

Découverts dans les années 1920, oubliés depuis, les bactériophages représentent une alternative sérieuse à la résistance aux antibiotiques. Ces virus pourraient sauver des milliers de vies.

Phagothérapie Les virus comme traitement ultime

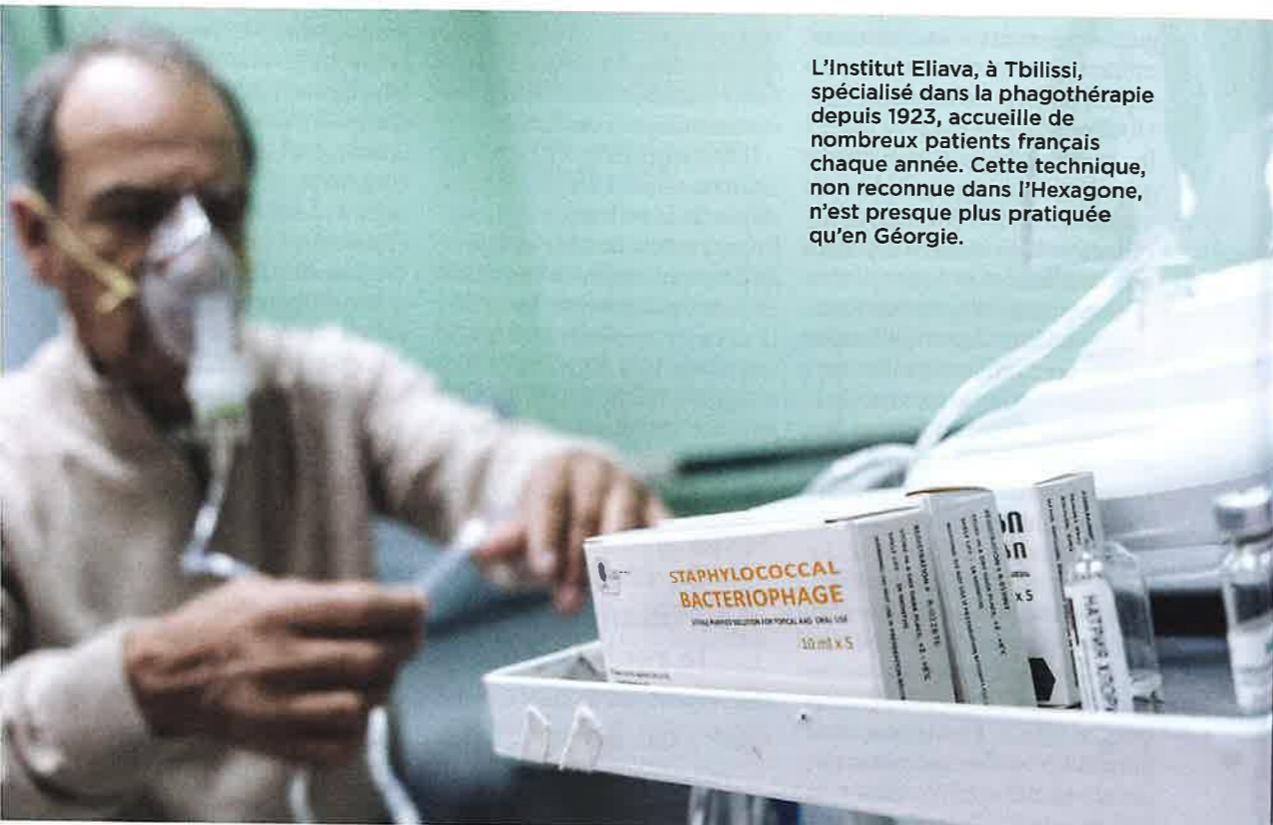
PAR CLAIRE LEFEBVRE

Un liquide trouble jaunâtre, au goût de terre, de sel et de moisissures. Voilà ce que Christian a dû boire quotidiennement pendant huit mois. Trois à huit fioles de 20 centilitres à prendre une demi-heure avant ou après le repas, matin,

midi et soir. « Ce n'était pas le meilleur moment de ma journée », concède-t-il. Mais cet ancien barman de 42 ans en a vu d'autres. Neuf ans plus tôt, il contractait cinq staphylocoques, dont le staphylocoque doré, à l'hôpital, à la suite d'un accident de moto. « Mon coude, qui avait été cassé

pendant l'accident et soigné trois mois plus tôt, a littéralement explosé sous la pression de l'infection. Du pus coulait en continu », raconte-t-il. Suivent des années d'hospitalisations et d'opérations. Trente-six en tout. « On a gratté mon articulation, on m'a fait des greffes de peau, de muscles, on m'a gavé d'antibio-

