environ 500 gènes "vitaux" pour chaque bactérie

- ***in vivo***: en particulier dans les conditions réelles d'infection (nb. supérieur)

**Sous-groupe = molécules anti-virulence** (Clatworthy, 2007):

- Inhibition de la fonction de l'appareil de sécrétion de type 3 (T3SS) chez *Yersinia* (Negrea & coll., 2007)

- Inhibition de *qseC*, un gène activateur de la virulence chez plusieurs pathogènes (Rasko & coll., 2008)

# Crise de l'innovation en antibiothérapie: nouvelles cibles

## Intérêt croissant pour les molécules inhibitrices du métabolisme

- Métabolisme/biosynthèse des lipides bactériens (Su & Honek, 2007)

ex: réorientation molécules développées pour d'autres objectifs.

BPH-652 = phosphonosulfonate, hypocholestérolémiant, cible = Squalène Synthétase (synthèse du cholestérol chez eucaryotes). Inhibe enzyme équivalente chez *Staphylococcus aureus* = Déhydrosqualène synthétase. Prometteur contre MRSA (Liu & coll., 2008)

- Biosynthèse des ARNt (Schimmed & coll, 1998)

- Quorum sensing (Njoroge & Sperandio, 2009)

- Protéines à deux composants = transduction du signal (Gotob & coll, 2010)

- "Proton motive force" (Diacon & coll., 2009)

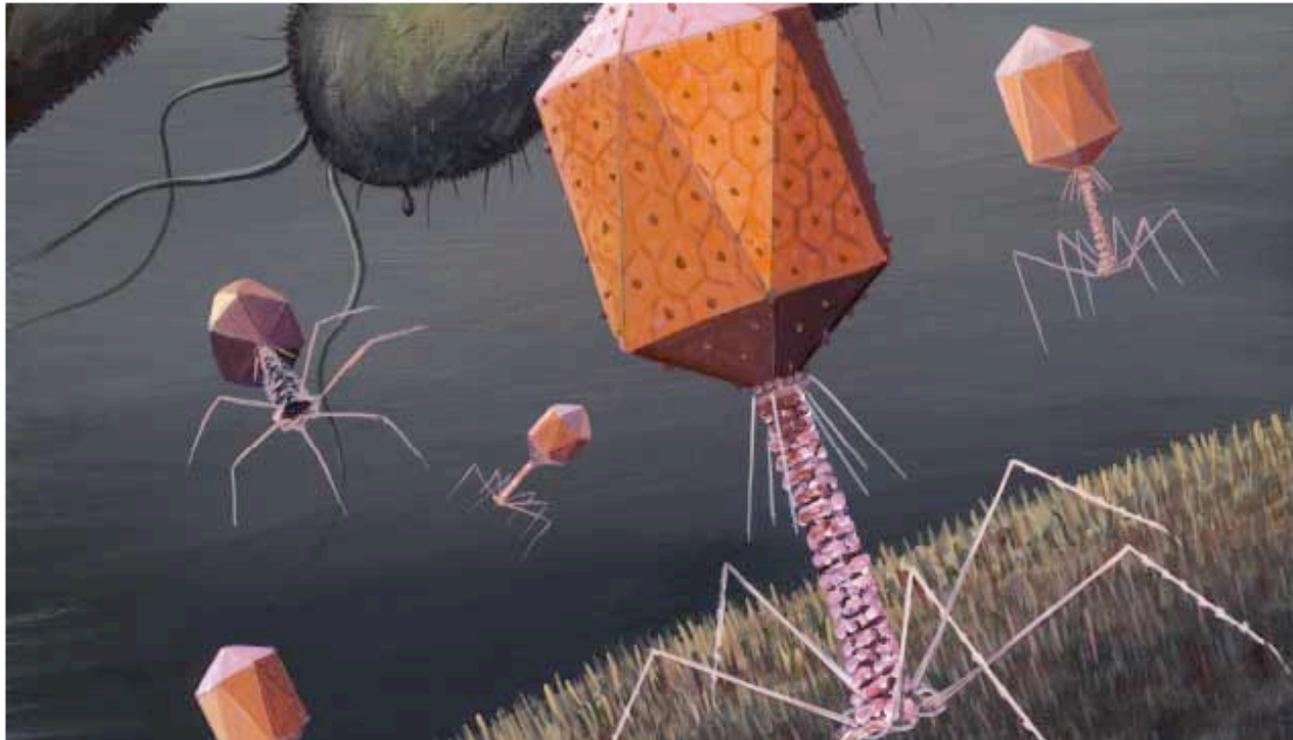
Toutes les molécules "prometteuses" dans ces systèmes n'appartiennent pas à familles existantes d'antibiotiques. Contredit l'affirmation que toutes les familles efficaces d'antibiotiques ont été découvertes.

