

ANTIBIORÉSIS

Sei i tuoi dati abboner: epsiloon.com

YVONNE DRASON - SHUTTERSTOCK

Face à l'inefficacité croissante des antibiotiques, les biologistes cherchent d'urgence une parade. Et redécouvrent les phages, des virus mangeurs de bactéries développés en URSS pendant la guerre froide.

TANCE

**L'ESPOIR QUI VIENT
DE L'EST**

PAR JEAN-BAPTISTE
VEYRIERAS

J

usqu'à la chute de l'URSS, nos travaux étaient classés secret-défense», se souvient la microbiologiste Nina Chanishvili, de l'Institut Eliava de Tbilissi, en

Géorgie. Impossible alors pour les scientifiques de ce centre de recherche médicale, fondé en 1923 –deux ans à peine après l'invasion de la Géorgie par l'Armée rouge–, de communiquer quoi que ce soit à des confrères occidentaux, sous peine d'être arrêtés pour haute trahison. C'est précisément cette médecine développée dans l'ombre du rideau de fer pendant près de soixante-dix ans, qui constitue aujourd'hui «l'un des plus grands espoirs contre les bactéries résistantes aux antibiotiques», reconnaît l'épidémiologiste américaine Steffanie Strathdee de l'université de Californie, à San Diego, mais aussi l'Organisation mondiale de la santé.

TUEURS DE BACTÉRIES

Ces dernières années, des États-Unis à l'Europe, en passant par l'Australie, Israël et la Corée du Sud, ce sont des centaines de cas désespérés qui ont été soignés «à l'Ouest» grâce à cette «thérapie de l'Est». Dont le mari de Steffanie Strathdee. En 2016, il est à l'agonie en soins intensifs après avoir été infecté par le germe *Acinetobacter baumannii* lors d'un voyage en Égypte; une bactérie qui se montre très vite résistante à tous les antibiotiques. Sa vie ne tient plus qu'à un fil. Tentant le tout pour le tout, Steffanie Strathdee fouille la littérature scientifique en quête d'un ultime remède: son attention se porte sur une poignée d'articles consacrés à la «phagothérapie», médecine soviétique boudée à l'Ouest, et pourtant encore largement utilisée en Russie, en Géorgie et en Pologne.



LES VIRUS DE BACTÉRIES POUR LUTTER CONTRE L'ANTIBIOTRÉSISTANCE

De quoi s'agit-il? D'une thérapie à base de phages, ou plutôt de bactériophages, des virus littéralement «mangeurs de bactéries». Leur mode opératoire est redoutablement efficace: après avoir injecté leur matériel génétique dans une bactérie, celle-ci se met à produire des quantités folles du phage, au point d'exploser sous la pression du nombre, libérant alors des milliers de nouveaux virus prêts à attaquer d'autres cellules bactériennes. Ces virus sont aussi anciens que les bactéries et ne ciblent, heureusement, que celles-ci; ils sont totalement inoffensifs pour les humains et pour l'ensemble des animaux et des plantes. Ils pullulent en nous comme autour de nous: on estime sur Terre leur nombre à une dizaine de millions de milliards de milliards de milliards (10^{31})! «Soit plus que d'étoiles dans tout l'Univers», commente le chercheur Anthony Maresso du Baylor College of Medicine, au Texas. Cette médecine naturelle paraît inépuisable. » «Partout où il y a des bactéries, il y a des phages», abonde Steffanie Strathdee.

C'est d'ailleurs à partir de phages isolés dans des eaux usées que son mari a été sauvé. Quelques jours à peine après une première dose de ces virus tueurs de bactéries, son infection régresse pour la première fois. Quelques mois et une série de nouvelles injections plus tard, la bactérie a totalement disparu de son corps.

DES INFECTIONS MULTIRÉSISTANTES SONT VAINCUES

JUILLET 2022

Succès à Lyon d'une phagothérapie contre une infection multirésistante chez une personne âgée.

AOUT 2022

Des Américains annoncent que des phages ont guéri une infection osseuse récalcitrante à *Klebsiella pneumoniae*.

SEPTEMBRE 2022

L'équipe de Jean-Paul Pirnay, en Belgique, rapporte que deux phages ont sauvé la vie d'un enfant infecté par une *Pseudomonas aeruginosa* résistante.

LES ESSAIS CLINIQUES SE MULTIPLIENT

MAI 2022

En France, une étude débute avec des phages anti-staphylocoque doré, produits par Pherecydes Pharma, pour des infections des prothèses osseuses.

JUILLET 2022

Locus Mining commence les dernières évaluations en vue de commercialiser un cocktail de phages contre les infections urinaires à *Escherichia coli*.

