

Date document : 06/05/2019

Direction : INFHEP

Pôle : VIROGEN

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives

Jeudi 21 mars 2019 de 9h30 à 17h30, en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, /évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé	Copie
BATAILLE Julie	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEYENS Marie-Noëlle	CRPV-Observateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BLEIBTREU Alexandre	Auditionné		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Par conférence téléphonique
BRIVES Charlotte	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CERETTI Alain-Michel	Auditionné pour l'Association LE LIEN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DAUCHY Frédéric-Antoine	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DE ROUGEMONT Alexis	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DEBARBIEUX Laurent	Auditionné		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DE CARLI Paola	Auditionné pour Vaincre la Mucoviscidose		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELATTRE Raphaëlle	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DESGRANGES Pascal	Auditionné		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DE VOS Daniel	Auditionné		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUFOUR Nicolas	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUPORTET Xavier	Auditionné pour ELIGO BIOSCIENCE		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DURUPT Stéphane	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FANNEAU DE LA HORIE Guy-Charles	Auditionné pour la Société PHERECYDES PHARMA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FERRY Tristan	Expert ponctuel		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FEVRE Cindy	Auditionnée pour la Société PHERECYDES PHARMA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HEYM Beate	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JAULT Patrick	Auditionné		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LARCHE Jérôme	Auditionné pour l'Association PHAGESPOIRS		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAURENT Frédéric	Expert ponctuel		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, /évaluation)	Présent	Absent /excusé	Copie
LEBEAUX David	Auditionné .pour la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française .pour retour d'expérience sur cas clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE FAOU Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEBOUCHER Gilles	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MONRIBOT Anthia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NOVOU DIT PICOT Christophe	Auditionné pour l'Association Phages Sans Frontières	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Audité le 19 mars 2019
PIRNAY Jean-Paul	Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RENARD-DUBOIS Sylvie	DGOS - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RICARD Jean-Damien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SOTTO Albert	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TREILLE-AMRAM Hannah	DGS - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TROUVIN Jean-Hugues	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VIDAL-ENGAURRAN Magali	Auditionnée pour la Société Pherecydes Pharma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ZELLER Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMILLE Caroline	ANSM - Direction INFHEP Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MORGENSZTEJN Nathalie	ANSM - Direction INFHEP Responsable du Pôle VIROGEN	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELIGNIVILLE Laure	ANSM - Direction INFHEP Evalueur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
KEROB Steven	ANSM - Direction INFHEP Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PELLANNE Isabelle	ANSM - Direction INFHEP Evalueur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VITORES Aurélie	ANSM - Direction INFHEP Evalueur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEAULIEUX Frédéric	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOHER Elsa	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHARLIER-BRET Natacha	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MIGUERES Marie-Lise	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PARENT Isabelle	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROTIVAL Romain	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILAIN Caroline	ANSM - Observateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption discussion	ou	Avis nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	EU	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1. Introduction							
2. Retour d'expériences sur les administrations de bactériophages dans un usage compassionnel encadrées par l'ANSM							
2.1	Infections ostéo-articulaires et endocardite - Hospices Civils de Lyon		Pour information et discussion		non		
2.2	Infection neuroméningée - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris		Pour information et discussion		non		
2.3	Cas clinique dans le respiratoire - Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris		Pour information et discussion		non		
2.4	Infections au niveau vasculaire – Hôpital Henri Mondor - Créteil		Pour information et discussion		non		
3. État des lieux de préparations de bactériophages disponibles							
3.1	Pherecydes Pharma		Pour information et discussion		non		
3.2	Hôpital militaire de la Reine Astrid (Bruxelles) - Belgique		Pour information et discussion		non		
4. Auditions d'association de patients et de sociétés savantes							
4.1	Phages Sans Frontières		Pour information et discussion		non		
4.2	Le Lien		Pour information et discussion		non		
4.3	PHAGESPOIRS		Pour information et discussion		non		
4.4	Vaincre la Mucoviscidose		Pour information et discussion		non		
4.5	Société Française de la Mucoviscidose		Pour information et discussion		non		
4.6	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française		Pour information et discussion		non		
5. Quelques perspectives de recherche							
5.1	Projet de recherche « Anthro-Phages »		Pour information et discussion		non		
5.2	Phagothérapie expérimentale		Pour information et discussion		non		
5.3	Analyse pharmacologique – Suivi pharmacocinétique des bactériophages		Pour information et discussion		non		
5.4	ELIGO Bioscience		Pour information et discussion		non		
6. Sessions réservées aux membres et experts ponctuels							

6.1	Perspective d'autorisation temporaire d'utilisation		Pour information et discussion	non	
6.2	Organisation et sécurisation du circuit des préparations de bactériophages à l'hôpital - Guide pratique		Pour information et discussion	non	
7. Conclusion du CSST réservée aux membres			Pour discussion et adoption	non	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	PHAGOTHERAPIE
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/> Bactériophages Pherecydes Pharma
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

- Eléments du document de travail pour les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives de bactériophages anti-*Pseudomonas* et anti-*Staphylococcus* soumis par Pherecydes Pharma, avec références bibliographiques
- Guide pratique sur les bactériophages : de l'approvisionnement à leur administration

Présentation de la problématique

Depuis le premier Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Phagothérapie » mis en place en 2016¹, la situation a évolué avec plusieurs mises à disposition de bactériophages à titre compassionnel. De plus après l'essai clinique Phagoburn², de nouveaux essais cliniques sont susceptibles d'être réalisés en France fin 2019. De nouvelles préparations de bactériophages anti-*Pseudomonas* et anti-*Staphylococcus* devraient être mises à disposition par le biais d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives également fin 2019.

Aussi, l'ANSM a jugé nécessaire de mettre en place un nouveau CSST pour échanger sur l'expérience clinique des équipes hospitalières ayant pratiqué l'usage de phages en traitement compassionnel depuis 2016 et pour évoquer les perspectives d'essais cliniques et d'ATU.

Question posée	1. Intérêt de la création d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages?
Votes	Oui à l'unanimité des membres présents

Question posée	2. Quel cadre d'utilisation à recommander pour les phages en ATU? Par rapport aux conclusions du précédent CSST de 2016 et au regard des retours d'expérience : 2.a Faut-il ne plus limiter aux infections monobactériennes? 2.b Faut-il exclure l'administration d'un seul phage actif ?
-----------------------	--

¹ https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/dbbaf436555bcfcba236abf24e4c242b.pdf

² Jault P et al, The Lancet Infectious Diseases 2019

	2.c Faut-il exclure a priori des voies d'administration de bactériophages ? voie orale dans les principales infections rapportées du retour d'expérience ? voie intrathécale ?
Votes	<p>2.a Oui à l'unanimité des membres présents : il ne faut plus limiter l'accès précoce aux bactériophages aux infections monobactériennes</p> <p>2.b Non à l'unanimité des membres présents : il ne faut pas exclure l'administration d'un seul phage actif dans l'accès précoce aux bactériophages</p> <p>2.c Oui à l'unanimité il faut exclure la voie orale pour les principales infections rapportées du retour d'expérience (notamment infections ostéo-articulaires et respiratoires)– Non à l'unanimité pour la voie intrathécale sous réserve de garanties suffisantes au plan qualité</p>

Question posée	<p>3. Quelles modalités de suivi pour documenter les bénéfices et les risques des phages en ATU ?</p> <p>3.a Eléments essentiels pour documenter les bénéfices ?</p> <p>3.b Faut-il orienter sur des effets indésirables d'intérêt pour documenter les risques ?</p>
Votes	<p>3.a A l'unanimité les membres présents ont considéré que la clinique était l'élément essentiel pour documenter le bénéfice (guérison, amélioration, stabilisation)</p> <p>3.b A l'unanimité les membres présents n'ont pas identifié d'effets indésirables d'intérêt particulier spécifiques et pertinents pour la phagothérapie, au-delà du retour sur l'ensemble des effets graves</p>

Le CSST était constitué de 14 membres, 3 experts ponctuels, et 15 personnes ont été auditionnées au cours de la séance, parmi lesquelles des associations de patients (Le Lien, PHAGESPOIRS, Phages sans frontières et Vaincre la mucoviscidose), des sociétés savantes (Société Française de la Mucoviscidose/SFM et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française/SPILF), des industriels (Pherecydes Pharma et ELIGO Biosciences), des chercheurs ou microbiologistes (Institut Pasteur, Hôpital militaire de la Reine Astrid, Centre international de Recherche en Infectiologie-Lyon...). Trois observateurs étaient également présents (Centre Régional de Pharmacovigilance/CRPV, Direction Générale de la Santé/DGS et Direction Générale de l'Offre de Soins/DGOS).

