

Ces pathogènes qui nous veulent du bien

Par Dr Nathalie Szapiro-Manoukian

Publié le 16/12/2019 à 09:37,

Mis à jour le 16/12/2019 à 09:37

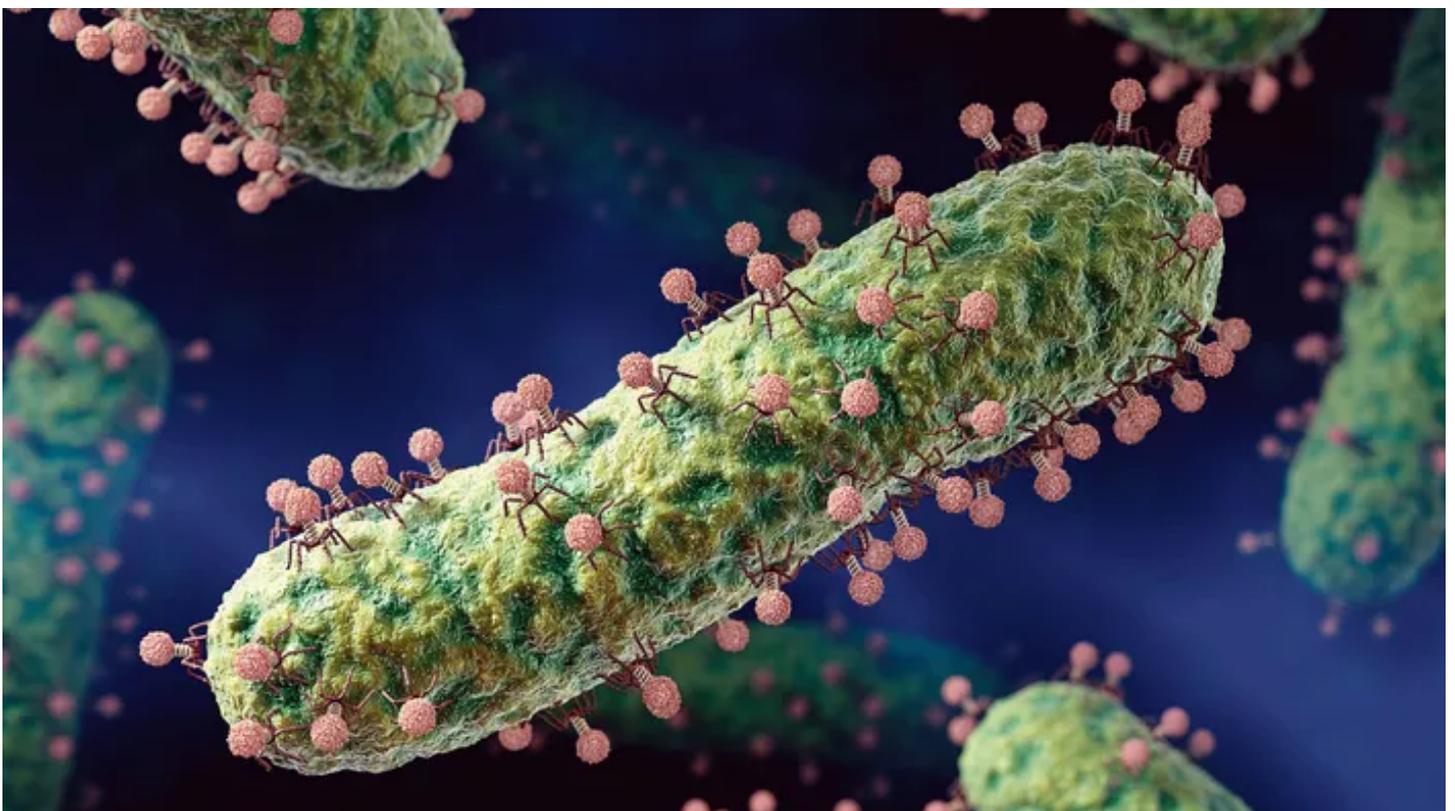


Image de synthèse de bactériophages. Ces virus sont capables de tuer les bactéries à l'origine de pathologies graves et résistantes aux antibiotiques. *SPL/PHANIE/phanie*

INFOGRAPHIE - Virus, venins, bactéries... Leur seule évocation suffit à faire peur. Pourtant, ils savent aussi être bactéricides, vecteurs de thérapies novatrices, inspireurs de médicaments... ou se rendre indispensables à notre bien-être intestinal.

