

Rhône

Métropole de Lyon

Antibiorésistance: seuls les virus sont venus à bout de l'abcès de Colette

Victime d'une infection provoquée par un staphylocoque doré multirésistant, résistant aux antibiotiques, Colette Dupuy a vécu plusieurs années de cauchemar. Jusqu'à ce que la phagothérapie lui redonne de l'espoir.

Par **S.M.** – 20 Septembre 2022 - Temps de lecture : 7 min



Après des années de récurrence, l'infection de Colette Dupuy semble enfin stoppée, grâce à la bactériophagie. Photo Progrès/Sylvie MONTARON

Posé dans un coin du salon, un carton rappelle à Colette Dupuy ses années de cauchemar. Il contient des pansements - hors de prix - que les infirmières venaient poser deux fois par jour sur l'abcès, long de 20 centimètres, suintant sur sa cuisse droite. Seule la phagothérapie est venue à bout de cette infection provoquée par un staphylocoque doré multirésistant.

Les ennuis de cette habitante de Tournon commencent en 1979 avec un cancer à la cuisse, traité par radiothérapie.

Fragilisé, son fémur se casse une 1^{re} fois en 1993. Un très long clou est posé pour consolider l'os, mais le site est infecté. Une première antibiothérapie fonctionne, jusqu'à l'apparition d'une fistule en 2012.

Récidives et traitements inopérants

Le clou est retiré ; un nouveau traitement antibiotique, initié pour 7 mois. Dès lors, récidives et traitements inopérants - antibiotiques, excision de tissus infectés, greffes de peau, etc. - ne vont plus arrêter de se succéder.

Colette s'y perd, sauf quand elle se remémore sa 2^e fracture du col du fémur, à vélo, en avril 2017.

Au vu de la complexité du cas, « personne ne voulait m'opérer », se souvient-elle. L'hôpital de Valence l'envoie sur Montpellier, où les chirurgiens bottent en touche, jusqu'à ce que l'un d'eux ne se décide à l'opérer... après dix jours de souffrances intolérables.

Un clou est reposé pour maintenir le fémur à la hanche.

« Mais, une fois qu'ils ont rouvert, c'était reparti », soupire Colette. Pour encore trois années d'échecs thérapeutiques avec, cette fois-ci, 40 séances d'1 h 45 de caisson hyperbare aux HCL.

Colette n'en peut plus. Un reportage sur la phagothérapie lui redonne espoir. Elle supplie l'infectiologue de Valence de l'adresser au CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) de Lyon, mais une première ponction ne permet pas d'isoler de staphylocoque doré. « Je me suis dit : s'ils ne veulent pas, je m'en irai en Géorgie ! », se souvient-elle.

Déjà deux ans de répit

Finalement, une deuxième ponction détecte la bactérie. L'Agence du médicament donne son feu vert pour un traitement compassionnel.

En juillet 2020, Colette reçoit, sous échographie, une injection de bactériophages de la société Pherecydes Pharma, associés à des antibiotiques. Depuis, elle a pu reprendre de courtes randonnées avec des bâtons.

Sa famille garde à l'œil l'infatigable sexagénaire, au cas où elle voudrait monter sur un vélo ou une échelle.