L'ensemble des participants, y compris les personnes auditionnées, ont complété une Déclaration Publique d'Intérêt/DPI qui a fait l'objet d'une analyse par l'ANSM. Des personnes ont été nommées "expert ponctuel" en raison de l'existence d'activité d'expertise en cours pour des entreprises même si ces activités n'étaient ni rémunérées directement ni dans le champ de la phagothérapie. Ces activités constituent une incompatibilité avec un mandat de membre d'instance de l'ANSM (à savoir le CSST) mais pas pour un mandat d'expert ponctuel.

L'ensemble des personnes présentes ont pu assister à une grande partie de la réunion mais la session finale consacrée aux votes était réservée aux membres du CSST. Ce point a été annoncé dès le début de la réunion.

I- INTRODUCTION PAR L'ANSM

En introduction, l'ANSM a souhaité préciser sa position vis-à-vis de l'utilisation des phages. L'ANSM ne peut être amenée à octroyer des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) en l'absence à ce jour de phages répondant à des standards de qualité et de production industrielle. Il est souligné à ce titre, qu'à ce jour, seule la structure Pherecydes Pharma est en capacité de mettre à disposition en France des phages produits industriellement. Cependant, la mise aux standards de qualité requis pour une ATU ne sera possible que d'ici la fin de l'année 2019. Néanmoins, l'ANSM s'est investie, de par son engagement sur la problématique de santé publique de la phagothérapie, depuis le dernier CSST de 2016 dans l'accompagnement de l'administration de phages (*phages fabriqués de façon non industrielle par Pherecydes Pharma mais de qualité compatible avec un usage clinique et phages issus d'une production académique en Belgique*) sur le territoire national via des préparations dont l'administration relève de la seule responsabilité du prescripteur et du pharmacien hospitaliers. Ainsi, l'ANSM souhaite souligner en réponse à certaines allégations publiques que l'ANSM n'interdit pas les phages et procède à un accompagnement au cas par cas de l'usage compassionnel de phages au niveau hospitalier.

Enfin, il est précisé que pour ce second CSST sur la phagothérapie, l'ANSM a souhaité une plus large implication des représentants d'associations de patients.

II- RETOUR D'EXPERIENCES SUR LES ADMINISTRATIONS DE BACTERIOPHAGES DANS UN USAGE COMPASSIONNEL ENCADREES PAR L'ANSM

Depuis le CSST « Phagothérapie » de 2016, les lots de phages fabriqués pour l'essai Phagoburn selon une qualité standardisée dans un environnement « Bonnes Pratiques de Fabrication » -BPF- /« Good Manufacturing Practices » -GMP-, et qui donc auraient pu faire l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), ont été périmés/épuisés. Pherecydes Pharma ayant changé son site de production BPF, une nouvelle production n'a pu immédiatement être mise à disposition par le biais d'ATU (perspective fin 2019). Néanmoins, pour répondre aux demandes d'accès compassionnel, Pherecydes Pharma en concertation avec l'ANSM a pu mettre à disposition de façon transitoire des phages fabriqués non industriellement mais de qualité compatible avec un usage en clinique.

L'accès à une plus grande diversité de phages a été rendu possible car l'Hôpital militaire de la Reine Astrid (Etablissement de santé situé à Bruxelles/Belgique) produit des préparations de phages de qualité compatible avec un usage en clinique à partir notamment de sa phagothèque.

(Cf. *Chapitre III sur l'état des lieux de préparations de bactériophages disponibles*).

Ainsi, pour les équipes hospitalières faisant face à des situations particulièrement complexes en pratique clinique, il y a eu possibilité de recours en France à une utilisation de phages de Pherecydes Pharma fabriqués non industriellement et de phages provenant de Belgique, selon le type de phages requis en fonction des infections bactériennes. Ces phages ont été assimilés à des préparations magistrales, et bien que l'administration relève de la seule responsabilité du prescripteur et du pharmacien hospitaliers, chaque administration de ces phages a été accompagnée par l'ANSM.

Dans le cadre de ce CSST, l'ANSM a sollicité les équipes hospitalières ayant eu recours à des phages depuis le dernier CSST de 2016, afin qu'elles fassent part d'un retour d'expériences. Ce retour d'expériences a pour objet d'illustrer les types de phages, les stratégies de prise en charge de ces patients, les modalités de sélection des phages et des voies d'administration.

Une présentation résumée est ici rapportée dans la mesure où des équipes hospitalières ont déjà publié ou ont annoncé la publication de quelques dossiers.

Il s'agit de cas cliniques de pathologies infectieuses sévères sans alternative thérapeutique appropriée pour lesquels le recours aux phages a été envisagé alors qu'il relève encore aujourd'hui d'une pratique clinique empirique principalement sous-tendue par des séries de cas rapportés et qui sont donc considérés comme des cas d'accès compassionnel de phages.

Ila Infections ostéo-articulaires et endocardite - Hospices Civils de Lyon, Tristan Ferry

Eléments de présentation

7 cas ont été traités par phagothérapie en deux ans aux Hospices Civils de Lyon³:

-6 patients avec des bactériophages produits par Pherecydes Pharma et 1 patient avec des bactériophages de production académique selon une préparation belge (2 avec des phages anti-*Staphylococcus aureus*, 4 avec des phages anti-*Pseudomonas aeruginosa*, 1 avec des phages anti-*Pseudomonas aeruginosa* et anti-*Staphylococcus aureus*) ;

-1 patient présentait une endocardite infectieuse à *Pseudomonas aeruginosa* (décès dans les suites d'une chirurgie cardiaque) et 6 patients une infection ostéo-articulaire [2 ostéites chroniques (dont 1 décès des suites d'une évolution d'un cancer pulmonaire métastasé), 4 patients avec infection sur prothèse présentant de gros implants inextirpables (2 avec évolutions favorables et 2 surinfections à d'autres bactéries que celles ciblées par les phages utilisés)].

Eléments de discussion

Dans la mesure où il s'agit de patients présentant une infection ostéo-articulaire complexe, il a été souligné la pertinence d'une discussion collégiale des cas potentiellement candidats à la phagothérapie dans le cadre du dispositif des CRIOAC⁴ qui intègre une approche multidisciplinaire des acteurs impliqués permettant d'appréhender une stratégie optimisée de prise en charge globale du patient. Pour un cas donné, l'intérêt de la phagothérapie et ses modalités d'administration peuvent y être dûment appréhendés.

Il a été souligné que les voies d'administration utilisées pour ces patients étaient majoritairement des voies locales *in situ*, dont une administration de phages dans le gel DAC⁵ utilisé en chirurgie orthopédique et l'utilisation d'un système de type V.A.C[®]. Il a été noté le recours à la voie IV (cas de l'endocardite à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant) avec l'accompagnement de l'ANSM.

La discussion a porté sur la recherche de phages quand les phages de Pherecydes Pharma sont inactifs sur la souche bactérienne identifiée chez le patient (illustrée par un cas d'infection à *Pseudomonas* ayant nécessité plusieurs semaines pour la recherche de phages actifs). Cette situation pose la question du délai pour rechercher, obtenir et produire un phage actif (avec une qualité compatible avec un usage en clinique). En pratique les équipes hospitalières entrent dans un niveau de difficulté d'approvisionnement très important quand les seuls phages de Pherecydes Pharma ne peuvent être envisagés (soit car ne correspondant pas à l'infection, soit car inactifs sur le germe). Elles doivent ainsi se mobiliser pour trouver d'autres sources sachant que l'hôpital de la Reine Astrid en Belgique possède un nombre limité de types de phages pour cibler différentes espèces bactériennes (voir chapitre III sur l'état des lieux des phages disponibles). Cette situation implique outre le retard de prise en charge du patient, une mobilisation importante, volontariste et très chronophage de l'équipe hospitalière demandeuse de phages. De plus cette situation illustre les possibles dysharmonies et iniquités du recours aux phages en France dans la mesure où il n'existe pas d'organisation nationale maîtrisée et standardisée avec un circuit et un encadrement de l'accès à la phagothérapie.

Ilb Infection neuro-méningée - Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris), Alexandre Bleibtreu

Eléments de présentation

Le cas particulièrement complexe d'une jeune patiente adulte avec un empyème extra-dural à *Staphylococcus aureus* a été présenté. Cette patiente a subi un certain nombre d'interventions chirurgicales dont deux cranioplasties et un lambeau de recouvrement. Au décours du lambeau, la patiente a présenté un écoulement purulent qui a conduit à instaurer une antibiothérapie. Devant l'aggravation sous combinaison d'antibiotiques, un traitement de sauvetage avec recours à une phagothérapie locale a été proposé avec instillation via une fistule cutanée au niveau d'une cicatrice et un changement d'antibiothérapie (Dalbavancine IV). Les phages administrés ont été obtenus auprès de Pherecydes Pharma. Une amélioration locale avec disparition de l'écoulement a été constaté, avec notamment à quelques mois de distance une absence de récurrence infectieuse et une amélioration de l'état neurologique de la patiente.