OCTOBRE 2022

L'évaluation thérapeutique d'un mélange de phages contre les infections pulmonaires chez des personnes souffrant de mucoviscidose est lancée.

LA GÉNÉTIQUE DE CES PHAGES COMMENCE À ÊTRE MAÎTRISÉE

MAI 2022

Une équipe américaine éradique *Mycobacterium abscessus* chez un patient atteint de mucoviscidose à l'aide de phages génétiquement modifiés.



«Tom Patterson a été le premier patient sauvé par des phages aux États-Unis», se félicite le médecin Robert Schooley, de l'hôpital de l'université de Californie, à San Diego, qui a pris la responsabilité de lui administrer ce traitement «compassionnel», une démarche exceptionnelle dans la médecine occidentale entreprise lorsque tous les traitements conventionnels ont échoué. Car à l'inverse des antibiotiques, largement passés au crible des essais cliniques depuis des décennies, la phagothérapie n'a pas encore officiellement fait ses preuves dans les pays occidentaux.

POIDS DE LA GUERRE FROIDE

Les témoignages scientifiques de son efficacité s'accumulent pourtant depuis le début des années 2000: «On est passé de quelques études de cas à des résultats en série», salue l'un des pionniers de son passage à l'Ouest, le Belge Jean-Paul Pirnay. Ce dernier accueille d'ailleurs, dans son laboratoire de l'hôpital militaire Reine Astrid de Bruxelles, deux scientifiques géorgiennes formées à l'Institut Eliava. Ensemble, depuis 2008, ils ont déjà traité près de 120 personnes atteintes d'infections bactériennes récalcitrantes. Depuis, Jean-Paul Pirnay reçoit au moins une demande par jour pour une phagothérapie compassionnelle. «Depuis la guérison de

Tom Patterson, nous en avons reçu plus de 1500», confie de son côté Robert Schooley. Pour encadrer ces demandes et promouvoir cette thérapie, ce dernier a cofondé en 2017, avec Steffanie Strathdee, l'institut IPATH. Et Anthony Maresso a, de son côté, initié un programme similaire au Texas.

Des initiatives comparables ont vu le jour en Australie, et sont sur le point de démarrer dans d'autres pays, notamment en Suisse. En France, grâce au professeur Tristan Ferry, Phage In Lyon a vu le jour dès 2016 au centre de référence des infections ostéo-articulaires de l'hôpital de la Croix-Rousse: «Nous avons déjà traité 47 patients souffrant d'infections chroniques résistantes aux antibiotiques», se félicite-t-il. «Un tel usage de la phagothérapie par la médecine occidentale était encore impensable il y a dix ans», affirme le microbiologiste suisse Grégory Resch, qui étudie le potentiel thérapeutique →

des phages depuis plus de vingt ans. Pourquoi une telle frilosité? «*Le poids idéologique de la guerre froide et la place hégémonique des antibiotiques dans la médecine moderne ont créé un climat de méfiance à l'égard de cette thérapie développée dans le giron soviétique*», analyse l'anthropologue du CNRS Charlotte Brives, qui documente depuis six ans ce retour en grâce.

Retour en grâce, car la phagothérapie a, en fait, effectué ses premiers pas... à l'Ouest, il y a plus de cent ans. Le Franco-Canadien Félix d'Hérelle et l'Anglais Frederick Twort sont considérés comme les codécouvreurs des phages: le premier pour avoir révélé en 1917 leur caractère viral et leur avoir donné le nom de bactériophages; le deuxième pour avoir observé dès 1915 leur capacité à tuer des bactéries. Félix d'Hérelle conçoit aussitôt la toute première phagothérapie: «*Dès 1919, après avoir avalé lui-même un cocktail de phages afin de prouver son innocuité, il l'utilise pour lutter contre une épidémie de dysenterie bactérienne à l'hôpital des Enfants malades de Paris*», évoque Nina Chanishvili. Nous sommes dix ans avant la découverte du premier antibiotique, la pénicilline, par le futur Nobel Alexander Fleming. Un prix que n'obtiendra jamais D'Hérelle, pourtant inventeur du premier traitement antibactérien moderne.

