SANTÉ

# Contre l'antibiorésistance, des virus mangeurs de bactéries

L'OMS parle de pandémie silencieuse. La résistance aux antibiotiques ou antibiorésistance est l'une des principales menaces mondiales de santé publique. Avec une consommation en hausse, la France fait figure de mauvais élève. À Lyon, un hôpital travaille sur un traitement naturel, la phagothérapie.

**Nolwenn Jaumouillé**
Publié le 06/03/2024 à 16h06, mis à jour le 11/03/2024 à 09h15 • Lecture 5 min.

Je m'abonne à partir de 1€ | sans engagement

À l'hôpital de la Croix-Rousse, à Lyon, , le 29 février 2024. Le Pr. Tristan Ferry examine la cicatrice d'Alexandre Vuitton, un patient qu'il suit pour une infection ostéoarticulaire sur la prothèse de genou. • BASTIEN DOUDAINE / HANS LUCAS, POUR LA VIE

Installé dans son lit d'hôpital, Alexandre Vuitton attend patiemment qu'on vienne le chercher. « *Vous êtes rôdé, plus besoin de vous expliquer ?* », lui demande gentiment Koudedia, l'infirmière qui l'accueille. Pour le troisième jeudi consécutif, ce patient de 51 ans fait la route de son

domicile jurassien à l'hôpital de la Croix-Rousse, sur les hauteurs de Lyon, pour recevoir dans le genou sa dernière injection de bactériophages : ces virus, qui ne s'attaquent qu'aux bactéries, pourraient venir à bout du staphylocoque doré qui s'est développé autour de la prothèse qu'il porte dans la jambe depuis ses 24 ans. Fin 2022, il vit au Vietnam depuis 12 ans lorsqu'une violente infection lui fait « *frôler la mort* » : rapatrié en urgence, il subit pendant des mois des lavages et traitements antibiotiques. Mais « *un an jour pour jour après la première crise* », l'infection récidive. C'est dans ce contexte que le Pr Tristan Ferry, infectiologue et coordinateur du Centre de référence sur les infections ostéoarticulaires (CrioaC), lui propose de tenter ce traitement appelé « phagothérapie ».

## « Tsunami à vitesse lente »

Dans ce service réputé où affluent les cas les plus délicats, le Pr Ferry a vu depuis 10 ans se multiplier les infections complexes mettant en jeu des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, comme celle d'Alexandre. « *En hospitalisation, c'est la moitié de nos patients.* » Si l'antibiorésistance a cessé de faire la une ces dernières années, elle est ici plus que jamais prise au sérieux. Au-dessus du bureau de l'infectiologue, une affiche de la vague de Kanagawa symbolise ce « tsunami à vitesse lente », qu'il qualifie aussi de « pandémie plurielle silencieuse » : « *plurielle car les bactéries en jeu sont nombreuses, silencieuse car elles se manifestent par des maladies diverses* ». Selon l'OMS, elle engendrera plus de décès que le cancer en 2050.

**A lire aussi : Y aura-t-il des médicaments cet hiver ?**

Venu de l'Est sous « *l'effet de la mondialisation, des voyages* », ce fléau s'est développé par l'automédication ou par des prescriptions excessives d'antibiotiques dans certains pays, amenant les bactéries à s'adapter. En France, cette résistance aux antibiotiques s'est amplifiée avec le vieillissement de la population, qui charrie avec lui la progression des poses d'implants (prothèses, valves cardiaques…).

Ces derniers, explique le Pr Ferry, « *participent à prolonger et améliorer la vie mais ouvrent la voie, mécaniquement, à des infections plus nombreuses et difficiles à traiter* ». Comme celle de M. B. : en visite à l'hôpital de jour ce jeudi, ce patient de 76 ans a développé une infection à pseudomonas sur une prothèse posée en 2021 pour arthrose. Or même les nouveaux antibiotiques échouent à l'endiguer.

## Les phages, une réponse « naturelle »

Face à ces situations dramatiques, l'hôpital de la Croix-Rousse est devenu en 2015 un des pionniers mondiaux de la phagothérapie. Ce traitement de la dernière chance pour « *éliminer ou au moins contenir l'infection* » n'est pourtant pas nouveau : dès 1917, le biologiste français Félix d'Hérelle découvre la capacité de ces virus présents dans l'environnement, à « manger » les bactéries. « *Ces phages, dits lytiques, reconnaissent certaines bactéries, y introduisent leur patrimoine génétique, s'y multiplient et produisent une enzyme, la lysine, qui fait exploser la bactérie. Les centaines de nouveaux phages libérés vont ensuite infecter les bactéries voisines* », détaille l'infectiologue. Antérieure aux antibiotiques, la phagothérapie est vite éclipsée en Europe de l'Ouest par la découverte, en 1928, de la pénicilline. Elle subsiste cependant en URSS – l'histoire dit qu'elle aurait sauvé les troupes soviétiques du choléra lors de la bataille de Stalingrad.