Eléments de discussion

Des questions ont été soulevées pour tenter de discriminer, dans l'évolution du cas clinique présenté, la contribution de la phagothérapie par rapport au geste chirurgical et à l'antibiothérapie.

³ Publication de cas- Tristan Ferry et al, Open Forum Infectious Diseases 2018

⁴ CRIOAC : Centres de Référence pour le traitement des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

⁵ Gel DAC[®] (Defensive Antibacterial Coating)

⁶ Système V.A.C[®] ayant pour objectif de créer une pression négative sur le lit d'une plaie afin d'accélérer son bourgeonnement et réduire ainsi son temps de cicatrisation

A ce titre il a été souligné qu'avant la dernière intervention chirurgicale (lambeau de recouvrement), l'écoulement purulent avait disparu. L'ensemble des prélèvements microbiologiques per-opératoires étaient négatifs. Ainsi, bien que l'on ne puisse conclure sur la contribution de la phagothérapie, ces éléments pourraient plaider en faveur.

IIc Cas clinique dans le respiratoire - Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris), David Lebeaux

Eléments de présentation

Un enfant atteint de mucoviscidose, transplanté pulmonaire, colonisé à *Achromobacter xylosoxidans* toto-résistant, pris en charge à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris), a été considéré candidat à la phagothérapie. La recherche de phages a permis d'obtenir des phages anti-*Achromobacter xylosoxidans* issus d'une production académique et préparés par la Belgique. Plusieurs administrations de phages ont eu lieu selon différentes modalités (nébulisations, instillations par fibroscopie).

Le bilan est très mitigé pour ce patient dans une situation clinique très péjorative. Bien que ce cas s'apparente à un échec au plan clinique et microbiologique au décours immédiat des deux séquences thérapeutiques d'administration de phages, il est noté plus à distance de la phagothérapie un encombrement sans exacerbation et une amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoires de ce patient alors que l'antibiothérapie (par pénème) a été arrêtée. Néanmoins l'enfant reste toujours colonisé (persistance d'une colonisation respiratoire à *Achromobacter*). Il s'agit donc d'une amélioration lente sans qu'il soit possible de déterminer un lien avec le traitement reçu.

Cependant, il est souligné des problématiques dans l'administration des phages pour ce cas clinique, qui ont vraisemblablement eu un impact sur l'effet thérapeutique des phages. En effet une congélation accidentelle des phages a conduit à une perte significative de titre (10^{10} à 10^9 PFU/ml). Par ailleurs, la nébulisation a pu également contribuer à une perte en titre de phages.

Eléments de discussion

Ce cas illustre notamment l'importance des modalités de préparation et d'administration des phages.

Des précisions sur l'analyse microbiologique réalisée sur ce cas ont été demandées. Il a été rapporté l'absence de documentation concernant l'évolution après phagothérapie de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques.

La question du biofilm bactérien a été également soulevée. Le biofilm bactérien constitue une protection mécanique des bactéries dans la mesure où celles-ci sont protégées des défenses immunitaires du patient et ne peuvent être atteintes par des antibiotiques dont l'efficacité est, de fait, altérée. Les données sur le biofilm sont limitées, mais des travaux évoquent une pénétration des bactériophages au sein du biofilm. Dans le cas présenté, aucune investigation n'a été menée par rapport au biofilm, mais il convient de noter les difficultés d'une telle analyse dans le cadre d'une atteinte respiratoire. Au total, la présentation de ce cas a permis de souligner que des connaissances restent encore à acquérir sur la formulation, la voie d'administration, la stratégie thérapeutique selon la présence ou non de biofilm.

IId Infections au niveau vasculaire - Hôpital Henri Mondor (Créteil), Pascal Desgranges

Eléments de présentation

Les cas de deux patients de chirurgie vasculaire pris en charge à l'Hôpital Henri Mondor (Créteil) sont présentés.

-Un patient présentait une infection chronique d'endoprothèse aorto-biliaque à *Escherichia coli* pour laquelle avait été décidée une administration locale *in situ* de phages en plus d'une antibiothérapie. L'évolution du patient a été péjorative sous antibiothérapie, avec *in fine* une issue fatale. Le patient n'a pas pu recevoir un traitement par phages en l'absence de phages actifs (pas de phages anti-*Escherichia coli* de Pherecydes Pharma, pas de possibilité d'obtenir des phages issus de la production académique belge).

-Un patient diabétique présentait une artérite du membre inférieur avec une infection à staphylocoque multi-résistant. Ce patient a été traité localement dans l'articulation tibio-astragaliennne, par bactériophages fournis par Pherecydes Pharma. L'évolution a été défavorable et le patient a dû être amputé.

Eléments de discussion

La présentation a donné l'opportunité de souligner l'importance du possible recours à la phagothérapie pour des patients porteurs d'implants vasculaires dès lors qu'il s'agit d'infections dues à des bactéries multi-résistantes et que le retrait de l'implant est assorti d'un risque important de décès.

La discussion a également conduit à revenir sur l'aspect du type d'infection candidat à la phagothérapie, infection mono- ou poly-microbienne, dans la mesure où en 2016 le CSST « Phagothérapie » avait limité le recours aux phages pour des infections mono-microbiennes. Il a été souligné à ce titre l'importance de pouvoir envisager l'utilisation compassionnelle de phages dans les contextes cliniques complexes rencontrés en pratique clinique impliquant souvent des infections poly-bactériennes. En revanche il a été admis que la situation n'était pas superposable pour un essai clinique, où il est probablement préférable de cibler les infections mono-bactériennes pour permettre de mieux objectiver un bénéfice thérapeutique au plan méthodologique en limitant l'hétérogénéité de la population cible.

Il a été souligné que les biofilms se développent sur les implants vasculaires (infections sur matériel), et à ce titre une documentation de l'effet des bactériophages sur le biofilm bactérien est particulièrement attendue.

Au total

Ce retour d'expériences met en exergue l'augmentation progressive depuis le dernier CSST de 2016, du recours aux phages pour la prise en charge de cas complexes d'infections bactériennes en pratique clinique.

Ce retour d'expériences a été complété par une information concernant les demandes de bactériophages parvenues à l'ANSM. Depuis 2015, sur 45 demandes reçues à l'ANSM, toutes n'ont pas abouti (en raison notamment de l'absence de phages disponibles, de non-activité des phages disponibles, de la dégradation clinique du patient, de l'absence de suite donnée par le clinicien et d'autres raisons pouvant notamment être une voie d'administration non compatible, l'amélioration clinique du patient...). On dénombre 15 administrations de phages pour 12 patients (incluant les administrations rapportées dans le retour d'expérience). Une majorité de demandes concerne des infections ostéo-articulaires et parmi celles-ci principalement des infections sur matériel. Le plus souvent ces demandes ont concerné des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, suivi d'infections à *Staphylococcus aureus*. L'administration locale *in situ* de phages est prédominante.

Bien que ce retour d'expériences sur des utilisations compassionnelles de phages ait permis d'appréhender la complexité des cas cliniques pour lesquels le recours aux phages a été envisagé, ces utilisations ne peuvent constituer une démonstration clinique. La réalisation d'essais cliniques doit donc être encouragée pour documenter de façon étayée l'efficacité.

III- ETAT DES LIEUX DE PREPARATIONS DE BACTERIOPHAGES DISPONIBLES

III a Audition de la Société Pherecydes Pharma, Guy-Charles Fanneau de la Horie, Cindy Fèvre, Magali Vidal-Engaurran

Eléments de présentation

En concertation avec l'ANSM, Pherecydes Pharma a ciblé sa présentation en expliquant son choix de production de phages, en décrivant les modalités de réalisation du phagogramme, sa sélection de phages pour les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives, les étapes de fabrication et de distribution de ses phages, ses perspectives.

Depuis l'expérience clinique Phagoburn avec production de cocktails prédéfinis de phages, Pherecydes Pharma s'est à présent orienté vers la production de phages individuels, permettant de pouvoir choisir le ou les phages pour un patient donné selon l'activité testée de chaque phage individuel.

Pherecydes Pharma réalise le phagogramme qui permet d'identifier les phages actifs sur une souche bactérienne par l'apparition de plages de lyse bactérienne : pour se faire, il procède à une étape de titration pour calculer l'« Efficiency of plating » (EOP), ce qui permet de définir la concentration de phages actifs à l'origine de la lyse bactérienne en rendant compte d'un niveau d'efficacité des phages. Puis, il effectue une étude de cinétique de la lyse bactérienne (« Killing assay ») pour évaluer l'activité des phages à partir de courbes de croissance de la bactérie du patient en présence de différentes concentrations de phages. A partir de la mise en culture de la souche bactérienne isolée chez le patient (5 colonies pour tester l'homogénéité de cette souche), les résultats (phagogramme, EOP, cinétique de lyse bactérienne) sont rendus en 48 heures par Pherecydes Pharma. Seuls les phages considérés actifs sont acheminés à l'équipe médicale hospitalière.

