

PHAGOTHÉRAPIE

CONTEXTE ET DÉFINITION

Les **bactériophages**, souvent plus simplement appelés **phages**, sont des virus qui attaquent les bactéries, qu'ils reconnaissent spécifiquement, pour les tuer (phénomène appelé lyse).

La **phagothérapie** est l'utilisation de ces virus particuliers pour traiter certaines maladies infectieuses bactériennes.

Bien que largement utilisée avant la découverte des antibiotiques, la phagothérapie a été abandonnée par les pays occidentaux séduits par les avantages de l'antibiothérapie.

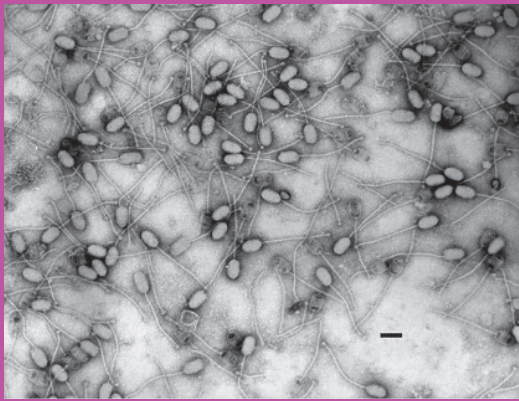
Depuis environ une décennie, la réintroduction des phages est repensée face à un double constat :

- l'évolution de la **multirésistance des bactéries**
- l'**absence de développement de nouveaux antibiotiques**

Cette situation est responsable de nombreuses **impasses thérapeutiques** et appelle des solutions nouvelles.

La recherche s'accélère et les résultats s'accumulent. Avec l'aide de la biologie moléculaire qui s'est développée grâce aux phages, on découvre aujourd'hui des propriétés intéressantes chez ces virus bactériens, "mangeurs de bactéries". **Outre leur action naturelle destructrice et sélective des bactéries, signalons les deux effets supplémentaires associés les mieux étudiés à ce jour : la destruction d'une barrière protectrice, véritable gangue appelée biofilm, que les bactéries développent dans les infections chroniques pour se soustraire aux antibiotiques, et le renforcement de l'activité de certains antibiotiques.** Dans ce contexte, il est envisagé de réhabiliter la phagothérapie dans le domaine médical mais aussi, vétérinaire, agricole ou même environnemental.

Il est important de signaler que les phages sont présents partout où il y a des bactéries c'est-à-dire dans tous les milieux naturels. Ainsi vivons-nous en permanence dans « un océan de phages » et tout organisme vivant héberge plus de phages qu'il ne comporte de cellules.



BACTÉRIOPHAGE 3A DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Microscopie électronique ; coloration : acétate d'uranyl ; grossissement : x 92400. On reconnaît la structure complexe des virions : capsid et long appendice caudal. À un grossissement supérieur, les structures du schéma 1 sont visibles.

Cliché H. W. Ackermann

RAPPEL HISTORIQUE

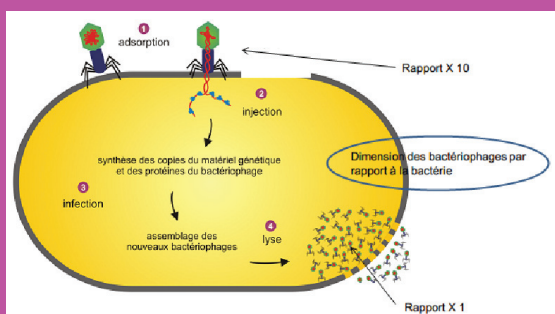
Les phages ont été découverts pendant la Première Guerre Mondiale. Leur utilisation thérapeutique a été **appliquée pour la première fois en France en 1919 par Félix d'Hérelle**. En quelques années il a été montré qu'il est possible de lutter contre le staphylocoque doré, responsable de la furonculose ou des infections ostéo-articulaires. Dès lors leur utilisation thérapeutique s'est propagée dans le monde entier dans de nombreuses indications. Les antibiotiques, apparus après la Seconde Guerre Mondiale, ont fait naître l'espoir que les bactéries seraient définitivement maîtrisées par des produits chimiques toujours plus sophistiqués.