LE DÉGEL S'ACCÉLÈRE

Pis, sa prouesse sera reléguée aux oubliettes de l'histoire après la confirmation de la redoutable efficacité des antibiotiques durant la Seconde Guerre mondiale. D'autant que ces petites molécules sont faciles à produire en masse par synthèse chimique, alors que la fabrication des phages, qui nécessite des réservoirs de bactéries pour se multiplier, est complexe à industrialiser. La phagothérapie aurait même pu sombrer dans l'oubli si Félix d'Hérelle n'avait rencontré en 1919 le Géorgien George Eliava, alors en visite à l'Institut Pasteur de Paris. De retour à Tbilissi, Eliava, fasciné par la phagothérapie, fonde en 1923 l'Institut international des bactériophages, futur Institut Eliava. D'Hérelle le rejoint en Géorgie en 1936, mais l'arrivée au pouvoir de Staline et le début des grandes purges mettent tragiquement fin à cette collaboration – en 1937, George Eliava et son épouse sont arrêtés et exécutés comme «ennemis du peuple», sur ordre du chef de la police secrète de Tbilissi.

Le pouvoir russe n'en met pas moins la main sur cette médecine révolutionnaire: «*L'Armée rouge en fait un premier usage massif lors de la guerre contre la Finlande en 1939, pour soigner la gangrène, rappelle Nina Chanishvili. Puis les exemples d'applications cliniques se multiplient entre 1938 et 1941.*» L'Institut Eliava devient la tête de pont du développement industriel de la phagothérapie en URSS, en lien avec l'Institut Ludwik-Hirsfeld

à Wroclaw, en Pologne, fondé en 1952. «*En complément des antibiotiques, l'URSS a développé la phagothérapie sans aucune restriction*, confirme la chercheuse polonaise Alicja Wegrzyn, spécialiste de la phagothérapie vétérinaire. *Les préparations de phages s'achètent très simplement aujourd'hui dans les pharmacies en Russie.*»

Ces phages, si populaires à l'Est, n'ont cependant pas encore franchi les portes des officines occidentales. «*Il leur reste*

PENDANT LONGTEMPS.
SEUL L'EMPIRE
SOVIETIQUE CROYAIT
A CETTE THÉRAPIE

Alors que le triomphe des antibiotiques balayait les phages à l'ouest du rideau de fer, l'Institut Eliava (photos), à Tbilissi, en Géorgie, en constituait une collection unique au monde.



JULIEN PEBRE/ANOP - AFP



à passer du mythe à la réalité des essais cliniques», résume Tristan Ferry. Malgré un net regain d'intérêt depuis le début des années 2000, ces derniers sont rares. Mais le dégel s'accélère à mesure que l'antibiorésistance gagne du terrain: en 2019, 1,2 million de personnes sont mortes dans le monde suite à des infections résistantes aux antibiotiques, et ce chiffre pourrait grimper à 10 millions en 2050, selon l'OMS.

FORCE NATURELLE

«Les phages ne vont pas remplacer les antibiotiques, mais ils seront de précieux alliés face à l'antibiorésistance», confirme Grégory Resch. D'autant que plusieurs résultats récents suggèrent que, sous la pression

des phages, les bactéries redeviennent sensibles aux antibiotiques: «*La synergie entre les phages et les antibiotiques est très prometteuse*», confirme Jean-Paul Pimay. En outre, «*à la différence des antibiotiques qui sont des molécules figées, les phages mutent et évoluent aussi vite que les bactéries*», insiste-t-il. La phagothérapie pourrait ainsi toujours trouver une issue à la «phagorésistance».

Cette force naturelle est d'ailleurs au cœur d'une technique employée par

D'Hérelle lui-même, et largement éprouvée par l'Institut Eliava: «*L'idée consiste à faire évoluer les phages au contact de la bactérie afin de les rendre encore plus performants pour la tuer*», explique Jean-Paul Pimay, qui utilise lui aussi cette méthode dite d'«entraînement des phages». «*Voir cette évolution rapide est magnifique*», s'émerveille Anthony Maresso.

Malgré tout, occidentaliser la phagothérapie va prendre du temps. D'une part, parce qu'à la grande différence des antibiotiques, capables de tuer un grand nombre d'espèces de bactéries différentes, les phages ne les éliminent que de manière extrêmement ciblée: rares sont ceux qui infectent toutes les souches d'une espèce de bactérie. «*Pour le staphylocoque doré, il faut une vingtaine de phages pour tuer la plupart des souches infectieuses, et pour Acinetobacter baumannii, cela peut se chiffrer en centaines*», illustre Steffanie Strathdee. ➔

Difficile donc de développer un traitement universel. Chaque infection nécessiterait idéalement une solution personnalisée. C'est la stratégie mise en œuvre par les initiatives compassionnelles, aux États-Unis et en Europe. «*Pour chacun de nos patients, nous avons recherché la meilleure combinaison de phages spécifiques de la bactérie*», confirme Tristan Ferry. Idem pour la centaine de personnes traitées par Jean-Paul Pirnay, fervent défenseur de cette approche.