Les étapes de production et de distribution ont été résumées, incluant notamment pour les analyses du produit fini des contrôles qualité : contrôle de la stérilité, pureté en phage, titre, dosage des impuretés chimiques (excipients, agents de purification), dosage des résidus bactériens.

Pherecydes Pharma a sélectionné 4 phages anti-*Pseudomonas aeruginosa* et 3 phages anti-*Staphylococcus aureus* pour de futures Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives, selon des critères pharmaceutiques et des éléments de représentativité d'activité au plan épidémiologique.

Parmi les cas de mise à disposition compassionnelle de phage présentés dans le cadre de ce CSST (Cf. *Chapitre II sur le retour d'expérience concernant les traitements compassionnels effectués avec des phages*), il est souligné que, au regard des sollicitations par les hospitaliers pour des cas particulièrement complexes de prise en charge Pherecydes Pharma a fourni en concertation avec l'ANSM des phages anti-*Pseudomonas aeruginosa* et anti-*Staphylococcus aureus* fabriqués de façon non industrielle et n'ont donc pu relever du statut ATU mais ont pu être mis à disposition selon un statut assimilé à des préparations magistrales.

Le calendrier prévisionnel de Pherecydes Pharma pour la fabrication de bactériophages qui relèveront des ATU nominatives mentionne une production de lots de phages anti-*Pseudomonas aeruginosa* qui sera finalisée en septembre 2019, et une prévision de libération des lots de phages anti-*Staphylococcus aureus* en fin d'année 2019. En termes de développement clinique, des recherches (impliquant des partenariats académiques) dans différentes pathologies sont envisagées selon un planning allant jusqu'en 2025: un développement avec des phages anti-*Staphylococcus aureus* (infections ostéo-articulaires, infections du pied diabétique / 2 études PHRC⁷), un

⁷ PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

développement dans des infections respiratoires (phages anti-*Staphylococcus aureus* et anti-*Pseudomonas aeruginosa*), un développement dans des infections urinaires compliquées (phages anti-*Escherichia coli*). La soumission d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par Pherecydes Pharma n'est prévue qu'à partir de 2023 et ne concernerait en tout état de cause qu'un type de phage (*anti-staphylocoque*) dans un premier temps.

Éléments de discussion

Cette présentation a soulevé deux aspects distincts et complémentaires de la phagothérapie : la question de la détermination de l'activité des phages contre la souche du patient, et la question de la production de phages suivant un procédé qualifié.

Concernant la détermination de l'activité des phages, les membres du CSST ont conforté l'importance de pratiquer systématiquement le phagogramme, en deux étapes (EOP et cinétique de lyse bactérienne) tel que décrit par Pherecydes Pharma. Il a été évoqué l'intérêt de tester plusieurs isolats (d'une même espèce bactérienne) d'un ou de prélèvements per-opératoires pour rechercher s'il existe des phénotypes différents de sensibilité bactérienne aux phages, le nombre d'isolats à tester restant à déterminer. Ils ont de plus souligné que compte tenu du manque de référentiels au vu du recul limité sur l'analyse de ces données, il importerait de configurer les modalités du recours à une analyse collégiale centralisée au plan académique avec notamment des membres ayant une expertise microbiologique. Cela permettrait de standardiser les méthodes de détermination de l'activité des phages.

Les membres ont également souligné l'importance que soient réalisées des études cliniques pour pouvoir conforter les éléments du choix des doses et des modalités d'administration. Il y a un niveau d'incertitude dans la détermination de la dose inhérent au phénomène d'amplification des phages *in situ* et à la neutralisation potentielle des phages par le système immunitaire.

Les membres ont questionné Pherecydes Pharma sur la faisabilité de produire d'autres types de phages et notamment pour les infections ostéo-articulaires sur matériel des phages anti-*Staphylococcus epidermidis*. Pherecydes Pharma n'est pas en capacité à ce jour d'en produire et précise qu'il y a une barrière d'espèce entre *S. aureus* et *S. epidermidis*. Par contre, du fait de la proximité génomique une activité a été retrouvée par Pherecydes Pharma pour un phage anti- *S. aureus* contre *S. lugdunensis*.

III b Présentation du dispositif de mise à disposition de bactériophages à l'Hôpital militaire de la Reine Astrid (Bruxelles) en Belgique, Jean-Paul Pirnay

Éléments de présentation

Le dispositif de mise à disposition de bactériophages à l'Hôpital militaire de la Reine Astrid (Bruxelles) en Belgique repose sur une production locale de phages (substances actives) réalisée au sein d'un établissement de santé à partir d'une phagothèque⁸ (production académique non industrielle) sous l'impulsion d'une équipe de recherche. Chaque production est effectuée selon une monographie générale sur les bactériophages, qui a été validée au niveau national par les Autorités belges, les substances actives étant analysées par un laboratoire agréé indépendant en Belgique (externalisation des contrôles). Les substances actives sont ensuite mélangées et formulées pour constituer des préparations magistrales.

Les phages ont été sélectionnés en fonction des enjeux militaires. Le type de phages développés a pris en compte la probabilité des infections rencontrées dans les missions militaires (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*).

Les demandes d'accès compassionnels aux phages sont formulées par une interface en lien avec l'équipe en Infectiologie de cet Hôpital.

D'après une analyse publiée⁹ des demandes entre 2013 et 2018 parvenues dans cet Hôpital, les éléments suivants ont été relevés: une majorité de sollicitations provient directement de patients (184/260 ; 78%) ; il s'agit principalement d'infections urinaires (32%) ; la bactérie la plus fréquemment en cause dans les infections qui font l'objet de ces demandes est *Pseudomonas aeruginosa* ; sur les 260 demandes reçues principalement de patients, l'hôpital a considéré l'administration de phages pour 15 patients. Il est noté que la grande majorité des demandes a émané des Pays Bas.

Éléments de discussion

A l'issue de cette présentation les membres ont salué l'importance des travaux menés en Belgique sur l'accès aux phages et ont souligné l'importance de pouvoir également disposer d'une phagothèque et d'une production académique locale. L'ANSM a toujours souligné en ce sens l'intérêt de disposer d'opérateurs académiques en plus d'opérateurs industriels, pour diversifier et élargir l'offre de production nationale de phages en France.

Cette utilisation au cas par cas de phages pour lesquels un travail de recherche et développement a été effectué, permet de répondre à des demandes ponctuelles, mais ne peut se substituer à l'apport de données d'efficacité et de risque issus d'essais cliniques nécessairement à mener dans le domaine de la phagothérapie. Le très faible nombre d'essais cliniques à ce jour dans le domaine, fait perdurer les incertitudes et les questions sur le niveau d'efficacité et les modalités d'administration en fonction des objectifs thérapeutiques.

Les membres du CSST ont fait le constat d'un apparent engagement limité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le développement des phages, avec un seul workshop organisé sur la thématique en 2015. Cependant

⁸ Banque de phages pouvant servir de source à une production de phages

⁹ Djebara S et al, Viruses 2019

l'ANSM a clarifié que l'EMA se positionnait sur des thématiques au regard des demandes d'avis scientifiques et des demandes d'AMM, ce qui dans le domaine de la phagothérapie, n'apparaît pas d'actualité à ce jour. L'accès compassionnel relève du ressort des agences nationales.

IV- AUDITIONS D'ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DE SOCIÉTÉS SAVANTES

IV a Audition de l'Association Phages Sans Frontières, Christophe Novou Dit Picot (en amont de ce CSST)

L'Association Phages Sans Frontières est une association de patients, fondée par Christophe Novou Dit Picot à la suite de son histoire personnelle. Cette association a pour objectif de faire bénéficier de l'accès à la phagothérapie à d'autres patients français ou autres nationalités, en échec de traitement antibiotique et considérés en impasse thérapeutique après un parcours de soins avec consultations spécialisées en infectiologie. L'Association est un point de contact pour ces patients, apportant une aide logistique et financière (via appels de dons) pour se rendre en Géorgie afin de recevoir un traitement par phagothérapie après une pré-analyse médicale de chaque dossier par une équipe médicale géorgienne. Les demandes concernent principalement des infections ostéo-articulaires, puis pulmonaires et génito-urinaires.

Christophe Novou Dit Picot a souligné que son Association est composée exclusivement de membres bénévoles et que leur action s'inscrit dans une démarche altruiste. Il est en attente qu'un accès large à la phagothérapie au niveau national se structure pour répondre à la situation de besoin et ainsi éviter de faire perdurer ce type de circuit. Il exprime la crainte qu'une utilisation inadaptée de la phagothérapie puisse à terme compromettre cette option thérapeutique.

