

15^{èmes} Journées Scientifiques
de la Mucoviscidose

Nouveaux anti-infectieux

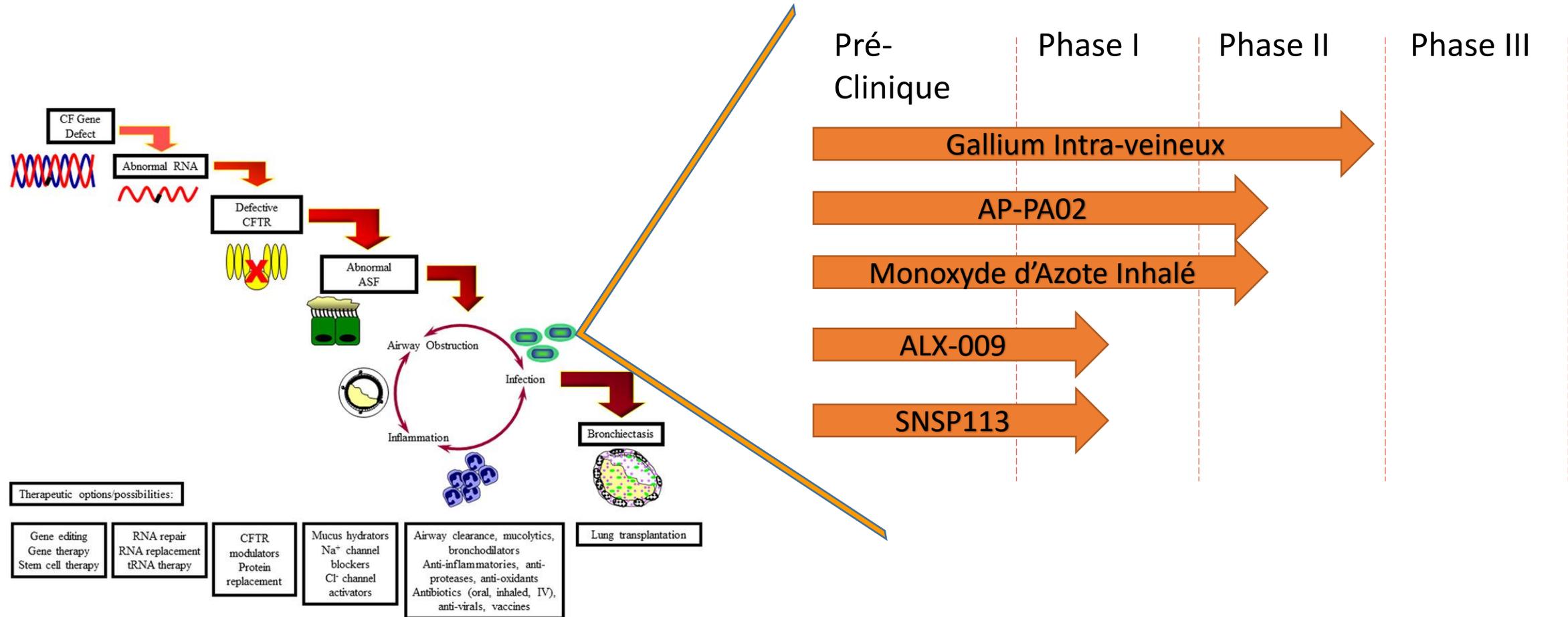


Véronique Houdouin

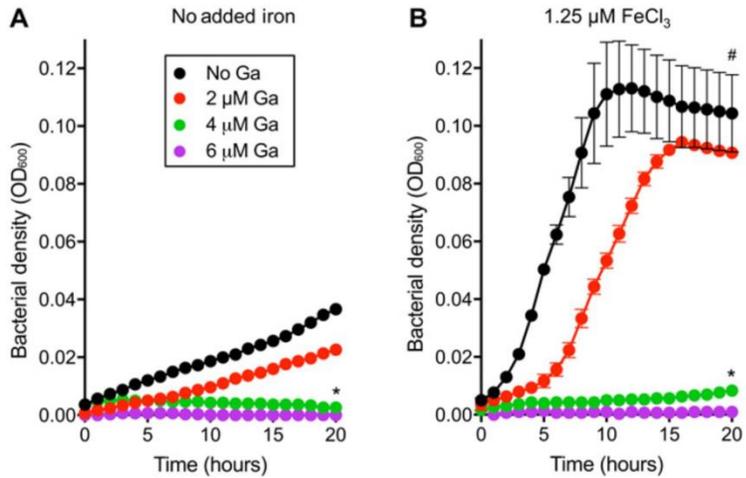
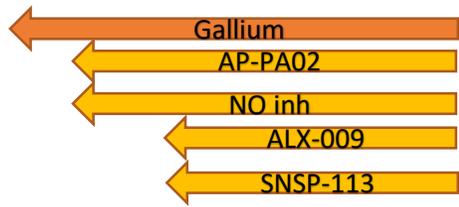
Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose
Hôpital Robert Debré, Université de Paris
veronique.houdouin@aphp.fr



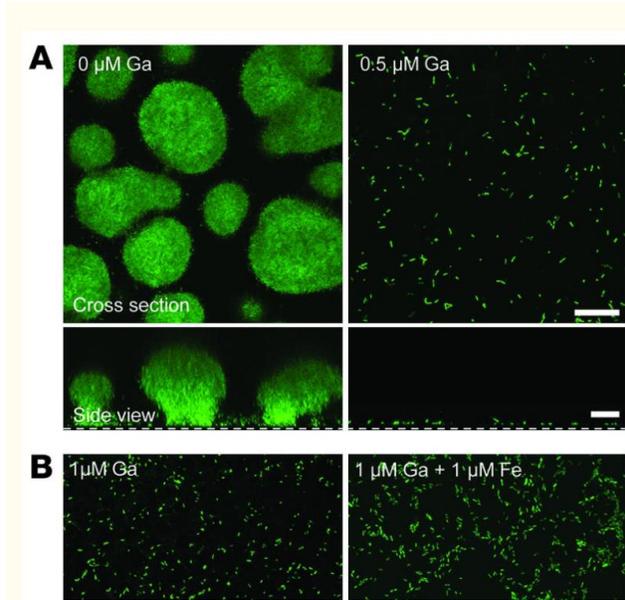
1 | Les essais en cours



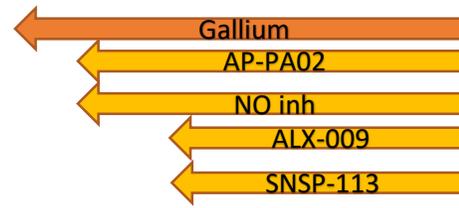
2 | Le Gallium: Ga³⁺



- *In vitro*: inhibe la croissance des bactéries (Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter xylosoxidans...) et des mycobactéries (Mycobacterium abscessus).
- *In vitro*: inhibe la formation de biofilm
- Interfère avec le métabolisme du fer de ces bactéries
- Bonne tolérance chez l'homme



2 | Essai Phase II: IGNITE



➤ Mars 2016- Février 2018

2 *groupes* Nitrate de Gallium IV 200 mg/m²/j pendant 5 jours (n=60) *versus* placebo (n=59).

