



Université Claude Bernard  Lyon 1



**ANNÉE 2019-2020 N°189**

## ***HISTOIRE DE LA PHAGOTHERAPIE A LYON***

### **THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le **23 Septembre 2020**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine par  
**Gaëlle Lucile France Bourgeois, née le 09 Juin 1991 à Dijon**

**Sous la direction du Professeur Tristan Ferry**





Université Claude Bernard  Lyon 1



**ANNÉE 2019-2020 N°189**

## ***HISTOIRE DE LA PHAGOTHERAPIE A LYON***

### **THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le **23 Septembre 2020**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine par  
**Gaëlle Lucile France Bourgeois, née le 09 Juin 1991 à Dijon**

**Sous la direction du Professeur Tristan Ferry**



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2019-2020

Président de l'Université Frédéric FLEURY  
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales Pierre COCHAT  
Directeur Général des Services Damien VERHAEGUE

## SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE  
LYON SUD - CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES (ISPB) Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE  
READAPTATION (ISTR) Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE  
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE Directeur : Anne-Marie SCHOTT

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES  
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYO Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES  
ET ASSURANCES (ISFA) Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORA  
ET DE L'EDUCATION (ESPE) Directeur Alain MOUGNIOTTE

**U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES**  
**MERIEUX**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

	ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
	BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
	BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
	BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
	CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
	FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
	FOUQUE Denis	Néphrologie
	GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
	GILLY François-Noël	Chirurgie générale
	GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
	GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
médicale	GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
	LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
	LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
	LINA Gérard	Bactériologie
	MION François	Physiologie
	MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
	MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
	NICOLAS Jean-François	Immunologie
	PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
	SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
	SIMON Chantal	Nutrition
	THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
	TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
	VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
	VIGHETTO Alain	Neurologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

	ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
	BERARD Frédéric	Immunologie
	BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
	BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	CERUSE Philippe	O.R.L
	CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
	DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
	DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
	FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
	FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
	FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes

FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction	
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépto gastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BACHY Emmanuel	Hématologie
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie

PASSOT Guillaume  
PIALAT Jean-Baptiste  
REIX Philippe  
ROUSSET Pascal  
TAZAROURTE Karim  
THAI-VAN Hung  
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra  
TRINGALI Stéphane  
VOLA Marco  
WALLON Martine  
WALTER Thomas  
YOU Benoît

Chirurgie Générale  
Radiologie et Imagerie médicale  
Pédiatrie -  
Radiologie imagerie médicale  
Médecine Urgence  
Physiologies - ORL  
Anatomie et cytologie pathologiques  
O.R.L.  
Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire  
Parasitologie mycologie  
Gastroentérologie – Hépatologie  
Cancérologie

**PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National**

PIERRE Bernard

Cardiologie

**PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline**

Pr PERCEAU-CHAMBARD

**PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> Classe)**

BOUSSAGEON Rémy  
ERPELDINGER Sylvie

**PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian  
PERDRIX Corinne

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOUR Frédéric	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1<sup>ère</sup> Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline  
COURY LUCAS Fabienne  
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam  
DESESTRET Virginie  
FRIGGERI Arnaud

Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière.  
Rhumatologie  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Cytologie – Histologie  
Anesthésiologie

DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREK	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

BENEDINI Elise  
SUPPER Irène

### **PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
LLORCA Guy	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MOYEN Bernard	Orthopédiste
PACHECO Yves	Pneumologie
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## **Remerciements**

### **Aux Membres du Jury,**

Monsieur le Professeur Christian Chidiac, pour l'Honneur que vous me faites de présider ma thèse, veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Tristan Ferry, merci de m'avoir accompagnée et soutenue dans ce travail si particulier qui vous tient à cœur. Merci de m'avoir fait confiance.

Monsieur le Professeur Emmanuel Jouanneau, merci de participer au Jury de cette thèse atypique.

Monsieur le Professeur Frédéric Laurent, merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre présence au sein de ce Jury.

Madame le Docteur Charlotte Brives, je vous remercie sincèrement pour toute l'aide que vous avez su apporter dans la réalisation de ce travail et de votre vision d'anthropologue, très précieuse.

Monsieur le Docteur Alain Dublanquet, que souhaiter de plus gratifiant que d'avoir l'un des spécialistes français de la phagothérapie au sein de ce Jury, merci d'avoir répondu à l'invitation.

### **Aux Collègues,**

Un très grand merci aux équipes paramédicales croisées tout au long de cet internat, sur la Colline ou ailleurs. A tous nos échanges qui m'ont beaucoup appris et m'ont permis de me construire.

A Catherine et Nathalie, pour avoir assuré mes débuts d'interne en rhumatologie ; aux gériatres de Valence ; aux internistes du Sud qui m'ont permis une belle entrée en matière : Emmanuelle, Claire et Madame Durieu ; aux réanimateurs valentinois si drôles et si compétents : Marie, Catherine, Jean-Yves, Jean Phi, Loïs, Quentin, Matthieu, Patrice et Vincent ; aux internistes du Nord : Mathieu, Pierre, l'éblouissante Julie, Emmanuelle, Yvan et Monsieur Sève ; aux internistes de Saint

Jo : Emilie et Laurent et aux infectiologues de Saint Jo, pour tous nos problèmes avec les microbes : Caroline et Mélo. Mille mercis.

Aux incroyables Croix-Roussiens, Alexie, Agathe, Pierre, Cécile, Anne, Florent, Patrick, Thomas, Tristan, Florence, Marie-Claire, Souafia, merci pour votre formation et votre humanité.

Au pavillon « K », Murielle, Matthieu et Djamila.

Aux co-internes : Antoine T, Lucie, Marie M, Marie V, Philippe, Emeric, Maxime, Rémi, Caroline, Marion, Sonia, Lorène, Anne, Julian, William, PAN, Antoine G, Lucas, Lauranne, Agathe, Sandrine, Estelle, Lou, Clara, Clément, Manu, Ben, Léonard, Naël, Gaëtan, Turkey, Eloise, Seddig, Maël et encore William ; parce que travailler c'est bien mais avec vous c'était encore mieux.

Aux internistes et aux infectiologues avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler : Maud, François B, Antoine, Elise et Arthur.

A celui qui a guidé mes premiers pas d'infectiologue et confirmé mon engagement dans cette voie : André, et à ses pétillantes assistantes Claire et Marielle ; je ne saurais jamais assez vous remercier pour tout le savoir (et pas que !) que vous m'avez transmis. Cher.e.s mentors, merci !

## **Aux Amis,**

A Fanny (et sa micro-extension, Enzo), Clarisse, Sabine (et sa mini-extension, Garance), amies de toujours ; il est loin le temps d'Etang sur Aroux mais pour autant notre amitié ne faiblit pas.

A Hélène, petit «voizeau», toujours une place bien au chaud sur la branche de mon cœur.

A Denis, et sa légendaire bonne humeur.

A Tofi, mon binôme de Punto et de Bob Marley.

A Marie U, Marie H, Robin et Johann ; amis de longue date sur qui je pourrais toujours compter.

A la sous-colle des champions, dijonnaise puis lyonnaise : Sophie (bis !), Antonin, Flora et Clotilde, je crois que certains nous doivent encore une coupe de champagne ?

Aux copains des internats de Bourg et de Valence (1 et 2) !

A la superbe colocation du Prince : Dauby et Pedro ; avec une pensée émue pour le Pêcheur de Terre-Sainte et Jean-Chien.

A tous les amis rencontrés sur le chemin de l'internat : Meigniiiiieeen, Marie-Vic, Coco, Maud, Cécilou, Guev', Emeric, Harry, Marion, Aurélien, Claire, Willy, Paul & Isa (et Pelow) et mille pardons pour les oubliés.

A Gilles et Cam', les vrais savent. La chambre d'amis vous attend dès Novembre.

## **A la famille,**

A la Belle-Famille : Angie, Annie, Claude et Laurie, pour la place que vous me faites dans le Clan Flores.

A G, B et Z, malgré nos différences.

Aux Bonnes Fées, Jean-Jean, Martine, Pascale, Marc, Véro, Alexis et Christine.

A mes Grands- Parents : Mamy Françoise, Papy Jean, Papy Mic ; j'aurais aimé vous avoir auprès de moi pour ce moment important, je pense à vous. A Mamy Chou, merveilleuse Mamy Chou que j'aime tant.

A Chuguien, mi frère- mi pépète et re mi-frère derrière.

A Papa et Maman, parce que vous m'avez accompagnée tout au long de ce cursus. Merci pour votre soutien indéfectible du concours de la P1 aux relectures assidues de ce travail. J'espère vous rendre fiers.

Vous êtes incroyables, ne changez rien.

A John, pour le chemin parcouru et celui qui se dessine à l'ombre des Alpes ou des Rocheuses, avec Crapette.

## **Liste des abréviations**

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide RiboNucléique

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CH : Centre Hospitalier

CIR : Centre des Insuffisants Respiratoires

CRIOAc : Centre de Référence des Infections OstéoArticulaires complexes

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HCL : Hospices Civils de Lyon

IAI : Institut des Agents Infectieux

IOA : Infections OstéoArticulaires

JAMA : The Journal of American Medical Association

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MIT : Maladies Infectieuses et Tropicales

pH : potentiel Hydrogène

PU-PH : Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques

USA : United States of America

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

XDR : Extensively Drug Resistant

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison antibiotiques et bactériophages .....	25
Tableau 2 : Nombre de publications scientifiques lyonnaises référencées sur PubMed en fonction du temps.....	79

## Liste des figures

Figure 1 : Bactériophage T4, en microscopie électronique (Institut Pasteur) .....	20
Figure 2 : Bactériophage T4 de E.Coli (4).....	21
Figure 3 : Différents types de bactériophages de l'ordre des Caudovirales (6) .....	21
Figure 4 : Cycles phagiques (8).....	23
Figure 5 : Portrait de Félix D'Hérelle. ....	27
Figure 6 : Publication du Dr Hankin à propos des propriétés des eaux du Gange et de la Jumna. ....	28
Figure 7 : Description des bactériophages par F D'Hérelle en 1917 à l'Académie des Sciences. ....	29
Figure 8 : Affiche publicitaire américaine pour la promotion de la pénicilline. ....	31
Figure 9 : Cinétique de l'apparition de la résistance aux antibiotiques. ....	34
Figure 10 : Médaille du Pr Chalier, dans le service de MIT actuel- photo : Tristan Ferry.....	36
Figure 11 : Mariage du Dr Raiga-Clémenceau.....	36
Figure 12 : Lettre de succession de Raiga Clémenceau en faveur du Dr Riche. ....	37
Figure 13 : Vidal® 1970, bactériophages du laboratoire Robert & Carrière. ....	38
Figure 14 : Vidal® 1970, bactériophages du laboratoire Robert & Carrière 2. ....	39
Figure 15 : Portrait du Pr Sédallian. ....	40
Figure 16 : Quai Sédallian, ville de Lyon.....	41
Figure 17 : Service du Pr Sédallian (au centre) à La Croix -Rousse 1944 -1945.....	41
Figure 18 : Annuaire de promotion de l'internat 1937- André Bertoye est au deuxième rang, quatrième en partant de la gauche- Collection du Pr Peyramond. ....	42
Figure 19 : Copie d'écran du site web Pubmed après recherche par mot clé « Bertoye » and « bacteriophage ».....	43
Figure 20: Départ du Pr Bertoye (à droite) en 1983, sont présents sur la photographie le Pr Bertrand (à gauche) et le Pr Peyramond (au centre) - collection du Pr Peyramond.....	45
Figure 21 : Médaille en bronze du Pr Bertoye pour son départ à la retraite en 1983 - Collection du Pr Peyramond. ....	45
Figure 22 : Dr Gilles Leboucher en 2019 devant la salle de préparation stérile de la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue). ....	47
Figure 23 : Pr Frédéric Laurent en 2019 à l'Institut des Agents Infectieux de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue). ....	48
Figure 24 : Pr Tristan Ferry en 2019 dans le bureau médical du service de maladies infectieuses (unité Mallet) de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue). ....	49
Figure 25 : Grille de l'Hôpital de la Croix-Rousse 1900. ....	50
Figure 26 : Hôpital de la Croix-Rousse, carte postale 1920.....	50
Figure 27: Galeries de l'Hôpital de la Croix-Rousse, 1940. ....	51
Figure 28 : Hôpital de la Croix-Rousse, bâtiments d'isolement.....	51
Figure 29 : Chantier de destruction du bâtiment des maladies infectieuses, ou les Pr Sedallian, et Bertoye ont traité des patients avec des bactériophages à la fin des années 1950 - 2006 - collection du Pr Peyramond.....	53
Figure 30 : Hôpital de la Croix-Rousse en 2020, les services de Maladies infectieuses et Tropicales signalés par des étoiles rouges et l'Institut des Agents Infectieux, signalé par une étoile verte.....	54
Figure 31 : Carte de Lyon en 1900, l'étoile noire représente l'Institut Bactériologique de Lyon. ....	55

Figure 32: Institut Bactériologique de Lyon, 1917. ....	56
Figure 33 : Ancienne entrée de l'Institut Pasteur à Lyon.....	56
Figure 34 : Hôpital Saint Joseph. ....	58
Figure 35 : Hôpital Saint Luc. ....	59
Figure 36 : Vue aérienne des deux hôpitaux, 1993. ....	59
Figure 37 : Organigramme de la Phagothérapie à Lyon. ....	60
Figure 38 : Phlegmon anthracoïde du dos, sur la photographie de gauche, lors de son entrée à l'hôpital ; à droite après deux injections de bactério-pyo-phage : régression de la taille et des phénomènes inflammatoires autour de la lésion (Thèse D'Emile Pesce).....	69
Figure 39 : Volumineux anthrax de la région scapulaire avant traitement par bactériophages. Photographie après traitement non disponible car développement manqué du négatif (thèse d'Emile Pesce).....	70
Figure 40 : Carte de la France 1942. ....	80
Figure 41 : Incendie du Dôme de l'Hôtel Dieu en 1943 lors de la libération de la ville de Lyon. ....	80
Figure 42 : Incendie du Dôme de l'Hôtel Dieu, 1943, vue des quais du Rhône.....	81
Figure 43 : Nombre de patients traités par bactériophages fournis par l'Institut Pasteur de Lyon- Figure du Dr De Montclos. ....	88
Figure 44 : Filtre de Chamberland.....	94
Figure 45 : Pétition pour la poursuite de la phagothérapie, rédigé par le Dr Raiga. ....	96
Figure 46 : logo du CRIOAc de Lyon. ....	102
Figure 47 : Logo PHOSA.....	103
Figure 48 : Site internet commercialisant des solutions de bactériophages. ....	104

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	18
<b>1. Principes généraux.....</b>	<b>19</b>
<b>1.1 Définition du bactériophage.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2 Notions sur le bactériophage.....</b>	<b>20</b>
1.2.1 Structure .....	20
1.2.2 Cycle du bactériophage .....	22
<b>1.3 La phagothérapie .....</b>	<b>24</b>
1.3.1 Définition .....	24
1.3.2 Différences entre bactériophages et antibiotiques .....	24
1.3.3 Effets indésirables de la phagothérapie.....	25
1.3.3.1 Immunisation contre les bactériophages .....	25
1.3.3.2 Effets indésirables en lien avec des solutions de bactériophages mal purifiées ....	26
<b>2. Histoire de la phagothérapie .....</b>	<b>26</b>
2.1 La découverte de Félix D'Hérelle.....	26
2.2 L'essor mondial de la phagothérapie .....	29
2.3 Désuétude de la phagothérapie : les années 40.....	30
2.4 La Guerre Froide : poursuite de la thérapie phagique à l'Est .....	33
2.5 Pallier l'antibiorésistance.....	33
<b>3. La phagothérapie à Lyon .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Principaux acteurs et lieux.....</b>	<b>35</b>
3.1.1 Principaux acteurs de la phagothérapie à Lyon.....	35
3.1.2 Principaux lieux de la phagothérapie à Lyon .....	49
3.1.2.1 Hôpital de la Croix-Rousse .....	49
3.1.2.2 Institut bactériologique de Lyon - Institut Pasteur de Lyon .....	54
3.1.2.3 Clinique du Tonkin .....	57
3.1.2.4 Hôpital Saint Luc et Hôpital Saint Joseph.....	57
<b>3.2 Cas cliniques et réflexions soulevées .....</b>	<b>61</b>
3.2.1 Années 1920-1930.....	61
3.2.2 Années 1930-1940.....	62
3.2.2.1 Cas cliniques.....	62
3.2.2.1.1 Publication du Pr Joseph Chalier.....	62
3.2.2.1.2 La thèse d'Emile Pesce.....	63
3.2.2.1.3 La série du Pr Marion, 1936.....	72
3.2.2.1.4 Observation du Dr Clavel et du Professeur Tixier, 1930 .....	73
3.2.2.1.5 Publication des Dr Laroyenne et Jarricot, Lyon Médical en 1931(46). .....	73
3.2.2.1.6 Cas du Dr Tavernier, 1930 Journal chirurgical de Lyon (47).....	74
3.2.2.2 Années 1930-1940 : une thérapeutique efficace et prometteuse .....	74
3.2.2.2.1 La thèse de Pesce .....	74
3.2.2.2.2 Réflexions de Paul Sédallian sur la phagothérapie dans la prise en charge des infections cutanées. ....	76
3.2.2.2.3 Réflexions de MM Clavel et Tixier à propos de la prise en charge des infections de la main. 76	

