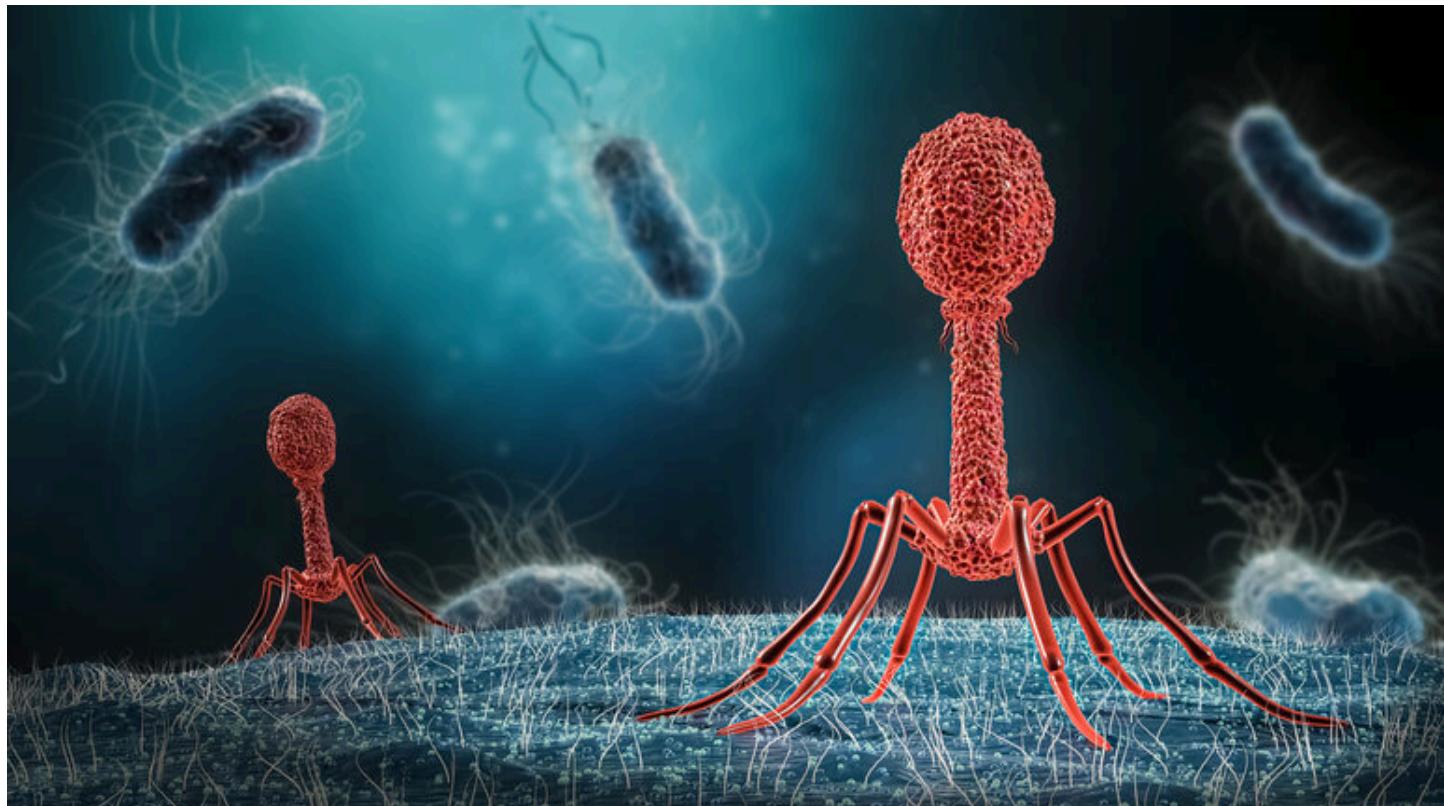


#Recommendations

La phagothérapie, d'une renaissance à une révolution thérapeutique

D'abord évoquée comme la « renaissance d'un vieux traitement », la phagothérapie connaît aujourd'hui une véritable révolution. Portée par l'urgence de l'antibiorésistance, cette approche centenaire fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique moderne.

Anne-Solène Naudon 15 janvier 2026 11 minutes



Les phages ciblent spécifiquement une bactérie, s'y répliquent et la lysent pour se propager. *libre de droit / iStock / Getty Images Plus / via Getty Images*

Résumé

La phagothérapie repose sur l'utilisation de bactériophages, virus naturels ciblant spécifiquement une bactérie, dans laquelle ils se répliquent pour se propager. Leur spécificité protège les bactéries commensales, et leur capacité d'auto-amplification au site de l'injection leur confère des caractéristiques pharmacocinétiques uniques.

