

SCIENCES • BIOLOGIE

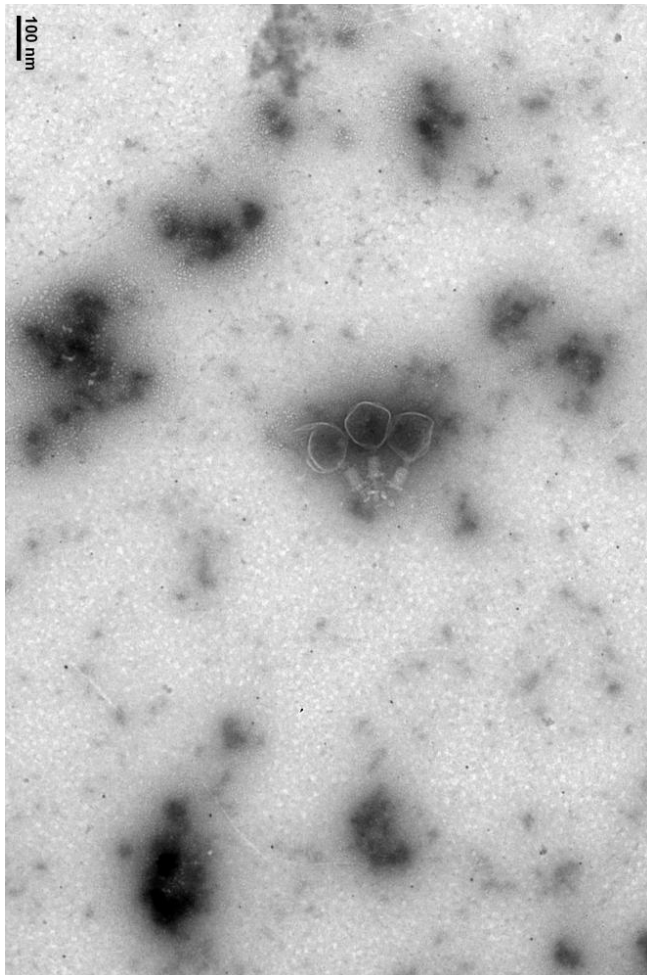
A Lyon, des virus vont être produits pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques

Les Hospices civils de Lyon vont bénéficier d'un budget de 2,5 millions d'euros pour standardiser la production de bactériophages capables d'enrayer des infections par des bactéries insensibles aux traitements classiques.

Par Richard Schittly (Lyon, correspondant)

Publié le 13 septembre 2021 à 18h30 - Mis à jour le 21 septembre 2021 à 18h20

Article réservé aux abonnés



Trois phages anti « *Staphylococcus aureus* » vus en microscopie électronique. HOSPICES CIVILS DE LYON

Décrite par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « *l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement* », la résistance aux antibiotiques trouvera-t-elle une solution grâce à la phagothérapie, qui consiste à utiliser des virus pour combattre les infections ? C'est l'ambition du projet PHAG-ONE, piloté par les Hospices civils de Lyon (HCL), officiellement lancé mercredi 8 septembre, avec la première réunion des partenaires scientifiques et universitaires (université Claude-Bernard-Lyon-I, Centre international de recherche en infectiologie, CEA de Grenoble, Inserm et CNRS de Montpellier, Paris-Saclay, Versailles-Saint-Quentin). Ils sont

engagés dans un travail collectif visant la sélection et la production stable de phages, ces virus tueurs de bactéries.

Doté d'une enveloppe de 2,5 millions d'euros, le projet lyonnais fait partie des onze dossiers sélectionnés par l'Agence nationale de recherche (ANR), dans le cadre de l'appel à projets nommé « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir ». *« Le projet PHAG-ONE vise à isoler, tester, purifier et produire plusieurs espèces de phages, en doublant ce travail biologique d'une étude normative. Nous voulons constituer une plate-forme de production, et nous donnons la possibilité de libérer des premiers lots pharmaceutiques d'ici deux ans »*, explique le professeur Frédéric Laurent, chef de service de bactériologie et coordonnateur de l'Institut des agents infectieux des HCL.