3.2.2.2.4	<i>Principes et résultats du traitement des furoncles et anthrax par bactériophages, présenté dans Lyon Médical par J Marion, en 1936.</i>	77
<b>3.2.3</b>	<b>Années 1940-1950</b>	<b>78</b>
3.2.3.1	Cas cliniques	78
3.2.3.2	Années 1940-1950 : la traversée du désert	79
<b>3.2.4</b>	<b>Années 1950-1970</b>	<b>82</b>
3.2.4.1	Cas cliniques	82
3.2.4.1.1	<i>Méningite à Escherichia coli multi-résistant, 1957 : service de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse, Pr Bertoye (51)</i>	82
3.2.4.1.2	<i>Série de cas du Pr Bertoye d'infections à Pseudomonas multi-résistants (52)</i>	83
3.2.4.2	Les années 1950-1970 : pallier l'antibiorésistance	85
<b>3.2.5</b>	<b>Années 1970-1990</b>	<b>86</b>
3.2.5.1	L'utilisation des bactériophages à la Clinique du Tonkin – Dr Charles Bernard	86
3.2.5.2	Production des bactériophages à l'Institut Pasteur de Lyon -Dr De Montclos	87
3.2.5.3	Années 1970-1990 : une désuétude contrainte et forcée	89
3.2.5.3.1	<i>L'intervention des Dr Vieu, Guillermet, Nicolle, dans le Bulletin National de l'académie de médecine en 1979 (53)</i>	89
3.2.5.3.2	<i>L'analyse du Dr Bernard</i>	92
3.2.5.3.3	<i>L'avis du Dr De Montclos</i>	93
<b>3.2.6</b>	<b>Années 2010 à nos jours : la résurgence</b>	<b>97</b>
3.2.6.1	Contexte	97
3.2.6.2	Phagoburn	98
3.2.6.3	Cadre réglementaire de l'utilisation des bactériophages en France	101
3.2.6.4	Situation Lyonnaise	102
3.2.6.5	Premier cas traité à Lyon	105
3.2.6.6	Réflexions sur la phagothérapie en 2020, perspectives	107
3.2.6.6.1	<i>La phagothérapie dans les infections ostéoarticulaires</i>	107
3.2.6.6.2	<i>Perspectives de la phagothérapie en France</i>	108
	<b>CONCLUSIONS</b>	<b>110</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>117</b>

# **INTRODUCTION**

Les bactériophages sont des virus qui lysent spécifiquement les bactéries, ils ont été découverts au début du XXème siècle par Félix D'Hérelle. Leur utilisation pour lutter contre les infections bactériennes est appelée phagothérapie et a été initiée en France dans les années 1920. Après des débuts encourageants, la phagothérapie est mise de côté dans le courant des années 1940 au profit de l'antibiothérapie. Pourtant, certains médecins ont poursuivi son emploi dans les situations critiques d'antibiorésistance. En France, la phagothérapie est petit à petit abandonnée pour disparaître dans les années 1990. Confrontés à l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes aux antibiotiques, les médecins européens ont remis au goût du jour cette thérapeutique alternative dans les années 2000, notamment chez les grands brûlés et dans le cadre d'infections ostéo articulaires complexes. Cependant, il persiste actuellement de nombreuses inconnues à propos de la phagothérapie qui reste donc marginale.

A Lyon, de nombreux cas cliniques font état de l'utilisation des bactériophages en thérapeutique humaine et ce, tout au long du vingtième siècle avec une évolution sensible des profils des patients et des indications retenues au fil du temps. Les objectifs de ce travail sont doubles. Dans un premier temps, répertorier les cas cliniques lyonnais de thérapie phagique et les replacer dans leur contexte pour comprendre l'abandon progressif de cette thérapeutique ainsi que climat dans lequel elle a pu réapparaître. Dans un second temps, effectuer une analyse des réflexions des différents auteurs pour puiser dans celles-ci afin de servir nos questionnements actuels sur la phagothérapie.

# **1. Principes généraux**

## **1.1 Définition du bactériophage**

Les bactériophages sont des virus dont la majorité appartient à l'ordre des *Caudovirales*, il en existe différentes familles.

Pour rappel, les virus sont des particules infectieuses d'un ordre de grandeur généralement inférieur à celui des bactéries (de l'ordre du nanomètre), visibles seulement à l'aide de la microscopie électronique, technique développée dans les années 1940. C'est le scientifique Franco-canadien, Félix d'Hérelle, qui utilisera pour la première fois le terme de bactériophages en 1917 (nous y reviendrons par la suite).

En considérant que les phages sont 10 à 100 fois plus nombreux que les bactéries, on estime leur nombre entre  $10^{30}$ - $10^{32}$ (1), constituant la biomasse la plus importante de la Planète.

Ces virus sont présents de manière ubiquitaire dans l'environnement, même au sein des milieux les plus hostiles tels que les déserts ou la neige (2). Ils sont particulièrement présents dans les milieux aqueux ; dans les eaux douces ou salées et même les égouts. Ils sont également présents au sein du revêtement cutanéomuqueux et du tube digestif des animaux et des êtres humains. Les bactériophages sont impliqués dans l'équilibre environnemental bactérien tant au niveau de l'individu que de l'écosystème dans son ensemble (3), ainsi ils pourraient faire partie des facteurs régulant les épidémies bactériennes.

Les bactériophages sont des prédateurs naturels des bactéries dans lesquelles ils pénètrent pour se multiplier (4). Ainsi, ils peuvent être responsables de modifications génétiques bactériennes par transfert de mutations ou de la destruction de certaines d'entre elles. On comprend mieux son rôle dans la régulation des populations bactériennes de l'environnement. Les phages sont des virus spécifiques des bactéries, ils ne peuvent pas infecter les cellules eucaryotes, comme les cellules humaines, animales ou végétales.

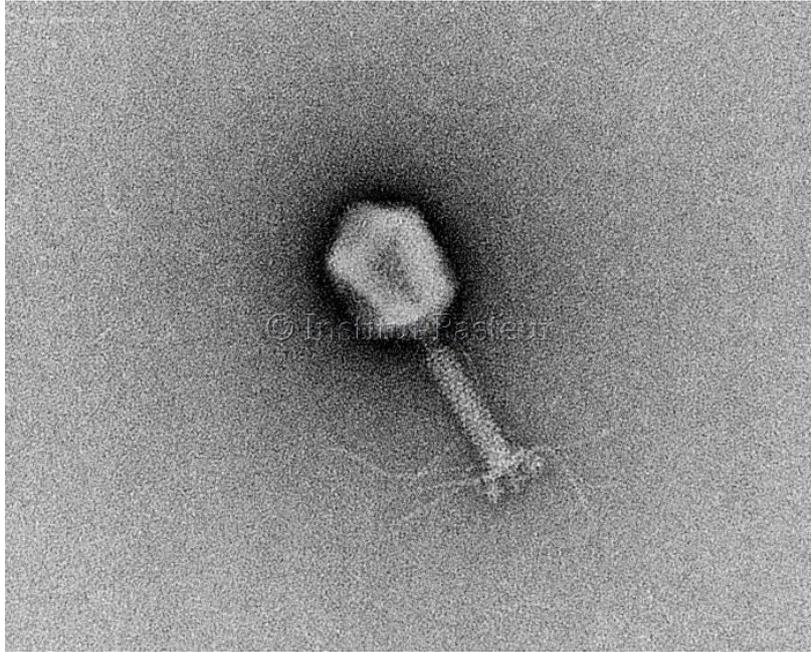


Figure 1 : Bactériophage T4, en microscopie électronique (Institut Pasteur)

## 1.2 Notions sur le bactériophage

### 1.2.1 Structure

Les phages sont des virus de l'ordre des *Caudovirales* (pour 95% d'entre eux), ils sont répartis en différentes familles en fonction de la nature de leur matériel génétique et de leur morphologie. Malgré la grande diversité des bactériophages, tous ont une structure commune comprenant :

- Une tête, composée des éléments suivants
  - Une capside
  - Du matériel génétique (ADN ou ARN, simple ou double brin selon les bactériophages)
- Une queue, composée des éléments suivants
  - Un tube central creux
  - Une gaine contractile entourant le tube
  - Un système d'arrimage à la bactérie hôte

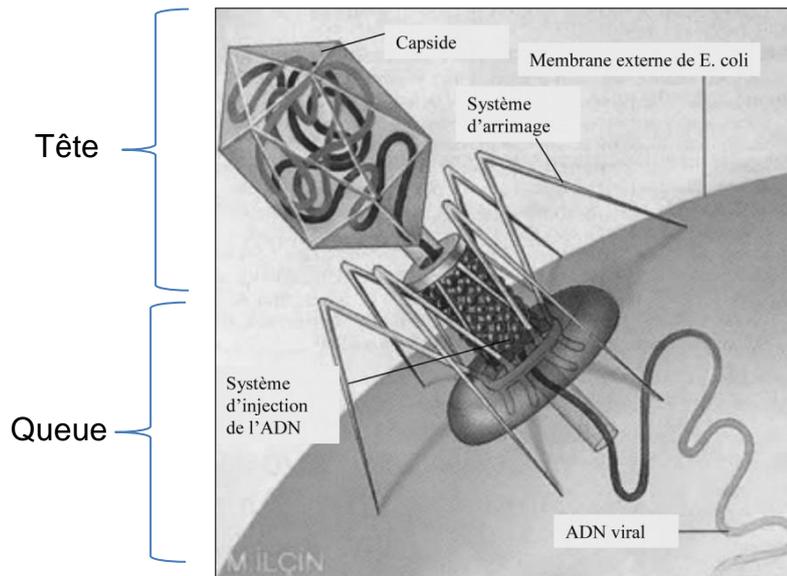


Figure 2 : Bactériophage T4 de E.Coli (4)

Les principaux bactériophages employés dans la phagothérapie sont des bactériophages lytiques appartenant aux familles des *Myoviridae*, des *Podoviridae* et des *Siphoviridae* (5).

La figure ci-dessous illustre la grande variété des bactériophages.

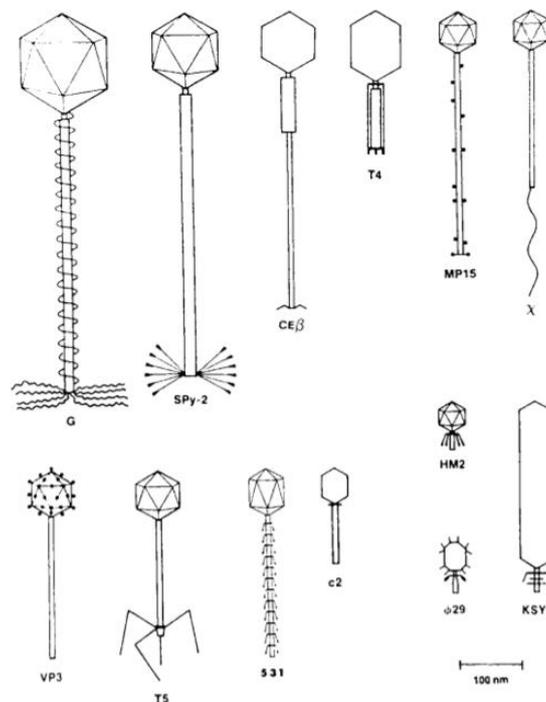


Figure 3 : Différents types de bactériophages de l'ordre des Caudovirales (6)

### 1.2.2 Cycle du bactériophage

On distingue deux types de bactériophages en fonction de leur cycle : les bactériophages lytiques et les bactériophages tempérés. Les premiers sont responsables de la destruction de la bactérie qu'ils infectent et les seconds s'intègrent dans la bactérie pour rester quiescents. Il est important de souligner que seuls les phages dits « lytiques » ou « virulents » sont employés lors de la phagothérapie.

Les phages lytiques reconnaissent la bactérie dont ils sont spécifiques, se fixent à sa surface à l'aide de récepteurs. Les virus perforent ensuite la paroi bactérienne à l'aide d'enzymes ; puis, ils injectent leur matériel génétique provenant de leur capsid, transitant par leur queue, dans le cytoplasme de la bactérie cible. Le matériel génétique des phages fragmente celui de la cellule hôte et détourne la machinerie cellulaire afin de synthétiser les différents composants du virus. Ceux-ci sont ensuite assemblés pour former de nouvelles particules virales. La bactérie est détruite par d'autres enzymes virales et libère ainsi tous les virions (50 à 100 par bactérie lysée) dans son environnement. Le cycle peut ensuite recommencer, il peut être exponentiel et auto-entretenu (5).

Les phages tempérés ont un cycle différent : leur matériel génétique, au lieu de détourner la machinerie cellulaire reste dormant et persiste dans la bactérie hôte. Les acides nucléiques viraux peuvent s'intégrer dans le chromosome bactérien ou rester dans le cytoplasme de celle-ci sous forme d'épisome. On les nomme les prophages. Les acides nucléiques des bactériophages tempérés persistent dans la cellule et sont reproduites chez les bactéries filles à chaque division cellulaire. Ces bactériophages peuvent être à l'origine de modifications génétiques chez l'hôte car la capsid des bactériophages peut « transporter » des gènes bactériens d'une cellule à l'autre : quand un bactériophage tempéré se sépare du matériel génétique bactérien, certains acides nucléiques provenant du chromosome de l'hôte peuvent se détacher avec lui et être libérés dans sa capsid. Ainsi, lorsque ce bactériophage infecte une nouvelle bactérie et s'intègre dans son chromosome, il peut être à l'origine de transfert de matériel génétique bactérien. Dans certains cas, cet échange de matériel peut être responsable d'un transfert de gènes de résistances aux antibiotiques ou de gènes de virulence. Les phages tempérés peuvent évoluer vers un cycle lytique lors du « réveil

des prophages » sous certaines conditions environnementales par exemple (UV, rayons X, substances chimiques, stress). Les bactéries qui les contiennent sont alors lysées selon le mécanisme décrit ci-dessus. On comprend facilement que les bactériophages tempérés ne doivent pas être utilisés dans la phagothérapie car ils ne permettent pas de lyse bactérienne et risquent de procurer des facteurs de résistance ou de virulence aux bactéries infectées. Cette notion a été introduite dès les premières utilisations des bactériophages, comme en témoigne cette citation de Félix D'Hérelle : « je ne saurais trop insister qu'il est absolument indispensable que le bactériophage employé soit au maximum de virulence pour la bactérie sur laquelle on veut agir ; [...] Utiliser, tant du point de vue prophylactique que thérapeutique, des bactériophages de virulence moyenne et même simplement forte, c'est décider d'avance que l'on veut courir à l'échec »(7).

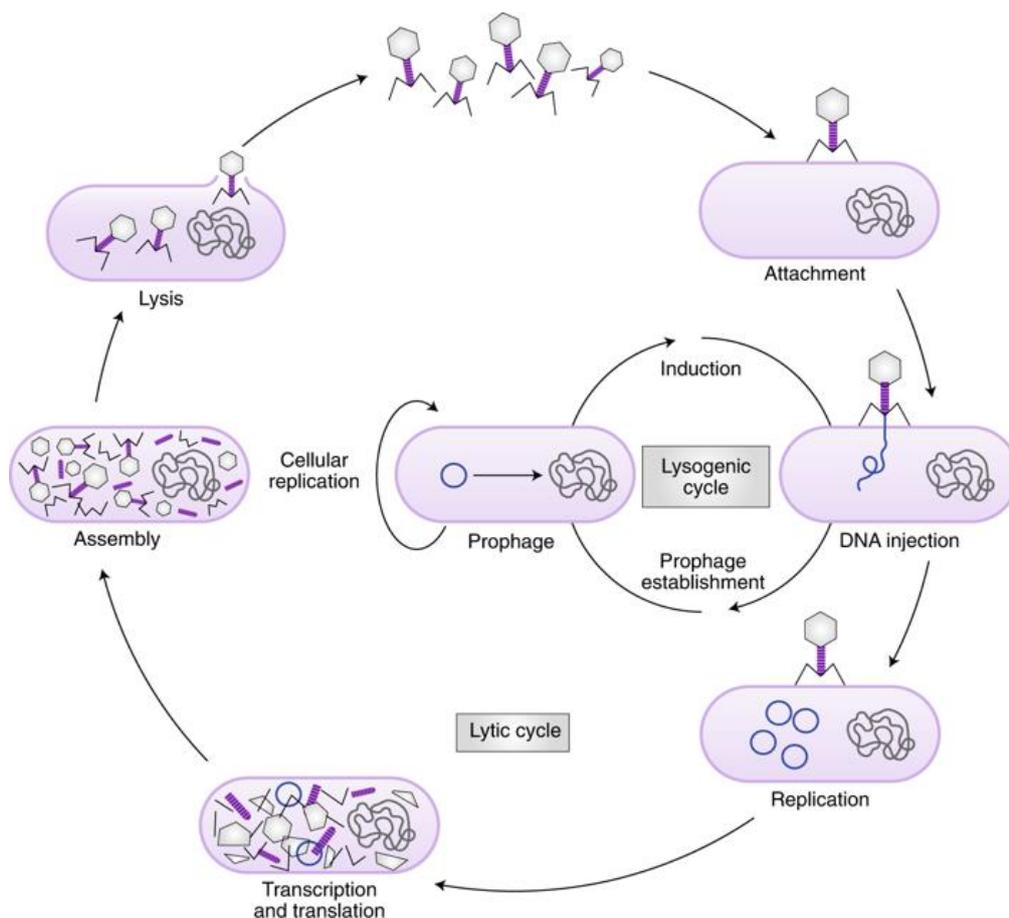


Figure 4 : Cycles phagiques (8)

Cette dynamique cyclique nous permet de comprendre les exigences de production des bactériophages. En tant que parasites obligatoires des bactéries, leur élaboration dépend de l'entretien de cultures bactériennes. Ainsi, les cultures d'entretien des bactériophages nécessitent un repiquage hebdomadaire des bactéries, mobilisant du personnel dédié et formé à cette tâche ainsi que des espaces spécifiques dans des laboratoires de microbiologie. De même, les collections de bactériophages nécessitent d'être entretenues tous les ans.