L'Institut Eliava, à Tbilissi, spécialisé dans la phagothérapie depuis 1923, accueille de nombreux patients français chaque année. Cette technique, non reconnue dans l'Hexagone, n'est presque plus pratiquée qu'en Géorgie.



tiques... Rien n'y faisait. L'infection revenait sans cesse. Les bactéries résistaient. À la fin, j'avais un trou dans le coude de la taille d'un œuf. Sans parler de la douleur, de l'odeur de pourriture de mon bras et des effets secondaires dus aux médicaments: fièvre, maux de tête, diarrhées... Et puis un jour, on m'a annoncé qu'il fallait m'amputer. On m'a dit: "C'est soit ça, soit la septicémie et, potentiellement, la mort." Alors, je me suis résigné.»

Son salut, il le doit à un reportage sur lequel il est tombé par hasard à la télévision, un mois avant la date prévue pour son opération. Les histoires racontées – celles de personnes devenues résistantes aux antibiotiques, enchaînant les hospitalisations et menacées d'amputation – ressemblent à la sienne. La différence, c'est que ces malades ont suivi un traitement qui les a sauvés: la phagothérapie. Un remède découvert en 1917 par le biologiste franco-canadien Félix d'Hérelle, qui a connu son heure de gloire entre 1920 et 1930 en Europe de l'Est, avant de tomber, dans les années 1970, dans les oubliettes. Le principe? Utiliser les virus mangeurs de bactéries, les bactériophages ou phages, naturellement présents dans l'environnement – y compris dans le corps et les intestins – pour soigner les infections de l'homme.

JULIETTE ROBERT/HAYTHAM-REA - INSTITUT PASTEUR/ARCHIVES FÉLIX D'HÉRELLE

Les guérisons sont spectaculaires, notamment dans les cas les plus graves comme les infections ostéoarticulaires et respiratoires, ou les septicémies à répétition. Le problème, c'est que cette thérapie n'est plus pratiquée – ou presque – en France. L'arrivée des antibiotiques en 1929, leur stabilité et leur efficacité ont eu raison de ces produits biologiques périssables et difficiles à produire en grande quantité. Seule la Géorgie



C'est en 1917, à l'Institut Pasteur, que le biologiste Félix d'Hérelle découvre les virus mangeurs de bactéries, les « bactériophages ».

continue de l'appliquer. Un vestige de l'époque soviétique et de la guerre froide, lorsque la pénicilline restait peu accessible à l'Est et que Tbilissi avait été désignée pour produire et approvisionner les pays de l'URSS en phages.

DERNIÈRE CHANCE

Fondé en 1923 dans la capitale géorgienne, l'Institut Eliava existe toujours et accueille environ 5 000 patients par an, dont 20 % venus de l'étranger – d'Europe, des pays du Golfe, du Japon, d'Afrique du Sud, de Nouvelle-Zélande, d'Amérique... Parmi eux, on compte 30 à 50 Français chaque année. « Ce sont des personnes qui

Les guérisons sont spectaculaires, notamment dans les cas les plus graves (infections respiratoires, septicémies...).

souffrent d'infections pulmonaire, urinaire, intestinale, buccale, sur prothèse ou de l'os. Elles ont été infectées par des bactéries multirésistantes – staphylocoque doré, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, etc. – et sont en impasse thérapeutique dans leur pays. Leur voyage en Géorgie est celui de la dernière chance », explique la directrice du centre, Mzia Kutateladze.

Il est difficile de savoir combien sont réellement guéris, car beaucoup de patients souffrent d'infections chroniques et doivent revenir régulièrement se faire soigner. La directrice le dit d'emblée: « Il ne s'agit pas d'une solution miracle. Si les phages peuvent éradiquer les infections dans 80 % à 90 % des cas – car il existe des virus pour toutes les bactéries –, certains patients ne peuvent pas être guéris parce qu'ils souffrent de pathologies annexes compliquées, parce que leur état de santé s'est trop dégradé, ou parce qu'ils sont trop affaiblis. Aussi, nous demandons toujours aux gens de nous envoyer leur

●●● dossier médical, afin de ne pas les faire venir pour rien.» En effet, le voyage a un coût : entre l'accueil à l'aéroport, l'hébergement à l'institut, la nourriture, le suivi à distance, les transferts à l'hôpital, l'accompagnement par un interprète... un séjour de quinze jours coûte 6 000 euros au minimum. Non remboursables, puisqu'il s'agit d'un traitement non reconnu en France.