➤ Inclusion: > 18 ans, VEMS > 25%

Colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*

➤ Objectif principal: Gain du VEMS > 5% à J28: non démontré

➤ Objectifs secondaires:

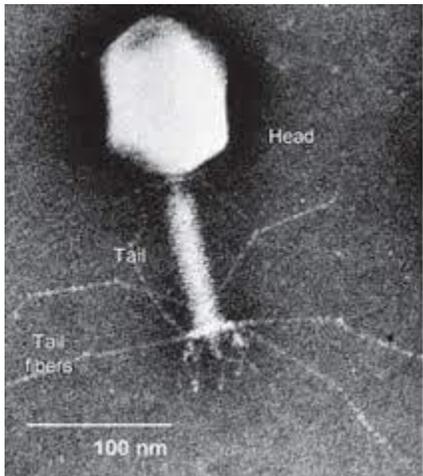
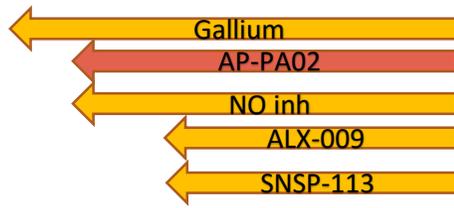
-Diminution de la quantité de *P.aeruginosa* à J28 en faveur du Ga³⁺ (-.63 log₁₀ (CFU/gram), p=0.037)

-Plus de traitement IV dans le groupe placebo (73% vs 38%)

➤ Bien toléré malgré plus de SAE dans le groupe ttt

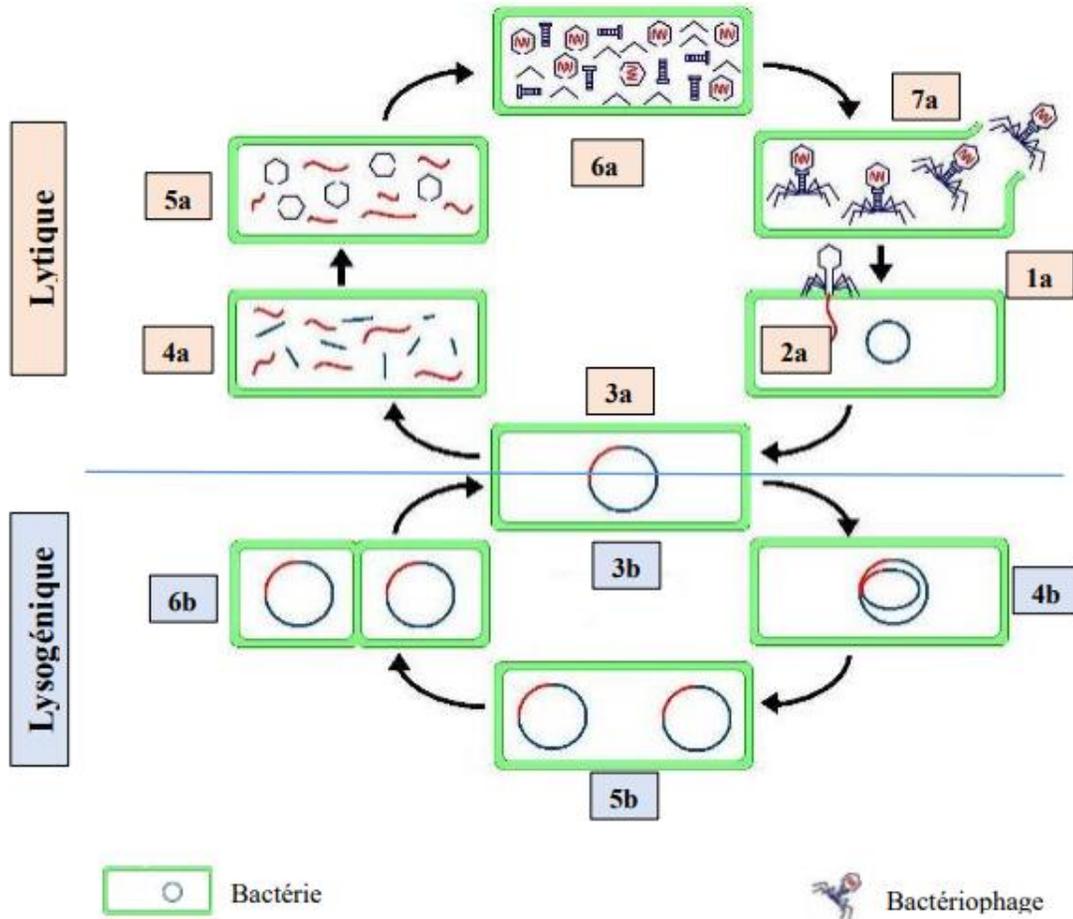
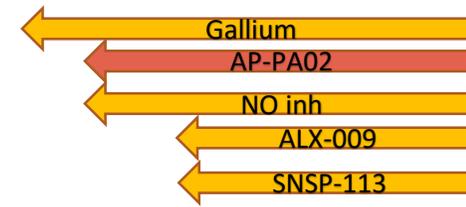
➤ Essai En cours: Gallium IV et Mycobactéries (ABATE); Gallium inhalé

3 | Les bactériophages



- virus ont pour principaux avantages d'infecter exclusivement des cellules procaryotes.
- capables de cibler spécifiquement une espèce bactérienne sans s'attaquer aux autres micro-organismes.
- organismes intracellulaires obligatoires, utilisent toute, ou partie, de la machinerie biosynthétique de leur hôte procaryote pour se reproduire et se multiplier.