## **1.3 La phagothérapie**

### **1.3.1 Définition**

La phagothérapie est l'emploi de bactériophages lytiques, spécifiques de certaines bactéries d'intérêt pour traiter des infections bactériennes. Elle fut découverte par Félix d'Hérelle et appliquée pour la première fois à l'Hôpital Necker, en 1919.

### **1.3.2 Différences entre bactériophages et antibiotiques**

Comme nous allons le voir par la suite, les antibiotiques et les bactériophages ont longtemps été considérés comme des opposés. Le tableau ci-dessous permet d'illustrer les principales différences entre bactériophages et antibiotiques.

Tableau 1 : Comparaison antibiotiques et bactériophages

<b>Antibiotiques</b>	<b>Bactériophages</b>
Non vivant	Apparenté au vivant
Synthétique	Naturel
Production industrielle standardisable	Production plus artisanale, difficilement standardisable
Stockage facile	Nécessité de l'entretien des cultures
Coût de production peu élevé	Coût de production élevé
Plus ou moins spécifique en fonction du spectre	Très spécifique d'une bactérie
Traitement standardisable	Traitement personnalisé de l'individu et de ses bactéries
Facilité de la réalisation d'essais thérapeutiques	Difficulté de réalisation des essais thérapeutiques
Pharmacocinétique et pharmacodynamie connues	Pharmacocinétique et pharmacodynamie encore mal connues
Dégradation par l'organisme, concentration décroissante dans le temps	Multiplication dans l'organisme, concentration exponentielle au sein du site infecté
Favorise l'antibiorésistance	Ne favorise pas l'antibiorésistance

### **1.3.3 Effets indésirables de la phagothérapie**

#### **1.3.3.1 Immunisation contre les bactériophages**

L'administration de solutions de bactériophages peut être à l'origine de la production d'anticorps ciblés contre les phages et ce, d'autant plus que les administrations sont répétées dans le temps. L'immunité contre certains bactériophages peut être présente de manière innée ou se développer en fonction de

l'exposition aux virus. Une étude polonaise sur l'immunité anti bactériophages ciblant le staphylocoque doré a mis en évidence que l'apparition des anticorps anti bactériophages dépendait de la quantité de virus administrée, de la durée du traitement ainsi que de la voie d'administration (9, 10).

Le risque d'une telle immunisation est avant tout celui d'une efficacité moindre des phages chez des patients ayant déjà été exposés.

### **1.3.3.2 Effets indésirables en lien avec des solutions de bactériophages mal purifiées**

Le deuxième type d'effets indésirables qu'il faut souligner est directement lié à la technique de production des bactériophages ; il s'agit des effets secondaires en lien avec l'administration de solutions de phages non ou mal purifiées. En effet, les bactériophages sont obtenus à partir de cultures bactériennes, ainsi les solutions contiennent une grande quantité de bactéries mais aussi d'endotoxines bactériennes, pyrogènes. Lorsqu'un patient reçoit ces solutions, le risque est celui de l'apparition d'une fièvre élevée et d'un choc pyrogène (9). Différentes techniques de purification ont été développées au cours du temps pour éviter ces réactions.

## **2. Histoire de la phagothérapie**

### **2.1 La découverte de Félix D'Hérelle**

Nous devons la découverte des bactériophages et de la phagothérapie à un scientifique Franco-Canadien, Félix D'Hérelle. Avant de développer les aspects de la phagothérapie ; voici quelques éléments biographiques concernant Félix D'Hérelle.

Félix D'Hérelle 1873-1949 : (5,11)

Félix d'Hérelle est franco-canadien et naît à Paris en 1873. Personnage éclectique, il ne termine pas ses études et s'engage dans l'armée française qu'il déserte après un an. Il prend ensuite la fuite pour le Canada (Québec) et change d'identité. Là-bas, il entreprend des activités diverses allant de l'orpaillage à la distillation de whisky en passant par la construction d'une chocolaterie avec son frère ; laquelle fait faillite en 1901. Il débute ensuite une carrière scientifique en Amérique du Sud, il se qualifie d'autodidacte et devient bactériologiste au Guatemala. Félix D'Hérelle travaille ensuite pour le gouvernement mexicain comme bactériologiste, et isole l'agent de l'entérite des sauterelles. C'est cette découverte qui lui permet, en 1911 de rejoindre l'Institut Pasteur pour le compte duquel il effectue des missions à travers le monde. En 1917 il publie ses premiers travaux en lien avec la découverte des bactériophages, travaux qu'il poursuivra toute sa vie. Grand voyageur, il travaille successivement comme Conservateur de l'Institut de Médecine Tropicale de Leiden en Hollande, puis comme chef du département de bactériologie au Conseil Sanitaire et Quarantenaire en Egypte. Dans les années 30, il tient une chaire de bactériologie à l'Université de Yale. Il est ensuite impliqué, à la demande des soviétiques, dans l'implantation de la phagothérapie en URSS et notamment à Kiev, Kharkov, Tiflis. En 1936, il crée à Paris le Laboratoire de production de bactériophages pour traitement thérapeutique. Il meurt à Paris en 1949.



*Figure 5 : Portrait de Félix D'Hérelle.*

La date exacte de la découverte des bactériophages reste à ce jour un sujet controversé. Plusieurs observations historiques de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle décrivent des phénomènes que nous pouvons, avec le recul, attribuer aux virus bactériophages. La première description historique de ce phénomène est rapportée en 1896, par le Dr Hankin, un biologiste anglais, à propos des eaux du Gange et de la Jumna dans les annales de L'Institut Pasteur (5,12). Il décrit un phénomène selon lequel les eaux du Gange et de la Jumna semblent avoir une « action antiseptique » sur les bactéries et plus particulièrement sur le vibron cholérique. Il rapporte que l'analyse microscopique des eaux de ces deux cours d'eau, que l'on pourrait penser extrêmement souillées (nombreuses activités humaines au contact de ces deux fleuves, rituels funéraires fluviaux, contact avec de grands troupeaux de bétail) retrouve une concentration bactérienne bien inférieure à celle que l'on voit dans les fleuves européens de la même turbidité. Hankin réalise des expériences en ajoutant l'eau de ces fleuves à des cultures de *Vibrio cholerae*. L'activité antibactérienne de la solution persiste même lorsque l'eau est filtrée sur une bougie de Chamberland (qui retient les bactéries mais est perméable aux virus et aux toxines) mais disparaît une fois l'eau chauffée. Ainsi il décrit pour la première fois une « substance » labile à la chaleur, capable de passer à travers des filtres très fins et possédant la propriété de détruire les bactéries. Il conclut donc que l'eau de ces fleuves ne peut être incriminée dans la dissémination des épidémies de choléra.

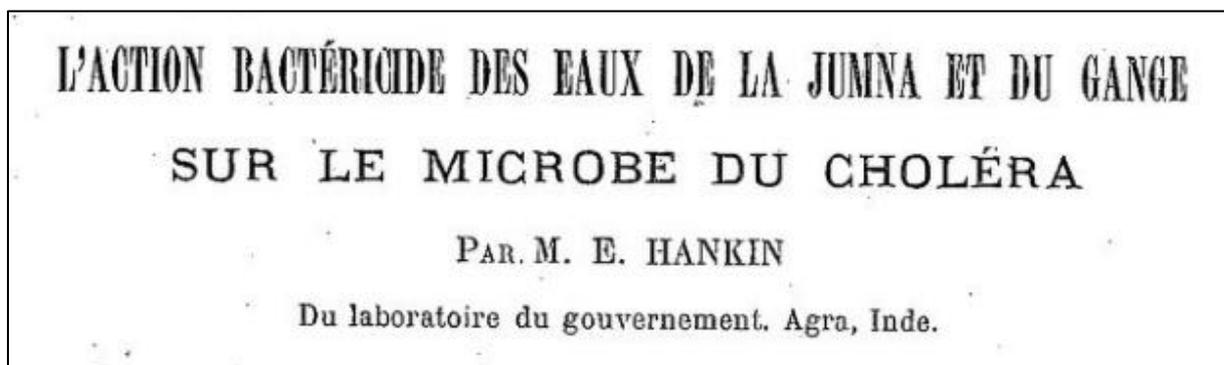


Figure 6 : Publication du Dr Hankin à propos des propriétés des eaux du Gange et de la Jumna.

D'autres scientifiques vont mettre en évidence des phénomènes similaires dont le Russe Gamaleya et l'Allemand Gildemeister dans les années suivant cette première description (13) mais aucun d'entre eux n'approfondit l'étude ce phénomène.

Quelques années plus tard, en 1915, un scientifique anglais, Frederick Twort, publie dans le Lancet ses observations sur un phénomène de lyse bactérienne qu'il attribue à un ferment produit par un virus en lui donnant le nom de « diastase »(5) (14).

En France, en 1917, Félix D'Hérelle décrit pour la première fois lors d'une séance à l'Académie des Sciences (15) un « microbe invisible » qui lyserait les bacilles dysentériques chez les patients guéris de la shigellose.

En résumé, chez certains convalescents de dysenterie, j'ai constaté que la disparition du bacille dysentérique coïncidait avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille pathogène. Ce microbe, véritable microbe d'immunité, est un bactériophage obligatoire; son parasitisme est strictement spécifique, mais s'il est limité

*Figure 7 : Description des bactériophages par F D'Hérelle en 1917 à l'Académie des Sciences.*

## **2.2 L'essor mondial de la phagothérapie**

C'est en 1919 que D'Hérelle met en application pour la première fois la phagothérapie à partir de solutions dans lesquelles il isole des bactériophages actifs contre la shigelle. Il propose ce traitement pour les jeunes patients souffrant de dysenterie de l'Hôpital Necker à Paris. Pour prouver l'innocuité de la solution que D'Hérelle veut administrer aux jeunes patients, il aurait bu de celle-ci et aurait fait boire celle-ci aux internes du service de pédiatrie (16).

Dès le début des années 1920, les travaux de D'Hérelle connaissent une diffusion mondiale, notamment par le biais d'un microbiologiste belge, André Gratia (17). De nombreux essais thérapeutiques in vivo sur la phagothérapie débutent alors dans le Monde entier. On en recense en France, en Belgique, en Italie (18), en Angleterre (19), en Allemagne (20) mais aussi en dehors de l'Europe avec des tentatives aux Etats Unis, au Brésil. Les indications de choix pour la phagothérapie sont alors les infections

cutanées (comme nous le détaillerons largement dans la suite de cette thèse), les infections digestives dont la fièvre typhoïde et les infections urinaires.

En 1921, Félix D'Hérelle part en Géorgie avec l'un de ses élèves, Guiorgi Eliava et y fonde l'Institut éponyme. Depuis, cet Institut n'a cessé de proposer la thérapie phagique.

Peu à peu, la phagothérapie connaît un essor mondial, en témoignent les nombreuses références à cette thérapeutique dans le livre que Félix d'Hérelle publie en 1926. Il s'agit alors du premier traitement efficace contre des infections bactériennes potentiellement létales.

Dans les années 1930, les firmes pharmaceutiques (dont les Laboratoires Robert et Carrière en France) débutent une production, de qualité très variable, de bactériophages.

## **2.3 Désuétude de la phagothérapie : les années 40**

Deux éléments majeurs de portée mondiale contribuent à expliquer l'abandon progressif de la thérapie phagique : la seconde guerre mondiale et le développement de l'antibiothérapie (21).

L'Histoire des antibiotiques démarre par la découverte des effets antibactériens du *Penicillium* par Ernest Duchesne, médecin des Armées Française, sujet sur lequel il publie une Thèse en 1897 (22).

En 1928, Alexander Fleming découvre par hasard que *Penicillium* est une substance produite par des champignons microscopiques et que son action empêche la croissance des bactéries sur les boîtes de Pétri (23,24).

En 1940, la pénicilline fait preuve de son efficacité contre les infections et le premier patient est traité avec succès en 1941, une première publication en 1942 fait état de son efficacité chez un nourrisson atteint de pyélonéphrite (25). Les laboratoires tentent de développer la production de la pénicilline à large échelle avec de grandes difficultés : les cultures initiales de *Penicillium* ne pouvant se réaliser uniquement dans

des récipients très plats et donc de faible contenance, dans des endroits très aérés. Un Américain, Moyer, trouve un moyen de cultiver les champignons dans des cuves profondes mais malheureusement, aucune des souches de *Penicillium* découverte à l'époque ne peut se multiplier de manière suffisante pour fournir assez d'antibiotiques pour plusieurs patients.

En décembre 1941, la bataille de Pearl Harbor fait des dizaines des milliers de blessés et d'infectés chez les soldats américains. Devant l'expansion japonaise il apparaît indispensable aux Etats-Unis de développer ces cultures de *Penicillium* de manière industrielle pour pouvoir fournir à ses troupes des traitements efficaces sur les infections et soigner ses soldats. Dans l'optique de développer l'antibiothérapie à large échelle, les américains font venir des quatre coins de la planète des échantillons de sols pour découvrir des *Penicillium* dont la multiplication serait suffisante pour produire assez de pénicilline. C'est finalement en 1943 qu'une telle souche est découverte (26). Les premiers antibiotiques commencent à être produits de manière industrielle aux Etats-Unis (laboratoire Lilly) (27) puis en France dès 1944, la pénicilline est alors qualifiée de « miracle drug ».

Thanks to **PENICILLIN**  
... He Will Come Home!

**FROM ORDINARY MOLD—**  
*the Greatest Healing Agent of this War!*

On the green, green-and-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Because research on molds was already a part of Schenley's emergency, Schenley Laboratories were well able to meet the

When the thunderous battles of this war have subsided to pages of silent print in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development — not of some vicious secret weapon that *destroys* — but of a weapon that *saves* lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially-devised methods of mass-production, in use by Schenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, it is available in ever-increasing quantity, at progressively lower cost.

Listen to "THE DOCTOR FIGHTS" starring RAYMOND MASSEY, Tuesday evenings, C. E. S. five year paper for time and station.

**SCHENLEY LABORATORIES, INC.**

Figure 8 : Affiche publicitaire américaine pour la promotion de la pénicilline.

Parallèlement, les découvertes sur les antibiotiques se multiplient partout dans le monde avec la découverte de l'activité antibactérienne des sulfamides par Jacques Trefouel et Constantin Levaditi en 1935, la découverte de la thyrotrycine par René Dubos (1901-1982) et Rollin Hotchkiss en 1939 à New-York. Bien d'autres suivront avec notamment les découvertes de la streptomycine en 1946, le chloramphénicol en 1947, l'isoniazide en 1951, les quinolones dans les années 60 ainsi que d'autres bêta-lactamines.

La production de ces molécules est alors bien plus aisée que celle des bactériophages pour de nombreuses raisons : il s'agit de molécules faciles à produire en de grandes quantités, stables et beaucoup moins soumises à leur environnement que les phages. La production est moins coûteuse et nécessite moins d'infrastructures que celle des phages.

A ces deux événements historiques vient s'ajouter le scepticisme de la communauté scientifique internationale, clairement exprimée dans deux articles du JAMA de 1934 et 1941(28,29). Ces articles décrivent la nature supposée des bactériophages et leur mode d'action éventuel, mettant en évidence de nombreuses failles aux yeux des auteurs et la grande incertitude en lien avec leur utilisation en thérapeutique. Ils soulignent entre autres le fait que l'action des bactériophages - dont ils doutent très fortement - est limitée par un grand nombre de facteurs (

la dilution, la destruction par le pH, l'émergence d'une immunité anti-bactériophages) et non maîtrisée. Les auteurs ajoutent même que la thérapie phagique pourrait s'avérer dangereuse en favorisant l'émergence de facteurs de virulence bactérienne. Ainsi, on peut supposer que ces deux publications, parues dans une revue de grande envergure ont également freiné la poursuite de la piste de la phagothérapie.

Cette période de l'Histoire marque l'âge d'or de l'antibiothérapie avec la mise au point de plusieurs dizaines de molécules en quelques décennies et un investissement financier très important de la part des firmes pharmaceutiques. Les antibiotiques

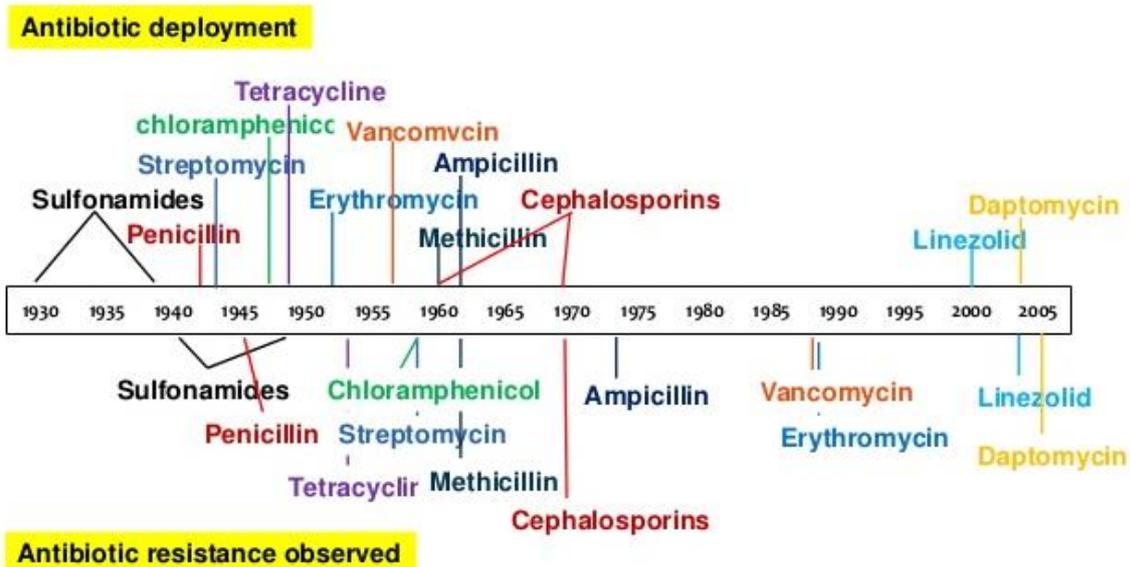
apparaissent comme la clef de tous les problèmes liés aux maladies infectieuses, si bien que les politiques de santé publique mondiales considèrent alors que ces problématiques ne doivent plus être une source d'inquiétude. En témoigne la célèbre déclaration de William H. Stewart, Surgeon General (équivalent américain du Ministre de la Santé) dans les années 1970 : « le moment est venu de fermer le livre des maladies infectieuses et de déclarer gagnée la guerre contre les pestilences ».