DANS LES EAUX SALES

Christian a dû faire un emprunt. « Les médecins m'avaient prévenu que ce serait compliqué. Ils me donnaient 70 à 80 % de chances de guérison. Mais j'étais prêt à tout », se souvient-il. Sur place, les médecins se mettent en quête des phages correspondant aux bactéries qui rongent son corps. Trois sur cinq sont déjà présents dans la collection de l'institution, qui compte plus de 800 phages et 1 300 mélanges. Mais 2 bacilles restent orphelins. Les médecins décident alors de produire des virus sur mesure, en allant chercher de nouvelles souches dans la nature. Et où trouve-t-on le plus de bactériophages ? Là où l'on trouve le plus de bactéries : dans

Accueil, séjour à l'institut, transferts, interprète, suivi à distance... : comptez 6 000 euros au minimum. Non remboursables.

la terre, les lacs, les échantillons cliniques et les égouts. Selon le milieu, chaque millilitre contient entre 100 et 1 000 phages différents. Pour identifier ceux capables de venir à bout des staphylocoques de Christian, les équipes travaillent à partir des eaux sales récoltées. Ils déposent des gouttes d'échantillons récupérés sur les bactéries mises en culture. Si, au bout de huit à douze heures, des trous apparaissent sur le tapis bactérien, c'est le signe qu'un phage s'est attaqué à la bactérie voulue et qu'il l'a dévorée. Les médecins n'ont alors plus qu'à isoler le phage – en diluant progressivement la solution –, à le purifier pour le débarrasser de tous les germes et résidus bactériens et à le mettre en production. Le résultat est un liquide plus ou

moins translucide, selon le degré de concentration demandé par les médecins, à prendre sous forme de solution buvable, d'application locale, d'injection intraveineuse ou de nébulisation. Ensuite, tout va très vite. Dans le corps, les virus se fixent sur les bactéries et y injectent leur ADN pour utiliser leurs ressources afin de fabriquer de nouveaux bactériophages. Puis ils produisent une enzyme qui les fait éclater, tout en libérant de nouveaux phages. Ces derniers peuvent alors partir à l'attaque des bacilles voisins, et ainsi de suite. En quelques heures, la population de phages se compte en milliards tandis que celle de bactéries a déjà diminué.

Christian sent rapidement le changement. « Au bout d'un mois, j'avais moins mal. Le pus n'était plus le même. Il paraissait plus clair. Ma blessure, qui était là depuis dix ans, commençait déjà à se refermer. Je suis rentré chez moi avec une valise pleine de phages et une ordonnance, en priant pour ne pas me faire prendre à la frontière, car tout cela est illégal. J'ai continué le traitement pendant un an et demi, en association avec des antibiotiques. Au bout de quelque temps, afin d'accélérer la guérison, on m'a prescrit de nouveaux phages, plus adaptés à mes staphylocoques et donc plus efficaces. Et puis un jour, je n'ai plus eu mal. Je suis retourné en Géorgie, j'ai fait une biopsie et on m'a annoncé ma guérison. Les bactéries avaient enfin disparu. Elles avaient été dévorées par les phages. Il ne restait plus qu'à réparer mon coude, ce qui a été fait, dans la foulée, par les équipes géorgiennes. Et me voilà, un an et demi plus tard, avec mes deux bras ! »

Des cas comme celui de Christian, Christophe Novou en a plein son répertoire. Cet informaticien de 51 ans, fauché par une voiture lorsqu'il en avait 9, a



Une fois que le phage a attaqué les bactéries mises en culture, les chercheurs de l'institut Eliava l'isolent, le purifient puis le mettent en production.

lui aussi a été soigné en Géorgie à la suite d'une infection de son fémur gauche. En 2017, il décide de créer l'association Phages-sans-frontières pour aider les malades à aller se faire soigner sur les bords de la mer Noire et leur éviter de vivre le même calvaire que lui. Trente-cinq personnes sont déjà parties grâce à lui. Les demandes d'information sont de plus en plus nombreuses. La quantité de bactéries rebelles – telles que les staphylocoques, les salmonelles, les pneumocoques, ou les streptocoques – augmente. Le renouvellement de l'arsenal antibactérien ne suffit plus pour lutter contre ces super-bactéries. Résultat, les infections deviennent plus difficiles ●●●