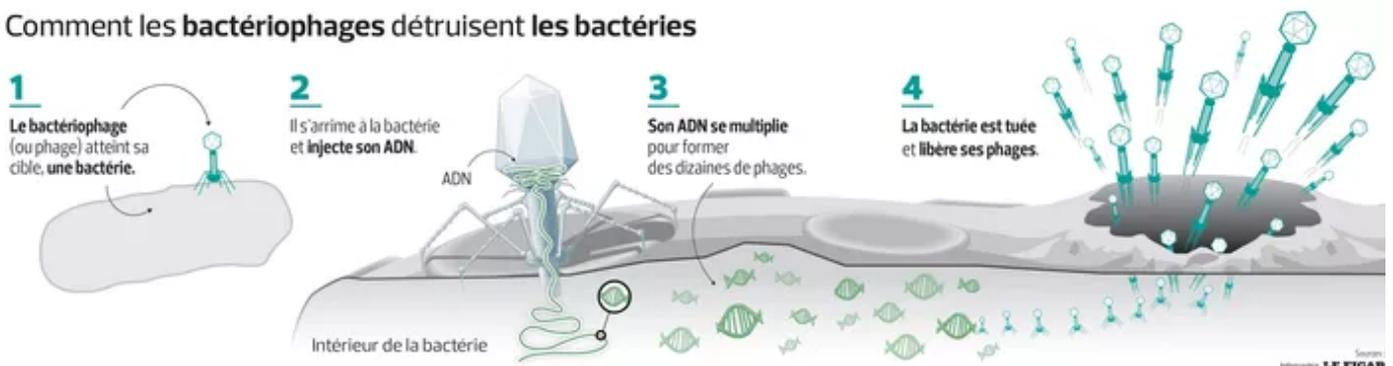
Ils sont peu connus du grand public, mais les virus phages représentent l'une des formes de vie les plus courantes sur Terre (des milliards par litre d'eau).

Omniprésents, ils s'attaquent exclusivement aux bactéries. «*Chaque phage s'attaque à une seule espèce de bactérie, qu'il extermine*», précise le P^r Frédéric Laurent, membre de l'Institut des agents infectieux des Hospices civils de Lyon et du Centre international de recherche en infectiologie de l'Inserm (Ciri). Tous les deux jours, la moitié des bactéries de la planète est ainsi décimée.

La recherche s'intéresse surtout aux phages capables de tuer par lyse (désintégration) les bactéries à l'origine de pathologies graves et résistantes aux antibiotiques. «*Après y avoir injecté leur ADN, les virus phages se servent des bactéries pour se multiplier rapidement à l'intérieur de celles-ci, donnant naissance à de nouveaux phages qui s'ajoutent aux premiers. Ils provoquent en quelques minutes l'éclatement des bactéries envahies. Chaque bactérie meurt avant d'avoir eu le temps de se multiplier*», explique le P^r Frédéric Laurent.

Autre intérêt de ces virus phages, ils n'attaquent pas les cellules humaines car ils ne possèdent pas les crochets adaptés pour s'amarrer dessus. Leur moyen d'accroche sur leur cible est d'ailleurs très spécifique: un phage qui s'attaque aux staphylocoques dorés ne peut s'attaquer à aucune autre espèce. «*Cela en fait des armes très ciblées, contrairement aux antibiotiques qui attaquent aussi des bactéries utiles de la flore digestive*», insiste le P^r Laurent.

Comment les bactériophages détruisent les bactéries



Un cocktail de trois phages

La découverte des phages est française et remonte à 1917, à l'Institut Pasteur de Paris. L'essor des antibiotiques l'a fait passer au second plan, mais les multirésistances aux antibiotiques vont poser un problème majeur dans les années à venir et, un siècle après leur découverte, les phages recommencent à intéresser la recherche.

Comme l'explique le P^r Tristan Ferry, infectiologue (Hospices civils de Lyon, Ciri), «*en tant que Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAc), nous recevons des patients avec des infections résistantes à tous les antibiotiques, ou encore des patients avec des infections à germes sensibles, mais que les antibiotiques n'arrivent pas à atteindre. Nous souhaitons donc promouvoir des traitements innovants comme les phages. L'expertise clinique multi—disciplinaire est essentielle pour savoir si le recours aux phages est pertinent ou non*».

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) s'intéresse aussi aux phages. «*Comme ils n'ont pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, nous discutons avec l'ANSM de leur utilisation, au cas par cas. Aujourd'hui, l'ANSM ne nous interdit pas d'utiliser ces phages, mais uniquement dans un cadre compassionnel, c'est-à-dire, lorsqu'il n'y a plus d'autre traitement*», détaille le P^r Laurent.