## **2.4 La Guerre Froide : poursuite de la thérapie phagique à l'Est**

La Guerre Froide (1947-1991) est à l'origine de la survie de la phagothérapie au sein du bloc soviétique. Durant cette période, les échanges scientifiques sont très limités entre les deux puissances. Ainsi, les progrès médicaux au sein des blocs Est et Ouest ne sont pas partagés. Les avancées soviétiques sur la phagothérapie ne sont pas exportées au-delà des frontières, les scientifiques soviétiques n'ayant pas la possibilité de partager leurs connaissances ni leurs publications avec les Européens ou les Américains. D'ailleurs, la majorité des publications sur les phages pour cette période ne sont disponibles qu'en russe.

## **2.5 Pallier l'antibiorésistance**

La fin de la Guerre Froide, avec le partage des connaissances des anciennes républiques de l'Union Soviétique va permettre la diffusion des acquis dans le domaine de la phagothérapie. Une alternative aux antibiotiques devient nécessaire car en miroir du développement de l'antibiothérapie, l'antibiorésistance émerge : à chaque nouvelle molécule inventée apparaît une résistance. Cette cinétique de l'antibiorésistance est illustrée par la frise chronologique sur la page suivante.



*Nature Chemical Biology 3, 541 - 548 (2007)*

Figure 9 : Cinétique de l'apparition de la résistance aux antibiotiques.

En France, l'utilisation des phages après les années 60 reste très marginale. Initialement référencés dans le Vidal® (sous forme de 5 spécialités proposées par les laboratoires Robert et Carrière), ils en disparaissent à la fin des années 1970. Cependant, certains scientifiques, ayant eu vent de l'utilisation de ces virus en Europe de l'Est, et notamment à L'Institut Eliava, se procurent des bactériophages et proposent leur utilisation chez des patients en impasse thérapeutique, le plus souvent dans le cadre d'infections ostéoarticulaires (30). Certains patients vont même jusqu'à se rendre en Géorgie pour recevoir des bactériophages. Dans les années 70-80 le cadre réglementaire autour des bactériophages devient flou. Il est alors difficile de les utiliser de manière légale et ce d'autant plus qu'ils ne sont plus référencés dans le Vidal®. C'est pourquoi, cette période marque en France l'absence de publication en lien avec les bactériophages même si l'on sait, par certains témoignages, qu'ils ont pourtant été utilisés.

Devant des germes de plus en plus résistants et pour lesquels les traitements antibiotiques sont devenus inefficaces, certains médecins se posent la question d'une

phagothérapie, alternative aux thérapies classiques, prises en défaut. C'est dans ce contexte que dans les années 2010, un essai d'envergure mondiale, Phagoburn, redonne un souffle à la phagothérapie.

### **3. La phagothérapie à Lyon**

#### **3.1 Principaux acteurs et lieux**

##### **3.1.1 Principaux acteurs de la phagothérapie à Lyon**

Nous reprenons ici les biographies des principaux acteurs de la phagothérapie en France et plus précisément à Lyon. Nous avons déjà vu plus haut une courte biographie de Félix d'Hérelle, bien qu'il ne soit pas spécifiquement impliqué dans la phagothérapie à Lyon. De même, ci-après, quelques lignes sur son successeur, le Dr Raiga-Clémenceau.

Nous tenons à préciser qu'il a été difficile de collecter des biographies pour l'intégralité des médecins dont nous avons étudié les travaux.

Pr Joseph Chalier (1884-1942) (31) : Professeur de maladies infectieuses à Lyon, il donna son nom à une unité de l'actuel service des maladies infectieuses.

Il fut un des premiers Lyonnais à décrire la phagothérapie dans un de ses ouvrages sur la prise en charge des maladies infectieuses.

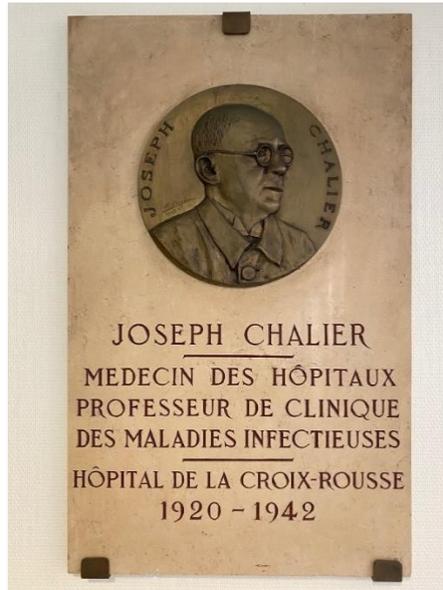


Figure 10 : Médaille du Pr Chaliar, dans le service de MIT actuel- photo : Tristan Ferry.

Dr André Raiga-Clémenceau (1893-1979) (32) : petit-neveu de Georges Clémenceau, il fut le successeur de Félix D'Hérelle dans la phagothérapie. Chirurgien parisien, il publia de nombreux travaux sur la phagothérapie et les différents usages possibles de celle-ci. En 1976, celui-ci se retire de la médecine et désigne comme successeur un médecin montpelliérain, le Dr Paul-Hervé Riche.



Figure 11 : Mariage du Dr Raiga-Clémenceau.

DOCTEUR A. RAIGA-CLEMENCEAU

ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HÔPITAUX  
EX-CHEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE  
À LA FACULTÉ

SECRETAIRES GÉNÉRAL  
DE LA  
SOCIÉTÉ DES AMIS DE FÉLIX D'HÉRELLE  
ET  
RÉDACTEUR EN CHEF  
DE SON ORGANE OFFICIEL :  
NOUVELLES ARCHIVES HOSPITALIÈRES

11, RUE BOISSIÈRE  
PARIS XVI<sup>e</sup>  
TÉL. : 553 (KLÉBER) 37-59

Paris, le 8 Mai 1976.

Contraint, du fait de mon âge et de ma santé, de cesser mon activité, mais soucieux d'assurer à mes malades le secours qu'ils viennent spécialement chercher en s'adressant à moi, j'invite ma fidèle clientèle à reporter la confiance dont elle m'honore sur le

Docteur Paul-Hervé RICHE  
Ex-Stagiaire Interne des Hôpitaux de Montpellier

que j'ai choisi comme successeur et qui est seul habilité à se présenter comme mon élève.

A partir du 1er Octobre 1976, le Dr Paul-Hervé RICHE donnera ses soins relevant de ma méthode de Phagothérapie, ainsi que ceux appartenant à la Médecine Générale

(Sur rendez-vous) 11, Rue Boissière (Tél. 553-37-59)

en utilisant ma propre installation professionnelle, ce qui lui permettra de pouvoir faire appel à mes conseils dans ma spécialité toutes les fois qu'il le jugera nécessaire.

En accord avec moi, il est résolu à appliquer la tarification qui a été établie par la Convention de la Sécurité Sociale et qui comporte pour les malades un remboursement à 70% de tous les frais médicaux.

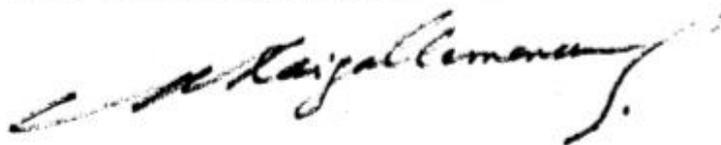


Figure 12 : Lettre de succession du Dr Raiga-Clémenceau en faveur du Dr Riche.

Laboratoires Robert & Carrière : (33) fondés en 1921, les laboratoires Robert & Carrière furent des producteurs et des fournisseurs de bactériophages, notamment pour les patients traités à Lyon dans les années 1930, comme le souligne Emile Pesce dans son travail de thèse. Ce laboratoire commercialise plusieurs solutions de bactériophages avec des usages prédéfinis jusque dans les années 1970 (cf figures 13 et 14). Ils fusionnent en 1970 avec quatre autres laboratoires pour donner Synthélabo (34). En 1999, Synthélabo est racheté par les laboratoires Sanofi.

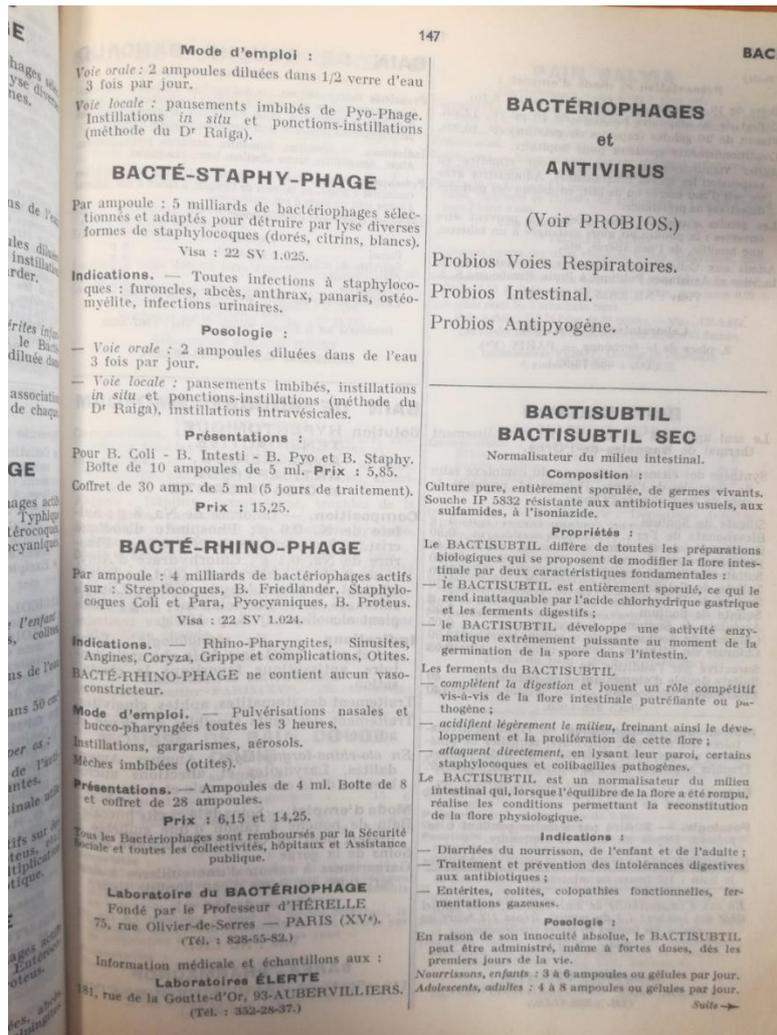


Figure 13 : Vidal® 1970, bactériophages du laboratoire Robert & Carrière.

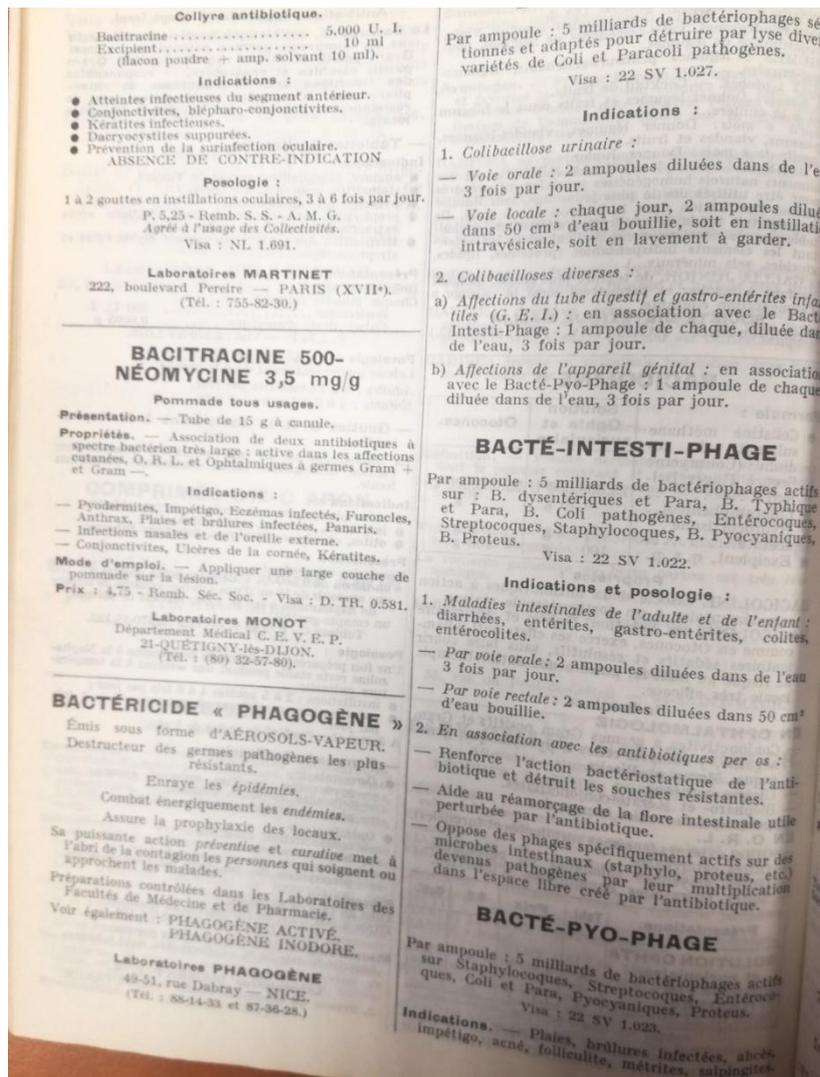


Figure 14 : Vidal® 1970, bactériophages du laboratoire Robert & Carrière 2.

Dr Emile Pesce : Médecin lyonnais, auteur d'une thèse sur les bactériophages en 1931 avec un recueil minutieux des cas traités notamment à Lyon. Il travailla en collaboration avec le Dr Creyssel, le Pr Bérard et le Dr Marion.

Pr Jean Creyssel (1898-1977) (35): Chirurgien lyonnais, Professeur de chirurgie orthopédique et de traumatologie a notamment été chef de service au centre des brûlés en 1957.

Pr Paul Hauduroy (1897-1967) (36) : Professeur de bactériologie en Suisse et en France, a publié plus de 300 travaux portant majoritairement sur le phagothérapie.

Pr Paul Sédallian (ou Sédailan) (37) (1894-1960) : Médecin en clinique des maladies infectieuses à l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, Professeur de bactériologie et agrégé d'hygiène. Son œuvre médicale est riche avec notamment des travaux sur la classification des streptocoques, la prise en charge de la poliomyélite - faisant de l'hôpital de la Croix-Rousse un centre de référence international dans la prise en charge de cette pathologie - et la mise en place de l'antibiothérapie et son développement. Il développe le premier service de réanimation pulmonaire de France. Il succède à Jules Courmont à la tête de l'Institut de Bactériologie de Lyon, qui devint par la suite l'Institut Pasteur de Lyon.



*Figure 15 : Portrait du Pr Sédallian.*



Figure 16 : Quai Sédailan, ville de Lyon.



Figure 17 : Service du Pr Sédailan (au centre) à La Croix -Rousse 1944 -1945.

Pr André Bertoye (1915-2004) : Nous avons pu avoir un entretien avec le Pr Dominique Peyramond, Professeur de maladies infectieuses qui fut chef de ce service à l'hôpital de la Croix-Rousse, et en synthèse des éléments disponibles, nous avons pu reconstituer la chronologie suivante :

Le Pr Bertoye est né le 15 juillet 1915 dans le Var, à Solliès-Pont. Son père Paul était pédiatre. Il réalise son internat à Lyon à partir de 1937, avec des stages en bactériologie et en pédiatrie.



*Figure 18 : Annuaire de promotion de l'internat 1937- André Bertoye est au deuxième rang, quatrième en partant de la gauche- Collection du Pr Peyramond.*



Figure 19 : Copie d'écran du site web PubMed après recherche par mot clé « Bertoye » and « bacteriophage ».

Pédiatre de formation, il n'est pas nommé comme successeur au Pr Sédallian en 1960. Il est transitoirement « écarté » du domaine des maladies infectieuses en étant nommé à l'hôpital Debrousse comme pédiatre dans une unité de pédiatrie générale à orientation endocrinologique de 1960 à 1964. Puis, la Chaire de maladies infectieuses se libère.

Une chaire universitaire est à l'époque un poste permanent d'enseignement et de recherche universitaire attribué à un enseignant, qui obtient alors le titre de Professeur. L'attribution d'une chaire a pour but de promouvoir une discipline, et lui confère ainsi qu'à son titulaire une importante reconnaissance universitaire. Outil de production et de transmission du savoir, une chaire est aussi le moyen de favoriser le lien entre enseignement, recherche et application, ce qui facilite son financement par des entreprises ou des mécènes.