3 | Les bactériophages

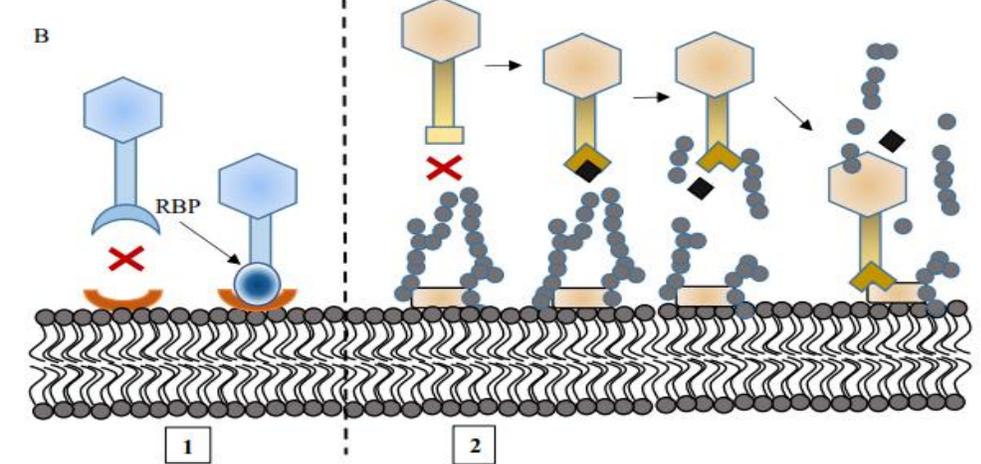
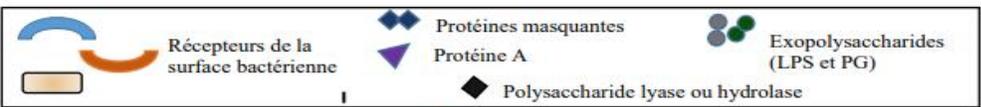
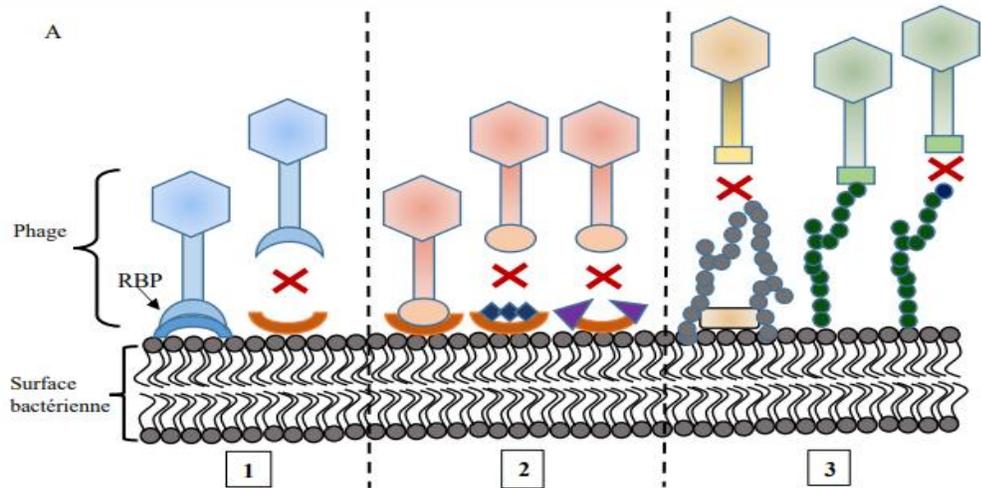


➤ Phase Lytique:
La dernière étape de leur cycle de multiplication s'achève par la libération de nouveaux virions qui engendre, de ce fait, la lyse de l'hôte bactérien.

➤ Phase Lysogénique
Inhibition des facteurs de virulence bactériens
Disruption des gènes de l'hôte lors de l'intégration dans le génome
Limite le relargage de toxines
Transfert possible de gènes

3 | Stratégies utilisées par les bactéries pour limiter l'adsorption des phages.

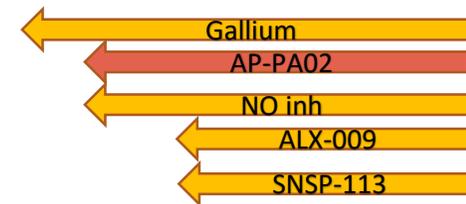
- ← Gallium
- ← AP-PA02
- ← NO inh
- ← ALX-009
- ← SNSP-113



A1. Modification des récepteurs aux phages par les bactéries
 A2. Production de protéines venant masquer les récepteurs des phages
 A3. La présence d'exopolysaccharides
 -peut empêcher l'accès des phages aux récepteurs par encombrement stérique
 -inhiber la reconnaissance phage-EPS par une simple modification de la chaîne.

B. Contournement des mécanismes d'exclusion par les phages.
 1. modification de la RBP (« Receptor binding protein ») du phage
 2. production d'enzymes de types lyases ou hydrolases par le phage lui-même, dégrade les exopolysaccharides et libère l'accès au récepteur.

3 | Les essais thérapeutiques.



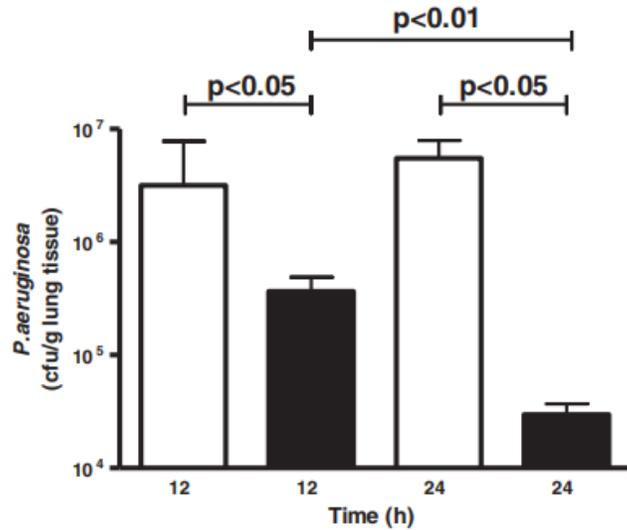
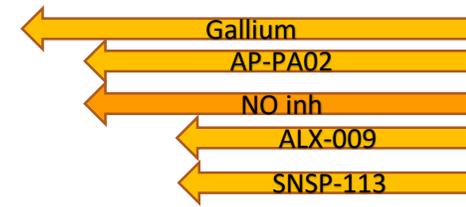
Reference	Age	Route of administration	Target bacteria	Outcome
Kutateladze <i>Med Mal Infect.</i> 2008	Pediatrics and adults	Inhaled	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Reduced sputum bacteria density; clinical improvement; and extended time to recurrence of infection
Kvachadze <i>Microb Biotechnol.</i> 2011	Pediatric	Inhaled	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Reduced sputum bacteria density; reduction of administered antibiotics over 9 months
Aslam <i>Am J Transplant.</i> 2019	Adults Pretransplant Posttransplant	Intravenous	<i>P. aeruginosa</i> <i>Burkholderia dolosa</i>	Improved chest imaging and clinical improvement
Law <i>Infection</i> 2019	Adult	Intravenous	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased supplemental oxygen, reduced sputum production
Dedrick <i>Nat Med</i> 2019	Pediatric	Intravenous	<i>Mycobacterium abscessus</i>	Decreased lesions; increased lung and liver function; improved chest imaging; and weight gain



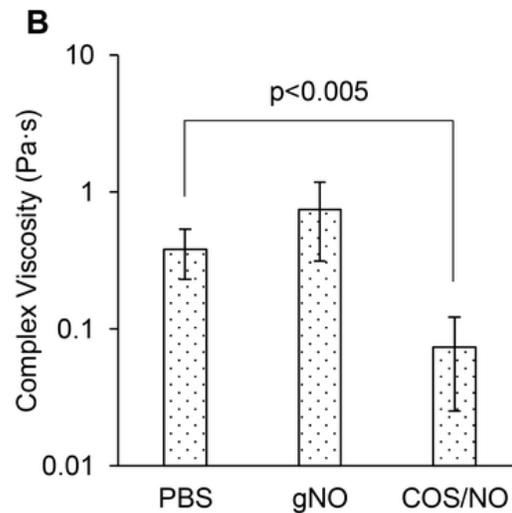
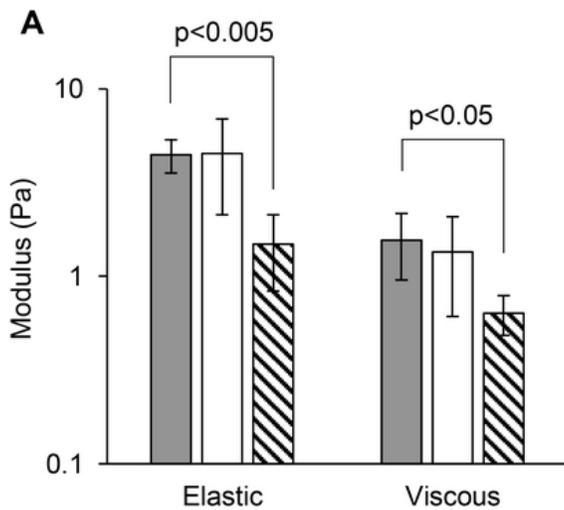
Ella Balasa inhales a phage treatment at Winchester Chest Clinic in New Haven, Connecticut.