IV b Audition de l'Association Le Lien, Alain-Michel Ceretti

Éléments de présentation

Au nom de l'Association de défense des patients et des usagers de la santé Le Lien, Alain-Michel Ceretti a réaffirmé l'implication de l'association sur le sujet de la phagothérapie et a précisé les points suivants :

-Même s'il peut être observé une évolution sur ces dernières années, il est constaté un faible nombre de demandes compassionnelles de phages en France. Cependant, peu de produits sont disponibles et il est perçu un manque d'intérêt du corps médical à la phagothérapie probablement en lien avec le faible niveau d'information accessible.

-Il a été réaffirmé la situation de besoin pour la phagothérapie et notamment pour les patients présentant des infections ostéo-articulaires. Il est estimé à ce titre que les CRIOAC¹⁰ constituent des appuis incontestables pour encadrer la phagothérapie pour ces infections. Il est rappelé que leur création relève d'une volonté de structurer le parcours de soins pour ce type d'infections particulièrement complexes.

-Alain-Michel Ceretti relaie l'interpellation des patients de ne pas pouvoir avoir accès en France à des phages qui sont pourtant couramment utilisés en Géorgie voire commercialisés en Russie et en Ukraine, impliquant qu'ils répondent à des standards (dont au plan qualité) dans ces Etats.

Alain-Michel Ceretti évoque que le fait que ces patients ne puissent pas avoir accès à ces produits d'Europe de l'Est sur le territoire national a pu favoriser l'émergence d'achat de phages sur internet et a généré le type de circuit pour l'obtention de phages via la Géorgie tel que rapporté par Phages sans frontières. A noter à ce titre que les patients se rendant en Géorgie pour un accès à des phages sont vraisemblablement peu enclins à donner un retour d'expérience, de crainte notamment de compromettre la poursuite de leur prise en charge par le système de soins français.

-Alain-Michel Ceretti a salué les efforts et la persévérance depuis des années de Pherecydes Pharma, petite structure industrielle, engagée dans le domaine de la phagothérapie qui doit surmonter une faible dynamique de progression des travaux au regard de la complexité des enjeux.

- Alain-Michel Ceretti a salué l'implication de l'ANSM sur ce sujet depuis 4 ans.

Éléments de discussion

Il est précisé par l'ANSM en réponse à des demandes de clarification des phages, que, pour garantir une qualité pharmaceutique suffisante des produits, des données documentant la qualité doivent tout d'abord être fournies par le fabricant à l'ANSM. De plus, en ce qui concerne la possibilité pour les Pharmacies à Usage Intérieur/PUI d'utiliser des phages (substance actives) fabriqués dans des pays n'appartenant pas à l'union européenne, l'ANSM a précisé que ceci impliquerait tout d'abord, en accord avec les Bonnes pratiques de préparation (opposables à une PUI), qu'ils soient fournis à la PUI par un établissement pharmaceutique ou un établissement autorisé par l'ANSM pour l'importation de substances actives.

Pour cela, il devra être établi que d'une part que la qualification du phage d'intérêt permet d'assurer la qualité initiale du matériel de départ et d'autre part que la production des phages est en accord avec les Bonnes Pratiques de Fabrication/BPF européennes pour un site en Europe ou soit, selon des normes au moins équivalentes aux Bonnes Pratiques de Fabrication européennes pour un site hors Europe (inspection par une autorité compétente européenne avec délivrance d'un certificat ou confirmation écrite des autorités du pays exportateur attestant que les normes de BPF applicables au site qui fabrique les substances actives sont au moins équivalentes).

Sans ces prérequis (données documentant la qualité du produit et l'environnement de fabrication), il n'est pas possible de garantir a priori que la qualité de phages issus d'une fabrication hors Europe (même si ces phages sont commercialisés dans ces pays) correspondent aux standards européens, ce qui ne permet donc pas l'utilisation de ces phages en France.

¹⁰ CRIOAC : Centres de Référence pour le traitement des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

IV c Audition de l'Association PHAGESPOIRS, Jérôme Larché

Eléments de présentation

L'Association PHAGESPOIRS est une association visant à promouvoir d'une part la recherche et l'utilisation des bactériophages dans le domaine diagnostique et thérapeutique, et d'autre part visant à soutenir les patients désirant des informations sur les bactériophages.

Jérôme Larché a présenté une perspective différente consistant à globaliser les bactériophages dans les thérapeutiques basées sur le microbiote. Evoquant les hypothèses d'association du déséquilibre du microbiote avec la survenue de diverses manifestations pathologiques, Jérôme Larché a cité à ce titre certains travaux récents faisant émerger un rôle de la dysbiose du phageome intestinal au sein de la dysbiose du microbiote, qui à ce jour est principalement attribuée à la dysbiose bactérienne. D'autres travaux évoquent une activité thérapeutique du phageome (filtrat de microbiote fécal) sur infections à *Clostridium difficile*. Il a proposé d'intégrer la phagothérapie dans les thérapeutiques basées sur le microbiote.

Il a souligné l'importance de fluidifier des réseaux entre patients, professionnels de santé, chercheurs et autorités sanitaires, et a insisté sur la sensibilisation et la formation de l'ensemble des acteurs. Il a conclu sur le rôle de l'organisationnel dans la prise en charge des infections complexes avec des liens Médecine de Ville-Etablissements de Santé, pour un meilleur parcours de soins de ce type d'infections.

Eléments de discussion

Autant les membres du CSST n'excluent pas un niveau d'intrication entre bactériophages et transplantation fécale, autant ils jugent préférable de les considérer en parallèle isolément à ce stade au regard du niveau de complexité et de questions spécifiques (en termes notamment de modalités de production, détermination de l'activité/efficacité) relatives à chacune de ces approches thérapeutiques.

IV d Audition de l'Association Vaincre la Mucoviscidose, Paola De Carli

Eléments de présentation

L'Association Vaincre la Mucoviscidose est une association créée par des parents de jeunes patients et des soignants. Parmi ses missions, figure le soutien à la recherche. Concernant la phagothérapie, Paola De Carli cite le soutien à plusieurs projets de recherche fondamentale, une réflexion entre chercheurs-soignants-patients-familles et la création d'un Comité de Pilotage impliquant toutes les parties prenantes, dont la Filière Muco CFTR. L'objectif de ce Comité est de réunir les conditions pour mettre en place un essai clinique portant sur l'utilisation de phages anti-*Pseudomonas* dans un contexte de mucoviscidose. Une interaction est en cours avec Pherecydes sur cette perspective.

Paola De Carli insiste sur la problématique du développement du nomadisme médical vers la Géorgie, avec la diffusion via les réseaux sociaux ou internet d'une désinformation, pouvant évoquer dans des termes très encourageants le recours à la phagothérapie pour des patients atteints de mucoviscidose, alors que cela va à l'encontre des recommandations médicales actuelles. Lorsque des témoignages de patients de retour de Géorgie sont diffusés, il s'agit généralement d'une évolution favorable, les évolutions péjoratives étant rarement retrouvées. Aussi la communication de l'Association s'attachant à expliquer aux patients et aux familles la complexité de la maladie et de sa prise en charge, se trouve en compétition avec une médiatisation sans nuance d'usages de phages géorgiens ou même d'usages compassionnels dans des contextes très différents que celui de la mucoviscidose.

Eléments de discussion

Les membres du CSST ont entendu ce témoignage en écho aux précédentes auditions. Ils ont noté la perspective d'un essai clinique soutenu par l'association sur l'utilisation de phages anti-*Pseudomonas* dans un contexte de mucoviscidose. L'importance des essais cliniques pour documenter les bénéfices et les risques de cette thérapie dans la mucoviscidose est soulignée.

Les membres du CSST ont souligné l'importance de sélectionner des phages suffisamment représentatifs de l'écologie bactérienne des patients mucoviscidosiques. A ce titre, il a été évoqué par l'Association un partenariat avec le groupe Mucomicrobes (groupe de travail de la Société Française de Microbiologie constitué de microbiologistes hospitaliers ou hospitalo-universitaires en lien avec les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose /CRCM) qui pourrait mettre à disposition des souches caractérisées de *Pseudomonas aeruginosa*.

IV e Audition de la Société Française de la Mucoviscidose, Stéphane Durupt

Eléments de présentation

Stéphane Durupt rappelle que la mucoviscidose est une maladie génétique inflammatoire avec une composante infectieuse, ayant des caractéristiques spécifiques comme la chronicité, la présence de bactéries qui évoluent vers des germes toto-résistants (préférentiellement *Staphylococcus* et *Pseudomonas*, mais également d'autres pathogènes (ex *Achromobacter*, *Burkholderia*, les mycobactéries pouvant poser en outre des problématiques singulières pour une greffe pulmonaire), et des recolonisations, conduisant à une dégradation pulmonaire.