Le Pr Bertoye prend donc la place du Pr Jeune à la tête du service de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse, dont l'orientation est différente de celle que nous connaissons actuellement (cf. paragraphe ci-après sur l'Hôpital de la Croix-Rousse). Il exercera dans le service de maladies infectieuses de 1964 à 1983, date de son départ à la retraite. Le Pr Bertoye est un homme aux multiples facettes qui exerce dans différents domaines, ainsi il est à la fois chef de service des Maladies Infectieuses mais également du Centre des Insuffisants Respiratoires (CIR) fondé à l'hôpital de la Croix-Rousse à l'occasion de l'épidémie européenne de poliomyélite en 1959. Avant cette épidémie qui durera plusieurs années, le Pr Bertoye participe également au développement de la phagothérapie à Lyon avec plusieurs patients traités dans les années 1950 en partenariat avec l'Institut Pasteur, structure avec laquelle les infectiologues de la Croix-Rousse avaient de très forts liens. Il est également Doyen de la faculté de médecine de Lyon Nord dès sa création en 1970, Directeur de l'école de Génie Biologique et Médical tout en restant Directeur de L'Institut Pasteur de Lyon. Il participe à de nombreuses innovations dans le domaine médical avec le développement de la réanimation, alors intimement liée aux services de maladies infectieuses, le développement du génie biomédical et la création de respirateurs, et la mise en place d'appartements thérapeutiques pour les patients ventilés dans les suites de la poliomyélite.

Nous avons pu recueillir les propos du Pr Lucht, chef de service des Maladies Infectieuses à Saint Etienne, qui a connu le Pr Bertoye au cours de son internat à Lyon, lorsque celui-ci était chef de service du CIR, des Maladies Infectieuses et de l'Institut Pasteur. C'était en 1980, le Pr André Bertoye terminait alors sa carrière au sein des Hospices Civils de Lyon. Le Pr Lucht relate être allé voir le Pr Bertoye pour lui faire part de son projet de devenir infectiologue, il lui aurait alors répondu « l'avenir des maladies infectieuses ce sont les immunodéprimés et les infections nosocomiales », propos que le Pr Lucht qualifie volontiers de « visionnaires » avant l'épidémie du VIH dans les années 1980 et l'apparition des infections nosocomiales. On peut penser que les multiples activités du Pr Bertoye, tant cliniques que plus fondamentales, lui ont permis l'acquisition d'une connaissance très globale des maladies infectieuses et ainsi de visualiser précocement quelles seraient les nouvelles problématiques en lien avec

cette spécialité en se basant sur la littérature du moment (les premiers cas d'infections nosocomiales remontent aux années 1950 (38)).

En 1983, il part à la retraite, cédant son poste à la tête du service de Maladies Infectieuses au Pr Jean-Louis Bertrand. Le Pr Bertoye décède le 19 octobre 2004. Il avait 89 ans.



*Figure 20: Départ du Pr Bertoye (à droite) en 1983, sont présents sur la photographie le Pr Bertrand (à gauche) et le Pr Peyramond (au centre) - collection du Pr Peyramond.*



*Figure 21 : Médaille en bronze du Pr Bertoye pour son départ à la retraite en 1983 - Collection du Pr Peyramond.*

Dr Françoise Nicole Guillermet : bactériologiste au sein de l'Institut Pasteur de Lyon dans les années 70 et 80 ; elle s'impliqua dans la phagothérapie et rédigea avec ses collaborateurs un article sur la place des bactériophages dans l'arsenal thérapeutique en 1979.

Dr Henri De Montclos (1954- ) : Bactériologiste de formation, il rédige une thèse sur les *Aspergillus* dans les années 1960 et commence à travailler à l'Institut Pasteur de Lyon en 1982.

Il prend la tête du service de microbiologie en 1987 à la suite du Pr André Romain Prevost. Formé aux bactériophages par le Dr Françoise Nicole Guillermet lorsqu'il est assistant, il poursuivra son travail sur ces virus en fournissant notamment des phages aux services de Maladies infectieuses de la Croix Rousse, à l'Hôpital Saint Joseph Saint Luc et à la Clinique du Tonkin. A la fermeture de l'Institut Pasteur en 1996, il poursuit sa carrière au sein du Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse comme chef de service de microbiologie. Il est à l'origine de plusieurs travaux sur les bactériophages.

Dr Charles Bernard (1938- ) : Infectiologue lyonnais, interniste de formation, il réalise son externat puis son internat à Lyon. Le Dr Bernard a été successivement interne (1968-1969) puis assistant dans le service du Pr Bertoye (1973-1974). Il y a découvert la phagothérapie grâce à André Bertoye. A partir de 1974, il exerce au sein de la Clinique du Tonkin à Lyon et proposera la phagothérapie à certains de ses patients en lien avec le laboratoire Mérieux et l'Institut Pasteur de Lyon.

PherecydesPharma : (39) entreprise française fondée en 2008 et investie dans le développement des bactériophages dans le cadre de la prise en charge des infections résistantes à l'antibiothérapie. Elle est engagée dans plusieurs travaux majeurs de la phagothérapie avec notamment Phagoburn en 2008 et la collaboration avec les Hospices Civils de Lyon pour la mise en place de traitements innovants des infections ostéo articulaires en partenariat avec le CRIOAc.

Dr Gilles Leboucher : Docteur en Pharmacie et chef de Service de la Pharmacie de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Acteur central dans la mise à disposition des bactériophages et leur étude au sein de la pharmacie de l'Hôpital de la Croix-Rousse dès le développement de la phagothérapie dans le service de Maladies Infectieuses. Il est nommé expert par l'ANSM pour participer au Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives » du 21 mars 2019.



*Figure 22 : Dr Gilles Leboucher en 2019 devant la salle de préparation stérile de la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue).*

Pr Frédéric Laurent : Professeur de Bactériologie, pharmacien de formation, le Pr Frédéric Laurent travaille au sein de l'Institut des agents infectieux des Hospices Civils de Lyon. Ses travaux scientifiques sont centrés sur le staphylocoque, au sein de

l'équipe de recherche du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI). Il s'investit au sein du CRIOAc de Lyon aux côtés du Pr Ferry pour le développement de la phagothérapie. Il est nommé expert par l'ANSM pour participer au CSST « Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives » du 21 mars 2019.



*Figure 23 : Pr Frédéric Laurent en 2019 à l'Institut des Agents Infectieux de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue).*

Pr Tristan Ferry (1975- ) : Professeur de Maladies Infectieuses et Chef de Service adjoint dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital de La Croix-Rousse. Sa thématique initiale concerne les infections graves à staphylocoque et il réalise son post doctorat aux Hôpitaux Universitaires de Genève, sur la thématique des infections ostéoarticulaires. A son retour à Lyon, il est nommé

PU-PH et a pour mission de développer le CRIOAc de Lyon. C'est au sein de cette structure et en partenariat avec les chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens qu'il va chercher à développer l'innovation thérapeutique dans le domaine des infections ostéoarticulaires. Il permet la résurgence de la phagothérapie à Lyon, notamment pour traiter des infections complexes sur prothèse. Il est nommé expert par l'ANSM pour participer au CSST sur la « Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives » du 21 mars 2019.



*Figure 24 : Pr Tristan Ferry en 2019 dans le bureau médical du service de maladies infectieuses (unité Mallet) de l'hôpital de la Croix-Rousse (© AFP, Romain Lafabregue).*

### **3.1.2 Principaux lieux de la phagothérapie à Lyon**

#### **3.1.2.1 Hôpital de la Croix-Rousse**

L'hôpital de la Croix-Rousse est construit par les Hospices Civils de Lyon entre 1857 et 1861, date à laquelle il est inauguré. Il s'agit alors d'une structure visant à désengorger les autres structures des HCL et qui est dédié à la médecine adulte. Rapidement et à la demande des habitants de la Croix-Rousse, son activité est diversifiée (40,41).

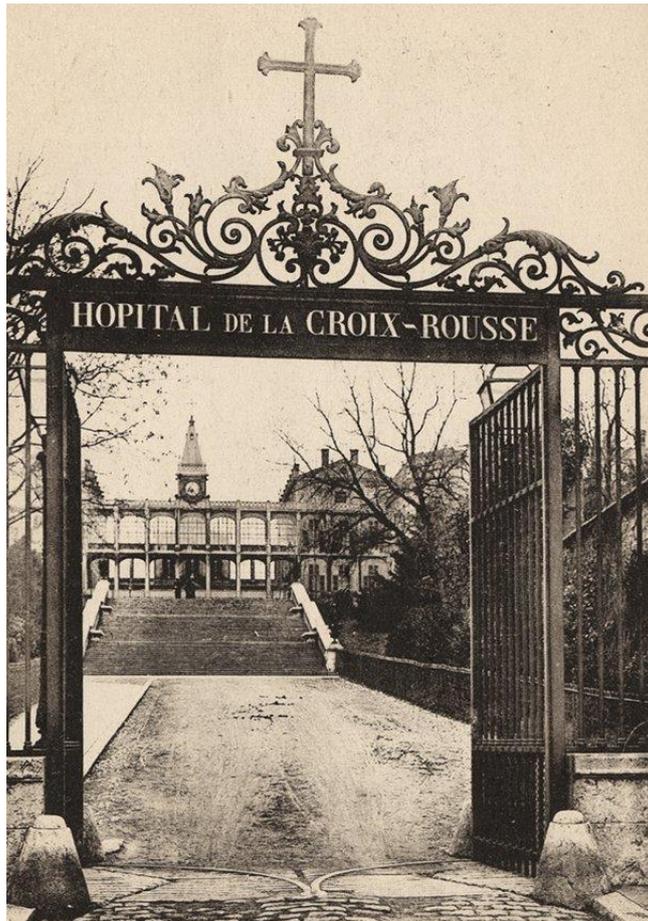


Figure 25 : Grille de l'Hôpital de la Croix-Rousse 1900.



Figure 26 : Hôpital de la Croix-Rousse, carte postale 1920.



*Figure 27: Galeries de l'Hôpital de la Croix-Rousse, 1940.*



*Figure 28 : Hôpital de la Croix-Rousse, bâtiments d'isolement.*

C'est l'épidémie de variole en 1875 qui engendre la création d'un service dédié aux maladies infectieuses et qui inscrit cet hôpital dans la tradition de la prise en charge des patients infectés. L'hôpital prend le surnom de « l'hôpital des contagieux »(42).

La structure s'agrandit au cours du temps avec la construction de plusieurs nouveaux bâtiments dans la deuxième partie du vingtième siècle, dont le service de Réanimation et d'Assistance Respiratoires, le premier de France, consacré aux patients atteints de poliomyélite, entre 1959 et 1960.

Le service de Maladies Infectieuses est initialement situé au niveau du bâtiment R actuel. Il est divisé en plusieurs unités :

- L'unité Chalier, du Pr Joseph Chalier, chef de service de maladies infectieuses. Dans les années 1960 cette unité regroupe des lits dédiés à la prise en charge des adultes ayant une pathologie infectieuse. Elle inclut une varicéllière au sein de laquelle était regroupés les enfants atteints de varicelle.
- L'unité Mallet, de la Sœur Mallet, unité dédiée aux maladies infectieuses infantiles.
- L'unité Bouveret, dédiée à la prise en charge des méningites infectieuses, tant chez les adultes que chez les enfants.

La prise en charge de patients pédiatriques dans le service de maladies infectieuses de la Croix-Rousse cesse au début des années 1990, faute de personnel.

Le bâtiment abritant le service de maladies infectieuses étant détruit en 2005, le service déménage au pavillon H.



*Figure 29 : Chantier de destruction du bâtiment des maladies infectieuses, ou les Pr Sedallian, et Bertoye ont traité des patients avec des bactériophages à la fin des années 1950 - 2006 - collection du Pr Peyramond.*

Joseph Chalier laisse sa place au Pr Sédallian auquel succédera le Pr Bertoye. Ensuite, le service est dirigé par le Pr Bertrand puis par le Pr Peyramond pour être à ce jour dirigé par le Pr Chidiac.

Les premiers à s'être impliqués dans la prise en charge des patients par les bactériophages sont les Pr Sédallian et Bertoye. Tombée en désuétude entre les années 1980 et 2010, elle est « actualisée » par le Pr Ferry, chef de service adjoint du service de Maladies Infectieuses et Tropicales depuis la fin des années 2000 et développée sous l'égide du CRIOAc de Lyon, dans le cadre des infections ostéoarticulaires complexes.



Figure 30 : Hôpital de la Croix-Rousse en 2020, les services de Maladies infectieuses et Tropicales signalés par des étoiles rouges et l'Institut des Agents Infectieux, signalé par une étoile verte.

### 3.1.2.2 Institut bactériologique de Lyon - Institut Pasteur de Lyon

L'Institut bactériologique de Lyon fut fondé par Jules Courmont et Saturnin Arloing en 1900 (37) Bâtiment appartenant à la ville de Lyon, il se situait au 61 rue Pasteur et au 9 rue Chevreul dans le septième arrondissement de Lyon. Cet institut a été fondé pour étudier la bactériologie dans différents domaines dont la médecine. Au début du vingtième siècle, cette structure était notamment impliquée dans la fabrication de sérums antirabiques, antitétaniques et antidiphtériques. Après la première guerre mondiale, l'Institut bactériologique prend une place importante dans la prise en charge de la tuberculose en partenariat avec un dispensaire spécialisé dans la prise en charge des patients tuberculeux, situé au 23 rue Chevreul.

En 1951, Paul Sédallian est nommé directeur de l'Institut Bactériologique de Lyon suite au décès de Paul Courmont. Il le rattache en 1954 à L'Institut Pasteur de Paris et prend ainsi le nom d'Institut Pasteur de Lyon.

Les successeurs du Pr Sédallian à la tête de l'Institut Pasteur de Lyon sont le Pr Bertoye puis le Pr Maurice Carraz. A son décès, Jacques Thèse, prend la Direction de cette structure. C'est ensuite Jean-Alexis Grimaud qui sera directeur de l'Institut Pasteur de Lyon.

Le Dr Henri De Montclos dirige le service de Bactériologie de l'Institut Pasteur de 1987 à 1996. Il avait pris la suite du Dr Nicole Guillemet. Ils ont tous les deux participé au travail lyonnais sur les bactériophages en fournissant ceux-ci aux différentes structures de soins qui s'en servaient pour traiter les patients.

Suite à des plans de restructuration et en raison de bilans déficitaires, l'Institut Pasteur de Lyon ferme ses portes en 1995, comme en témoigne cet article paru dans les Echos (43).

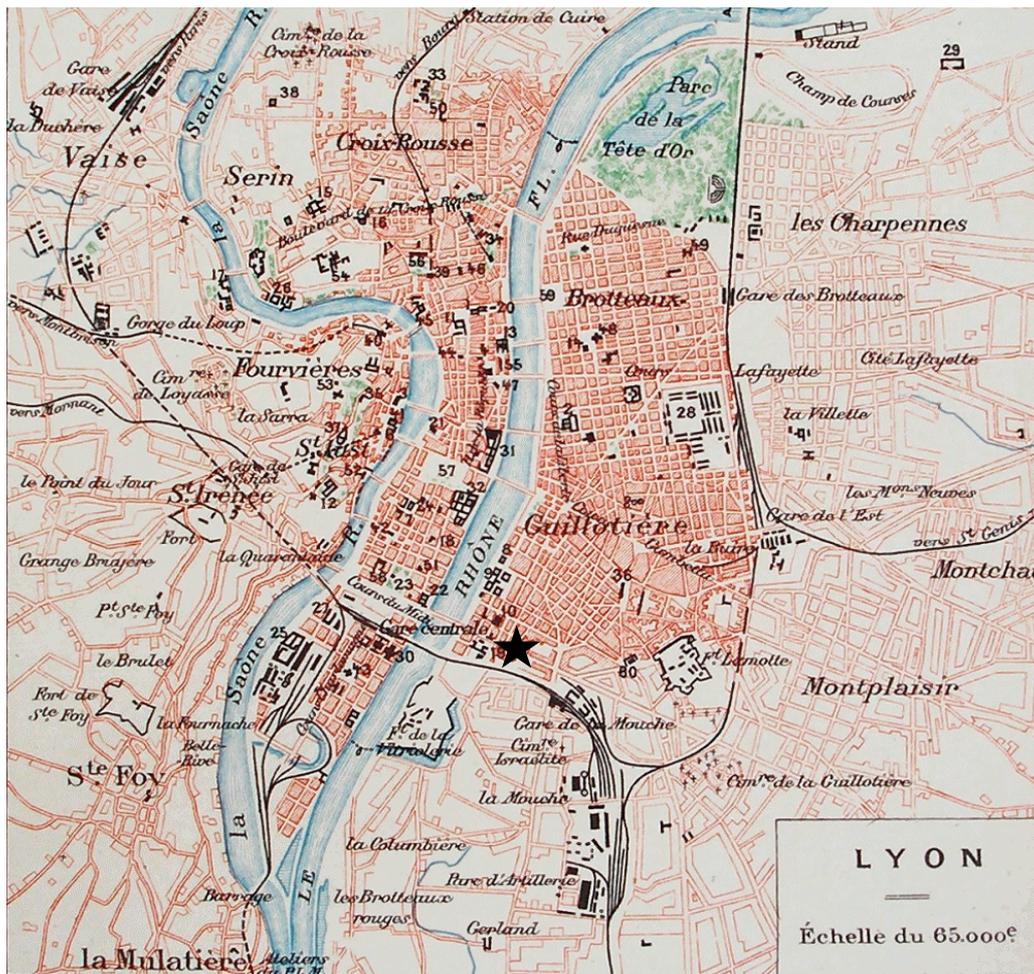
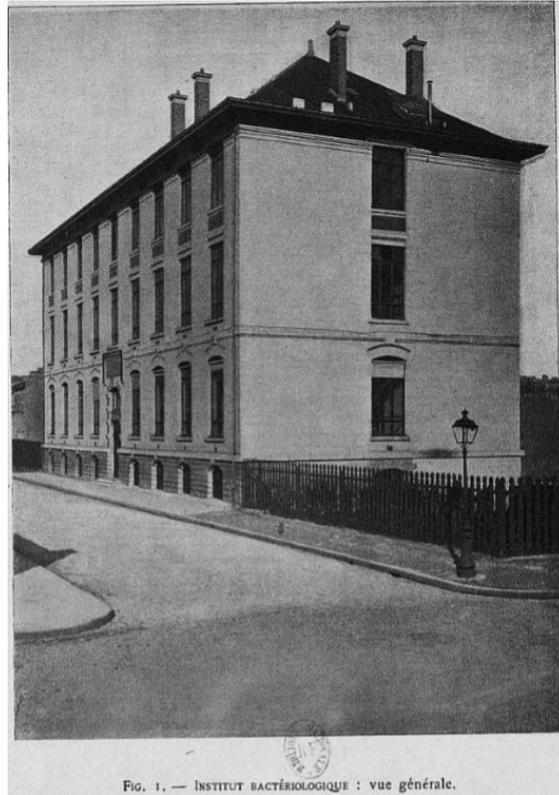


Figure 31 : Carte de Lyon en 1900, l'étoile noire représente l'Institut Bactériologique de Lyon.