Svoboda Nature 2020
Chan Pediatric Pulmonology, 2021

4 | Monoxyde d'azote inhalé

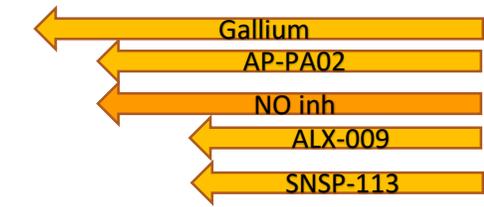


- Efficacité du NO inhalé chez le rat
NO à 160 ppm inhalé pendant 30 mn/4h pendant 24h
- Effet bactéricide

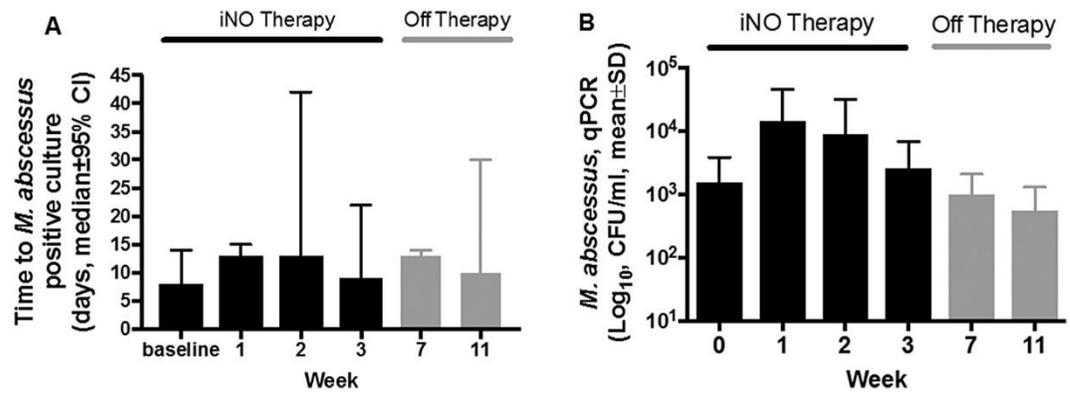
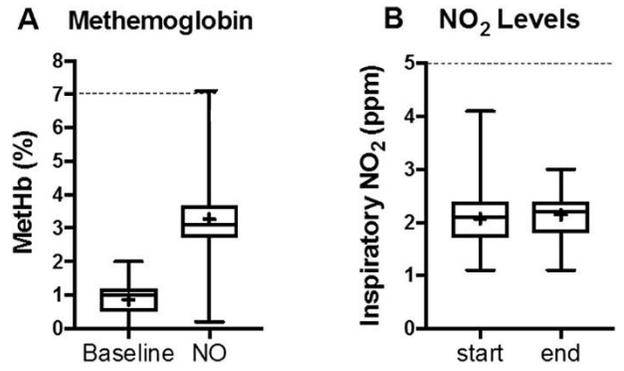


- Couplé à un polyside (Chitosane)
Effet sur la rhéologie du biofilm
Effet mucolytique

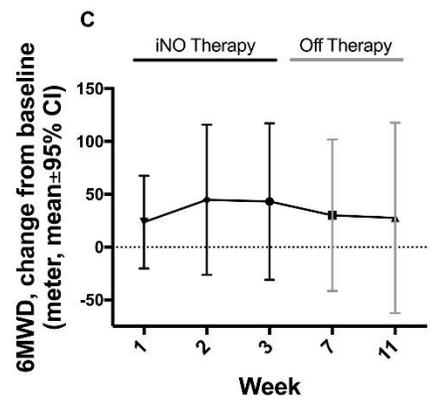
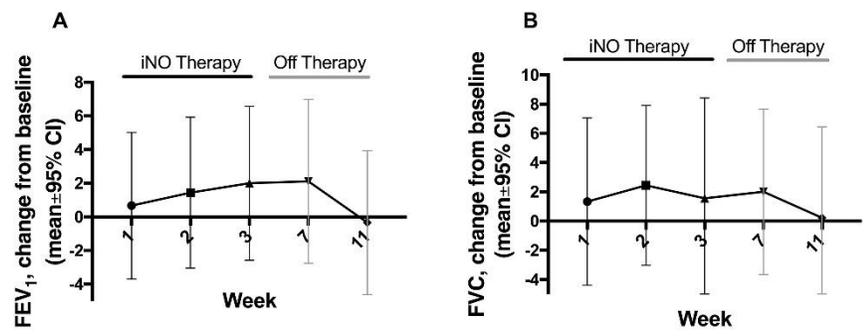
4 | iNO et *M. abscessus*



9 patients, 160 ppm 30mn/4h, 21 j

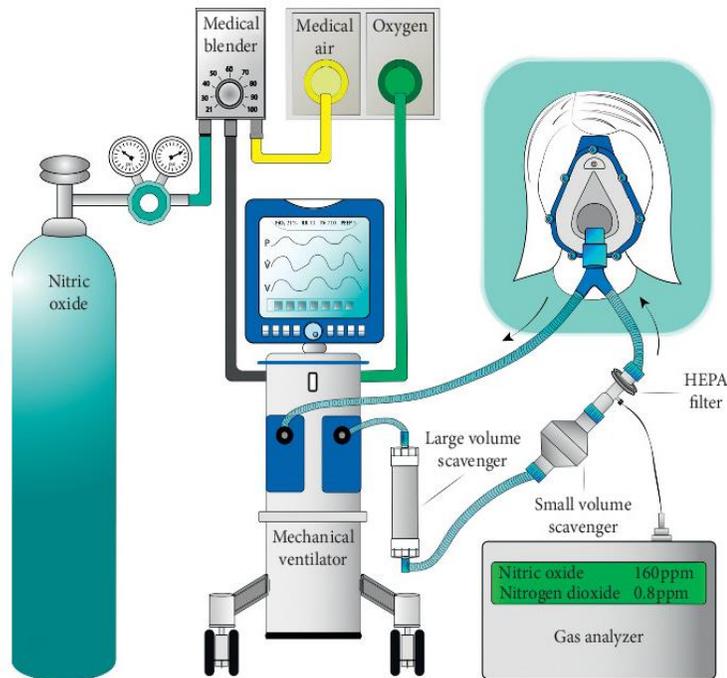


Event	n (pts) / n (event)	Comments
Common cold	1/1	
Pulmonary exacerbation	5/6	
Dizziness	1/2	Possibly NO-related, resolved
Dry mouth	1/1	Probably NO-related ^a , resolved
Hemoptysis	3/4	Possibly NO-related (n = 1), minor, resolved
Musculoskeletal pain	1/1	
Pain in extremity	1/2	
Headache	1/1	
Vomiting	2/2	
Fever	2/3	
MethHb elevation	1/1	Probably NO-related (7.1%)
Papilledema (blurred vision)	1/1	transient, resolved, SAE
Patients with probable/possible NO-related AEs	3	minor, resolved
Patients with NO-related SAEs	0	



