

# Les phages, ces virus qui nous soignent

**Espoir.** Aux Hospices civils de Lyon, des infectiologues les utilisent en dernier recours pour traiter des patients résistants aux antibiotiques.



**Seringue.** Le Dr Cécile Batailler, chirurgienne orthopédiste, procède à l'injection de phages directement dans le lieu de l'infection, sous le regard du Pr Ferry, à l'hôpital de la Croix-Rousse le 17 février 2022.

PAR HÉLOÏSE RAMBERT

« Les flacons sont là », annonce Thomas Briot alors qu'il enfle surblouse, cagoule et masque stériles. Puis faisant claquer une seconde paire de gants sur ses manches, il s'engouffre dans une salle à atmosphère contrôlée. La pharmacie, juchée en haut d'un monumental escalier de pierre, fait figure d'îlot de modernité dans ces murs historiques de l'hôpital de la Croix-Rousse, l'un des quatre grands hôpitaux des Hospices civils de Lyon (HCL). Un colis est arrivé quelques heures plus tôt par camion réfrigéré de chez Pherecydes Pharma, une start-up de la banlieue parisienne. À l'intérieur, deux



**Chercheur.** Le Pr Tristan Ferry, infectiologue aux Hospices Civils de Lyon, s'est « pris de passion » pour les phages.

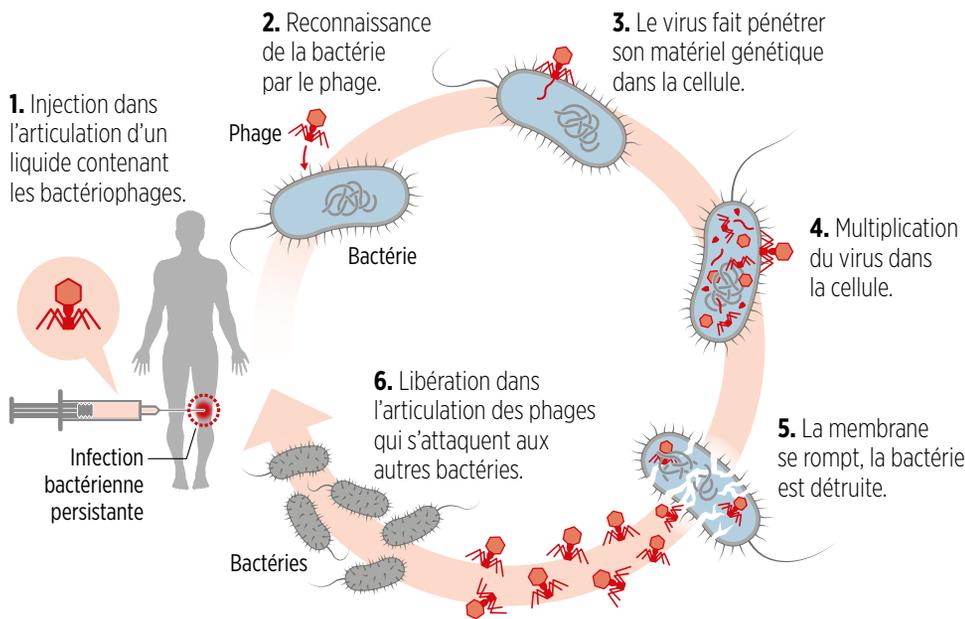
minuscules flacons en verre. Noms de code : PP1493 et PP1815. Sous une hotte sécurisée, le jeune pharmacien en aspire avec soin le contenu, dans une même seringue. Aucun germe ne doit entrer ni sortir de la pièce. Rien ne doit venir souiller le précieux mélange. Les 30 milliards de virus qu'il contient, bien loin d'être un danger pour la santé humaine, sont en fait de précieux alliés. Appelés bactériophages – littéralement « mangeurs de bactérie » – ou simplement phages, ils sont capables de mettre hors d'état de nuire certaines bactéries, notamment celles multirésistantes aux antibiotiques. Une aubaine à l'heure où les antibiotiques perdent de leur superbe et où 1,27 million de décès ont été at-

tribués à l'antibiorésistance en 2019, d'après une étude parue dans la revue scientifique *The Lancet* en janvier dernier.