# Crise de l'innovation en antibiothérapie: le retour des bactériophages ?

## Viral Soldiers

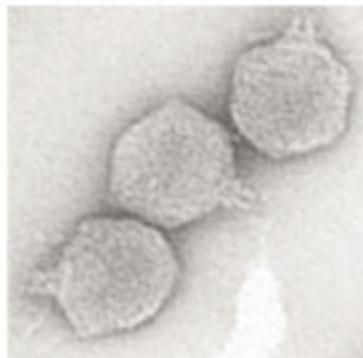
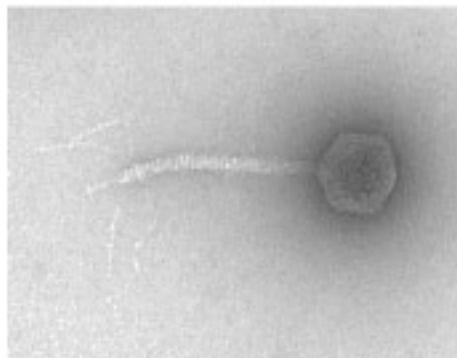
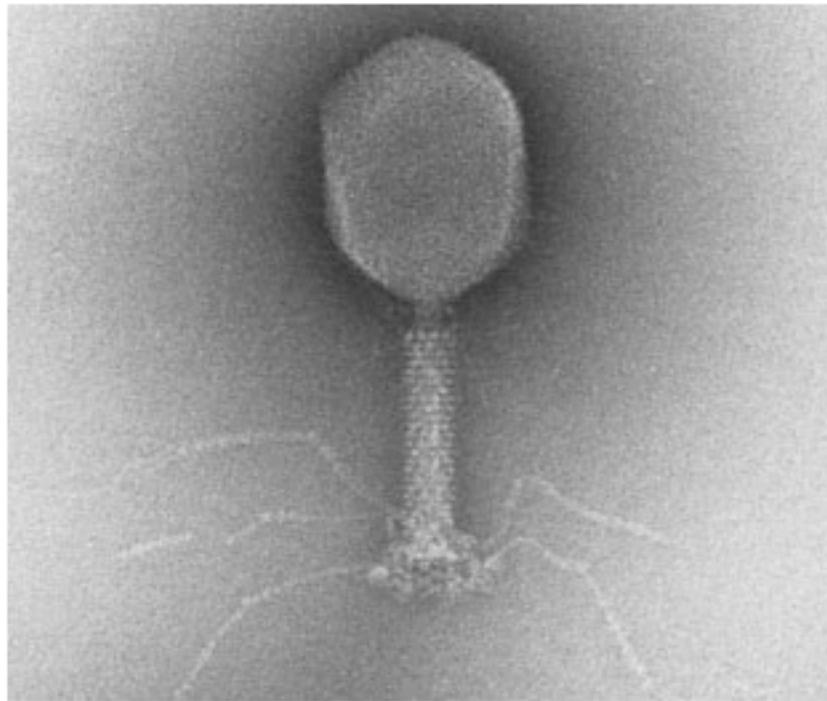
Phage therapy to combat bacterial infections is garnering attention for the second time in 100 years, but solid clinical support for its widespread use is still lacking.