Celle-ci nécessite toutefois de disposer d'un laboratoire habilité à fabriquer en toute sécurité ces mélanges personnalisés: «*Cela requiert des investissements importants et beaucoup de travail manuel*», confie Tristan Ferry. Et surtout, de disposer de la matière première: les phages. L'enjeu vise à constituer de vastes collections, sur le modèle de celle de l'Institut Eliava, riche de milliers de virus de bactéries ayant fait leurs preuves. Cette collection unique a d'ailleurs attiré ces dernières années la convoitise de plusieurs sociétés pharmaceutiques, qui espéraient ainsi combler leur retard.

SUR MESURE

Elle constituerait de fait une belle prise. Prélever dans la nature et isoler les phages adaptés à un usage thérapeutique est un travail de longue haleine. Pour un usage médical, l'ADN de chaque phage doit même être entièrement séquencé afin de s'assurer qu'il s'agit d'une forme adaptée à la phagothérapie: «*Les nouveaux outils de séquençage et de biologie moléculaire accélèrent toutes ces vérifications*», se réjouit Antony Maresso.

À rebours de cette approche personnalisée, des biotechs tentent de développer des assemblages de phages ou de molécules extraites de phages –les lysines–, plus simples à produire et à commercialiser. Symbole de cet espoir, l'une d'entre elles, PhagoMed, vient d'être rachetée 150 millions d'euros par l'allemand BioNTech, à l'origine de l'un des deux premiers vaccins à ARN contre le Covid-19. «*C'était aussi la stratégie de l'essai clinique européen PhagoBurn, visant à évaluer un cocktail figé d'une douzaine de*

phages pour soigner des infections de la peau chez des brûlés, rappelle Grégory Resch. Son échec plaiderait plutôt pour des traitements personnalisés. » «*L'Institut Eliava produit et commercialise six cocktails de phages en Géorgie*», glisse toutefois sa directrice, Mzia Kutateladze.

Reste que le cadre réglementaire de la médecine occidentale, établi en grande partie durant la guerre froide sur le modèle universel des antibiotiques, rend difficile la mise en œuvre des approches sur mesure. «*L'arrivée des traitements personnalisés pour lutter contre le cancer pourrait faire bouger les lignes*», espère Robert Schooley. Les autorités belges ont été les premières à

innover: les phagothérapies personnalisées par Jean-Paul Pirnay et son équipe sont considérées depuis 2018 comme de véritables traitements au même titre que des préparations hormonales, par exemple, que les pharmaciens fabriquent depuis longtemps sur mesure. Ailleurs, aux États-Unis comme en France, les agences réglementaires se montrent ouvertes à la réflexion. «*Néanmoins, la phagothérapie ne pourra se développer plus largement sans une révision du cadre réglementaire*», insiste la spécialiste polonaise des phages Zuzanna Drulis-Kawa, membre d'un nouveau groupe de scientifiques européens

dédié aux thérapies alternatives aux antibiotiques, au sein de l'influente Société européenne de microbiologie clinique. «*L'avenir de la phagothérapie sera aussi politique que scientifique*», prédit Charlotte Brives. Il peut en tout cas compter sur une véritable internationale autour de la science des phages.

UNE MACHINE À PHAGES D'ICI À 2035 ?

C'est le rêve du Belge Jean-Paul Pirnay, pionnier du renouveau de la phagothérapie en Europe de l'Ouest. «*Cette machine fabriquerait des phages personnalisés en quelques heures*», imagine-t-il. Comment? «*Une fois la bactérie responsable de l'infection isolée, la machine séquencerait son ADN. Puis une IA déduirait de cet ADN le phage le plus performant pour lutter contre la bactérie. Il serait ensuite produit en quantité suffisante à partir d'une simple cartouche contenant tous les ingrédients nécessaires*. » Certes, cela relève pour l'heure de la science-fiction, mais des solutions existent déjà pour chacune des étapes clés, du séquençage rapide d'ADN bactérien à la multiplication artificielle de phages à partir d'un simple brin d'ADN, en passant par l'algorithme prédisant le meilleur phage. «*Techniquement, rien n'empêche d'assembler tout cela en une seule machine*», estime le chercheur. Des scientifiques chinois auraient même déjà montré de l'intérêt pour le concept.

NOS SOURCES

Steffanie Strathdee et al., *Cell*(2023); Tristan Ferry et al., *Nat. Commun.* (2022); Brieuc Van Nieuwenhuyse et al., *Nat. Commun.* (2022); Charlotte Brives, Éd. Amsterdam (2022); Jean-Paul Pirnay, *Front. Microbiol.* (2020). Retrouvez toutes nos sources sur epsilon.com/ sources. Toutes les citations sont extraites d'interviews réalisées par *Epsilon*.