« Nous préparons les phages de manière personnalisée et juste avant de les administrer », explique Thomas Briot. Le cocktail de virus du jour, à « consommer » sur place et dans les plus brefs délais, a été concocté pour Bernard Perrin. À peine sortie de la pharmacie de l'hôpital, la seringue file au chevet de ce patient de 82 ans, dans le service des maladies infectieuses. Son genou est contenu par un épais bandage et une attelle. « On m'a posé une prothèse totale de genou, il y a quelques mois. Tout se passait bien. Mais il a fallu que je tombe ! » raconte-t-il. À la suite d'une intervention ■■■

VINCENT POILLET/REA POUR « LE POINT » (X2)

## Comment les bactériophages s'attaquent aux infections



■■■ chirurgicale réparatrice, une bactérie a élu domicile sur la prothèse. Identité de l'indésirable : staphylocoque doré. Le début des ennuis... Il faut absolument venir à bout de cette bactérie pour éviter l'amputation. Lavage de la prothèse et traitement antibiotique n'y ont rien fait. Impossible de déloger le redoutable germe ni de réopérer le patient pour retirer la prothèse. Décision a alors été prise de tenter le traitement de la dernière chance : les bactériophages. C'est la cinquième fois aujourd'hui que Bernard reçoit ces « mangeurs de bactéries » directement dans le genou. Le Dr Cécile Batailler, chirurgienne orthopédiste, injecte d'un geste sûr tout le contenu de la seringue dans la cavité articulaire, alors que Bernard grimace sous l'effet de la douleur. Si les médecins persistent, c'est qu'ils y croient. « Il y a probablement un intérêt à exposer de manière répétée la zone infectée aux phages, pour espérer sauver la situation », estime le Pr Tristan Ferry, infectiologue, qui travaille sur les phages depuis plusieurs années.

Les bactériophages sont naturellement présents dans la nature. Il s'agit même de la forme de vie la plus répandue. En clair, ils sont partout. Autour de nous, et aussi en nous, car constitutifs de notre microbiote intestinal ou cutané. « Ces virus sont complètement inopérants sur les cellules humaines, rassure le Pr Frédéric Laurent, microbiologiste aux HCL. Chacun d'eux s'attaque spécifiquement à une espèce bactérienne. » Sur les images vidéo de microscopie optique, qui s'affichent sur l'ordinateur du scientifique, se joue un scénario digne des meilleurs films d'action hollywoodiens. Où, à la fin, le petit gagne contre le géant par KO. À l'écran, une population de bactéries se fait littéralement atomiser. « Le phage s'arrime à la bactérie en question, perce sa membrane et y injecte son ADN », explique le microbiologiste. Le virus détourne alors la machinerie cellulaire bactérienne à son profit et se multiplie. Jusqu'à faire exploser la bactérie et libérer des dizaines de virions, qui s'en prennent aux bactéries voisines, et ainsi de suite. Le phénomène s'autoamplifie. Un

phage peut détruire une bactérie en trente minutes ! » note enthousiaste le microbiologiste, ponctuant sa phrase d'un claquement de doigts.

De l'enthousiasme, il en aura fallu à l'équipe lyonnaise pour que les phages deviennent une véritable option thérapeutique. Et pas mal de pugnacité. En France, ces traitements n'ont aucun statut légal pour le moment et leur utilisation est régie par un encadrement très strict. Le Pr Ferry et son équipe ne les administrent qu'à titre compassionnel, dans des situations pour lesquelles il n'y a plus d'autre choix thérapeutique et en complément d'une antibiothérapie prolongée. Et impérativement sous réserve d'un avis formel de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

**Prothèses.** C'est face à des patients atteints de graves infections ostéo-articulaires – la plupart du temps d'origine nosocomiale sur des prothèses de genou et de hanche – que le recours à ces virus d'un genre si particulier s'est imposé. Les infections sur prothèse surviennent dans 1 % à 2 % des cas, mais ce chiffre monte jusqu'à 60 % ou 70 % chez certains patients, notamment atteints de comorbidités ou qui subissent un changement de prothèse. « Pour la moitié de ces patients, il s'agit d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques », explique le Pr Ferry. Pour l'autre moitié, les bactéries sont restées sensibles aux antibiotiques, mais elles produisent un épais biofilm qui colle sur la prothèse : l'antibiotique ne parvient donc plus à y accéder. Les infections ostéo-articulaires chroniques ont de graves répercussions sur la qualité de vie : elles provoquent une invalidité partielle ou totale, une perte d'autonomie et même la mort à la suite d'une septicémie. En France, il n'existe pas de données sur ce dernier point, mais, selon des chiffres d'études américaines de 2012, un quart des patients décèdent dans les cinq ans.