4 | iNO et *B. multivorans*

- ← Gallium
- ← AP-PA02
- ← NO inh
- ← ALX-009
- ← SNSP-113



	Day -321	Day -224	Day -166	Day -61	Day -16	Day 1	Day 3	Day 12	Day 16	Day 23	Day 28	
Therapy												
Ceftazidime/avibactam	█		█									
Meropenem	█		█									
Meropenem/vaborbactam			█									
High-dose inhaled nitric oxide						█		█		█		
CFU/ml	1.00E + 07											
	1.00E + 06											
	1.00E + 05											
	1.00E + 04											
	Below threshold of assay sensitivity (<3000 CFU/ml)					█		█		█		█
<i>Burkholderia cepacia</i> complex (<i>Burkholderia multivorans</i>)*												
Susceptibility												
Ceftazidime	R	R	I	I	R					I		
Ciprofloxacin	R		R	R	R							
Imipenem	I		R	R	R					R		
Levofloxacin	S	I	R	R	R					S		
Meropenem	S	S	I	S	I	I				R		
Piperacillin/Tazobactam												
Tetracycline												
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R	S	S		R					S		

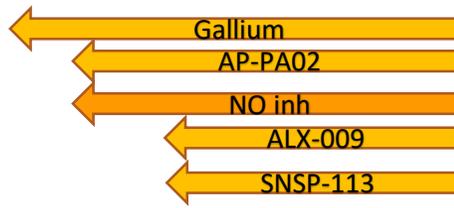
Bactéricidie?
Biofilm?

JF, 16 ans

J1-12: NO 160 ppm 30mn x3/j

J16-28: NO 160 ppm 60mn x2/j

	J0	J12	J28
VEMS (% théorique)	49%		52%
CVF (% théorique)	56%		64%
Poids (Kg)	48,4	50,3	48,9



- Infection chronique à *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *S.maltophilia*

Phase II

> 18 ans

VEMS > 35% <85%

USA

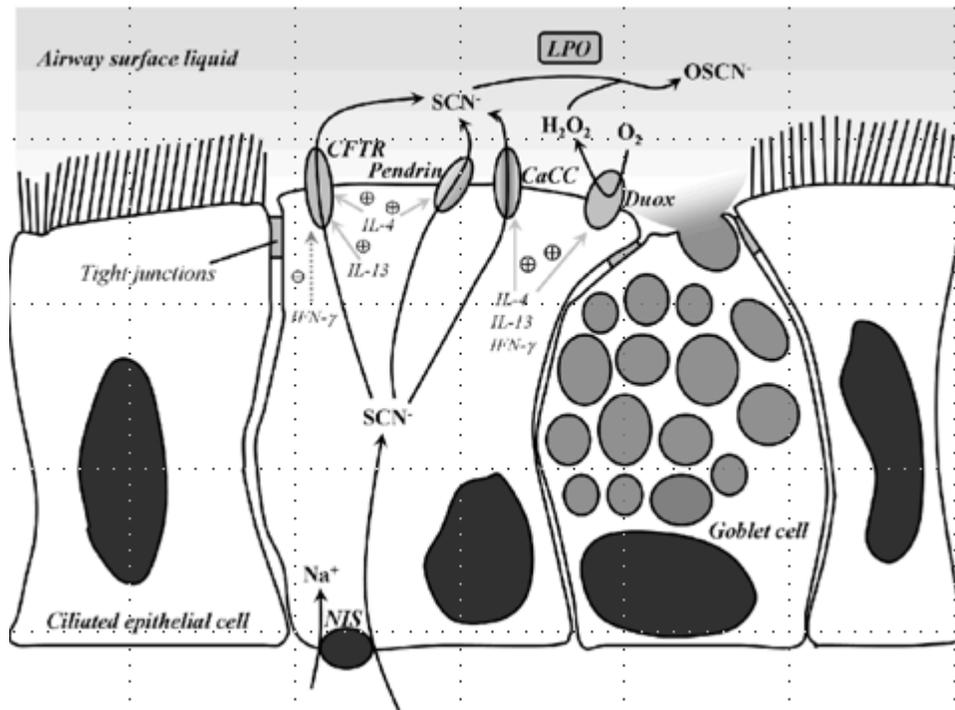
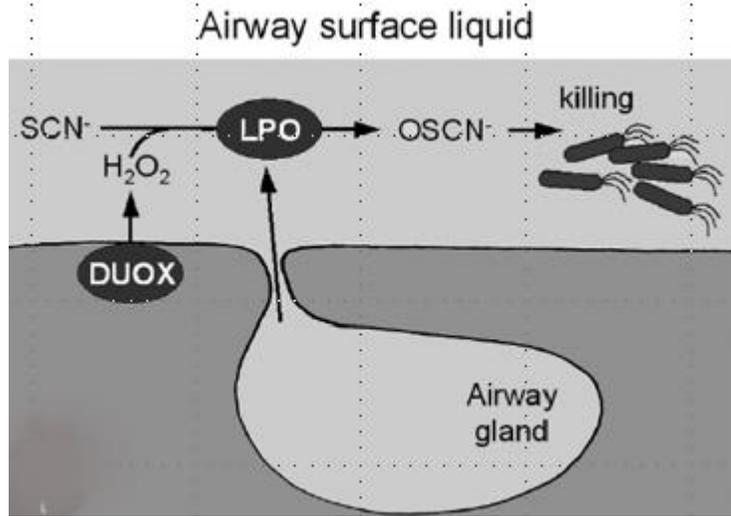
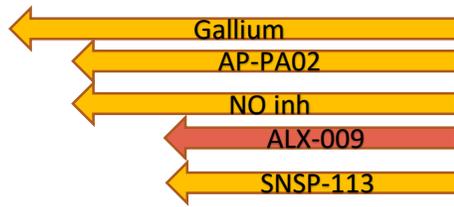
- Infection à *Mycobacteries non tuberculosis*

Phase II

Appareil portable pour NO

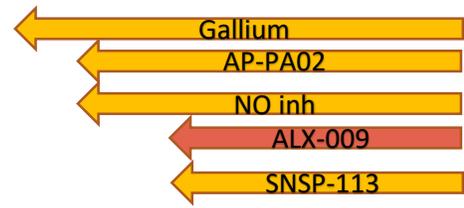
Australie

ALX-009: hypothiocyanite + lactoferrine.