*Figure 32: Institut Bactériologique de Lyon, 1917.*



*Figure 33 : Ancienne entrée de l'Institut Pasteur à Lyon.*

### **3.1.2.3 Clinique du Tonkin**

Fondée en 1974, la Clinique du Tonkin est située à Villeurbanne. Dès sa fondation elle développe un service de maladies infectieuses et un service de réanimation. Elle étend ensuite ses activités médicales et chirurgicales. C'est dans cette structure que travaille le Dr Bernard à partir de sa fondation dans les années 1970. Son laboratoire de bactériologie est géré par l'Institut Mérieux. Se succéderont au service de biologie le Dr Pierre Ruitton, le Dr Benveniste et le Dr Lelièvre, toujours en activité à ce jour.

La Clinique du Tonkin fusionne avec le Médipôle en 2019.

### **3.1.2.4 Hôpital Saint Luc et Hôpital Saint Joseph**

Initialement, l'hôpital Saint Luc et l'hôpital Saint Joseph formaient deux structures distinctes. Elles ont fusionné en 2002 pour former l'hôpital Saint Joseph Saint Luc (44).

L'hôpital Saint Joseph est fondé en 1888 et inauguré en 1894. Il est situé entre les rues Jaboulay et Pasteur, à la place de l'actuelle Université Lyon III. Il est destiné aux patients les plus pauvres. Cet hôpital s'est agrandi au cours du temps pour se doter notamment d'un laboratoire, de services et de blocs chirurgicaux, et enfin d'un service des urgences.

L'hôpital Saint Luc, fondé par deux médecins lyonnais, ouvre ses portes en 1875. Il s'agit initialement d'un hôpital homéopathique. Son activité se modifie dans les années 1920 avec la création d'un service pour prendre en charge les accidentés de la route. Après la première guerre mondiale, d'autres services tels que la chirurgie infantile, l'urologie et la radiumthérapie voient le jour. L'hôpital Saint Luc se dote également d'un service de Grands Brûlés.

En 1993, le plan de restructuration des hôpitaux lyonnais prévoit la fusion des deux hôpitaux, qui sera effective en 2002.

Les bactériophages auraient été utilisés dans les services d'urologie et des Grands Brûlés à la fin du vingtième siècle. Dans l'impossibilité d'accéder aux archives, nous ne pouvons cependant en attester formellement. L'hôpital a en revanche participé à l'essai clinique contrôlé randomisé de phase I/II Phagoburn, mené dans les années 2010 pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cocktails de bactériophages chez les patients avec des brûlures infectées.



*Figure 34 : Hôpital Saint Joseph.*



Figure 35 : Hôpital Saint Luc.



Figure 36 : Vue aérienne des deux hôpitaux, 1993.

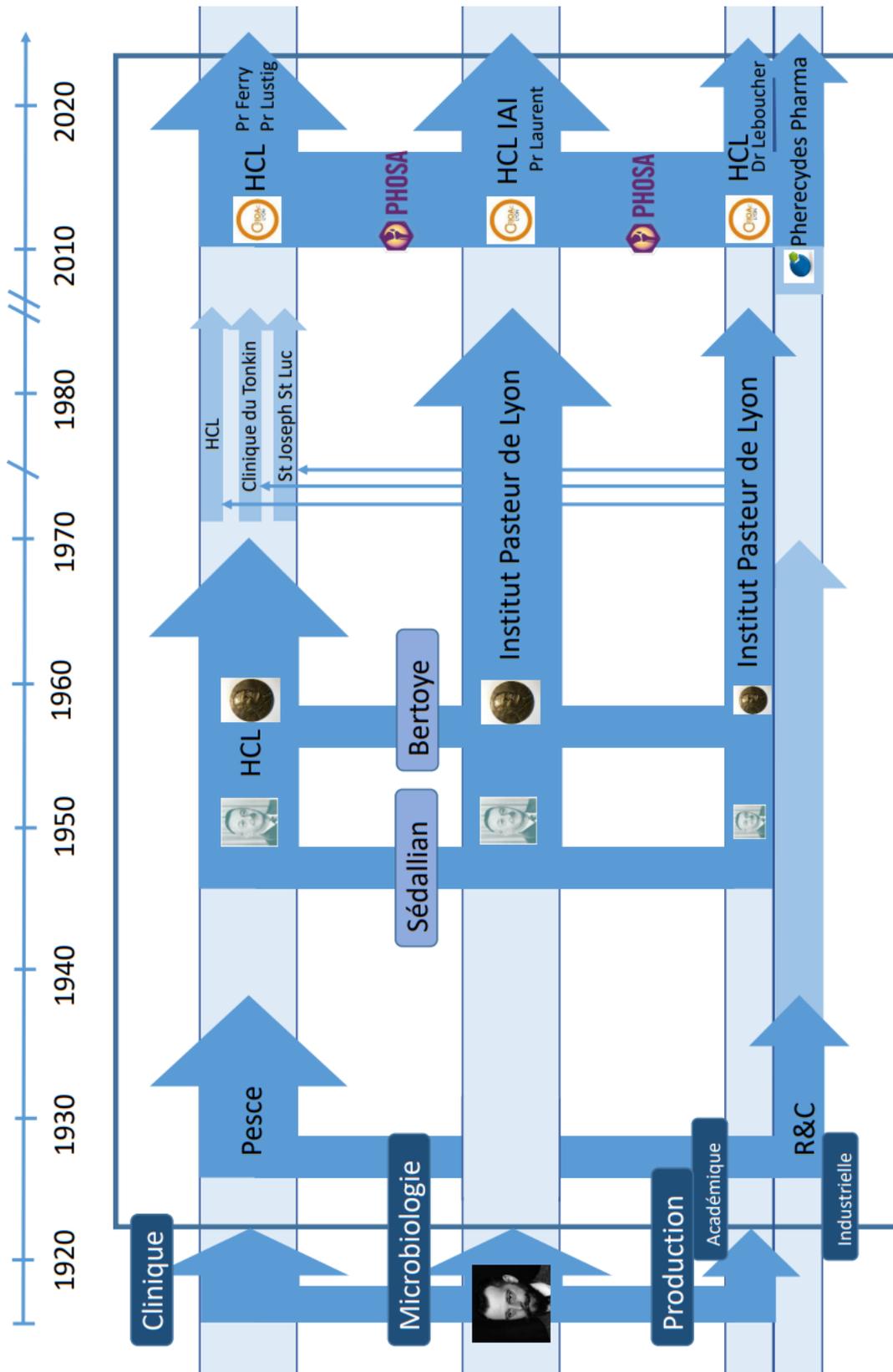


Figure 37 : Organigramme de la Phagothérapie à Lyon.

## 3.2 Cas cliniques et réflexions soulevées

### 3.2.1 Années 1920-1930

Les premières utilisations du bactériophage dans le cadre d'infections de la peau et des tissus mous reviennent à Buynogues et Maisin (45). Dans le compte-rendu de la société de biologie et ses filiales, ils décrivent 6 cas où 6 bactériophages testés in vitro sur du staphylocoque sont injectés in situ dans des furoncles de patients. Ils observent une évolution rapidement favorable des lésions. Cependant, comme il s'agit des premiers cas décrits, les auteurs mettent en avant l'absence de recul sur l'efficacité de ce traitement et sur la possibilité d'éventuelles rechutes.

Dans Lyon Médical, en 1924, les Docteurs Arloing, Dufour, Bouvier et Sempé relatent l'observation d'une jeune patiente traitée par bactériophages dans le cadre d'une pyélonéphrite à colibacille d'évolution défavorable (46) .

Il s'agit d'une jeune patiente de 13 ans, prise en charge pour une pyélonéphrite gauche au mois de février 1924. Elle présente des douleurs initialement lombaires gauches et de la fièvre. L'évolution naturelle au bout d'un mois et demi est défavorable avec persistance de la fièvre, bilatéralisation des douleurs. Les médecins décident d'un premier traitement par auto-vaccin, élaboré à partir des colibacilles récupérés dans les urines de la patiente est réalisé, la fièvre tombe dans les suites, mais la patiente garde des douleurs importantes au niveau du rein droit et des urines troubles. Les médecins décident de réaliser un traitement par bactériophages efficaces in vitro sur le colibacille isolé chez la patiente.

La patiente reçoit le traitement sous forme d'ampoules administrées quotidiennement pendant trois jours de suite. Une ampoule est administrée par voie sous-cutanée et la seconde par voie orale. L'évolution clinique et biologique est favorable au dernier jour du traitement par bactériophages : les urines ne sont plus purulentes avec quelques cellules épithéliales (marqueurs de l'inflammation vésicale) et de rares colibacilles. L'évolution de la patiente deux mois après la fin du traitement par bactériophages (au mois de mai 1924) est favorable sans récurrence de pyélonéphrite.

A travers ce premier cas d'infection par colibacille traitée par bactériophages à Lyon, les auteurs soulèvent plusieurs points importants. En soulignant l'inefficacité des bactériophages actifs chez cette patiente chez un autre patient atteint de bactériurie à colibacille, ils insistent sur la nécessité d'un bactériophage adapté au germe en cause dans l'infection. Pour les auteurs, la thérapie phagique semble être simple et rapidement efficace dans le cadre des pyélonéphrites à colibacille.

**Le bactériophage apparaît ainsi rapidement aux médecins comme une thérapeutique, efficace mais non «standardisable» avec un export impossible d'un patient à un autre.**

### **3.2.2 Années 1930-1940**

L'utilisation du bactériophage de D'Hérelle connaît son véritable essor en France dans la fin des années 1920, début 1930 ; il est alors principalement utilisé dans les infections de la peau et plus particulièrement des anthrax et des furoncles. De nombreux cas cliniques, et notamment lyonnais, sont alors publiés dans différentes revues. Nous rapportons ici certains d'entre eux, illustrations des modes d'utilisation et des indications du traitement par bactériophages.

#### **3.2.2.1 Cas cliniques**

##### *3.2.2.1.1 Publication du Pr Joseph Chalié*

Brièvement, dans son livre intitulé Précis de Maladies Infectieuses, le Pr Chalié évoque la phagothérapie dans le traitement de la fièvre typhoïde. Il définit alors plusieurs modes d'administration possibles ; par lavements, per os ou par voie sous-cutanée avec des résultats très disparates. Il conclut que des travaux supplémentaires sur ce traitement sont nécessaires(47).

### 3.2.2.1.2 La thèse d'Emile Pesce

En 1931, Emile Pesce publie une thèse intitulée « Contribution à l'étude du traitement des furoncles et des anthrax par le bactériophage » (48). Dans l'introduction il rapporte que l'efficacité du traitement des furoncles par bactériophages est indiscutable mais il souligne la nécessité de colliger tous les cas décrits, le but étant, à terme, de reprendre l'utilisation de la phagothérapie. Son travail de thèse repose donc sur un répertoire de cas d'infections de la peau et des tissus mous traitées à l'aide de bactériophages.

Emile Pesce reprend certains principes fondamentaux de la phagothérapie définis à la fin des années 20 et au début des années 30 avant son recueil de cas :

- Il existe une **spécificité des bactériophages** « **le dilemme est simple : pas de lyse in vitro, pas de lyse in vivo** ».
- Dans les années 1930, la thérapie phagique n'est utilisée que pour trois espèces bactériennes : les staphylocoques, les colibacilles et les entérocoques. Emile Pesce souligne la dichotomie entre les infections liées aux staphylocoques et celles liées aux entérobactéries ou aux entérocoques :
  - o Pour les staphylocoques dorés, les infections sont d'évolution très rapide, il n'y a donc pas de possibilité de créer un « auto-bactériophage »\*. Il faut alors utiliser des phages dont l'on dispose déjà. Monsieur Pesce note à l'époque l'existence du « phage H », efficace contre 80% des staphylocoques dorés.
  - o Pour les colibacilles et les entérocoques, les infections sont d'évolution plus lente, on peut alors et l'on doit créer un auto-bactériophage ; spécifique de chaque infection.

*\* Un auto-bactériophage est un bactériophage sélectionné à partir du germe du patient. Pour ce faire, il faut isoler la bactérie responsable de l'infection et étudier quels bactériophages sont les plus actifs sur celle-ci. Cette technique nécessite plusieurs jours ou semaines, temps incompressible pour la culture bactérienne, l'étude de la*

*sensibilité aux bactériophages et la préparation de la solution de bactériophage efficace.*

- **L'efficacité thérapeutique est toujours meilleure pour les cas traités par auto- bactériophages.**
- Une **immunité acquise peut se développer contre les bactériophages** en plus d'une activité immunitaire innée contre ceux-ci chez certains patients.
- In vitro, il existe une **inactivation des bactériophages par le sérum humain.** A cette époque, l'utilisation des bactériophages par voie intraveineuse était donc inconcevable.
- De **nombreux anesthésiques et antiseptiques locaux détruisent les bactériophages.**
- Les milieux de culture des bactériophages peuvent s'avérer toxiques pour les patients qui les reçoivent, car ils contiennent des bactéries qu'il est difficile de détruire. A cette période apparaît la **nécessité de réaliser des préparations plus sûres en les confiant à des instituts spécialisés :**
  - o Aux USA, la fabrication est confiée à un institut des phages pour éviter une telle toxicité.
  - o En France, sous l'impulsion de D'Hérelle, la fabrication est confiée au laboratoire Robert et Carrière.

**Emile Pesce décrit également les multiples modes d'actions du bactériophage sur les furoncles et les anthrax :**

- Activité anti bactérienne sur le pus.
- Activité anti toxinique en limitant la nécrose et en réduisant l'inflammation autour des lésions.

Ensuite, il décrit les modalités d'utilisation de ce traitement dans la prise en charge des anthrax et des furoncles. En premier lieu, il définit la production idéale des **bactériophages pour les patients** :

- **Dans l'idéal les bactériophages devraient être spécifiques de chaque malade mais cela nécessite l'existence d'un laboratoire spécialisé et d'un microbiologiste sachant utiliser les bactériophages, ce qui n'est pas une pratique courante à cette période.**
- **En l'absence de structure et de personnel dédié à la création de bactériophages personnalisés, les hôpitaux doivent disposer d'un stock de bactériophages dédiés à chacun des usages de la phagothérapie.**

Il définit ensuite les modalités d'administration dans le cadre du traitement des infections cutanées et notamment les sites d'injections de la thérapeutique :

- Selon Pesce, il n'y a pas lieu de réaliser des injections à distance du site infecté et particulièrement aucune indication à un traitement par voie intraveineuse. En effet, comme spécifié ci-dessus, les constatations de l'époque sont en faveur d'une inactivation des phages par le sérum. De plus, une injection par voie intraveineuse favorise la survenue de choc chez les patients. Cette modalité de traitement apparaissant dangereuse et inefficace, elle est donc mise de côté.

De même la voie sous-cutanée à distance est récusée car inefficace, bien que considérée comme sans danger pour le patient.

- Il apparaît alors que la **modalité d'administration la plus adaptée est l'application locale de bactériophages**. L'auteur apporte tout de même une certaine nuance selon le caractère « ouvert » ou « fermé » du furoncle. Les lésions dites fermées doivent bénéficier d'injection dans et autour du furoncle, pour limiter l'inflammation ; les lésions dites ouvertes peuvent quant à elles être comblées par des mèches imbibées de bactériophages.

Emile Pesce décrit les modalités plus précises des injections locales de bactériophages :

- Le produit injecté doit être stérilisé de toute bactérie.
- Comme rapporté ci-dessus, **certains antiseptiques inhibent les bactériophages** et ne doivent donc pas être utilisés, le seul produit ne détruisant pas ces virus étant l'éther, c'est le seul qui peut être utilisé dans ce contexte.
- L'injection à l'intérieur de la zone cutanée très inflammatoire étant extrêmement douloureuse, une sédation locale de la douleur par le biais d'injection concomitante d'anesthésiques locaux apparaît rapidement nécessaire aux médecins. Pesce rapporte alors les travaux du Dr Jacquemaire (49) qui constate que les seuls anesthésiques locaux n'inhibant pas la croissance des bactériophages à court terme sont la butelline et la tutocaïne.
- Dans le cas de gros abcès et de gros anthrax, l'incision des lésions est nécessaire en plus de l'utilisation des phages. Ceux-ci évitent une chirurgie trop délabrante en réduisant l'inflammation.

Pesce décrit ensuite de nombreux cas d'infections de la peau et des tissus mous pris en charge par bactériophages. Il rapporte plusieurs séries de cas publiés :

#### Cas du Dr Sauvé

- Présentés à la Société de Chirurgie de Paris en 1929 : 76 cas de suppurations dont 36 cas de furoncles, un seul échec après traitement par bactériophages.
- En 1930, il rapporte au total 237 cas avec 96-97% de succès.