By Jyoti Madhusoodanan | January 1, 2016

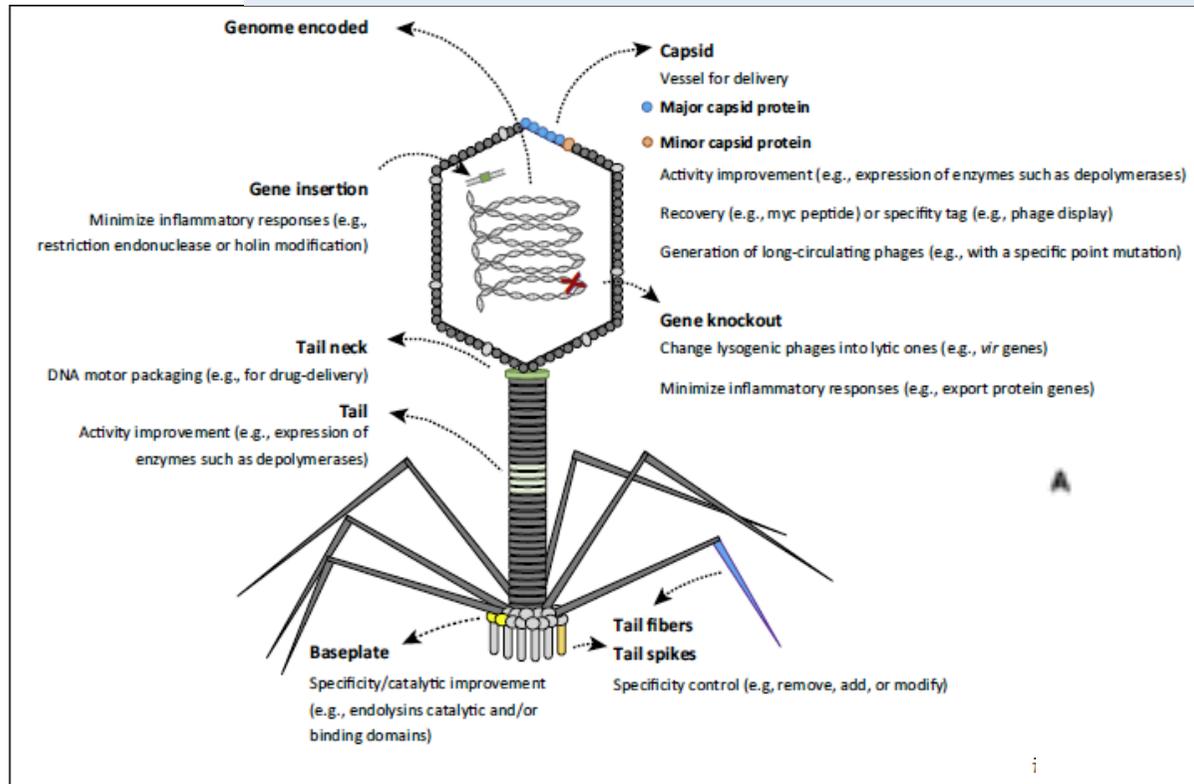


Les bactériophages ont été suggérés dans leur principe par Ernest Hankin au Royaume Uni en 1886 comme une substance antibactérienne non identifiée, non retenue par les filtres antibactériens

# Crise de l'innovation en antibiothérapie: le retour des bactériophages ?



# Crise de l'innovation en antibiothérapie: le retour des bactériophages ?



# Bactériophages et phagothérapie

Né à Paris, Félix d'Hérelle part au Québec, apprend la microbiologie sur le chemin du Guatemala... Invente la lutte biologique contre les insectes (micrococcus trouvé dans l'intestin d'insectes morts)

Aboutit en 1917 à l'Institut Pasteur, y découvre le bactériophage décrit comme un agent inobservable s'attaquant aux bactéries

**Propose immédiatement la possibilité d'utiliser ce "microbe invisible" comme agent thérapeutique**

*Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. 1917, Comptes rendus de l'Académie des sciences*

Va fabriquer avec son épouse des millions de doses de bactériophages pour les troupes alliées (1917-1919)

Malheureusement aucun essai clinique contrôlé

Controverse du fait de l'article de Frederick Twort, Lancet 1915, décrivant un principe similaire, mais pas la phagothérapie



Félix d'Hérelle  
1873-1949



Frederick Twort  
1877-1950

1136 TABLE DES MATIÈRES.

MICROBIOLOGIE.	Pages.	Pages.
— De la stérilisation des liquides par la chaleur sous couche mince; par M. Henri Stassano .....	41	Danger .....
— Recherches sur les microorganismes symbiotiques dans la série animale; par M. Paul Portier .....	196	Voir Antiseptiques, Bactériologie, Fermentations, Maladies infectieuses, Plaies, Sérothérapie, Vaccins.
— Rôle physiologique des symbiotes; par M. Paul Portier .....	267	MINÉRALOGIE. — Voir Cristallographie, Diffraction, Pétrologie.
— Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques; par M. F. d'Hérelle .....	375	MUSEUM D'HISTOIRE NATURELLE. — M. le Ministre de l'Instruction publique et des Beaux-Arts invite l'Académie à lui présenter une liste de candidats à la Chaire de Zoologie (Veux et crustacés) .....
— Origine des affinités spécifiques entre les produits microbiens pathogènes et l'organisme animal; par M. J.		Liste de candidats présentés : 1° M. Charles Grovier, 2° M. Louis Fage .....

## AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES.<sup>1</sup>

BY F. W. TWORT, L.R.C.P. LOND., M.R.C.S.  
(From the Laboratories of the Brown Institution, London.)

DURING the past three years a considerable number of experiments have been carried out at the Brown Institution on filter-passing viruses.

# Bactériophages et phagothérapie



L'institut Eliava fut créé en 1923

George Eliava était un médecin bactériologiste fasciné par les bactériophages après avoir découvert les travaux de Félix d'Hérelle

Tous deux s'associèrent pour créer le "Centre Mondial de recherche sur les bactériophages et la Phagothérapie" à Tbilisi, Géorgie

George Eliava fut fusillé sur ordre de Staline lors des "grandes purges" de 1937 "pour avoir empoisonné un puits avec des bactériophages" D'Hérelle ne revint jamais en Géorgie

L'institut Eliava survécut à son créateur et devint le centre de référence et de production principal de l'Union Soviétique où les antibiotiques étaient distribués parcimonieusement



# Coups de grâce à la phagothérapie en Occident

A partir de 1920, nombreuses études cliniques, voies d'administration variées: orale, rectale, locale, intrapleurale, aérosols, intraveineuse (Sulakvelidze et coll, 2001, AAC)  
Avantages: bactériophages attaquent seulement une espèce voire un groupe restreint de bactéries. Enorme diversité, possibilité de répondre à la survenue de résistances

**1934:** Une revue en trois parties dans le JAMA rapportant les résultats d'une méta-analyse d'environ 100 études cliniques méthodologiquement (à peu près exploitables, car pas d'étude en double aveugle contrôlée) démontrant l'inefficacité de la phagothérapie  
Effet dans certaines infections à *Staphylococcus aureus*, particulièrement cutanées

**1935:** Premiers succès des sulfamides  
**1940:** Premiers succès de la Pénicilline  
= antibiotiques plus faciles à produire et standardiser

1934

BACTERIOPHAGE THERAPY—

## Special Article

ALTHOUGH A NUMBER OF BACTERIOPHAGE AND ANTIVIRUS PRODUCTS HAVE APPEARED ON THE MARKET DURING THE PAST SIX YEARS, RELATIVELY FEW HAVE BEEN SUBMITTED TO THE COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. NONE HAVE BEEN ACCEPTED FOR INCLUSION IN NEW AND NONOFFICIAL REMEDIES. INQUIRIES FROM PHYSICIANS, HOWEVER, AND THE ADVERTISEMENTS OF MANUFACTURERS INDICATE THAT THE EXPLOITATION OF THESE PREPARATIONS IS SUFFICIENT TO WARRANT THE PUBLICATION OF A REPORT ON THEM. AS THE SUBJECT IS RELATIVELY NEW AND OBSCURE, AND AS THE PUBLISHED ACCOUNTS OF BACTERIOPHAGE THERAPY ARE CONFLICTING, IT IS OBVIOUS THAT A REPORT LIMITED TO COMMENTS ON THE COMMERCIAL PREPARATIONS WOULD HAVE ONLY A RESTRICTED USEFULNESS. BELIEVING THAT PHYSICIANS DESIRE A MORE EXTENSIVE PRESENTATION OF INFORMATION ABOUT BACTERIOPHAGE AND THE PRINCIPLES AND POSSIBILITIES OF BACTERIOPHAGE THERAPY, THE COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY HAS AUTHORIZED THE PUBLICATION OF THIS REVIEW. IN ADOPTING THIS REPORT THE COUNCIL EXPRESSED APPRECIATION OF THE EXCELLENT WORK OF DR. EATON AND BAYNE-JONES. PREVIOUS INSTALLMENTS OF THIS REVIEW APPEARED IN THE JOURNAL DECEMBER 8 AND 15. IT IS CONCLUDED IN THIS ISSUE.

PAUL NICHOLAS LEECH, Secretary.

## BACTERIOPHAGE THERAPY

REVIEW OF THE PRINCIPLES AND RESULTS OF  
THE USE OF BACTERIOPHAGE IN THE  
TREATMENT OF INFECTIONS

MONROE D. EATON, M.D.