JULIETTE ROBERT/HAYTHAM-REA

PHAGOTHÉRAPIE : LE RÔLE CLÉ DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Sans défenses naturelles, pas de phagothérapie efficace ? C'est ce qu'a révélé une étude menée par deux équipes de l'Institut Pasteur, en collaboration avec des chercheurs de l'Inserm et de l'Institut de technologie de Géorgie, aux États-Unis. Selon ces travaux publiés en 2017, dans un premier temps, phages et système immunitaire agissent de concert pour lutter contre l'infection. Puis, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, certaines bactéries deviennent résistantes aux phages. Ces derniers ne peuvent plus assurer correctement leur rôle. Le système immunitaire – notamment les globules blancs qui proviennent de la moelle osseuse – se charge alors de détruire ces bactéries. Les chercheurs qui ont travaillé sur le terrible bacille *Pseudomonas aeruginosa* ont ainsi montré que les phages seuls ne pouvaient pas totalement éradiquer l'infection. « Pour que le traitement soit efficace, la réponse innée doit assurer entre 20 % et 50 % de la destruction des bactéries », indique le biologiste et chercheur à l'Institut Pasteur Laurent Debarbieux. La découverte a son importance. « Cela signifie que la phagothérapie devrait prendre en compte le statut immunitaire des patients et que ce type de traitement pourrait ne pas être approprié pour les immunodéficients sévères », poursuit le chercheur, qui essaie désormais de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces observations.



La « collection » détenue par l'institut géorgien comptabilise plus de 800 phages et 1 300 mélanges. Les virus se font aussi sur mesure.



À l'Institut Eliava, Nella, une Française prend ses phages par voie orale devant le Dr Nino Odishelidze. En France, chaque année, 12 500 personnes meurent d'infections dues à des souches résistantes.

●●● à traiter. Aujourd'hui, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 700 000 personnes dans le monde meurent chaque année d'infections dues à des souches résistantes, dont 33 000 en Europe (1) et 12 500 en France (2). Si rien n'est fait, la résistance aux antibiotiques pourrait devenir plus meurtrière que le cancer d'ici à 2050, soit 10 millions de morts par an. « Il faut arrêter de se poser des questions et développer la phagothérapie en France », insiste Christophe Novou.

TRAITEMENT COMPASSIONNEL

Pour l'instant, les traitements sont délivrés au compte-gouttes. À ce jour, à peine une vingtaine de patients ont été soignés par des bactériophages en France. Tous « à titre compassionnel ». « Cela signifie que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM] accepte qu'on l'utilise au cas par cas et seulement pour des infections graves, en impasse thérapeutique, avec risque vital ou

risque fonctionnel important », explique Tristan Ferry – responsable du centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes de la Croix-Rousse, à Lyon –, qui a traité, à lui seul, 16 patients depuis 2017. Principalement des personnes qui souffraient d'infections osseuses ou généralisées.

Parmi les guérisons les plus spectaculaires, celle de Jean, infecté en 2017 par des staphylocoques et des *Pseudomonas* à la suite d'une ablation partielle du poumon droit. Les bactéries jettent leur dévolu sur son artère pulmonaire, son corps et sa colonne vertébrale. Pendant un an et demi, il multiplie les septicémies. « Je passais ma vie allongé,

L'antibiorésistance pourrait devenir plus meurtrière que le cancer d'ici à 2050, soit 10 millions de morts par an.

avec 40 degrés de fièvre, ou, quand ça allait, en fauteuil roulant. On me chargeait d'antibiotiques. Rien ne me soignait. Lorsque j'ai entendu parler des phages pour la première fois, c'était à la radio. J'en ai tout de suite parlé à mon médecin, au CHU de Poitiers. Il s'est d'abord montré dubitatif. Selon lui, si ça fonctionnait, ça se saurait. Mais il a tout de même accepté de contacter l'équipe du Dr Ferry, à Lyon. En juillet 2019, j'étais admis dans son service. Pendant trois semaines, deux heures par jour, tous les deux jours, ils m'ont injecté un mélange de phages en intraveineuse et au niveau des poumons. Ils ont littéralement inondé mon corps de virus. J'ai dégusté ! J'avais du mal à respirer, ça me faisait vomir, ça me faisait transpirer, ça me donnait de la fièvre... mais j'ai continué, parce que c'était soit ça, soit souffrir toute ma vie. » Après deux mois de traitement, la douleur a totalement disparu. « Je n'avais plus de bactéries. J'étais guéri, raconte le retraité, qui n'en revient toujours pas. Aujourd'hui, j'ai 70 ans, et je peux monter sans crainte

JULIETTE ROBERT/HAYTHAM-RÉA

sur mon toit pour nettoyer la cheminée. Les phages m'ont sauvé la vie. »