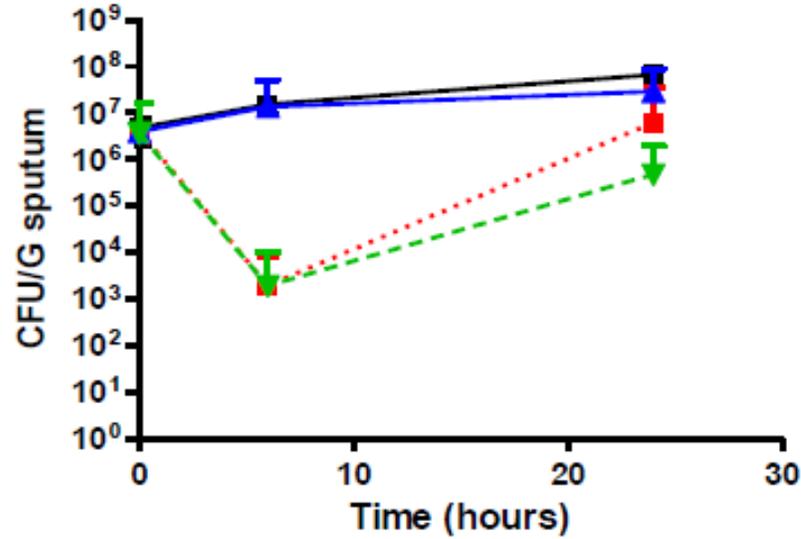


- L'hypothiocyanite OSCN⁻ : absent au cours de la mucoviscidose
- La lactoferrine est une glycoprotéine qui a des activités bactéricides et bactériostatiques
- Duox-1 est exprimée dans l'épithélium respiratoire. C'est une protéine facilitant le transfert des électrons à travers les membranes biologiques

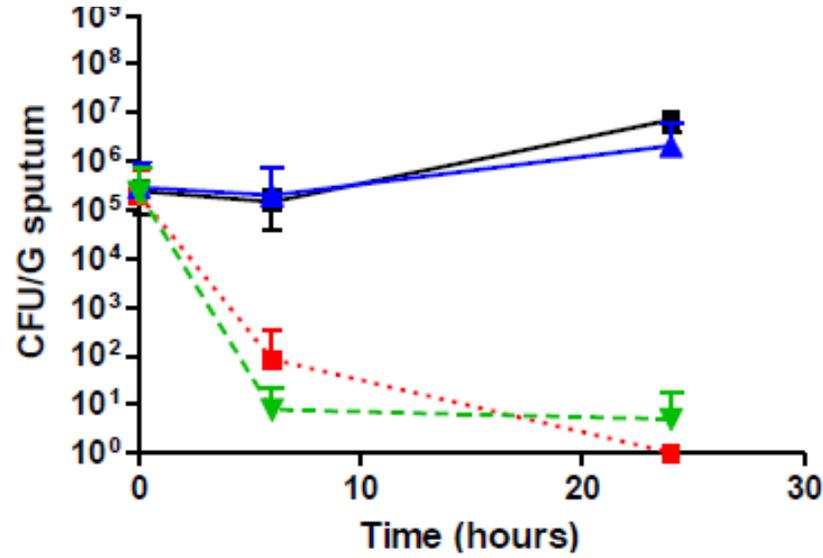
ALX-009: hypothiocyanite + lactoferrine.



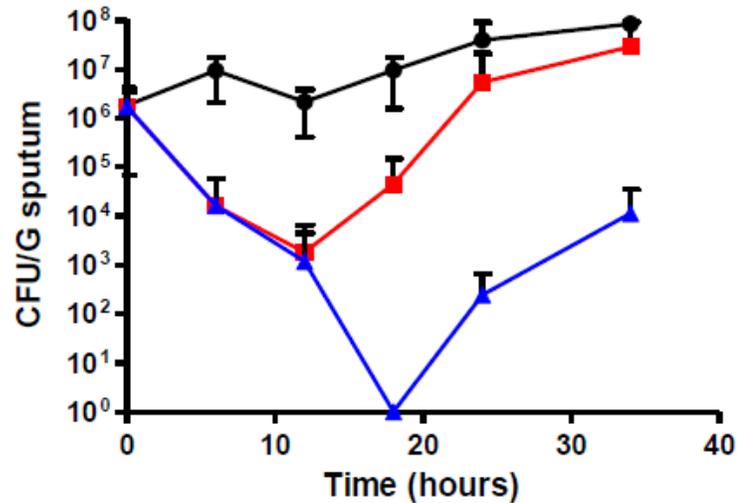
24 ECBC *P.aeruginosa* 10⁷ CFU/g



10 ECBC *P.aeruginosa* 10⁵ CFU/g



- Control
- ALX-009
- ▲ Tobramycin
- ▼ ALX-009 + tobramycin



- Control
- ALX-009 (single dose)
- ▲ ALX-009 (two doses)

- Activité inhibitrice sur 155 souches de *Burkholderia* spp
- Association: 100% d'inhibition
- Association: effet bactéricide

RESULTS

1

MIC: OSCN⁻ or bLF alone

GENOMOVAR	Isolates (n=155)	MIC OSCN ⁻ (µg/mL)			MIC bLF (mg/mL)
		50%	90%	100%	
I (<i>B. cepacia</i>)	8 (5%)	70	88	89	> 96
II (<i>B. multivorans</i>)	39 (25%)	68	93	101	
III (<i>B. cenocepacia</i>)	66 (43%)	71	105	125	
V (<i>B. vietnamiensis</i>)	6 (4%)	64	83	89	
VI (<i>B. dolosa</i>)	9 (6%)	81	116	117	
Other Bcc spp.	27 (17%)	63	101	157	

Table 1: Values of MIC₅₀, MIC₉₀ and MIC₁₀₀ obtained with Bcc clinical isolates in presence of OSCN⁻ or bLF.

2

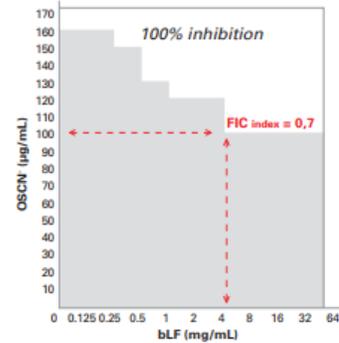
FIC index : OSCN⁻ and bLF combined

Figure 3: Graphical representation of OSCN/bLF (ALX-009) combinations.