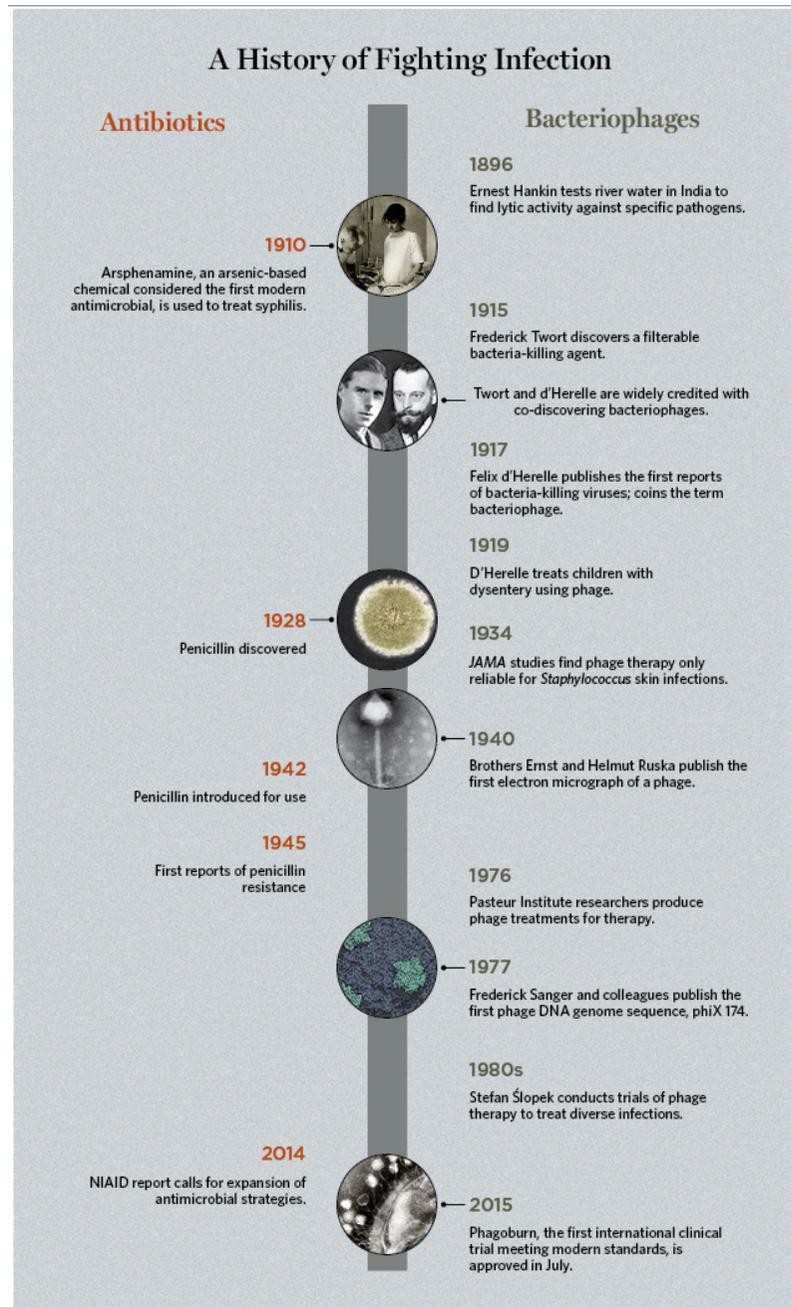
AND

STANHOPE BAYNE-JONES, M.D.

NEW HAVEN, CONN.

(Concluded from page 1853)

# Bactériophages et antibiotiques: le temps de la réconciliation ?



# Bactériophages et antibiotiques: le temps de la réconciliation ?

Laurent Debarbieux  
Institut Pasteur



[Crit Care Med.](#) 2015 Jun;43(6):e190-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000968.

## **Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Pneumonia With Bacteriophages.**

[Dufour N<sup>1</sup>](#), [Debarbieux L](#), [Fromentin M](#), [Ricard JD](#).

[Crit Care Med.](#) 2015 Jun;43(6):1346-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000001038.

## **Time for tailored antimicrobials: adapted bacteriophages in the ICU.**

[Witzenrath M<sup>1</sup>](#).

⊕ **Author information**

### **Comment on**

[Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Pneumonia With Bacteriophages.](#) [Crit Care Med. 2015]

Etude comparative effet bactériophages lytiques (536-P/aérosols) isolés d'égouts et Ceftriaxone (parentérale) dans modèle pneumonie expérimentale à ExPEC chez la souris

- Souche ExPEC référence sensible au phage: 100 % contrôle infection dans les deux protocoles
- Souche ExPEC(V) récemment isolée chez un patient sous ventilation assistée: 0% dans le groupe bactériophage
- 536-P adapté à ExPEC(V): 75% de contrôle de l'infection

Donc système a priori versatile et adaptable

Efficacité sur infection déjà en cours ? Mieux adapté à surveillance microbiologique-prévention ?