Les avancées thérapeutiques dans le domaine de la mucoviscidose ont été marquées par les modulateurs du CFTR¹¹ avec une approche personnalisée en fonction des gènes ciblés, la recherche dans ce domaine thérapeutique s'est donc moins focalisée sur la phagothérapie.

Des réflexions sont à mener sur la stratégie du recours à la phagothérapie, posant la question d'envisager les phages dès le stade de primo-colonisation dans la mesure où il s'agit d'un facteur d'évolution défavorable dans la maladie. Si la voie nébulisée est privilégiée car fréquemment utilisée chez ces patients, des travaux s'avèrent indispensables pour valider ce mode d'administration pour les phages (au regard du risque de perte d'activité des phages).

Stéphane Durupt souligne que l'Association Française de la Mucoviscidose appelle à la mise en place d'essais thérapeutiques, afin de documenter les bénéfices et risques de la phagothérapie dans la prise en charge de la mucoviscidose. Il conclut en soulignant également la vulnérabilité des patients face à la désinformation.

Eléments de discussion

Au cours de la discussion portant sur l'importance de la mise en place d'essais cliniques chez les patients mucoviscidosiques, il a été souligné la nécessité d'impliquer conjointement les cliniciens sur le volet infectieux et sur le volet respiratoire au regard de la complexité de la pathologie et des prises en charge.

IV f Audition de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, David Lebeaux

Eléments de présentation

David Lebeaux souligne l'importance de mettre en œuvre des essais cliniques pour documenter les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des phages. Est également soulignée l'importance de mettre en œuvre des investigations visant à mieux documenter les formulations de bactériophages, en termes notamment de stabilité dans différents milieux pour pouvoir guider les cliniciens sur des modes d'utilisation adaptés. David Lebeaux évoque la nécessité de pouvoir évaluer l'intérêt des phages en amont de la « dernière ligne » telle qu'à ce jour envisagée dans les cas compassionnels. Enfin il souligne la nécessité de rendre accessible une information institutionnelle permettant de guider les professionnels de santé sur la possibilité de recours aux phages dans l'organisation du parcours de soins pour les patients.

Eléments de discussion

Il a été souligné qu'au regard de l'ensemble des explorations à mener sur les bactériophages pour mieux documenter leur utilisation (aux plans pharmacodynamique, pharmacocinétique et clinique), des difficultés sont rencontrées sur les possibilités de financement académique.

Il n'est pas exclu que certaines initiatives de patients se tournant vers la Géorgie, soit au moins en partie expliquées par la difficulté rencontrée par certains cliniciens impliqués dans le parcours de soins de patients atteints d'infections particulièrement complexes, à mobiliser un niveau de collégialité et à recueillir un niveau d'information suffisant pour la prise en charge thérapeutique. Aussi, pour orienter sur le recours aux phages une collégialité devrait être envisagée pour s'assurer de l'absence d'alternatives thérapeutiques à l'issue du parcours de soins.

V- QUELQUES PERSPECTIVES DE RECHERCHE

V a Projet de recherche « Anthro-Phages », Charlotte BRIVES

Eléments de présentation

Charlotte Brives, anthropologue des sciences de la santé et chargée de recherche au CNRS (Bordeaux), présente le projet « Anthro-Phages ». Ce projet de recherche consiste en une réflexion interdisciplinaire sur l'utilisation thérapeutique des phages, qui doit comprendre l'histoire de son développement et les défis auxquels elle est confrontée aujourd'hui pour mieux anticiper les conditions de son déploiement. Plusieurs axes de recherche sont envisagés : histoire et philosophie des sciences et de la médecine, production de savoirs, réglementation et modèles de développement, déploiement d'une nouvelle thérapie à l'hôpital (accueil de la phagothérapie auprès des patients et des personnels soignants, impact de la phagothérapie sur l'organisation des services de soins). Il a été souligné dans l'exposé que pour qu'une innovation se développe il faudrait qu'elle soit accompagnée socialement, politiquement et économiquement. Il a été également souligné que la notion d'*Evidence Based Medicine* devrait être adaptée pour des approches thérapeutiques individualisées telles que les bactériophages.

Eléments de discussion

Les mêmes standards d'évaluation devraient s'appliquer pour la phagothérapie comme pour tout médicament, au-delà de données observationnelles issues de cas cliniques, étant entendu que la démonstration clinique serait ajustée en fonction du contexte clinique et des objectifs thérapeutiques.

V b Phagothérapie expérimentale, Laurent DEBARBIEUX

Eléments de présentation

La présentation a rapporté :

-L'effet de bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* sur un modèle murin d'infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa*.

¹¹ CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

-Des résultats encourageants sont notés en termes d'efficacité de phages sur des expectorations de patients atteints de mucoviscidose, avec 50% des échantillons pour lesquels on observe une diminution des bactéries et une augmentation du nombre de phages.
-Des travaux sont évoqués sur l'implication du système immunitaire, qui participe notamment via les polynucléaires neutrophiles au succès du traitement par les phages, soulignant qu'il peut influencer l'effet attendu.
-La question posée par la dose requise et le rythme d'administration des phages pourrait être mieux appréhendée par un travail de modélisation mathématique (à noter travaux en cours).
-Il est fait état de l'implication de plusieurs équipes de recherche au niveau national et international sur les phages.

Eléments de discussion

L'intérêt des travaux expérimentaux est souligné par les membres du CSST.

V c Analyse pharmacologique, Suivi pharmacocinétique des bactériophages, Frédéric LAURENT et Tristan FERRY

Eléments de présentation

Frédéric Laurent présente une analyse pharmacologique effectuée à partir de données issues des cas de patients pris en charge aux Hospices Civils de Lyon pour des administrations compassionnelles de phages.

Une cinétique des phages après administration IV a objectivé une perte importante de produit lors de la filtration, ce qui a conduit à un changement de filtre pour minimiser ce risque. Ces données montrent l'importance de réaliser des études cliniques sur l'activité des phages chez les patients mais qu'il est important aussi de conduire des travaux sur l'« environnement pharmaceutique » (filtres, seringues, poches, perfuseur de préparation et d'administration des phages).

Des travaux ont également été menés pour évaluer si les bactériophages pouvaient avoir un impact sur le biofilm bactérien dans les infections chroniques d'une part et sur les bactéries en intracellulaire d'autre part.

Une activité concentration dépendante des phages sur le biofilm est observée, avec une potentialisation de leur activité en association à certains antibiotiques testés, cette activité pouvant être comparable à celle d'un antibiotique reconnu pour son efficacité sur le biofilm.

Par contre, il n'est pas rapporté d'activité lytique des phages sur les bactéries en intracellulaire. Les bactéries ne sont accessibles pour la lyse bactérienne des phages que lorsque les bactéries sont situées en extracellulaire. Le différentiel de pH entre l'intra- et l'extra-cellulaire ainsi que l'état métabolique particulier de la bactérie en intracellulaire, pourraient expliquer l'absence d'activité des phages sur les bactéries intra-cellulaires.

Eléments de discussion

Les membres saluent l'intérêt de ces recherches fondamentales pour mieux appréhender la pharmacologie des phages.

Des perspectives de travaux complémentaires concernant l'adsorption des phages sur du matériel (filtres, seringues, tubulures) sont évoquées par l'équipe des Hospices Civils de Lyon, de même que des travaux sur le biofilm (biofilm en formation, biofilm mûre).

En ce qui concerne l'effet des phages sur le biofilm, il est souligné par les membres que certains phages ne sont pas susceptibles d'avoir un effet direct sur le biofilm dans la mesure où aucune séquence de leur matériel génétique ne code des enzymes dégradant la matrice extracellulaire.

Concernant la pénétration des phages dans les cellules, il est noté que le phage ne peut pénétrer une cellule que s'il y a infection bactérienne (études en cours pour comprendre le mécanisme).

Il est souligné que les interactions observées avec un phage donné ne sont pas nécessairement extrapolables à d'autres phages.

V d ELIGO Biosciences, Xavier DUPORTET

Eléments de présentation

Cette structure a informé sur ses projets de développement de bactériophages répondant à la définition de médicaments de thérapie innovante. En effet, dans la mesure où il consiste à remplacer le matériel génétique d'un bactériophage par un acide nucléique recombinant directement responsable de l'effet thérapeutique car ciblant une bactérie définie, il s'agit de produit de thérapie génique. Ces vecteurs dérivés de bactériophages appelés Eligobiotiques sont construits biotechnologiquement pour un contrôle de leur cible thérapeutique et une possibilité de production à large échelle, n'ont plus la capacité de se répliquer, ils ne peuvent donc s'amplifier en présence de la bactérie cible. Actuellement ces eligobiotiques ainsi produits pourraient avoir différentes cibles thérapeutiques dont des bactéries multi-résistantes.