Lorsque l'infectiologue prend la tête de la coordination du centre de référence des infections ostéo-articulaires (Crioac) de Lyon – ■■■

### Les défis de l'antibiorésistance

• En 2019, 1,27 million de décès étaient liés directement à la multirésistance aux antibiotiques. Par comparaison, la même année, le sida a causé 860 000 décès et le paludisme, 640 000.

**4,95** millions de décès dans le monde sont associés à la résistance aux antibiotiques

• Un décès sur cinq attribuable à la résistance aux antibiotiques survient chez des enfants de moins de 5 ans

Source : *The Lancet*

## En France, ces traitements n'ont aucun statut légal et leur utilisation est très encadrée.

■■■ un des neuf centres créés sur le territoire français en 2009, c'est avec « la volonté de tout faire pour développer des solutions innovantes pour ces patients ». Coup de chance, ses collègues microbiologistes, pharmaciens et chirurgiens sont aussi motivés que lui. La rencontre entre cette *dream team* lyonnaise et la start-up française Pherecydes Pharma, qui produit des phages et cherche à tester leur potentiel thérapeutique, est un déclic. En 2017, le projet Phage in Lyon naît. Depuis, 42 personnes ont été traitées aux Hospices civils de Lyon, majoritairement avec les petits flacons élaborés par Pherecydes (cela représente plus de 75 % des patients traités en France). Le Pr Ferry tire un bilan plutôt positif de ces « opérations de sauvetage » : « Sur les infections de prothèses, nous avons l'impression que la phagothérapie "adjuvante", c'est-à-dire associée à une antibiothérapie au long cours, permet de stabiliser l'infection. Mais pas de complètement guérir les patients. »

**Nouvelle étude clinique.** La phagothérapie a germé dans la tête de Félix d'Hérelle, un biologiste français de l'Institut Pasteur. À l'origine de la découverte des phages en 1917, il est aussi le premier à proposer leur utilisation pour lutter contre les bactéries. Si les phages sont des plus prometteurs, l'arrivée de la pénicilline à grande échelle après la Seconde Guerre mondiale leur vole la vedette et les envoie aux oubliettes.

En tout cas en France, et en Europe occidentale de manière générale, car dans le « bloc de l'Est » d'alors, et en particulier en Géorgie, les phages n'ont jamais perdu de leur attrait ni cessé d'être utilisés. Aujourd'hui encore, ce pays du Caucase demeure la « Mecque du phage » où se rendent des malades du monde entier, désespérés par leurs infections rebelles. Difficile cependant de comparer les phages géorgiens aux français, tant sur leur nature que sur leur mode de fabrication et d'administration. « Ils ne sont pas confectionnés selon les normes européennes de bonnes pratiques de fabrication, et ils ne sont pas



suffisamment purifiés. Il reste potentiellement des débris et des métabolites bactériens », avertit en effet le Pr Ferry, qui s'est déjà rendu à l'Institut Eliava, en Géorgie. Ils peuvent de ce fait entraîner des réactions potentiellement sévères, s'ils sont utilisés par voie intraveineuse ou directement dans une articulation. « Les médecins géorgiens en sont bien conscients et ne les proposent généralement que sur les plaies, ou par voie orale. Ce qui, à mon sens, a peu de chances de fonctionner sur une infection articulaire profonde. Il faut respecter leur expérience, mais imaginer d'autres voies d'administration », note le médecin. En France, le regain d'intérêt pour les virus dévoreurs de bactéries date des années 1980. Ce sont justement des infectiologues lyonnais qui vont à nouveau les étudier. De quoi encourager Tristan Ferry, qui continue d'écrire, jour après jour, l'histoire de la phagothérapie française.