# Bactériophages: le temps des essais cliniques contrôlés

[News](#) [Magazine](#) [Multimedia](#) [Subjects](#) [Surveys](#) [Careers](#)

[The Scientist](#) » [News & Opinion](#) » [News Analysis](#)

## Bacteriophage Boom?

Researchers are putting a fresh crop of phage-based products to agricultural and medical use, on farms and in early-stage clinical trials.

By Jyoti Madhusoodanan | September 29, 2014

PHAGOBURN: essai international multicentrique, 11 centres (France/Belgique/Suisse)  
Coordination: France. Début: septembre 2015. Phase 1-2 + régulations  
Patients: 220 brûlés, infections par *P. aeruginosa* et *E. coli*  
Soutenu par l'UE (3,8 millions d'€)  
Testés: cocktail *P. aeruginosa* = 13 phages. Cocktail *E. coli* = 12 phages  
Pherecydes, Romainville (ont collecté des milliers de bactériophages de sources diverses)

D'autres compagnies tentent d'utiliser uniquement les lysines de phages.

### Indications principales outre brûlures:

- Infections récidivantes de l'oreille (une étude clinique encourageante sur 24 cas)
- Infections bronchopulmonaires chroniques = mucoviscidose. Une étude encourageante chez la souris infectée par *Burkholderia cepacia* (Revue Abedon, 2011, Bacteriophage)
- Malades en USI/intubés
- Ostéomyélites chroniques à germes multirésistants

Phases 1 & 2 = bonne tolérance

COMPANY	LOCATION	PRODUCTS	APPLICATIONS	IN TRIALS?
AmpliPhi	Richmond, Virginia	Natural phage cocktails	<i>P. aeruginosa</i> lung infections in cystic fibrosis; <i>S. aureus</i> wound and skin infections; <i>C. difficile</i> gastrointestinal infections	Phase 1 approved November 2015
ContraFect Corporation	Yonkers, New York	Bacteriophage lysins	<i>S. aureus</i> bacteremia	Phase 1 launched April 2015
EnBiotix	Cambridge, Massachusetts	Engineered phages	Staphylococcal infections of prosthetic joints	Preclinical
EpiBiome	San Francisco, California	Natural phage cocktails	<i>E. coli</i> and <i>Shigella dysenteriae</i> diarrheal infections in children	Preclinical
Fixed-Phage	Glasgow, U.K.	Natural phages fixed to solid surfaces	MRSA wound infections	Preclinical
Intralytix	Baltimore, Maryland	Natural phage cocktails	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> wound infections; irritable bowel disease	Preclinical
Micreos	Wageningen, Netherlands	Bacteriophage lysins	<i>S. aureus</i> and MRSA skin infections	Preclinical
Novolytics	Warrington, U.K.	Natural phage cocktails	MRSA skin infections	Preclinical
Pherecydes	Romainville, France	Natural phage cocktails	<i>E. coli</i> and <i>P. aeruginosa</i> burn and skin infections; <i>P. aeruginosa</i> respiratory infections; <i>S. aureus</i> bone/joint/prosthetic infections	Phase 1 launched September 2015
Synthetic Genomics	San Diego, California	Engineered phages	Infections in burn wounds, skin, and cystic fibrosis	Preclinical
TechnoPhage	Lisbon, Portugal	Natural phage cocktails	Chronic ulcers, respiratory and skin infections	Preclinical

# Nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses: rêve ou réalité ?

## Les deux...

### **Nouvelles molécules**

Protection antibiotiques existants: renouveau des inhibiteurs de beta-lactamases (Avibactam & molécules apparentées, Aspergillomarasmine A)

Les bactéries telluriques (marines) peuvent / doivent encore parler (Teixobactine)

### **Nouvelles cibles**

Voies clés dans la physiologie et le métabolisme microbien/ combinaison génomique et "expérimentomique": transcription, traduction, réplication, **division**, métabolisme

Inhibiteurs du Quorum sensing/antivirulence

### **"Nouvelles" approches**

Peptides anti-microbiens (exogènes / **stimulation expression peptides endogènes**)

Phagothérapie, Anticorps