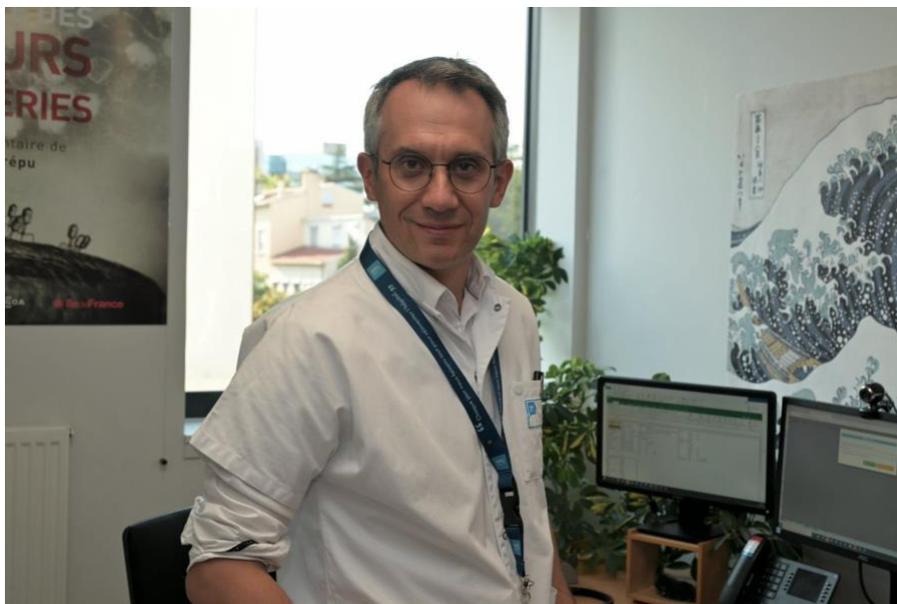
Elle garde une boiterie, la chirurgie ayant rendu sa jambe droite plus courte : « J'ai des douleurs par moments, mais je suis plus embêtée par mon genou gauche aujourd'hui ».

Elle garde l'espoir de faire « remodeler » le lambeau abdominal, utilisé pour reconstruire sa cuisse, car il forme un épais bourrelet gênant. Chirurgiens et infectiologues sont réticents. Coordonnateur du CRIOAc de Lyon, Tristan Ferry reste prudent : « Son histoire infectieuse n'est pas terminée. »

L'un des patients du CRIOAc a récidivé à 18 mois et a dû recevoir trois nouvelles injections pour maîtriser de nouveau l'infection.

Colette, elle, vient de passer le cap des deux ans, mais elle va encore laisser le carton dans le salon, « par superstition »...

Avalera-t-on un jour des virus pour se soigner ?



Le professeur Tristan Ferry, coordonnateur du CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) des Hospices civils de Lyon, est également président du comité scientifique national. Photo Progrès / Frédéric CHAMBERT

Si la résistance aux antimicrobiens est une urgence sanitaire, la renaissance de la phagothérapie en France avance prudemment, car la thérapeutique est complexe.

D'abord, parce que le chemin est long, de la « capture » du bactériophage, dans son milieu naturel - égouts, étangs, etc-, à sa transformation en traitement.

C'est dans une « soupe » de plusieurs milliards de phages, d'espèces différentes, que sont isolés les virus, susceptibles de cibler les bactéries multirésistantes.

Suivent des étapes complexes de purification, production et d'amplification des virus.

Des cocktails géorgiens « prêts à l'emploi »

Pour le Pr Tristan Ferry, coordonnateur du CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) de Lyon, c'est là que le bât blesse, à l'Institut Eliava, [où se rendent des patients français désespérés](#) : les cocktails géorgiens « prêts à l'emploi » agissent sur une vingtaine de bactéries et contiennent un million de phages par flacon, là où un flacon du Français Pherecydes Pharma contient un milliard de phages, préparés spécifiquement pour une bactérie.

Quant à l'Est, les cocktails, qui contiennent parfois des toxines, sont ingérés oralement, à Lyon, l'injection des phages s'effectue au plus près de l'infection, au niveau du genou ou de la hanche, en association avec des antibiotiques.

Cette combinaison permet de booster l'action des antibiotiques ou d'avoir une action « de marteau-piqueur », pour briser le biofilm, parfois constitué par les bactéries sur les prothèses.

Les préparations sont parfois injectées en intraveineuse, mais la technique présente davantage de risque infectieux.

Cibler le staphylocoque doré ou l'E. coli

Selon Didier Hoch, PDG de Pherecydes Pharma, la société investigatrice de PhagoDairI, la phase III de cette étude clinique devrait démarrer en 2024 pour une demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché) de bactériophages vers 2027-2028.

Pherecydes Pharma travaille actuellement au développement de trois familles de phages, ciblant le staphylocoque doré, P. aeruginosa et Escherichia coli.