Encore utilisés en Europe de l'Est

Découverts il y a plus de cent ans, les phages – des virus capables de cibler, infecter et détruire des bactéries – ont été délaissés après l'avènement des antibiotiques, médicaments de synthèse plus simples à produire et à standardiser. Marginale, l'utilisation des bactériophages – le plus souvent appliqués sur la peau, plus rarement en solution buvable – n'a jamais complètement disparu du paysage hospitalier dans les pays de l'ancien bloc de l'Est, notamment à destination des patients atteints d'infections impossibles à guérir par l'administration d'antibiotiques.

« Il y a dix ans, nous rencontrions à l'hôpital une infection résistante aux antibiotiques par mois, aujourd'hui c'est une à deux fois par jour », estime le professeur Laurent

Si l'antibiorésistance donne une seconde chance aux phages, la prudence s'impose à l'égard d'une thérapie à base d'organismes vivants, compliquée à mettre en œuvre, comme l'ont révélé les résultats décevants du projet européen Phagoburn, en 2018. Il s'agissait d'appliquer des phages en compresses externes, difficiles à stocker, sur des brûlures infectées. Le projet de Lyon vise la conception de solutions injectables, stables et plus facilement stockables, fabriquées selon un procédé strictement contrôlé.

Lire aussi | [Le parcours semé d'embûches de la phagothérapie](#)

Grâce au financement de leur fondation, les HCL ont mené depuis 2018 un programme pilote de phagothérapie nommé PHAGEInLYON, à partir du constat alarmant de leur centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes (Crioac), observant la hausse d'infections à bactéries résistantes, notamment sur des prothèses de hanche ou de genou. *« Il y a dix ans, nous rencontrions à l'hôpital une infection résistante aux antibiotiques par mois, aujourd'hui c'est une à deux fois par jour »*, estime le professeur Laurent, 53 ans. Vingt-six des trente patients ayant bénéficié de phagothérapie au cours de ces quatre dernières années en France ont été traités au service des maladies infectieuses des HCL de Lyon, sous supervision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisés dans un cadre compassionnel uniquement, c'est-à-dire sans alternative thérapeutique disponible, les phages n'ont pas encore de statut juridique définitif.

Lire aussi | [La phagothérapie poursuit sa quête réglementaire](#)

La production de phages ne souffre pas de problème d'approvisionnement, tant ces organismes se trouvent par milliards de particules dans la nature. *« C'est la forme de vie la plus courante sur Terre »*, précise le microbiologiste. Les scientifiques du projet PHAG-ONE prévoient de chercher leurs futurs phages dans les milieux hydriques, comme dans le lac du parc de la Tête d'or, à Lyon, dans les stations d'épuration de la métropole ou dans les environnements agricoles, pour diversifier au maximum les souches. Les scientifiques lyonnais ont prévu de cibler en un premier temps trois espèces de bactéries multirésistantes aux antibiotiques pour cultiver les phages : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*. L'objectif est de tester l'activité de différents phages, pour sélectionner les meilleurs et ceux qui ont le spectre d'action le plus large.

Vers des traitements injectables

« L'enjeu le plus crucial de la production des phages, c'est la phase de purification. Il faut absolument éliminer les débris et métabolites des bactéries qui ont permis aux phages de se multiplier *in vitro* en grand nombre, avant d'être détruites par ces phages. La culture et la multiplication des phages sont exigeantes en temps et technicité. Il faut dix milliards de phages par millilitre pour un traitement chez l'homme », explique le professeur Laurent. Avec leur laboratoire de microbiologie et la plate-forme FriPharm, au sein de la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot, qui a pu fournir du curare à la suite de la pénurie mondiale provoquée par la pandémie de Covid-19, les HCL disposent d'une unité capable de produire des médicaments rares, disposant de toutes les autorisations réglementaires.

Le projet PHAG-ONE cherche à aboutir à la réalisation de traitements injectables, prêts à l'emploi, sous forme de flacons d'un millilitre. La production envisagée devrait être complémentaire de celle lancée par l'industriel Pherecydes Pharma. « Nous menons un projet institutionnel et universitaire, en travaillant sur des cas rares et très ciblés où les industriels n'iront pas », précise le professeur Laurent. Selon l'expérience des HCL, il faut de cinq à quinze flacons pour un traitement efficace contre les infections résistantes. Associée au projet, Charlotte Brives, chargée de recherche au CNRS, au centre Emile Durkheim à Bordeaux, doit mener une étude socio-anthropologique, afin d'observer comment s'écrit la suite de la longue histoire des phages à visée thérapeutique.

Richard Schittly (Lyon, correspondant)