### Cas du Dr Raiga-Clémenceau

- Gendre de D'Hérelle, il rapporte plusieurs observations en 1929 avec notamment une série de 45 patients dont il tire les statistiques suivantes : 62% de succès, 72% de sédations des douleurs à 48 heures du début du traitement, 55% de sédation des douleurs dans les 24 premières heures.

### Cas du Dr Hauduroy

- Hauduroy rapporte dans la Presse Médicale le cas d'un patient de 79 ans ayant présenté dans les suites d'une infection pulmonaire un volumineux anthrax du dos. Les points de départ de l'infection cutanée sont les cicatrices de ventouses scarifiées faisant suite au traitement de la congestion pulmonaire. Rapidement, l'état local se dégrade avec apparition d'un volumineux anthrax responsable d'une fièvre à 39.5°C et d'altération de l'état général. Les médecins envisagent une intervention chirurgicale qu'ils savent extrêmement délabrante. Ils décident alors d'entreprendre un traitement par bactériophages en réalisant de manière successive des injections de bactériophages dans et autour de la lésion cutanée ainsi qu'en appliquant des pansements imbibés de bactériophages. Le traitement est réalisé de manière quotidienne pendant 5 jours. L'évolution est favorable dès le deuxième jour, la plaie est détergée en plus de manière mécanique et la cicatrisation est rapidement acquise en poursuivant les pansements.
- Hauduroy publie également des statistiques personnelles avec notamment une série de cas pris en charge avec les docteurs Camus et Dalsace. Ils rapportent alors 103 cas traités avec 76% de succès.

### Cas du Dr Roque

- Le Dr Roque rapporte à la Société de Médecine militaire, et ensuite avec le Dr Barthélémy à la Société de Chirurgie de Paris un cas de staphylococcie maligne de la face prise en charge par bactériophages :

Un jeune soldat se présente avec un volumineux furoncle de la joue gauche apparu 5 jours plus tôt. Le tableau clinique se complète par un œdème de la paupière gauche ainsi que par l'apparition d'un cordon induré de la veine faciale, évocateur d'une thrombophlébite septique de cette région, le patient est fébrile à 39°C. Redoutant une staphylococcie maligne de la face, les médecins entreprennent un traitement local par injections de bactériophages (bactériopyo-phage). Dès le lendemain, l'inflammation est nettement diminuée et deux jours plus tard, la fièvre disparaît, le malade est alors considéré comme guéri.

#### Cas du Dr Paul Moure

- Présentée à la Société de Chirurgie en 1931, cette série comporte 30 cas de furoncles avec deux tiers de succès.

#### Cas des Drs Ricard, Douillet et Mourgues

- Description de la prise en charge d'un anthrax de la nuque chez une jeune patiente, évoluant depuis trois semaines. Celui-ci englobait la région carotidienne et était associé à des signes généraux. Le patient reçoit des injections in situ de bactériophages avec une amélioration clinique dès le lendemain de la première injection. Après une seule injection de bactériophage, la douleur cède.

#### Cas des Drs Creyssel et Marion

Série de quatorze cas de furoncles et d'anthrax dans le service du Pr Bérard, à Lyon et à l'infirmerie de la Porte de l'Hôtel Dieu :

- Cas n° 1 : furoncle de la partie inférieure de l'avant-bras, injection d'une dose de bactério-staphy-phage ; échec avec persistance de la fièvre et de la douleur. Pas de possibilité d'une seconde injection car plus de bactériophage en stock. La guérison est obtenue par soins locaux.

- Cas n°II : phlegmon anthracoïde de la région dorsale avec signes généraux. Prise en charge par injections de bactériophages spécifique des streptocoques et des staphylocoques (bactério-pyo-phages) et débridement chirurgical : guérison du patient en un mois et demi.



*Figure 38 : Phlegmon anthracoïde du dos, sur la photographie de gauche, lors de son entrée à l'hôpital ; à droite après deux injections de bactério-pyo-phage : régression de la taille et des phénomènes inflammatoires autour de la lésion (Thèse D'Emile Pesce).*

- Cas n°III et IV : anthrax de la nuque, ouverts tous les deux. Guérison après application de bactério-pyo-phages.

- Cas n°V : anthrax de la nuque, échec de la première injection de bacté-staphyphage, décision d'incision de l'anthrax et application dans le cratère de bactériophages, guérison en 8 jours.
- Cas n°VI : très volumineux anthrax du dos, dépassant une paume. Injections de bacté-staphy-phages pendant deux jours consécutifs. Franche diminution de l'inflammation, guérison du patient en 8 jours.



*Figure 39 : Volumineux anthrax de la région scapulaire avant traitement par bactériophages. Photographie après traitement non disponible car développement manqué du négatif (thèse d'Emile Pesce).*

- Cas n° VII : furoncle de la nuque, guérison en 8 jours après deux injections de bacté-staphy-phages dans et autour de la lésion, deux jours de suite.

- Cas n° VIII : furoncles du visage, fermés, obtention de la guérison en 48 heures après injections de bacté-staphy-phage. Sédation de la douleur extrêmement rapide, un quart d'heure après l'injection dans le furoncle et dans sa périphérie de bactériophages spécifiques du staphylocoque doré.
  
- Cas n° IX : furoncle de la lèvre supérieure chez une patiente de 22 ans avec œdème génien et palpébral guéri en 72 heures après injection de bactériophages actifs sur le staphylocoque doré.
  
- Cas n° X : patiente de 22 ans se présentant avec un furoncle du menton, traitée par bacté-staphy-phages (deux injections). Obtention de la guérison en 2 jours après élimination du bourbillon.
  
- Cas n° XI : guérison après deux injections de bacté-staphy-phage d'un furoncle fermé du menton.
  
- Cas n° XII : patiente de 64 ans hospitalisée pour tableau évocateur de staphylococcie maligne de la face avec altération de l'état général et fièvre élevée. Réalisation de trois injections de bacté-pyo-phages et guérison en 4 jours de la patiente.
  
- Cas n° XIII : furoncle de l'aile du nez avec mise en place de deux injections de phages actifs sur le staphylocoque doré, inefficacité initiale puis guérison en quelques jours.
  
- Cas n° XIV : petit anthrax du premier espace inter-osseux de la main guéri en six jours avec injections de bacté-pyo-phages.

Dans cette série de cas, les auteurs concluent à 11 succès sur 14 cas décrits.

### 3.2.2.1.3 La série du Pr Marion, 1936

Le Pr Marion s'est également intéressé à l'utilisation de la phagothérapie, en témoigne une série de cas publiés dans la gazette médicale de Lyon (50)

- En 1930 : patiente de 25 ans porteuse d'un furoncle du menton et de la lèvre inférieure, fébrile avec œdème de la face. Réalisation d'injection de bacté-staphy-phages, initialement très douloureuse. Défervescence dans la journée, cicatrisation complète du furoncle sans aucune cicatrice le surlendemain.
- En 1934 : jeune patiente de 27 ans hospitalisée pour furoncle du menton associé à de la fièvre et un œdème de la face, réalisation d'une injection dans le furoncle de bacté-staphy-phages : guérison dans les 48 heures sans nécessité d'incision du furoncle et sans aucune cicatrice.
- 1936 : patient de 53 ans, anthrax du nez acutisé dans les suites d'une incision par le médecin. La lésion est alors cratériforme, extrêmement inflammatoire et douloureuse. Le patient est fébrile, la lésion mesure 5 cm de diamètre. Le Pr Marion pratique plusieurs injections de bactériophages dans la lésion, le jour même et le lendemain. En 48 heures l'aspect local d'améliore et la cicatrisation est complète en une quinzaine de jours.
- 1936 : homme de 38 ans avec comme antécédent un sycosis de la barbe avec guérison spontanée une quinzaine de jours auparavant se présente avec une lésion sous narinaire inflammatoire, purulente accompagnée d'un œdème du sillon naso-génien, de céphalées fébriles (tableau à nouveau évocateur d'une staphylococcie maligne de la face). Le patient bénéficie de deux injections de bactériophages à l'intérieur de la lésion, la fièvre tombe en 48 heures, la lésion est cicatrisée en 10 jours.

#### *3.2.2.1.4 Observation du Dr Clavel et du Professeur Tixier, 1930*

- Les Dr Clavel et Pr Tixier publient dans la Gazette Médicale l'observation d'un phlegmon commissural du pouce chez un homme de 40 ans traité par bactériophages en 1930 (51).

Un homme de 40 ans est hospitalisé à l'hôpital de la Croix-Rousse pour un phlegmon commissural du pouce droit, évoluant depuis 5 jours.

Dans ses antécédents on note un phlegmon en 1920 de même localisation, pris en charge chirurgicalement avec dans les suites une cicatrisation longue et une impotence fonctionnelle ayant mis plusieurs mois à récupérer.

Le phlegmon décrit en 1930 se situe au même endroit que le précédent, sans lésion d'inoculation. Le tableau du patient ne comprend pas de signes généraux, pas de signe d'atteinte des gaines ou des articulations.

Le phlegmon est d'abord incisé et drainé au bloc opératoire. Un traitement par bactériophages est adjoint au traitement chirurgical par application locale dans le pansement et instillation au sein de la cavité drainée par le drain. L'évolution est très rapidement favorable avec ablation du drain au troisième jour post-opératoire et cicatrisation complète de la cavité au bout de 6 jours sans conséquence fonctionnelle ou esthétique.

#### *3.2.2.1.5 Publication des Dr Laroyenne et Jarricot, Lyon Médical en 1931(52).*

- Le cas est celui d'une ostéomyélite vertébrale : un patient d'une vingtaine d'années se présente pour un tableau associant une douleur lombaire gauche, une altération de l'état général et de la fièvre depuis 4 jours. L'examen clinique met en évidence un processus purulent en regard de la région iliaque gauche, un psoïtis du membre inférieur gauche. Les médecins évoquent le diagnostic d'ostéomyélite du bassin compliquée d'abcédations des parties molles. Une première injection de bactériophages dans le processus infectieux est pratiquée.

L'évolution est marquée par une majoration des signes généraux et l'apparition de signes cliniques évocateurs d'une bactériémie à staphylocoque dorée avec une arthrite du poignet gauche. Le patient meurt au quatrième jour de la prise en charge.

Une hémoculture est pratiquée lors du dernier jour de vie du malade et celle-ci restera négative.

#### *3.2.2.1.6 Cas du Dr Tavernier, 1930 Journal chirurgical de Lyon*

(53)

- Enfant de 2 ans, ostéomyélite fémorale compliquée d'une septicémie à staphylocoques. Le Dr Tavernier réalise une injection de bactériophages anti staphylococciques par voie intraveineuse. En parallèle, les médecins pratiquent une ponction de l'abcès de la cuisse et un retrait de 2 cm<sup>3</sup> de pus en contact avec la diaphyse fémorale et injectent 2 cm<sup>3</sup> de solution à base de bactériophages. L'examen bactériologique confirme que le germe responsable est un staphylocoque. Le lendemain, retrait de 200 millilitres de pus au niveau de la cuisse et injection de bactériophages anti staphylococciques à la place. Pas d'efficacité de cette thérapeutique sur l'état clinique de la patiente ni sur les données microbiologiques avec persistance de l'abondance des staphylocoques dans les prélèvements effectués.

### **3.2.2.2 Années 1930-1940 : une thérapeutique efficace et prometteuse**

#### *3.2.2.2.1 La thèse de Pesce*

Dans sa thèse sur la problématique spécifique des furoncles et des anthrax, Pesce conclut à une efficacité indiscutable des bactériophages, en se fondant sur les nombreux cas décrits dans son travail. Il établit une distinction entre les furoncles ouverts et fermés et conclut à la nécessité d'utiliser des bactériophages différents en

fonction du stade du furoncle. Les furoncles fermés nécessitent des bactériophages actifs contre le staphylocoque doré et les furoncles ouverts des bactériophages actifs sur les germes pyogènes tels que le staphylocoque ou les streptocoques. Ainsi, le cocktail de bactériophages doit être adapté à l'indication.

L'action de ces virus ne se cantonne pas à la destruction des bactéries : ils ont un effet anti-inflammatoire avec une réduction des thrombophlébites septiques, un effet antalgique avec une sédation rapide des douleurs mais également une diminution de l'incidence de la récurrence des furoncles dans la zone traitée.

**Au début des années 1930, il existe ainsi pour Pesce des indications absolues à la prise en charge par phagothérapie** que sont les furoncles de la face ainsi que les furoncles anthracoides, et des indications relatives que sont les furoncles récents et anciens pour lesquels l'auteur constate une grande efficacité associée à une innocuité de la thérapeutique. Les bactériophages semblent être une piste prometteuse dans le traitement des infections, d'autant qu'il s'agit à l'époque d'une des seules thérapeutiques actives sur les bactéries, les antibiotiques n'ayant pas encore été mis au point. Dans ce contexte, cette thérapeutique innovante semble être la clef des problèmes infectieux, avec une efficacité indéniable.

La thèse d'Emile Pesce est également intéressante, car l'auteur s'attache dès le début du vingtième siècle à établir un **recueil minutieux de cas cliniques dans le souci d'établir une preuve de l'efficacité de la phagothérapie** et mieux comprendre quand et comment l'utiliser.

**De manière très pertinente, le travail du Dr Pesce fait état des connaissances médicales sur la phagothérapie et définit un certain nombre de principes sur lesquels les utilisateurs actuels de la thérapie phagique continuent de s'appuyer.** Pour la plupart, ces concepts fondamentaux ont été redécouverts alors que déjà disponibles dans la littérature. Il est très intéressant de voir que Pesce insiste de manière très précoce sur la dichotomie entre les infections aiguës, difficiles à traiter par auto-bactériophage et les infections chroniques, qui laissent le temps de trouver un auto-bactériophage adapté. De même, il identifie de manière très précoce la nécessité de structures et de personnel dédiés à la production des bactériophages.

#### 3.2.2.2 *Réflexions de Paul Sédallian sur la phagothérapie dans la prise en charge des infections cutanées.*

Tout d'abord, l'auteur insiste sur le fait que les petits furoncles et anthrax de la face guérissent spontanément. Dans les cas graves, la chirurgie, généralement proposée, est extrêmement mutilante et propage l'infection plutôt que de la contenir. La seule technique chirurgicale disponible pour prévenir ou contenir la diffusion vasculaire du germe nécessite la ligature des veines angulaires, technique très invasive. Une alternative à la chirurgie est la radiothérapie à faibles doses. A cette période, les infections cutanées compliquées de la face présentent une forte mortalité, de 40 à 67% selon les séries. Dans ce contexte, les bactériophages apparaissent comme la **première thérapeutique véritablement efficace sur ce type d'infection**, compliquée ou non, permettant qui plus est une cicatrisation "propre " *a contrario* d'une chirurgie. **La phagothérapie apparaît alors plus efficace, bien moins douloureuse, moins dangereuse et beaucoup moins mutilante que la chirurgie.**

#### 3.2.2.3 *Réflexions de MM Clavel et Tixier à propos de la prise en charge des infections de la main.*

Leur cas fait écho à d'autres cas traités par bactériophages et présentés devant la société de chirurgie de Lyon, notamment par le Pr Ricard. Ils soulignent l'intérêt de cette thérapeutique notamment dans la chirurgie des infections de la main, en association avec celle-ci. **Grâce à l'utilisation des phages associés à la chirurgie**, les incisions sont de plus petite taille avec respect des structures anatomiques, **la chirurgie est moins délabrante** avec notamment moins de lésions tendineuses lors de celle-ci. Les suites opératoires sont marquées par une diminution des suppurations avec une sédation rapide des douleurs, permettant une mobilisation plus précoce et donc une meilleure récupération fonctionnelle.

**Le Pr Clavel souligne une fois de plus l'importance d'un contrôle par un laboratoire de bactériologie des bactériophages avant leur utilisation et donc d'une structure spécialisée dans la fourniture des bactériophages.**

*3.2.2.2.4 Principes et résultats du traitement des furoncles et anthrax par bactériophages, présenté dans Lyon Médical par J Marion, en 1936.*

En 1936, J Marion présente dans Lyon Médical, un texte comprenant de nombreuses réflexions sur la phagothérapie, similaires à celles présentés par Emile Pesce dans sa thèse, renforçant le socle de connaissances théoriques ce traitement (54) :

- **La spécificité du bactériophage détermine son efficacité** : il est spécifique de certains types de bactéries. Isolement de « cocktails de bactériophages » dès les années 30 et notamment de bactériophages actifs contre le staphylocoque.
- **L'utilisation des bactériophages par voie sous-cutanée est à l'origine de la génération d'anticorps anti-bactériophages.** Il faudrait vérifier leur absence avant de proposer un traitement par bactériophages car ils conditionnent la réussite de la thérapeutique.
- **Les bactériophages sont détruits par les antiseptiques.**
- **La meilleure manière de dispenser les bactériophages est de les injecter in situ** (en ce qui concerne les furoncles : dans le centre de celui-ci et dans le pourtour de la lésion, cependant source de douleurs importantes et questions sur l'intérêt d'une injection de bactériophages associés à des anesthésiques locaux).
- Les bactériophages permettent **une sédation très rapide de la douleur et la durée de cicatrisation des lésions cutanées est significativement plus rapide.**

Dès le début de la phagothérapie à Lyon, les auteurs essayent de déterminer les grands principes de la thérapie phagique. Ils définissent avec rigueur à travers les publications les profils de patients éligibles à ce traitement et selon quelles modalités. Des indications absolues sont retenues par les auteurs et des dogmes sont établis sur la phagothérapie, alors seul traitement efficace contre les infections bactériennes.