Aujourd'hui, il faut bien se rendre à l'évidence que cette attente a été déçue. Des souches difficilement contrôlables se propagent dans le monde entier, les échecs thérapeutiques sont de plus en plus nombreux. **La situation des infections bactériennes devient préoccupante.** Des solutions sont réclamées tant par des instances médicales que des responsables administratifs (Ministère, Agences du Médicament, etc.).

CONDITIONS D'EMPLOI

Les phages ont une activité beaucoup plus spécifique que les antibiotiques. Un phage lytique ne détruira que certaines souches d'une espèce bactérienne (*Staphylococcus aureus*, par exemple). Contrairement aux antibiotiques dont certains ont un spectre très large, la

spécificité des phages impose que l'on connaisse précisément la bactérie responsable de l'infection avant de les utiliser comme traitement. Les diagnostics rapides et la formulation de mélanges (cocktails) de phages peuvent répondre à cette problématique.



CYCLE D'UN BACTÉRIOPHAGE LYTIQUE

Il suffit de moins d'une heure pour qu'un phage ayant reconnu les motifs spécifiques à la surface d'une bactérie injecte son acide nucléique dans le cytoplasme bactérien, prenne le contrôle des synthèses de son «hôte», assemble les éléments de plusieurs dizaines de virions identiques qui sont libérés après destruction de la membrane et de la paroi par des enzymes (holines et lysines). Si des bactéries semblables sont présentes dans le voisinage, un nouveau cycle est reproduit dans chaque bactérie.

D'après I. Debarbieux (Institut Pasteur).

AVANTAGES DE LA PHAGOTHÉRAPIE

Les cellules qui constituent les organismes vivants (humains, animaux, plantes) sont complètement négligées par les phages.

Uniquement adaptés aux bactéries pathogènes que l'on souhaite attaquer, les phages thérapeutiques ne détruisent que les bactéries nuisibles et respectent les bactéries utiles.

Ainsi les flores bactériennes normalement présentes et nécessaires au bon fonctionnement d'un organisme sont intégralement respectées. C'est pourquoi il n'a jamais été signalé d'effets secondaires graves dans l'organisme soigné. Les rares réactions, s'il y en a, sont la conséquence de la destruction bactérienne au début du traitement : maux de tête, élévation de la température, douleurs du foie. Les phages agissent rapidement et se répliquent en présence de la bactérie cible. Une petite dose initiale suffit tandis que les antibiotiques, métabolisés dès leur administration doivent être renouvelés périodiquement. En l'absence de la bactérie pathogène, les phages incapables de se multiplier sont détruits et/ou éliminés. La résistance aux antibiotiques des bactéries n'a aucun effet sur l'activité lytique des phages. La phagothérapie pourrait donc être utilisée dans le cas d'infections bactériennes en impasse thérapeutique pour cause de multirésistance aux antibiotiques.

INCONVÉNIENTS DE LA PHAGOTHÉRAPIE

Dans la mesure où certains phages, dits « tempérés », sont capables de s'intégrer au génome bactérien, il leur est reproché d'apporter des propriétés indésirables aux bactéries (résistances aux antibiotiques, virulence, toxines, etc.). Mais les phages thérapeutiques utilisés

sont strictement lytiques. Enfin, il est plus facile et plus rapide de rechercher et de trouver dans l'environnement de nouveaux phages actifs que de découvrir de nouveaux antibiotiques. Ce serait un avantage pour les pays en voie de développement.