3

TIME KILL CURVES

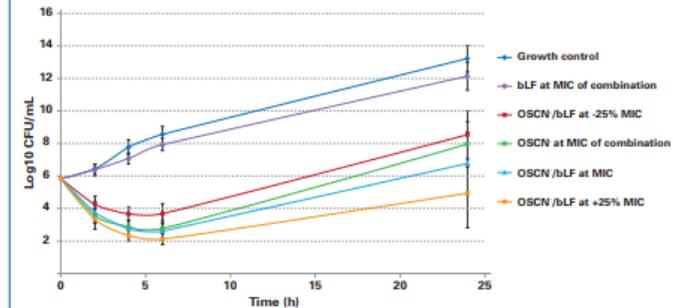
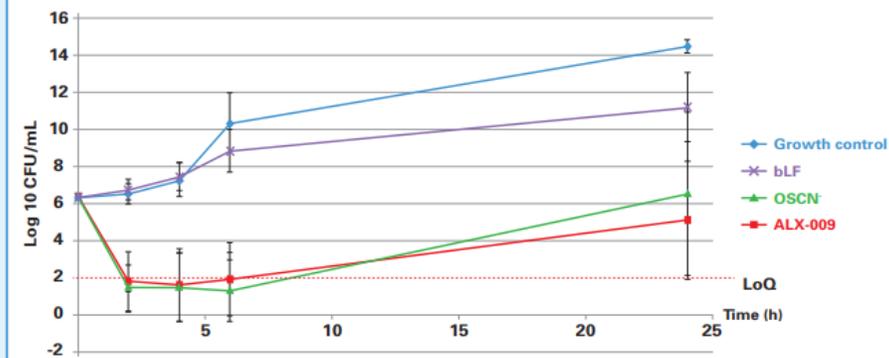


Figure 4: Trend curves from mean CFU values from 14 Bcc clinical isolates, selected from their low, medium or high susceptibility to OSCN⁻ and/or bLF.

Killing pattern of ALX-009 against clinical isolates of *Achromobacter* spp.

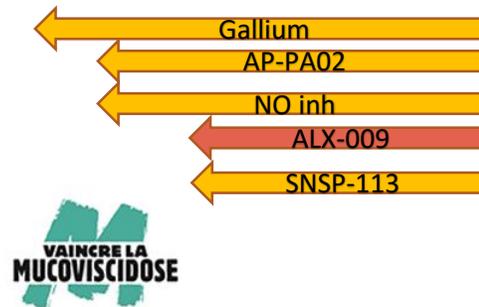
- Association: effet bactéricide sur *Achromobacter* spp.

5 | ALX-009: Essai phase I en cours

103 adultes, CF et non CF, VEMS > 60%



Dispositif EOL d'Alaxia (source Bürkert.)



Accueil / Toutes les actualités / La recherche

ALX-009 : un agent antimicrobien en cours d'évaluation chez les patients adultes

Administré en solution inhalée, ALX-009 fait l'objet d'un essai clinique de phase 1 afin d'évaluer sa sécurité d'emploi chez des patients adultes atteints de mucoviscidose.

Partager 926 Tweet 6 googleplus 2

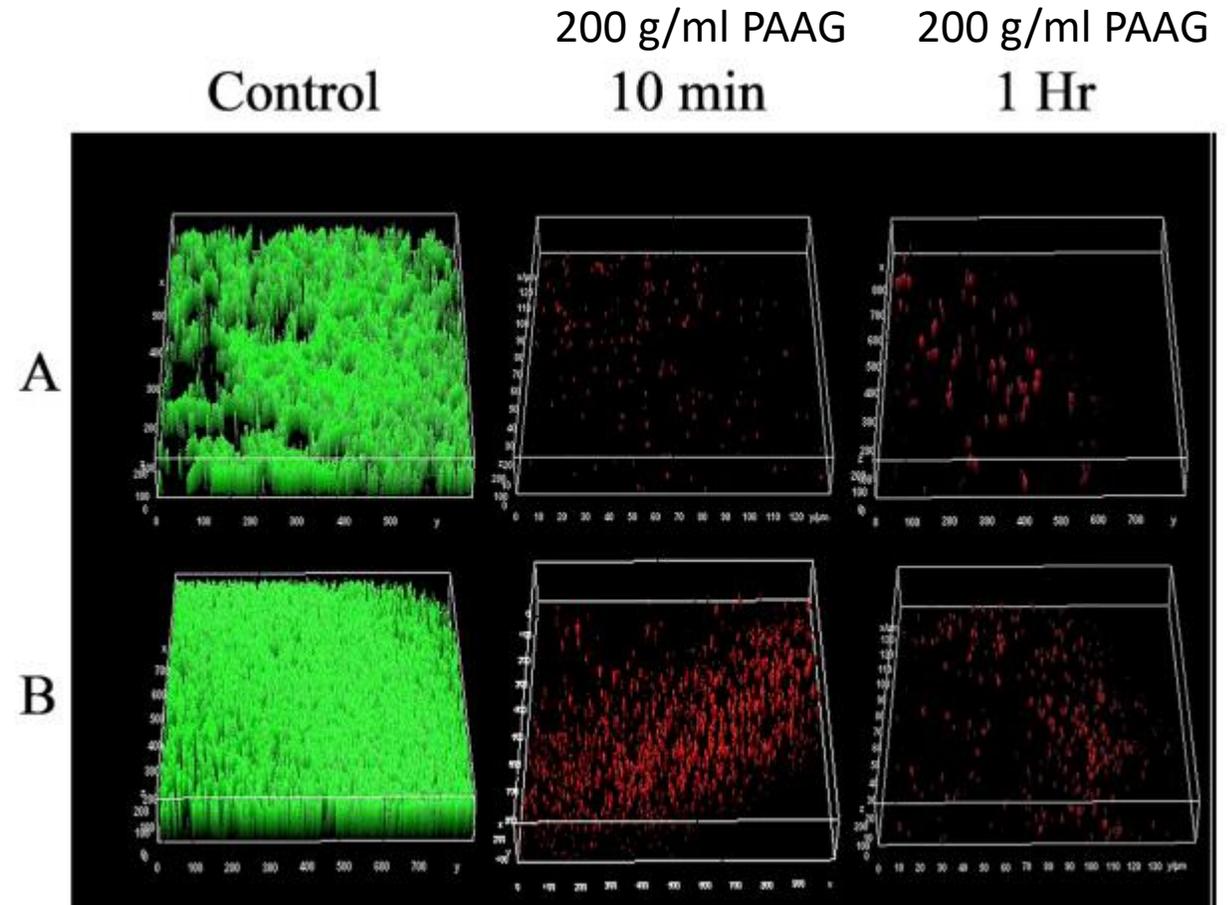
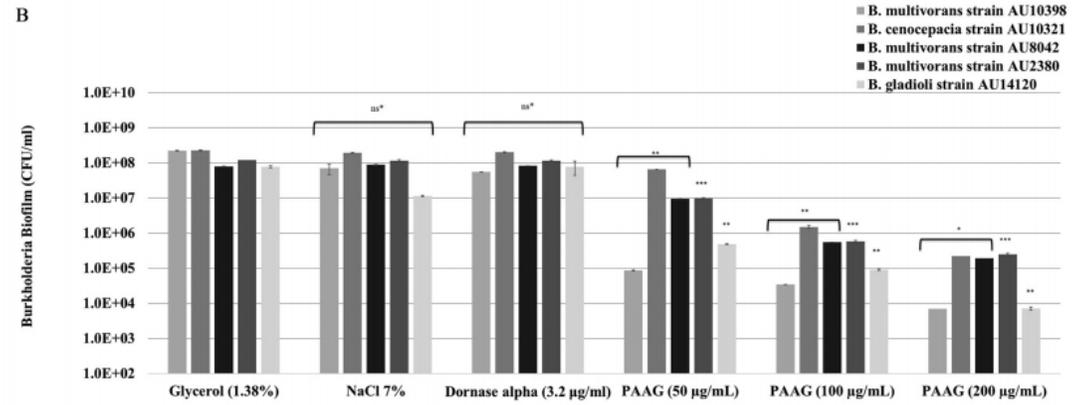
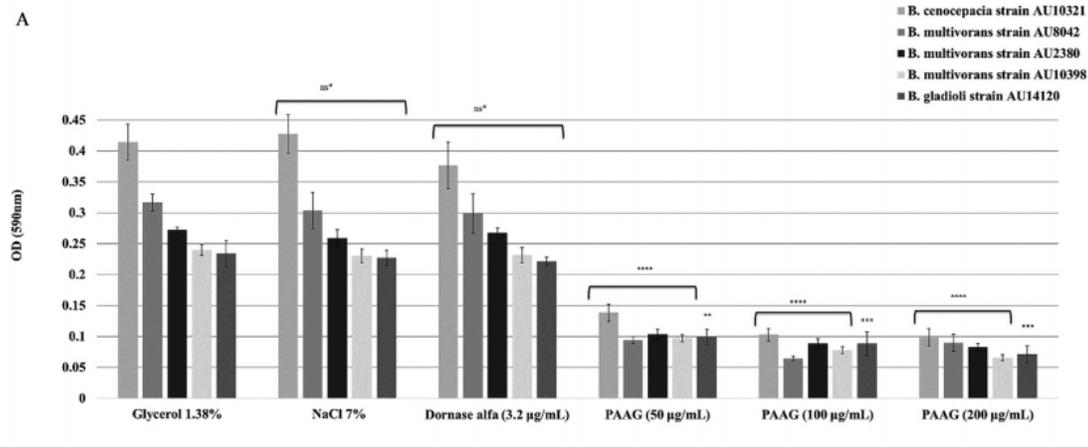
Dernière mise à jour 26.03.2018 à 11h45