En France, la phagothérapie s'est particulièrement développée au cours des cinq dernières années, du fait de développement de phages de qualité pharmaceutique. Ceux-ci peuvent être utilisés à titre compassionnel dans des situations cliniques où le pronostic vital ou fonctionnel est engagé (infections ostéo-articulaires, pulmonaires ou endovasculaires complexes et/ou récidivantes) ou lors d'essai thérapeutique. La mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire dans le cadre du programme « PHAGEinLYON Clinic » permet maintenant de valider de manière collégiale les

indications et les différents schémas thérapeutiques, en fonction de la présentation clinique.

L'accès à plus de phages de qualité pharmaceutiques ciblant plus de bactéries pathogènes, et l'utilisation de l'intelligence artificielle pour optimiser et individualiser le choix des phages, sont à l'étude. Des innovations réglementaires sont également attendues, pour harmoniser les standards de qualité, de fabrication, de contrôle des phages afin de sécuriser leur usage thérapeutique à l'échelle européenne.

La phagothérapie, développée par Félix d'Hérelle dans les années 1920, a connu un destin paradoxal. Après avoir suscité un enthousiasme considérable, elle s'est progressivement effacée devant l'essor des antibiotiques, au spectre large et plus simple d'utilisation. Aujourd'hui, face à la montée alarmante de l'antibiorésistance, cette thérapie centenaire s'impose comme une alternative thérapeutique. Tristan Ferry, professeur en infectiologie et coordinateur du centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (Crioac) des Hospices civils de Lyon (HCL), labellisé par le ministère de la Santé, nous propose un panorama des avancées majeures qui redessinent le paysage de la lutte contre les infections bactériennes résistantes.

Qu'est-ce que la phagothérapie ?

Pr Tristan Ferry. La phagothérapie repose sur l'utilisation des bactériophages, virus naturels qui ciblent spécifiquement les bactéries. Leur classification s'articule autour de critères génétiques ou morphologiques. La majorité des phages « lytiques » ou « virulents » appartiennent aux familles des *Myoviridae*, caractérisés par une queue contractile allongée, des *Podoviridae*, présentant des structures d'attachment podales, et des *Siphoviridae*, dotés d'une longue queue non contractile.

Ils se caractérisent par leur spécificité pour une espèce ou une sous-espèce bactérienne donnée, qu'ils reconnaissent principalement par la présence d'éléments spécifiques de la paroi bactérienne, souvent les polysaccharides. À l'aide des fibres caudales, ils s'arriment à la paroi avant de pénétrer dans la bactérie, où ils s'y répliquent. La synthèse d'enzymes spécialisées, les dépolymérasées, capables de dégrader le biofilm bactérien ou, plus fréquemment, les endolysines, provoquant la lyse bactérienne, permettent la libération de nouveaux virions capables d'infecter de nouvelles bactéries.

Le principe est de générer une infection virale, non pas chez le patient, mais au sein de la bactérie qui infecte le patient, dans le but d'agir sur la réplication bactérienne, et sur le biofilm bactérien si celui-ci s'était formé.

Quels sont les avantages par rapport aux antibiotiques conventionnels ?

Le plus grand avantage de la phagothérapie est sa spécificité d'action. En ciblant précisément la bactérie pathogène, l'intégrité du microbiote intestinal ou des autres flores commensales est préservée.

Un autre atout théorique majeur est le phénomène d'auto-amplification. Contrairement aux antibiotiques, dont la concentration plasmatique diminue progressivement après l'administration, les phages peuvent se multiplier, en théorie, au site même de l'infection. Cette caractéristique unique confère à la phagothérapie une pharmacocinétique singulière, potentiellement avantageuse dans certains contextes infectieux.

Enfin, la capacité des phages à dégrader le biofilm bactérien ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses, notamment pour espérer conserver des implants précieux, et éviter ainsi de nombreuses chirurgies à risque de complication.

Et les limites ?

Tout comme pour les antibiotiques, des phénomènes de résistance s'observent dans la nature. Cette « phagorésistance » témoigne du fait que l'activité d'un phage sur une bactérie n'est pas universelle, y compris au sein d'une même espèce. La spécificité, bien qu'avantageuse, devient alors une contrainte. Dès lors, il est nécessaire d'isoler la souche bactérienne propre au patient et de l'envoyer au producteur de phage, qui lui-même va tester chacun des phages à disposition pour s'assurer de leur capacité à infecter la bactérie du patient. Une démarche complexe, qui prend du temps, et qui reste une contrainte des thérapies ciblées.