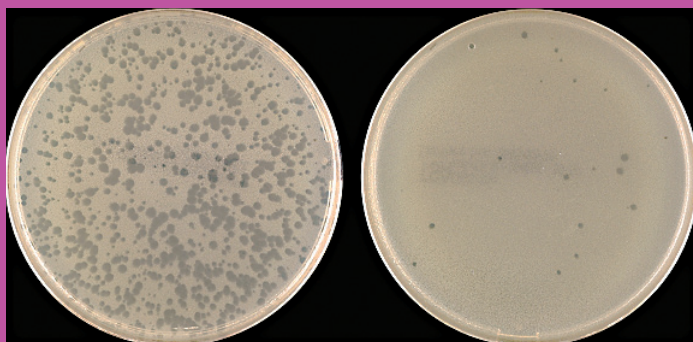
SITUATION ACTUELLE

La France, après l'abandon de la phagothérapie à la fin des années 1980, des initiatives de traitements compassionnels sont prises depuis plus de 10 ans (association GEEPhage et Centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges.). Mais cette pratique ne permet pas de venir en aide aux nombreux patients dans les meilleures conditions et cette situation ne peut s'éterniser. En 2012 dans un rapport, le Centre d'Analyse Stratégique proposait de « clarifier le statut réglementaire de la phagothérapie et de mettre en place un programme de recherche afin d'évaluer son potentiel thérapeutique ». Sans attendre cette clarification, des initiatives publiques et privées ont été prises pour concevoir des médicaments conformement qui utiliseraient les phages. Il faut se féliciter que la société française Pherecydes Pharma se soit engagée dans cette voie. Deux projets d'ores et déjà financés ont débuté en 2015 avec pour objectif de traiter les

infections ostéoarticulaires (projet national PHOSA) et les grands brûlés (projet européen PhagoBurn).

En Europe, la volonté de faire renaître la phagothérapie est soutenue par l'association P.H.A.G.E. et il faut remarquer les efforts continus de l'équipe exerçant à l'hôpital militaire Reine Astrid à Bruxelles. Cette équipe est à l'origine de travaux et publications qui s'efforcent de définir les critères devant présider à la préparation « pharmaceutique » de phages thérapeutiques.

Dans le monde, il faut signaler que certains pays de l'Est n'ont jamais abandonné la phagothérapie même s'ils ont aussi adopté l'antibiothérapie considérée à juste titre comme l'un des plus grands succès du monde occidental. Toutefois les États Unis, confrontés aux mêmes problèmes infectieux que ceux de l'Europe, cherchent également d'autres solutions. Depuis une décennie on assiste à un regain mondial de l'intérêt pour les ennemis naturels des bactéries.



PLAGES CLAIRES

Dans un tapis bactérien, au bout de 24 heures, les cycles de lyse se sont succédés à partir d'un virion qui, de proche en proche, détruit les bactéries rencontrées dans un rayon de quelques millimètres, formant des « trous » dans le tapis bactérien. Ici, lyse d'un bactériophage sur une souche de *Staphylococcus aureus* à la surface d'un milieu gélosé en boîte de Petri. À gauche, suspension diluée à 10^6 , les plages sont innombrables. À droite, même suspension diluée à 10^7 .

Cliché Alain Dublanquet

TOURISME MÉDICAL

Le 7 juillet 1975, alors qu'il avait 19 ans, Serge est heurté par une voiture en Allemagne. Multitraumatisé, il est opéré pour une fracture ouverte du tibia qui nécessite la pose d'une plaque puis une greffe osseuse un mois plus tard. Quelques semaines plus tard la plaie s'infecte et une ostéite se déclare qui conduit au retrait de la plaque et à une immobilisation pendant 9 mois. Rechutes de l'infection osseuse en 1985, puis en 1993 nécessitant plusieurs reprises chirurgicales. Une plaie suintante s'installe au niveau de la jambe qui nécessite des curetages de l'os, des traitements de plus en plus lourds et un nombre incalculable de séjours en cliniques, hôpitaux et centres de rééducation. Il apprend après 35 ans d'évolution qu'il est infecté par un staphylocoque doré impossible à traiter et qu'il faudra envisager l'amputation... C'est alors qu'il a découvert un documentaire à la télévision (Arte), puis un article dans le journal Le Monde traitant d'une thérapie ancienne encore pratiquée en Géorgie : la phagothérapie. Il décide de partir se faire soigner, dans le centre médical de Tbilissi. Il est traité en ambulatoire durant 3 semaines en novembre 2012. Il en revient très amélioré et son enthousiasme le pousse à réaliser un reportage. Sur son blogue « 20 jours à Tbilissi » (<http://www.les-phages.com/#!journal/c1pz>), il a tenu à faire part de son expérience.