Des phages, Antoine Andre-mont, professeur émérite de microbiologie à l'université de Paris, en a entendu parler toute sa carrière. L'idée n'a en effet rien de nouveau et il la juge loin d'être miraculeuse. Un seul essai clinique scientifiquement rigoureux utilisant des phages, nommé Phagoburn, a été mené à ce jour. Ses résultats, publiés dans la prestigieuse revue médicale *The Lancet Infectious Diseases* ont été décevants. L'essai a d'ailleurs dû être suspendu. « Les résultats n'étaient pas

**Laboratoire.**

Préparation des cultures bactériennes pour la production de phages à l'hôpital de la Croix-Rousse, le 18 février 2022.

du tout concluants, rapporte le microbiologiste parisien. *Utilisés sur des plaies infectées de grands brûlés, les phages se sont révélés moins efficaces que les traitements standards pour faire reculer l'infection.* » Pour autant, pas de quoi jeter les phages aux orties : le Pr Andre-mont en est persuadé, les bactériophages pourraient avoir du potentiel. Si les phages restent coûteux, s'adressent à de petites populations de patients et ne remplaceront jamais les antibiotiques, leurs usages ne sont pas à exclure. « Je pense que, dans certaines situations, comme des épidémies de typhoïdes résistantes aux antibiotiques ou des blessures de guerre infectées, ils pourraient être efficaces et utiles. S'interroger sur les bénéfices de cette approche a beaucoup de sens. Je ne pense pas du tout qu'il faille arrêter de faire de la recherche sur l'utilité potentielle des bactériophages. Mais je suis un fervent défenseur d'une approche rationnelle et rigoureuse de leur développement, avec les mêmes standards que toute autre thérapeutique, en particulier quant à la sécurité », insiste-t-il.

En attendant les résultats d'une nouvelle étude clinique, qui a débuté en 2022 (premier essai thérapeutique dans les infections de prothèse), nous avons croisé la route d'un patient passé par le service de Tristan Ferry chez qui le traitement semble efficace. Jean-François Bourgoïn, 63 ans, souffrait d'une infection diffuse au tibia, qui produisait du pus en continu. Les médecins ont eu beau « gratter » l'os pour le nettoyer et lui administrer des antibiotiques, peine perdue : la rechute était toujours au rendez-vous. Un an après un traitement de sept jours par phages par voie intraveineuse, en plus de l'antibiotique, il n'y a plus aucun argument pour une infection évolutive, et la plaie est totalement cicatrisée.

Tous les espoirs sont donc permis d'autant que l'équipe lyonnaise ne cesse d'innover. ■■■



**Cocktail.** Mise en culture des phages. Dans le burteau du Pr Ferry, des figurines à l'effigie des virus.



VINCENT POILLET/REA POUR « LE POINT » (X3)

## La Géorgie, « Mecque » du phage, attire des malades du monde entier, désespérés.



■■■ « Depuis peu, nous traitons d'autres types d'infections, comme des infections pulmonaires ou des infections des valves du cœur », se félicite le Pr Ferry. Ainsi est traitée Aurélie\* (le prénom a été modifié), qui, après une greffe pulmonaire en mai dernier, a eu les bronches attaquées par *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie nosocomiale redoutable que les antibiotiques seuls ne parviennent plus à éradiquer, laissant la patiente dépendante de l'oxygénothérapie, avec des rechutes continuelles dès que les antibiotiques sont arrêtés. Pour la soigner, l'infirmier pose sur son visage un masque relié à un nébulisateur, dont s'échappent les phages sous forme d'aérosols pour une action anti-infectieuse directement au cœur des poumons. Pour maximiser les chances de la patiente, les virus lui sont simultanément administrés par voie intraveineuse. Le tout sans mettre de côté les antibiotiques, qui, les médecins l'espèrent, pourraient voir leur efficacité « boostée » grâce à ces nouveaux coéquipiers viraux. « Tout ça me donne beaucoup d'espoir », souffle la patiente d'une voix faible, en écartant son masque. Son infection n'a pas récidivé au cours des six mois qui ont suivi.