De leurs côtés, les Hospices civils de Lyon développent la [première plateforme nationale et académique de production de bactériophages](#), pilotée par le Pr Frédéric Laurent, chef du service de bactériologie, au sein de l'Institut des agents infectieux des Hospices civils de Lyon, pour « proposer des phages à des coûts maîtrisés ».

Début 2024, elle devrait pouvoir produire en grande quantité des phages, actifs sur le staphylocoque doré et d'autres sur l'E. coli.

Les premiers seront utilisés pour soigner des infections ostéoarticulaires, pulmonaires et les endocardites.

Les seconds pourraient être utilisés aussi à titre préventif, pour « décoloniser » le tube digestif de patients, infestés par l'E. coli, très exposés aux infections urinaires. Dans six ans, la plateforme des HCL devrait produire entre 20 et 30 phages.

Si l'administration des phages restera dans un premier temps hospitalière, les infectiologues et les bactériologistes des HCL estiment qu'à un horizon plus lointain, l'utilisation de [cocktails, prêts à l'emploi](#), est envisageable pour soigner, par exemple, des infections urinaires.



Représentation d'un phage. Photo Progrès /S.M

D'autres pistes avec des substituts osseux et des enzymes

La phagothérapie nécessite d'identifier la bactérie à cibler, ce qui n'est pas possible dans certaines pathologies comme l'ostéomyélite, une infection grave, survenant après une fracture du tibia ou du fémur.

Comme cette habitante de Pau, arrivée ce 1^{er} septembre, à Lyon, des patients, atteints d'ostéomyélite, peuvent se voir proposer d'être traités avec un substitut osseux, libérant localement de la gentamicine, un antibiotique à large spectre.

Coordonné par les HCL et mené dans 15 centres français, cet essai doit intégrer 220 patients, en deux ans, en vue d'un éventuel remboursement de ce dispositif coûteux.

Une nouvelle classe thérapeutique est aussi porteuse d'espoir, les lysines, des enzymes antimicrobiennes, détruisant la paroi des bactériophages, capables de faire « exploser » les bactéries.

Elles sont évaluées dans un essai clinique, conduit par la société américaine Contrafect, auquel participe également le Pr Ferry, coordonnateur du CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) à Lyon.

L'antibiorésistance : 5 543 décès par an en France

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont apparus dès le développement de la pénicilline en 1940, avant l'arrivée, dans les années 70 des bactéries multi-résistantes (BMR) puis, dans les années 2000, des bactéries hautement résistantes (BHRE).

Une bactérie peut échapper à l'action d'un antibiotique, du fait d'une mutation génétique, spontanée ou favorisée par l'exposition aux antibiotiques.

La résistance est alors inscrite dans ses gènes et, en se multipliant, la bactérie la transmet à sa descendance.

Plus souvent, les mécanismes de résistance se transmettent par l'ADN, d'une bactérie à une autre. C'est par ce mécanisme qu'une résistance, apparue chez une bactérie de l'environnement ou qui infecte l'animal, peut se transmettre à une bactérie, qui infecte l'homme.

En France, l'antibiorésistance cause 5 543 décès par an, tandis que 124 806 patients développent une infection, liée à une bactérie résistante.

Un article récent estime à près de 1,3 million par an le nombre de décès, attribuables à l'antibiorésistance, dans le monde, en 2019.

En 1976, l'apogée de la phagothérapie lyonnaise

C'est en 1917 que le microbiologiste français, Félix d'Hérelle, démontre que des patients guérissent d'une dysenterie, grâce à des bactériophages, des virus actifs contre la bactérie Shigella.

Il aide Georges Eliava à fonder l'Institut Eliava, en 1923, à Tbilissi, en Géorgie, qui n'a cessé de pratiquer la phagothérapie, alors qu'elle était [délaissée en France](#), avec le déploiement des antibiotiques, après la Seconde Guerre mondiale.

Grâce à l'expertise de l'Institut Pasteur de Lyon (IPL) et de la clinique des maladies infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse, des patients continuent cependant à être traités à Lyon (jusqu'à 65, au pic, en 1976), avant que la banque locale de phages ne [disparaisse, avec l'IPL](#), dans les années 90.