Ce cas n'est pas le seul, plusieurs malades ont tenté leur chance dans un tourisme médical qui ne peut être recommandé et ne doit pas perdurer. Outre que cette initiative est entièrement à la charge des malades (voyage, hébergement, soins, etc...), les risques ne sont pas négligeables et les résultats incertains.



VERS UNE NÉCESSAIRE ADAPTATION RÉGLEMENTAIRE

Aujourd'hui, un médicament doit être conforme à une réglementation stricte qui impose une chaîne de production contrôlée et autorisée par les agences du médicament (Agence Européenne du Médicament – EMA – et Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM). Une voie est celle des biomédicaments dont les phages seraient un des éléments. Toutefois, un traitement, quel qu'il soit, doit répondre à des caractéristiques qui définissent son efficacité et garantissent sa sécurité. Pour les biomédicaments un tel encadrement réglementaire est inexistant. Par conséquent, il est nécessaire de le définir avant que la situation des maladies infectieuses redevienne celle qui existait avant l'ère pré-antibiotique. **Il est important que la législation s'adapte à la phagothérapie et non l'inverse.**

Dans ce contexte, un consortium associant des institutions publiques (le Centre Hospitalier de Ville-neuve-Saint-Georges – CHIV – et les Hospices civils de Lyon – HCL) et des entreprises privées (Pherecydes Pharma, Biofilm Control et Vivexia) a proposé un projet collaboratif de recherche : PHOSA (www.phosa.eu). Ce projet, labellisé par les pôles de compétitivité Medicen et Lyonbiopôle, est coordonné par Pherecydes Pharma.

Son objectif est de préparer un mélange (cocktail) de bactériophages qui devra répondre aux exigences pharmaceutiques réglementaires européennes. Ce traitement sera destiné à lutter contre les staphylocoques, notamment multi-résistants aux antibiotiques, principaux responsables des infections ostéoarticulaires (IOA). Acceptée et budgétée dans le cadre des appels à projets du fonds unique interministériel (FUI) concernant notamment les pôles de compétitivité, la participation du CHIV consistera à évaluer l'action des bactériophages les plus efficaces et à mettre au point un protocole pour de futures phases cliniques.

Un autre enjeu pour le développement de la phagothérapie concernera l'usage qu'il en sera fait, c'est-à-dire doit-on envisager la phagothérapie comme un traitement particulier ou courant. En d'autres termes, doit-elle être utilisée comme traitement personnalisé ou standardisé ? Quoiqu'il en soit, la désignation de centres dédiés sera nécessaire ne serait-ce que pour définir et évaluer les protocoles thérapeutiques comme pour suivre les résultats.

Ainsi est-il urgent de légiférer sur la phagothérapie afin de définir un cadre légal et de prévoir un programme de recherche soutenu par les autorités publiques.

LA PHAGOTHÉRAPIE, NOUVEAU PARADIGME EN MÉDECINE

La phagothérapie a été introduite avant l'essor de l'industrie pharmaceutique qui a développé des médicaments chimiquement définis ce qui autorise des études pharmacologiques précises (dosage et diffusion) et permet de codifier les traitements (posologie). Les bactériophages de nature biologique sont quant à eux des assemblages complexes hétérogènes et variables. Il paraît difficile, sinon impossible, de produire des bactériophages selon les processus actuellement bien codifiés de la pharmacopée. Quand bien même celle-ci serait adaptée, elle ne conduirait pas à un dépôt de brevet, garant d'un retour sur investissement. Enfin un traitement pour être pleinement efficace devrait être personnalisé. **Des centres nationaux de référence** consacrés à la phagothérapie pourraient développer les moyens d'y parvenir en relation avec des banques de phages. Il paraît donc nécessaire de développer un nouveau paradigme pour cette pratique qui doit impérativement **impliquer les Pouvoirs Publics.**

CONTACTS

Docteur A. DUBLANCHET (médecin microbiologiste), adublanchet@noos.fr 06 03 13 43 40

Docteur Olivier PATAY (médecin infectiologue), Olivier.Patay@chiv.fr 06 75 43 45 81

Michèle RIVASI (députée européenne, agrégée en biologie), michele.rivasi@europarl.europa.eu 06 75 00 63 31