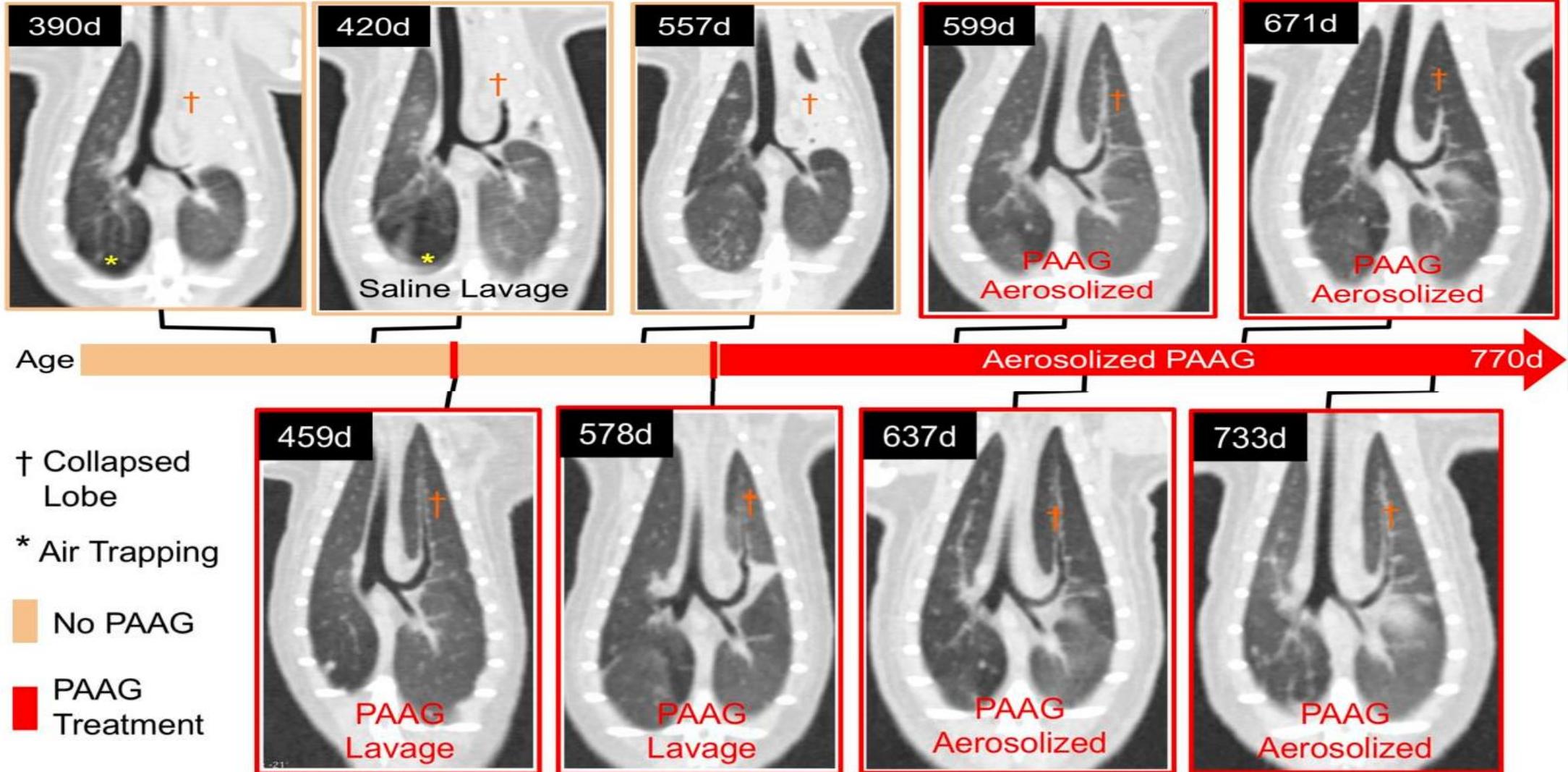
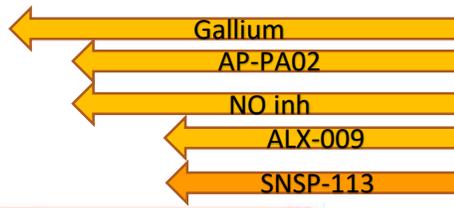
Produit par le laboratoire français Alaxia, l'ALX-009 est composé de deux molécules connues pour leur action antimicrobienne : l'hypothiocyanite et la lactoferrine.

6 Poly Acetyl Arginyl Glucosamine Glycopolymère inhalé

- ← Gallium
- ← AP-PA02
- ← NO inh
- ← ALX-009
- ← SNSP-113



PAAG: Anti-infectieux et Mucolytique



A dense, overlapping background of numerous small, rectangular sticky notes in various colors including red, yellow, green, blue, pink, and white. Each sticky note features a large, black question mark. The notes are scattered across the entire frame, creating a textured, busy appearance.

MERCI DE VOTRE ATTENTION!