Eléments de discussion

Les membres du CSST ont salué l'innovation dans la production de tels eligobiotiques, les potentialités de ce mode de production pour élargir le spectre et l'activité de ces phages.

Il a été souligné que la possibilité d'éradication bactérienne en l'absence de possibilité d'amplification de ces eligobiotiques est en cours d'investigation, et que l'effet attendu résulte de la combinaison eligobiotiques/système naturel de défense du patient.

VI- SESSION RESERVEE AUX MEMBRES ET EXPERTS PONCTUELS

VI a Présentation de la perspective d'autorisation temporaire d'utilisation par l'ANSM

Éléments de contexte

Depuis l'utilisation des cocktails de phages dans l'essai Phagoburn, les bactériophages de Pherecydes Pharma disponibles sont des produits fabriqués non industriellement, mais compatibles avec un usage clinique ; ils peuvent être utilisés comme des substances actives entrant dans la composition de préparations magistrales dont l'administration en France relève de la seule responsabilité du prescripteur et du pharmacien hospitaliers.

Pherecydes Pharma va être prochainement en capacité de produire industriellement des phages anti-*Staphylococcus aureus* (3 phages) et anti-*Pseudomonas* (4 phages, incluant un phage en commun par rapport au cocktail de phages utilisés dans l'essai Phagoburn). Pherecydes Pharma mettra à disposition en France ces phages répondant aux standards de qualité requis pour des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives d'ici la fin de l'année 2019. Ces phages seront produits individuellement pour procéder au mélange selon l'activité testée.

L'ANSM interagit avec Pherecydes Pharma pour accompagner la démarche d'accès précoces de ces phages via les ATU, tout en soulignant que l'accès précoce par la mise en place d'essais cliniques est toujours à privilégier (réponse à la situation de besoin et recueil de données standardisées pour documenter le rapport bénéfice/risque).

Même si Pherecydes Pharma poursuit la recherche expérimentale de bactériophages, cet industriel a annoncé se concentrer sur les phages déjà isolés et caractérisés faisant l'objet de la demande d'ATU avant de travailler sur d'autres phages.

Pherecydes Pharma a soumis un dossier à l'appui de sa proposition d'ATU nominatives protocolisées, comportant notamment dans son Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT), à valider par l'ANSM, des fiches de demandes pour définir la population cible et des fiches de suivi pour apprécier des éléments de bénéfice et de risque. A ce stade, ce dossier est encore à consolider par Pherecydes Pharma.

Éléments de discussion

Avant d'aborder des points spécifiques sur la perspective des ATU nominatives des produits de Pherecydes Pharma, il a été nécessaire d'évoquer les difficultés rencontrées de façon globale sur l'accès précoce aux phages.

Au cours de ce CSST a été en particulier soulignée comme une problématique de santé publique, la situation de patients notamment atteints d'infections ostéo-articulaires (IOA) chroniques, respiratoires sur terrain mucoviscidose ou urinaires qui décident de se rendre en Géorgie pour un accès aux bactériophages. Au vu de leur situation individuelle avec risque d'altération du pronostic fonctionnel (jusqu'à la perspective d'amputation pour les IOA) suite à un long parcours de soins, les patients deviennent vulnérables à toute désinformation via notamment les réseaux sociaux, sur l'accès à des approches thérapeutiques alternatives. Les parties prenantes (académiques et représentants d'associations de patients) ont à ce titre souligné la nécessité de lutter contre la désinformation.

Cette situation est liée dans une certaine mesure aux difficultés soulevées par l'utilisation des phages à ce jour, notamment :

- Le recours aux bactériophages relève encore aujourd'hui d'une pratique clinique empirique principalement sous-tendue par des séries de cas rapportés. Ceci impose de restreindre leur utilisation compassionnelle et d'inciter à la mise en place d'essais cliniques en France qui seuls permettent de répondre au double enjeu d'accès précoce et de recueil de données fiables pour documenter les bénéfices et les risques,
- Seules peu de sources de production de bactériophages pour lesquelles on dispose de garanties au plan qualité sont actuellement mobilisables (Phages anti-*Pseudomonas* et anti-staphylocoque de Pherecydes Pharma et Phages de l'hôpital militaire de la Reine Astrid en Belgique),
- L'ATU ne peut être envisagée que pour des phages répondant à des standards de qualité et de production industrielle. En pratique à ce jour, l'ATU n'est susceptible de couvrir qu'un nombre très limité de demandes. En effet le seul fournisseur de phages pouvant répondre aux prérequis de l'ATU est Pherecydes Pharma (avec une mise à disposition par cette structure pas avant fin 2019). De plus ces phages ne couvrent que deux types de bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*) et le spectre d'activité n'est pas nécessairement suffisant sur toutes les souches isolées chez les patients. Selon le type d'infection il y aura nécessité de prospecter d'autres sources de phages qui seront utilisés sous la responsabilité du clinicien et du pharmacien hospitalier dans le cadre de préparations magistrales,
- A ce jour, il n'y a pas d'équivalent en France d'une production académique à partir d'une phagothèque telle qu'elle est réalisée selon des standards qualité à l'hôpital militaire de la Reine Astrid en Belgique alors qu'une telle production pourrait élargir l'offre de soins pour un accès compassionnel voire inciter à une dynamique de la recherche sur les bactériophages au plan national,
- Les modalités d'administration des phages peuvent avoir des conséquences péjoratives sur la préservation de leur activité (adsorption sur matériel type tubulure ou nébuliseur notamment) et des travaux méritent d'être conduits pour améliorer l'état des connaissances dans ce domaine,
- La détermination de l'activité des phages relève d'une méthodologie particulière et peut soulever des difficultés d'interprétation quant au choix des phages à utiliser.

Ces éléments ont amené l'ANSM à interroger les membres du CSST sur l'intérêt de la création d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages.

Question 1. Intérêt de la création d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages ?

Oui à l'unanimité, les membres présents ont considéré l'intérêt de la création d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages pour encadrer le recours aux bactériophages en France au regard des difficultés soulevées par leur utilisation. Ce dispositif permettrait notamment:

- De valider de façon collégiale que la situation clinique et l'histoire thérapeutique du patient justifient le recours aux phages,
- De prospecter sur la disponibilité de phages en fonction de l'espèce responsable de l'infection
- De travailler à la mise en œuvre d'une production académique en France à partir d'une phagothèque telle qu'elle est réalisée selon des standards qualité à l'hôpital militaire de la Reine Astrid en Belgique afin d'élargir l'offre de soins et d'inciter à une dynamique de la recherche sur les bactériophages au plan national,
- D'obtenir une analyse collégiale centralisée au plan académique, avec notamment des membres ayant une expertise microbiologique, pour l'interprétation des données d'activité des phages au vu du manque de référentiels et du recul limité sur l'analyse de ces données,
- De guider sur les modalités d'utilisation les plus adaptées au contexte clinique et selon les données disponibles sur les phages,
- D'articuler le recours aux phages via l'accès compassionnel versus l'inclusion dans des essais cliniques (pour toujours privilégier l'accès précoce via les essais cliniques),
- De contribuer à l'analyse des données de bénéfice et de risque,
- De mettre à disposition des professionnels de santé et des patients un niveau d'information actualisé sur les possibilités de recours aux bactériophages au niveau hospitalier en fonction de l'état des connaissances

La composition envisagée pour cette plateforme devrait intégrer un « board » de référents notamment dans le domaine de l'infectiologie (en lien avec les CRIOAC¹² pour les infections ostéo-articulaires), la microbiologie et la chirurgie, et avec également des référents aux plans qualité et pharmaco-clinique pour l'élaboration de recommandations sur la dose et la voie d'administration des phages. Ce « board » devra tenir compte de l'évolution des connaissances apportées par les futurs essais cliniques.

A noter que l'implication du Centre National de Référence (CNR) Résistance aux antibiotiques avait été pressentie par l'ANSM, cependant les membres du CSST ont considéré que dans la mesure où la multi-résistance aura été objectivée au niveau local il n'y avait donc pas lieu de mobiliser le(s) CNR.

Il a été admis que le rattachement institutionnel de cette plateforme visant à une coordination et à un encadrement des phages au niveau national devrait s'inscrire en cohérence avec la globalité de ces missions et s'appuyer sur les expertises existantes au plan hospitalier. Il est donc attendu que cette plateforme soit mise en place à un niveau ministériel avec les instances impliquées dans l'organisation des soins.