Alors pourquoi se limiter aux cas les plus graves ? Pourquoi – compte tenu de l'expérience géorgienne – ne pas proposer cette thérapie au plus grand nombre ? « Parce que les études et les essais cliniques manquent. À l'heure actuelle, on est incapables de dire comment il faut administrer des phages, à quel niveau de concentration, à quelle fréquence et sur quelle durée. On ne sait pas non plus quels sont les modes d'administration les plus recommandés, s'il est préférable d'associer ce traitement à des antibiotiques et, si oui, s'il faut le faire en aval, en amont ou en même temps. On ignore, enfin, s'il existe des contre-indications ou des effets indésirables. Tout reste à découvrir », explique Laurent Debarbieux, chercheur au sein de l'unité de biologie moléculaire du gène de l'Institut Pasteur. Et puis, il y a le contexte sanitaire, précise-t-il. Le degré de pureté des phages exigé par l'ANSM est beaucoup plus élevé en France qu'en Géorgie. »

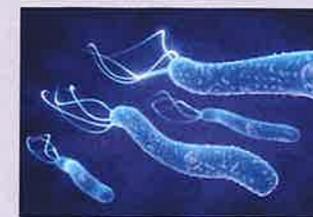
MODÈLE ÉCONOMIQUE VIABLE

Dans l'Hexagone, aujourd'hui, seule la start-up Pherecydes Pharma est capable de répondre à ces exigences. Et cela, pour un nombre très limité de phages, puisqu'elle a choisi de ne travailler que sur trois des dix souches retenues par l'OMS comme les plus dangereuses : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. « Il nous est déjà arrivé de recourir à des phages stockés ailleurs dans le monde et de les faire produire dans des laboratoires extérieurs après validation de l'ANSM, mais cela demande une collaboration étroite entre les différentes parties prenantes. C'est long et coûteux. Les équipes capables d'organiser un tel travail sont encore

SCIENCE PHOTO LIBRARY/AFP

CES BACTÉRIES QUI MENACENT L'HUMANITÉ

Afin d'orienter la recherche et de développer de nouveaux traitements, l'OMS a établi une liste des 12 bactéries les plus menaçantes pour l'homme, en raison de leur résistance aux antibiotiques. Parmi les plus redoutables, sont répertoriées les bactéries *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et les entérobactéries (dont *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, et *Proteus*). Fréquemment contractés en milieu hospitalier, ces bacilles peuvent provoquer des infections sévères comme des infections sanguines et des pneumonies, souvent mortelles, en raison de leur multirésistance. Les bactéries listées par l'OMS sont à l'origine de maladies plus courantes tels les ulcères gastriques (*Helicobacter pylori*, photo), la gonorrhée (*Neisseria gonorrhoeae*), les otites (*Haemophilus influenzae*), les infections intestinales (*Shigella spp*), les infections cutanées, celles de la sphère ORL ou de l'os (staphylocoque doré) ou les intoxications alimentaires (salmonelles).



rare. Donc, s'il existe une autre solution thérapeutique pour le patient, nous la préférons toujours aux phages », ajoute Tristan Ferry, qui le répète : les phages ne sont pas une solution miracle. « Les antibiotiques demeureront, dans la très grande majorité des cas, la solution la plus simple, la plus efficace et la moins coûteuse à mettre en œuvre. Mais, pour les personnes en impasse thérapeutique, la phagothérapie représente un réel espoir. »

Depuis environ cinq ans, partout dans le monde, les publications, les expérimentations et les essais cliniques se multiplient. Aux États-Unis, l'armée a lancé plusieurs projets de recherche sur le sujet pour pouvoir protéger les soldats contre les bactéries résistantes. En Europe, des premiers signaux semblent montrer que les phages fonctionnent sur les plaies provoquées par des brûlures, ainsi que sur les otites chroniques et les infections pulmo-

naires. D'autres tests s'apprentent à démarrer sur les infections ostéoarticulaires et les infections de l'ulcère du pied diabétique. Des laboratoires testent également l'utilisation de ces virus dans l'élevage et dans l'industrie agroalimentaire, très consommateurs d'antibiotiques et confrontés, eux aussi, à la résistance des bactéries. « Reste à trouver un modèle économique viable pour développer en quantité industrielle des cocktails de virus standardisés », souligne Laurent Debarbieux, qui prédit l'arrivée d'un premier médicament bactériophage « au mieux dans cinq ans ». Alors, en attendant, même s'il est totalement guéri, Christian a gardé quelques flacons dans son frigo. Au cas où ●

1. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015.
2. « Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France : soyons concernés, soyons responsables ! » (ANSM, 2017).