Aurélie est loin d'être la seule à compter sur ces traitements encore difficiles d'accès. « Ça, c'est juste pour l'année 2021, indique Tris-

tan Ferry, en se saisissant d'un épais dossier débordant de courriers de médecins et de patients. L'année dernière, nous avons reçu 62 demandes d'avis relatives à des traitements par phages. Et pour 2022, on en a déjà tout autant. » Malheureusement, nombre de ces espoirs sont douchés. Car tous les cas d'infections bactériennes persistantes ne sont pas éligibles à la phagothérapie. Ciblées, les armes à disposition ont pour l'instant un champ d'action bien réduit. Dans les tiroirs de Pherecydes Pharma, seul fournisseur régulier des Hospices civils de Lyon, on ne trouve à ce jour que quelques phages capables de combattre *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Rien contre les terribles *Escherichia coli* et autres *Klebsiella pneumoniae*, premières responsables du nombre de décès attribuables à l'antibiorésistance sur la planète.

Enguerran Faure, qui fait partie des nombreux malchanceux dont les tourments sont liés à *Escherichia coli*, rêve que la phagothérapie progresse. Après un accident de parapente en 2018 et une pose de prothèse de genou, les complications chirurgicales et infectieuses se sont enchaînées pour lui. « Je n'en vois pas le bout. Presque quatre ans que je suis dans un lit d'hôpital ou dans un fauteuil roulant, confie-t-il. Avant d'ajouter : Je veux tout tenter. Et je pense que les phages

**Task force.** Le Pr Frédéric Laurent, professeur de bactériologie, chef de service de l'Institut des agents infectieux aux Hospices civils de Lyon et responsable du projet Phag-one, avec Mathieu Medina, ingénieur bio-informatique.

son *LA solution*. » Le jeune homme se dit prêt à partir en Géorgie en désespoir de cause, quitte à dépenser près de 6 000 euros. Tristan Ferry, lui, tente de le faire renoncer au périple, qu'il juge « peu sage » dans sa situation. Pour aider son patient, il préfère se tourner vers la Belgique où l'hôpital militaire Reine-Astrid, à Bruxelles, un des rares producteurs de phages en Europe et dans le monde.

### Le projet Phag-One

● Il est conçu pour une production publique de phages thérapeutiques à coûts maîtrisés utilisables chez l'homme.

**2,85** millions d'euros lui sont consacrés dans le cadre du programme prioritaire de recherche « antibiorésistance » porté par l'ANR et l'Inserm et financé par le programme d'investissements d'avenir.

● Porté par les Hospices civils de Lyon, l'université Claude-Bernard Lyon-1 et le Centre International de recherche en infectiologie de Lyon et six autres partenaires à Montpellier, à Versailles, à Saclay et à Bordeaux.

Plus de **30** chercheurs impliqués.

● Objectif : création d'un établissement français des phages.

### Pêchés dans les eaux usées.

Pour répondre elle-même aux besoins des patients, l'équipe lyonnaise entend bien fourbir ses armes et disposer, à terme, de davantage de phages. Dans le cadre du nouveau projet Phag-One (financé par l'Agence nationale de recherche dans le cadre du troisième Programme d'investissements d'avenir), lancé le 8 septembre 2021, les scientifiques ont « pêché » – notamment dans les eaux usées des stations d'épuration – une cinquantaine de nouveaux virus tueurs de bactéries. « Nous avons identifié des phages contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Staphylococcus epidermidis*, très impliqués dans l'antibiorésistance, se réjouit Frédéric Laurent, professeur de bactériologie, chef de service de l'Institut des agents infectieux aux Hospices civils de Lyon. Avec nos collègues pharmaciens, nous travaillons sur leur production et sur leur purification, étape cruciale pour en faire des produits administrables à l'homme. Les travaux avancent vite. »

Tristan Ferry, Frédéric Laurent et leurs collègues ont un rêve : un établissement français du phage – sur le modèle des établissements français du sang – qui centraliserait les demandes et alimenterait tous les hôpitaux de l'Hexagone avec les phages les plus adaptés à chaque situation clinique, pour sortir les patients de l'impasse thérapeutique. Par son acharnement, l'équipe lyonnaise pourrait achever le travail commencé il y a un siècle en France et faire entrer enfin les phages dans notre pharmacopée ■

## « Depuis peu, nous traitons des infections pulmonaires. » Pr Tristan Ferry