Ce cadre global et critique des modalités d'un encadrement des phages au niveau national ayant été posé, la discussion des membres du CSST s'est poursuivie en ciblant la perspective de mise en place des ATU nominatives d'ici à fin d'année 2019. Bien que le dossier de Pherecydes Pharma ne soit pas à ce stade stabilisé, il a été jugé utile de solliciter les orientations des membres du CSST sur des points particuliers dont certains au regard des conclusions du précédent CSST de 2016.

Question 2. Quel cadre d'utilisation à recommander pour les phages en ATU?

Par rapport aux conclusions du précédent CSST de 2016 et au regard des retours d'expérience :

Q2.a Faut-il ne plus limiter aux infections mono-bactériennes?

Oui à l'unanimité, les membres présents ont considéré qu'il ne faut plus limiter l'accès précoce aux bactériophages pour des infections mono-bactériennes.

A noter, qu'au cours de la discussion il a été évoqué la nécessité de prendre en compte les modalités d'obtention du prélèvement microbiologique (prélèvement profond plutôt que superficiel dans les Infections Ostéo-Articulaires/IOA) afin de s'assurer de disposer au mieux de la souche bactérienne impliquée dans l'infection et ainsi de mieux sélectionner les phages à utiliser.

Q2.b Faut-il exclure l'administration d'un seul phage actif ?

Non à l'unanimité, les membres présents ont considéré qu'il ne faut pas exclure l'administration d'un seul phage actif dans l'accès précoce aux bactériophages. Ceci est à discuter au cas par cas en fonction du degré de complexité de la prise en charge thérapeutique.

Q2.c Faut-il exclure a priori des voies d'administration de bactériophages ?

- **Voie orale dans les principales infections rapportées du retour d'expérience ?**

Oui à l'unanimité, les membres présents ont considéré qu'il faut exclure la voie orale pour les principales infections rapportées du retour d'expérience (notamment infections ostéo-articulaires et respiratoires). En effet il est difficile de prédire un niveau d'activité suffisant sur la cible bactérienne via cette voie d'administration qui implique une absorption intestinale avec possible perte/dégradation.

¹² CRIOAC : Centres de Référence pour le traitement des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

- **Voie intrathécale ?** (dans quelle mesure les risques liés à cette voie pouvaient être compatibles avec l'utilisation encore empirique à ce jour des bactériophages ?)
Non à l'unanimité, les membres présents n'ont pas exclu d'emblée cette voie d'administration en considérant que la voie intrathécale pourrait être à considérer sous réserve de garanties suffisantes au plan de la qualité des produits contenant les phages.

Question 3. Quelles modalités de suivi pour documenter les bénéfices et les risques des phages en ATU ?

Q3.a Eléments essentiels pour documenter les bénéfices ?

A l'unanimité, les membres présents ont considéré que la clinique était l'élément essentiel pour documenter le bénéfice (guérison, amélioration, stabilisation).

Q3.b Faut-il orienter sur des effets indésirables d'intérêt pour documenter les risques ?

A l'unanimité, les membres présents n'ont pas identifié d'effets indésirables d'intérêt particulier spécifiques et pertinents pour la phagothérapie, au-delà du recueil standard d'effets indésirables.

Au-delà de ces éléments d'orientation, le travail sera poursuivi avec l'implication des membres du CSST sur l'élaboration d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique des ATU de Pherecydes Pharma avec la soumission attendue d'une proposition de documents stabilisés par Pherecydes Pharma.

VI b Présentation d'un guide pratique sur l'organisation et sécurisation du circuit des préparations de bactériophages à l'hôpital

Eléments de contexte

Devant le contexte particulier de la phagothérapie en France tel que décrit précédemment et face aux interrogations et sollicitations croissantes de la communauté médicale et scientifique sur cette thérapeutique, l'équipe hospitalière de la Pharmacie à Usage Intérieur de l'Hôpital Beaujon -Clichy- APHP a eu l'initiative de proposer un guide pratique sur les bactériophages. Ce guide a été élaboré avec l'implication d'expertise pluridisciplinaire et couvre différents aspects depuis l'approvisionnement à l'administration des bactériophages en milieu hospitalier.

Les objectifs annoncés de ce guide sont d'informer sur l'état actuel des connaissances relatives à la phagothérapie et à sa réglementation, d'encadrer l'utilisation des bactériophages en décrivant chacune des étapes, de la production à l'administration dans le but de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de cette thérapeutique, de répondre aux questions de chaque professionnel de santé impliqué dans le processus de mise à disposition. Le guide se veut constituer un état des lieux des connaissances en présentant les différentes modalités d'accès à la phagothérapie en France et les modalités pratiques d'utilisation (que ce soit en termes de transport et de stockage jusqu'aux modalités d'administration). Une attention particulière a été portée sur l'évaluation de la qualité pharmaceutique des préparations de bactériophages en tant que prérequis indispensable à leur administration.

Eléments de discussion

Ce guide a été présenté pour information et éventuelles réactions. L'intérêt d'un tel guide a été souligné par le CSST. Il est d'ores et déjà prévu par les rédacteurs de ce guide qu'il fasse l'objet d'actualisation selon l'évolution de l'état des connaissances et des produits disponibles.

Les rédacteurs de ce guide ont pour objectif qu'il puisse être diffusé en tant que référentiel à l'échelon national. Une interaction avec la DGOS doit être envisagée en ce sens.

Au cours du CSST il a été souligné que le terme préparation magistrale pour désigner les phages produits par l'hôpital de la Reine Astrid en Belgique et les phages de Pherecydes Pharma fabriqués non industriellement et les différencier des produits issus d'une production industrielle relevant de l'ATU, n'apparaît pas optimal et est source de confusion dans la mesure où la qualité pharmaceutique des produits disponibles n'est pas standardisée actuellement. Le terme pour définir les produits finis disponibles à ce jour doit englober les étapes de production (caractérisation des bactériophages et des bactéries ayant servi à la production), préparation et contrôle de la qualité pharmaceutique (endotoxines, pureté, titre...).

De plus il a été notamment évoqué en séance que le classement des bactériophages en groupe 1 de la classification biologique pourrait être excessif, dans la mesure où il s'agit de virus qui n'infectent que les bactéries. Il a été néanmoins admis que cette catégorisation pourrait se justifier de façon conservatrice pour inciter à une harmonisation des pratiques au niveau hospitalier au regard des autres produits manipulés.

Les membres sont susceptibles de transmettre aux rédacteurs du guide des propositions d'ajustements.

VII- CONCLUSION DU CSST RESERVEE AUX MEMBRES

Par rapport à l'année 2016 où un premier CSST « Phagothérapie » s'était réuni, ce second CSST a permis un retour d'expériences sur des administrations compassionnelles de bactériophages au niveau hospitalier en France. Il est admis que la dizaine de patients traités à ce jour correspond à des situations particulièrement complexes en pratique clinique (absence d'alternative appropriée, terrain débilisé, pronostic fonctionnel voire vital engagé). En majorité, les

infections traitées étaient des infections ostéo-articulaires, étaient dues à *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* et ont fait l'objet d'une administration locale *in situ* des bactériophages.

Le CSST a également permis un partage d'informations sur l'avancée de recherches et de projets d'études.

Il a été noté que Pherecydes Pharma ne serait en capacité de mettre à disposition des bactériophages (phages anti-*Staphylococcus aureus* et anti-*Pseudomonas*) par le biais d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominatives que d'ici fin d'année 2019. Cette production de bactériophages de Pherecydes Pharma est également attendue pour le démarrage de deux Programmes Hospitaliers de Recherche en France (l'un dans les infections ostéoarticulaires et l'autre dans le pied diabétique). Il est rappelé à ce titre que comme pour tout autre médicament ne bénéficiant pas d'AMM, l'accès précoce aux bactériophages via les essais cliniques doit toujours être privilégié car pouvant répondre au double enjeu de mise sous traitement et de recueil de données fiables pour documenter les bénéfices et les risques.

Plusieurs enjeux de la phagothérapie ont été discutés au cours de ce CSST, en particulier :

- Difficultés particulières de trouver des phages actifs, disponibles et de qualité compatible à l'usage en clinique, au regard des lieux limités de production pour lesquels on dispose de garanties au plan qualité, de l'absence d'une phagothèque en France et du nombre limité des types de phages produits,
- Des potentielles difficultés d'interprétation de l'activité des phages en vue de leur sélection pour administration,
- De l'aspect critique des modalités d'administration en termes d'impact sur l'activité des phages,
- De la nécessité de lutter contre la désinformation des patients

L'ensemble des enjeux soulevés par la phagothérapie a conduit à plaider en faveur de la mise en place d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages pour encadrer le recours aux bactériophages en France et qui pourrait à terme travailler à la mise en œuvre d'une production académique en France de phages pour usage clinique à partir d'une phagothèque. Au vu des enjeux critiques pressentis, il est attendu que cette plateforme soit mise en place à un niveau ministériel avec les instances impliquées dans l'organisation des soins.