Si le Pr Ferry s'y intéresse autant, c'est qu'elle repose sur « *les propriétés de la nature en reproduisant ce qu'il s'y passe* ». L'argument parle à M. B., ex-agriculteur. « *Vous aviez compris que c'était un processus naturel, n'est-ce pas ?* », lui demande le médecin. « *Oui, les bestioles qui bouffent les bactéries !* », sourit le patient. Il y a quelques semaines, il a reçu pendant 6 jours des injections de phages en intraveineuse. Rares pourtant sont les patients qui en bénéficient car, faute d'essai clinique à ce stade, la phagothérapie demeure interdite en France et réservée à des cas d'impasse thérapeutique, quand « *le pronostic vital ou fonctionnel est engagé* ». M. Vuitton, qui marche avec une béquille,

risque lui l'amputation. « *J'ai trois enfants en bas âge, j'aimerais profiter à nouveau de la nature avec eux.* »

**A lire aussi : Et si l'avenir des médicaments se trouvait à quelques lieues sous les mers ?**

Chaque demande est donc étudiée lors d'une réunion hebdomadaire de l'équipe, qui réfléchit au meilleur schéma thérapeutique pour le patient. En cas d'usage des phages, trois procédures sont possibles, dans un cadre précis contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Si la plupart des cas concernent des infections ostéoarticulaires, spécialité du centre, « *nous traitons aussi des endocardites ou des infections pulmonaires* », précise le Pr Ferry qui a déjà traité 65 patients à l'hôpital de la Croix-Rousse – et accompagné une vingtaine d'autres à distance en France.

## Encore empirique

En France, seul un industriel, Phaxiam, produit ces phages, dont le développement est long et coûteux : « *Comme on les trouve dans la nature, en récoltant de l'eau dans les égouts, ce n'est pas brevetable : seule la méthode de purification l'est* », poursuit Tristan Ferry. La société produit à l'heure actuelle 6 phages – fournis gracieusement ou remboursés selon les cas – mais qui ne couvrent pas tous les besoins : l'hôpital doit parfois demander en Belgique ou aux États-Unis d'autres souches.

Une fois livrés, les phages sont préparés le jour J dans une salle blanche, sans germe. Ce matin, le Dr Thomas Briot mélange dans la seringue destinée à Alexandre Vuitton deux flacons de 1 mL de phages, dilués dans du chlorure de sodium. Une heure plus tard, dans la salle de radiologie, le patient reçoit sa dose. L'opération, que le Dr Miailhes, radiologue, réalise sous échographie, ne dure que quelques minutes : une ponction pour analyser le liquide articulaire

dans son genou, puis l'injection. En matière d'effets secondaires, le principal risque identifié à ce stade est une forte fièvre si subsistent, dans des phages mal purifiés, des débris de bactéries.

**A lire aussi :** **La BPCO, cette maladie si fréquente et si peu connue**

Durant l'année 2022, 70 % des patients traités à l'hôpital de la Croix-Rousse dans le cadre d'un traitement de sauvetage par phagothérapie ont vu leur état s'améliorer. Pour Alexandre Vuitton, un premier bilan est prévu fin mars. « *On s'appuie d'abord sur les signes cliniques pour juger des effets.* » M. B. reviendra dans deux semaines : « *La cicatrice est belle mais microscopiquement sur l'os on ne sait pas encore si nos petites bêtes ont fait leur travail.* », ajoute le médecin avec douceur. À l'inverse des médicaments classiques, « *dont la présence dans le corps décroît avec le temps, la phagothérapie est fondée sur l'autoréplication : on ignore le devenir du phage dans l'organisme* », poursuit le Dr Briot.

Les causes des échecs rencontrés demeurent difficiles à comprendre car nombre de paramètres entrent en compte : le mode d'administration (intraveineuse, aérosol, gel), son dosage, les antibiotiques associés ou non… L'équipe étudie aussi la présence chez certains patients d'une réaction immunitaire qui s'attaquerait aux virus. « *On arrive à justifier ce traitement avec notre expertise et l'expérience acquise au cours de toutes ves années, en priorisant le bien-être des patients… Tout est encore empirique !* », conclut dans un sourire Tristan Ferry.