Par ailleurs, le devenir pharmacocinétique des phages est encore incertain. L'administration de virus naturels peut induire une réponse immunitaire chez le patient, et donc la production d'anticorps neutralisants dirigés contre ces virus, compromettant ainsi l'efficacité. Les connaissances actuelles ne permettent pas encore de déterminer si ces anticorps préexistent ou si leur développement dépend des modalités d'administration, créant ainsi une variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement. Même lorsque les situations cliniques sont identifiées comme potentiellement adaptées, les modalités d'administration optimales (voie, dose, fréquence) restent à préciser pour maximiser l'effet.

Bien que plusieurs essais soient en cours, tant pour explorer les potentiels thérapeutiques pour étudier la faisabilité technique, ceux-ci se heurtent à des difficultés méthodologiques significatives. En effet, les méthodologies classiques pour évaluer les antibiotiques ne sont pas pleinement applicables aux essais thérapeutiques en phagothérapie. Les essais thérapeutiques de phases 3 en double aveugle, pourtant le *gold standard* de l'évaluation thérapeutique, sont difficilement réalisables, d'autant plus qu'il s'agit d'une thérapie personnalisée.

Dans quels domaines thérapeutiques la phagothérapie est-elle utilisée actuellement ?

En France, la phagothérapie est utilisée à titre compassionnel, un dispositif exceptionnel qui permet l'accès à des médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché et sans lesquels aucune option thérapeutique n'est disponible, dès lors que le rapport efficacité-sécurité est présumé favorable au regard des données disponibles.

Délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), elle est réservée aux patients dont le pronostic vital ou fonctionnel est engagé et qui bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire dans des centres de recours.

Cette procédure administrative, spécifiquement française, permet d'avoir accès précocement à des phages de qualité pharmaceutique (le standard étant les « bonnes pratiques de fabrication » [BPF] ou en anglais *Good Manufacturing Practices* [GMP]), remboursés par l'Assurance maladie.

Les principales indications, qui doivent être validées collégialement en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), concernent les infections ostéo-articulaires complexes, particulièrement les infections de prothèse articulaire, mais aussi les infections pulmonaires chroniques récidivantes, telles que les exacerbations itératives chez les patients atteints de pathologies pulmonaires chroniques avec dégradation fonctionnelle respiratoire et/ou acquisition de multirésistance aux antibiotiques. Elle peut également être proposée pour les infections endovasculaires réfractaires, comme les endocardites infectieuses ou les bactériémies récidivantes.

Où en est-on aujourd'hui en France concernant son utilisation en pratique clinique ?

Environ 150 patients ont été traités par phagothérapie en France au cours des cinq dernières années. Parmi eux, 120 à 130 ont bénéficié de l'expertise du programme « PHAGEinLYON Clinic » développé aux HCL, qui s'est vu confier, depuis janvier 2023, une mission nationale de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) pour centraliser les avis de phagothérapie dans les infections ostéo-articulaires complexes.

Les RCP « PHAGEinLYON clinic » permettent d'évaluer la pertinence de l'indication (toutes les infections bactériennes ne sont pas des indications de phagothérapie) et proposent des schémas thérapeutiques adaptés aux types d'infections et à la présentation clinique du patient.

Cette approche personnalisée inclut l'ensemble du parcours de soins, qu'il s'agisse de la chirurgie, des actes de radiologie interventionnelle, de l'antibiothérapie ou de la préparation pharmaceutique des bactériophages dont il a été prouvé qu'ils étaient actifs sur la souche

bactérienne du patient. La phagothérapie est une thérapie adjuvante aux soins traditionnels, personnalisée et de précision, en plein développement.

Comment se déroule concrètement la prise en charge d'un patient candidat ?

Le médecin peut effectuer les démarches en ligne, sur le portail institutionnel sécurisé des HCL, où un formulaire est mis à disposition. Il renseigne les informations du patient-candidat. La demande, ainsi formalisée, est discutée en RCP dans le cadre du programme « PHAGEinLYON Clinic », et une phagothérapie compassionnelle, ou dans le cadre d'essai thérapeutique, peut être proposée en fonction des critères d'éligibilité.

Cette méthode s'inscrit dans un écosystème innovant. Soutenue par la Fondation des Hospices civils de Lyon, la plateforme permet de faire le lien entre les équipes médicales et les producteurs de phages de qualité pharmaceutique, qu'ils soient privés ou militaires, français ou étrangers. En fonction de la bactérie impliquée, il est alors possible de vérifier la disponibilité des phages qui pourraient être proposés aux patients concernés, et de statuer ensuite sur la capacité de ces derniers à infecter la bactérie du patient.

