

Évaluation préclinique de la tolérance d'une suspension injectable de bactériophages développée en milieu académique

C. Marchand¹, B. Lapras¹, M. Medina², M. Grimopont¹, C. Merienne¹, F. Laurent^{2,3}, F. Pirot^{1,4}

¹ Plateforme FRIPHARM, Pharmacie à usage intérieur, GH Centre, HCL, France • ² Institut des Agents Infectieux, GH Nord, HCL, France •
³ Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111 - CNRS UMR5308 CIRI, Lyon • ⁴ Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Pharmacie, LBTI UMR CNRS 5305, Lyon

Contexte & Objectif

Les préparations injectables hospitalières concernent habituellement des substances chimiques bien caractérisées. Ce travail porte sur une suspension injectable de quatre bactériophages anti-*Staphylococcus aureus*, produite en milieu hospitalo-universitaire, dont le profil de toxicité n'était pas caractérisé. Objectif : évaluer la tolérance locale et systémique de cette préparation administrée par voie intraveineuse.

Méthode

Étude réglementaire de toxicité à doses répétées (BPL, Charles River, lapin New Zealand White – n° 31962766).

Grp	Produit testé	Dose (PFU/kg)	Volume (mL/kg/j)	N (M/F)
1	Témoin (NaCl 0,9%)	0	0,6	5/5 + 5/5*
2	Testé (4 phages)	0,6×10 ⁹ **	0,6	5/5 + 5/5*

* étude principale + récupération. ** 10× la dose clinique cible.

Traitement J0-J14 (1 IV/j)	Récupération J14-J28
-------------------------------	----------------------

▼ J16 : autopsie terminale (moitié des animaux) – ▼ J29 : autopsie de récupération (animaux restants)

- Observations cliniques, tolérance locale, site d'injection
- Poids, consommation alimentaire, température corporelle
- Ophtalmologie ; hématologie, coagulation, biochimie
- qPCR sérique (tentée) et immunologie (anticorps anti-phages) ; poids des organes, macroscopie et microscopie complète

Résultats

Paramètres cliniques et biologiques (in vivo)

- Aucune mortalité ni signe clinique lié au produit testé
- Aucune réaction locale au site d'injection attribuable au produit
- Aucun effet sur température, poids, consommation alimentaire
- Aucune anomalie en ophtalmologie, hématologie, coagulation ou biochimie

Poids des organes et examen macroscopique

Aucune différence liée au produit testé vs. témoins sur le poids des organes ; aucune lésion macroscopique liée au traitement, aux deux temps d'autopsie.

Examen microscopique – rate

Anomalies limitées à une augmentation minimale à modérée de la cellularité des centres germinatifs de la pulpe blanche (groupe testé uniquement ; témoins : 0/5 à tous les temps).

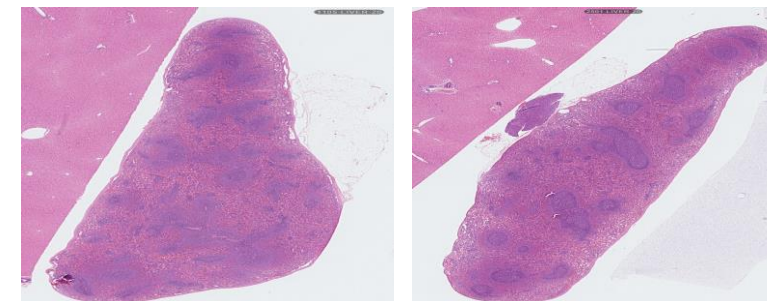
Groupe testé (n)	M J16	F J16	M J29	F J29
N examinés	5	5	5	5
Cellularité augmentée	5	5	5	4
– Minimale	3	4	2	2
– Modérée	2	1	3	2

M/F J16 = autopsie terminale ; M/F J29 = autopsie de récupération (pas de réversibilité observée).

Conclusion du pathologiste

Cellularité accrue observée aux Jours 16 et 29, incidence et sévérité similaires (absence de réversibilité). En l'absence d'atteinte d'autres organes lymphoïdes, de processus infectieux/pro-inflammatoire ou de traduction clinique : anomalie considérée comme non adverse.

Histologie



Témoin

Produit testé

Coupes spléniques (HES), témoin vs. animal traité : cellularité accrue des centres germinatifs.

Discussion & Conclusion

Cette étude confirme le profil de tolérance favorable d'une préparation de bactériophages formulée et produite selon une approche pharmaceutique hospitalière, à dose supra-thérapeutique. Ce travail illustre la capacité d'une plateforme hospitalo-universitaire à concevoir, formuler et évaluer un médicament de phagothérapie répondant aux exigences du développement pharmaceutique des formes injectables, ouvrant la voie aux premières utilisations cliniques de bactériophages BPF produits en France par une structure publique.

Mots clés : Phagothérapie, Toxicologie, Sécurité préclinique