Une fois la décision prise de recourir à la phagothérapie, la démarche est bien cadrée. Un phagogramme est réalisé à partir des souches qui infectent les malades (c'est l'équivalent d'un antibiogramme qui teste l'activité des antibiotiques), afin de proposer un cocktail généralement de trois phages différents, et ainsi limiter les risques qu'une bactérie ne mute, que les phages ne puissent plus s'accrocher dessus et donc, qu'ils ne soient plus actifs.

Voyage en Géorgie

«*Treize patients ont été traités dans notre service qui a la plus grosse expérience de la phagothérapie en France. La majorité avait une infection de prothèse avec des bactéries enchâssées dans une sorte de glu autour de l'implant (biofilm). Les antibiotiques n'arrivaient pas jusqu'à elles et enlever la prothèse aurait eu des conséquences fonctionnelles (amputation) ou vitales catastrophiques. L'injection locale de phages en combinaison avec les antibiotiques a permis de garder ces prothèses et de contrôler l'infection*», poursuit le P^r Ferry.

Reste que le traitement est difficilement accessible en France. Chaque année, des dizaines de Français souffrant d'une infection chronique et rebelle à tout partent donc tenter leur chance en Géorgie pour bénéficier d'un traitement par les phages (moyennant plusieurs milliers d'euros) faute de se voir proposer une solution chez

eux. La mise en place d'une phagothérapie accessible et sûre en France, couplée avec une expertise clinique et des techniques chirurgicales de pointe, rendrait un tel périple inutile.

À quand un Institut français du phage?



Microbiologiste autodidacte, Félix d'Hérelle (ici au centre, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur) a le premier compris que les phages pouvaient être utilisés contre les maladies infectieuses. En 1919, il teste avec succès sa thérapeutique chez un enfant de 12 ans atteint de dysenterie. Sa découverte fera le tour du monde, avant d'être éclipsée par les antibiotiques. *INSTITUT PASTEUR - MUSÉE PASTEUR*

Chercher des virus phages de bactéries multirésistantes n'est pas compliqué: ces dernières sévissant surtout dans les hôpitaux, c'est dans leurs eaux d'égout que l'on est à même de trouver le plus de phages actifs. Leur production ne pose guère plus de problème: pour qu'ils se multiplient, il suffit de les mettre en présence des bactéries qu'ils attaquent.

Le vrai défi de la production de phages à usage médical, c'est leur purification: pour être injectables, ils ne doivent plus présenter aucun débris bactérien, être parfaitement purs, et répondre à des normes de qualité drastiques garantissant leur

innocuité. Or ce n'est pas le cas des phages en provenance des pays de l'Est (Ukraine, Géorgie, Russie), actuellement les plus grands producteurs.

«En France, Pherecydes Pharma est pour l'instant la seule structure à identifier, faire produire, purifier et sélectionner les phages les plus performants, selon les bonnes pratiques de fabrication des médicaments, note le Pr Frédéric Laurent, microbiologiste (Hospices civils de Lyon et Centre international de recherche en infectiologie de l'Inserm). Cette start-up propose des phages pour les staphylocoques dorés et Pseudomonas aeruginosa. L'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour ces deux types de phages, est espérée en 2020.»

Un premier pas capital, mais insuffisant. *«Beaucoup de nos patients sont infectés par d'autres germes. Il faudrait disposer d'une collection de phages plus large et être capable d'en produire lorsqu'il n'y en a pas, renchérit le Pr Tristan Ferry, infectiologue au Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon. Nous avons eu le cas d'un patient avec un abcès au niveau de la colonne vertébrale, à Pseudomonas aeruginosa, résistant à tous les antibiotiques et spontanément résistant aux phages des industriels. Nous avons dû nous tourner vers un confrère suisse qui a trouvé dans sa collection trois phages actifs pour cette souche. Ils ont été envoyés dans une structure belge spécialisée pour y être produits en quantité suffisante et purifiés. Le malade aujourd'hui n'a plus de signe d'infection et marche à nouveau, sans douleur. Un Institut français du phage pourrait théoriquement faire tout cela sur place.»*

L'enjeu est de taille, mais la France a de l'avance sur les autres pays européens. *«Notre premier point fort est l'existence de nos Centres de référence (une vraie innovation en matière de structure de soins), comme le Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon. Second point fort: il existe déjà une structure française qui produit des phages purifiés de haute qualité (Pherecydes Pharma). Enfin, l'Agence nationale de sécurité du médicament a ouvert la porte en plaidant pour le financement d'une plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages. Il ne reste plus qu'à financer cette structure!»,* conclut le Pr Ferry.