Lorsqu'un ou plusieurs phages se révèlent actifs, le cas est discuté à nouveau en RCP afin de définir la stratégie thérapeutique, et de proposer ainsi un schéma d'administration personnalisé, adapté à la situation clinique. Par exemple, pour une infection pulmonaire, l'aérosol sera privilégié, sauf en cas d'abcès pulmonaire où la bronchoscopie (éventuellement associée à une voie intraveineuse) sera utilisée en complément. Dans le cas des infections ostéo-articulaires, une administration locale est favorisée, éventuellement complétée par la voie intraveineuse. La durée du traitement est généralement comprise entre 7 et 21 jours.

Toutes ces propositions sont partagées avec l'ANSM, et les phages actifs sont ensuite commandés, parfois importés, puis préparés par le pharmacien hospitalier, et ce, avant chaque administration.

Le suivi est exclusivement hospitalier. Certains effets indésirables peuvent survenir. Les bactériophages utilisés étant considérés comme inoffensifs pour l'homme, ils sont principalement attribuables aux résidus bactériens pouvant subsister dans les préparations. Ces derniers sont potentiellement pyrogènes ou peuvent induire des phénomènes de bronchospasme lors de l'administration par voie respiratoire. Par ailleurs, une réponse immunitaire adaptative avec production d'anticorps neutralisants est susceptible de compromettre l'efficacité thérapeutique, voire potentiellement de générer des réactions croisées.

Quelles sont les innovations majeures attendues dans ce domaine ?

L'intelligence artificielle pourrait jouer un rôle majeur à très court terme, notamment pour prédire l'efficacité lytique des phages sur la souche bactérienne du patient.

La phagothérapie est par nature très personnalisée. Cette spécificité, parfois restreinte à certains sérotypes ou sous-espèces bactériennes, impose aux producteurs la constitution de banques phagiques extensives. À titre illustratif, pour couvrir 90 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* ou d'*Escherichia coli*, il faut un arsenal important de phages distincts. Des phages génétiquement modifiés à spectre plus large sont en développement, mais relèvent d'une législation spécifique (médicaments composés d'organismes génétiquement modifiés).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié, le 16 octobre 2025, une directive relative aux aspects qualitatifs de la phagothérapie. Ce document vise à établir un référentiel harmonisé concernant les exigences de qualité, de fabrication et de contrôle des produits phagiques. Entre médicaments soumis aux normes de bonnes pratiques de fabrication (GMP) et les préparations magistrales réalisées au sein des hôpitaux, régies par les bonnes pratiques de préparation, les instances réglementaires tâtonnent, car c'est complexe quand on parle de virus, mais avancent significativement (cf. **Encadré**).

Encadré - Quel statut pour la phagothérapie ?

En France, les bactériophages thérapeutiques relèvent du statut de médicaments biologiques et leur qualité répond aux obligations de bonnes pratiques de fabrication (BPF ou en anglais *Good Manufacturing Practices* [GMP]). Leur prescription relève d'un cadre dérogatoire spécifique en l'absence d'AMM.

Les préparations magistrales réalisées dans les pharmacies à usage intérieur à partir des suspensions ou lyophilisats de phages suivent les bonnes pratiques de préparation.

En conclusion ?

La phagothérapie représente une approche prometteuse pour traiter les infections bactériennes sévères, sur implant, ou liées à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Son développement en France, notamment grâce : à l'expertise clinique du Crioac Lyon ; au retour d'expérience de notre centre de phagothérapie ; et au programme « PHAGEinLYON Clinic » ; ouvre des perspectives considérables pour des patients en impasse thérapeutique, et plus largement pour toutes les infections bactériennes sévères. Les défis restent nombreux, notamment en termes de réglementation, de production et d'évaluation clinique, mais les avancées récentes laissent entrevoir un avenir prometteur.

D'après un entretien avec Tristan Ferry, professeur en infectiologie et coordinateur du centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (Crioac) des Hospices civils de Lyon (HCL).

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.

Pour en savoir plus

- **Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (Crioac) - Lyon**
- **Fiche santé phagothérapie (bactériophage) – Hospices civils de Lyon**
- **Formulaire de demande de phagothérapie - Hôpital de la Croix Rousse**

Sources

VIDAL

Anne-Solène Naudon



Docteur en pharmacie, Anne-Solène Naudon s'est investie dans la formation continue des professionnels de santé, notamment des équipes officinales, avant de rejoindre l'équipe VIDAL Actualités. (...)