### 3.2.3 Années 1940-1950

#### 3.2.3.1 Cas cliniques

La littérature lyonnaise de la décennie suivante est bien plus pauvre en cas cliniques traités par bactériophages. En effet, celle-ci marque un tournant dans la prise en charge des maladies infectieuses avec l'avènement de l'antibiothérapie et notamment l'industrialisation de la production de la pénicilline par les laboratoires Lilly.

On retrouve cependant un petit article, publié par Louis Sauvé dans le Concours Médical en 1945 à propos de l'utilisation des bactériophages pour voie intraveineuse (55). L'utilisation du bactériophage est alors différente par rapport au cas antérieurs. En effet, **Louis Sauvé ne considère pas la phagothérapie en opposition avec les nouvelles thérapeutiques telles que la pénicilline ou l'anatoxine de Ramon mais bien comme un outil qu'on peut lui associer dans le cas des infections staphylococciques graves ou rebelles. En cela, il rapporte que la phagothérapie n'est pas une thérapeutique "périmée".**

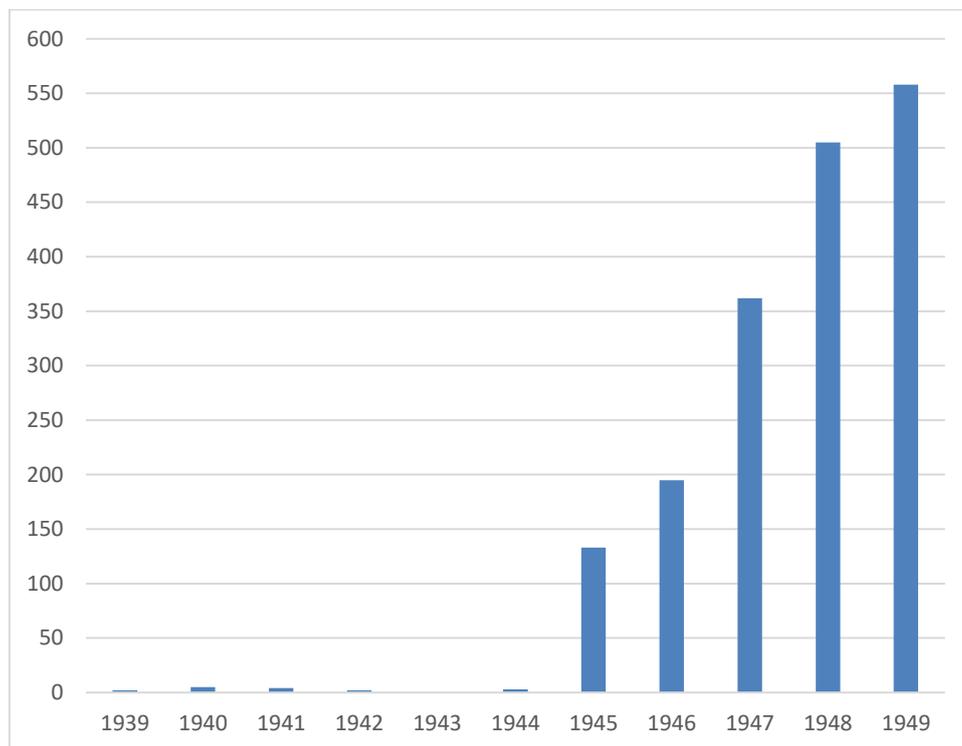
Dans la procédure qu'il décrit, le bactériophage est utilisé par voie veineuse. Il se procure le virus sous sa forme commerciale et procède à des dilutions. Il réalise une première injection de bactériophages en surveillant la réaction de lyse présentée par l'individu, marquée par de la fièvre. Deux jours plus tard, il augmente les concentrations de bactériophages injectées. Il applique cette thérapeutique dans le cadre d'infections à staphylocoque graves. Pour le Dr Sauvé, cette thérapeutique est efficace et sûre, sans qu'il donne de chiffres de patients traités ou de pourcentages de guérison.

### 3.2.3.2 Années 1940-1950 : la traversée du désert

Le début des années 1940 marque un tournant dans le développement de la phagothérapie.

La deuxième guerre mondiale constitue un frein majeur aux avancées scientifiques et notamment à Lyon avec très peu de publications scientifiques répertoriées sur PubMed entre 1939 et 1945, comme l'illustre le graphique ci-dessous :

*Tableau 2 : Nombre de publications scientifiques lyonnaises référencées sur PubMed en fonction du temps.*



Cette différence de publications s'explique en partie par le contexte de la seconde guerre mondiale et peut être particulièrement à Lyon : jusqu'en 1940, la ville est en zone libre mais sa proximité avec la ligne de démarcation en fait un haut lieu de résistance et de répression. On peut penser alors que les publications scientifiques ne constituent pas une priorité à Lyon du fait de la complexité de la situation géopolitique.

En novembre 1942, la zone libre est envahie par les Allemands et devient la zone Sud. Lyon est libérée le 3 septembre 1944 par les Alliés(56).



Figure 40 : Carte de la France 1942.

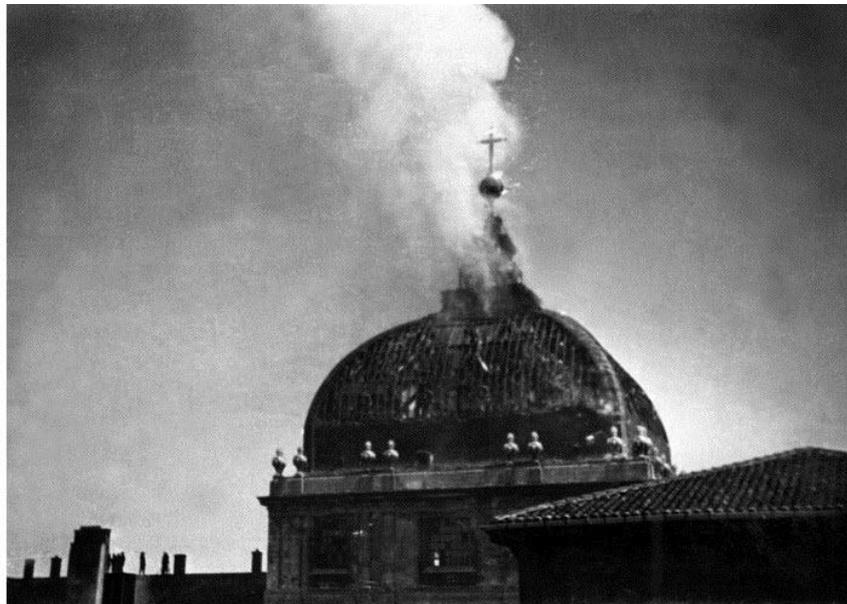
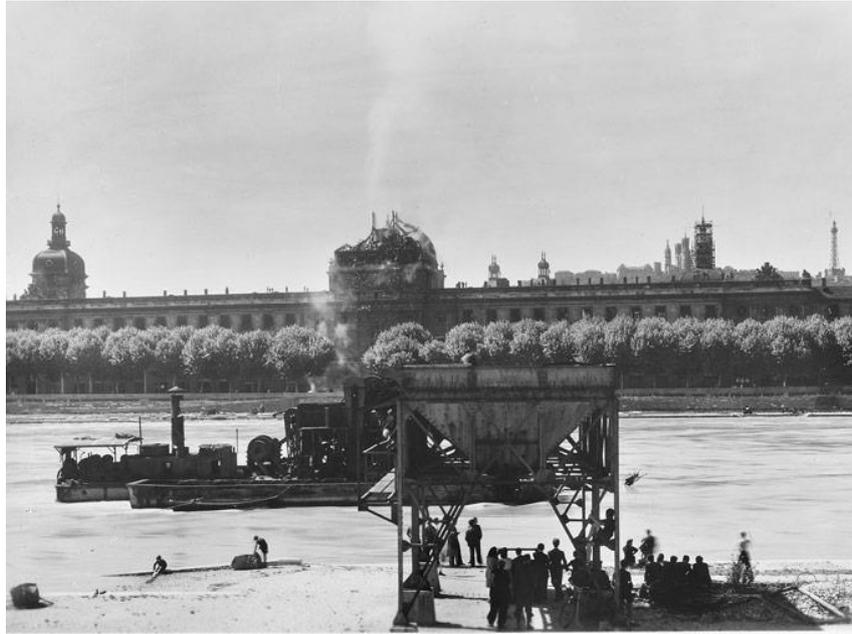


Figure 41 : Incendie du dôme de l'Hôtel Dieu en 1943 lors de la libération de la ville de Lyon.



*Figure 42 : Incendie du dôme de l'Hôtel Dieu, 1943, vue des quais du Rhône.*

En reprenant les observations des années 30-40, les auteurs mettent de nouveau en avant la nécessité d'une **sélection du "bon bactériophage" pour le "bon patient"** avec une grande difficulté de garantir l'efficacité d'un phage actif chez un patient A chez un patient B. La notion de phagothérapie adaptée au patient est cruciale au succès de ce traitement ; très tôt les médecins ont donc cette notion de médecine "sur mesure". Comme nous l'avons détaillé plus haut, le contexte historique accroît drastiquement les besoins en anti-infectieux et l'on peut aisément comprendre la nécessité de produire vite et en de très grandes quantités des antibiotiques que l'on sait alors efficaces, universels et bien plus faciles d'emploi que les bactériophages.

Il ne reste alors plus de place pour le bactériophage de D'Hérelle dans l'arsenal thérapeutique. Cependant, comme l'illustre la publication du Dr Sauvé, certains médecins tentent **non pas de l'opposer à l'antibiothérapie mais de l'associer à celle-ci dans les cas graves de staphylococcies ou dans les cas rebelles au traitement**. Le second visage de la phagothérapie commence très rapidement à se dessiner, reposant sur les failles d'une antibiothérapie que l'on croyait toute puissante.

## 3.2.4 Années 1950-1970

### 3.2.4.1 Cas cliniques

Nous avons pu retrouver quelques cas cliniques lyonnais de traitement par phagothérapie dans les années 1950, notamment au sein du service de Maladies Infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse.

#### 3.2.4.1.1 Méningite à *Escherichia coli* multi-résistant, 1957 : *service de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse, Pr Bertoye (57)*

Prise en charge d'une patiente de 6 ans pour méningite à *Escherichia coli* dans les suites d'une chirurgie du rectum. Le germe est résistant aux antibiotiques disponibles (résistante : pénicilline-chloromycétine ; terramycine-auréomycine ; tétracycline ; carbomycine-rovamycine ; arythromycine ; bacitramycine ; néomycine ; framycétine, sensibilité limitée à la polymyxine, assez sensible à la streptomycine).

Dans un premier temps un traitement probabiliste par streptomycine par voie intrarachidienne et par voie intraveineuse est administré à la patiente, puis à réception de l'antibiogramme le traitement est modifié pour de la néomycine par voie intrarachidienne et polymyxine par voie générale (antibiotique non testé).

Après sept jours de cette antibiothérapie, les auteurs ne rapportent aucune amélioration clinique et les cultures bactériennes restent positives. L'évolution est péjorative avec suspicion d'une ventriculite, justifiant la réalisation d'une trépanation et d'une ponction de LCR intra-ventriculaire en faveur d'une méningite biologique à colibacille.

Les médecins prenant en charge cette patiente se retrouvent dans une impasse thérapeutique, sans possibilité de proposer une nouvelle antibiothérapie. Dans ce contexte, les auteurs décident de tenter un traitement « compassionnel » par phagothérapie adaptée au germe de la patiente par voie intrarachidienne et générale.

L'évolution est rapidement favorable mais est émaillée de plusieurs rechutes avec réapparition de la bactérie dans les cultures de LCR et par des rechutes cliniques. Celles-ci s'échelonnent de 15 jours après le début de la phagothérapie à six semaines après le début de celle-ci.

L'explication donnée par Bertoye n'est pas celle de l'inefficacité des bactériophages mais celle de la perforation d'un méningocèle lors de la chirurgie première avec méningites itératives par contiguïté entre le méningocèle perforé et la cavité abdominale. En effet, une dérivation colique avec réalisation d'une stomie et la fermeture chirurgicale du méningocèle ont permis la guérison de la patiente.

#### 3.2.4.1.2 Série de cas du Pr Bertoye d'infections à *Pseudomonas* multi-résistants (58).

Dans un article, le Pr Bertoye rapporte plusieurs cas de patients porteurs d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* traités par bactériophages.

- Le premier cas est celui d'un patient de 25 ans victime d'un accident à l'origine d'une fracture de la lame criblée de l'éthmoïde responsable d'une brèche méningée. Lors de son hospitalisation, le patient développe une méningite à *Pseudomonas aeruginosa* de sensibilité diminuée à l'auréomycine, la néomycine et la polymyxine B et résistant aux autres antibiotiques disponibles. Les cliniciens prennent le parti de réaliser des injections quotidiennes de bactériophages dirigés contre le *Pseudomonas*, initialement non spécifiques du germe du patient pendant 8 jours puis d'injections de bactériophages adaptés au germe pendant 14 jours. L'évolution clinique dans les suites est favorable et les cultures de LCR sont stériles, signant la guérison du patient. La prise en charge sera complétée dans un second temps par la fermeture de la brèche méningée.
- Le deuxième cas décrit dans cet article est celui d'une méningite bactérienne à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant chez une patiente de 15 ans avec fracture du rocher et écoulement de LCR par les voies auditives. Evolution vers

une méningite initialement non documentée avec mise en place de plusieurs antibiothérapies probabilistes, non efficaces. Décision d'une chirurgie de la brèche. Dix-sept jours après le début du tableau clinique une ponction lombaire réalisée dans les suites de l'intervention met en évidence un *Pseudomonas aeruginosa*, traité par colimycine et polymyxine B alternée. Malgré cette antibiothérapie, les cultures restent positives à *Pseudomonas*. Au septième mois d'évolution, une nouvelle ponction lombaire est pratiquée, elle retrouve en plus du *Pseudomonas*, un streptocoque alpha-hémolytique, sensible à la streptomycine. Modification des thérapeutiques avec une association de streptomycine, colimycine et de bactériophages en intra-thécal, associés à une corticothérapie par voie intra-thécale également. Succès par cette thérapeutique avec négativation des cultures et guérison clinique sans rechute à 3 mois.

- Surinfection de méningite tuberculeuse avec apparition de *Pseudomonas* à la culture du LCR. Décision d'un traitement intra-thécal par bactériophages actifs sur le *Pseudomonas*. Négativation lente des cultures de LCR avec initialement une persistance des germes mais avec une croissance très lente. Après un mois et demi de traitement par injections intra-thécales quotidiennes, disparition du germe des cultures. Le décès du patient est survenu dans les suites mais l'agent pathogène en cause est la tuberculose.
- Cas d'une fistule broncho cutanée chez un patient de 38 ans hospitalisé dans le service de Pneumologie des Dr Brun et Pr Kalb. Les prélèvements bactériologiques pratiqués sur la fistule retrouvent du *Pseudomonas aeruginosa*. Malgré de nombreuses lignes de traitement antibiotiques, le patient gardait des signes d'infection. Finalement, un traitement local par des mèches imbibées de bactériophages adaptés aux germes est entrepris. Un geste chirurgical de fermeture de la fistule complète la prise en charge dans un second temps.

- Cas d'une recto-colite hémorragique et purulente avec des prélèvements de selles positifs à *Pseudomonas*. Après un mois d'antibiothérapie bien conduite par colimycine et chloramphénicol, décision de lavements quotidiens par bactériophages actifs sur *Pseudomonas*. Après six jours de phagothérapie, l'évolution clinique est favorable.

### 3.2.4.2 Les années 1950-1970 : pallier l'antibiorésistance

La littérature française et notamment lyonnaise connaît un peu plus de publications sur l'utilisation thérapeutique des phages à compter de la fin des années 1950. Il apparaît en effet que **certains germes sont résistants à tous les antibiotiques mis à disposition, induisant une impasse thérapeutique totale. Les phages sont alors utilisés comme alternative, associés à une antibiothérapie, en seconde intention après échec de l'antibiothérapie seule.** Il est alors important de noter que le Pr Bertoye ne conçoit la phagothérapie uniquement si **l'efficacité du bactériophage est testée sur le germe du malade.** Un **délai de 5 à 6 jours, incompressible, est donc nécessaire** entre le moment où l'on décide de traiter un patient par bactériophages et la mise en application du traitement. **Le bactériophage ne peut donc en aucun cas constituer un traitement d'urgence des infections.**

Malgré quelques résultats prometteurs décrits dans les cas cliniques ci-dessus, la phagothérapie n'est rapidement plus pratiquée au sein de services de maladies infectieuses et ce même au sein de l'unité Chalier, pourtant très impliquée dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes.

La fin des années 1950 est marquée par l'épidémie européenne de poliomyélite qui va réorienter les priorités concernant les innovations médicales. Ainsi, en France et particulièrement à Lyon, les médecins dont le Pr Bertoye axent le développement vers les techniques de réanimation et plus particulièrement de ventilation chez ces patients avec de graves atteintes pulmonaires. On peut alors supposer que l'implication forte du Pr Bertoye dans la stratégie de déploiement de la réanimation à Lyon et son investissement important dans l'enseignement ne lui ont pas permis de

poursuivre en parallèle la mise en place de la phagothérapie. Pour autant, André Bertoye continuera à évoquer la thérapie phagique lors de la formation de ses internes.

### 3.2.5 Années 1970-1990

#### 3.2.5.1 L'utilisation des bactériophages à la Clinique du Tonkin – Dr Charles Bernard

Au cours de ce travail de thèse, nous avons pu recueillir les propos du Dr Charles Bernard, infectiologue à la Croix Rousse puis à la Clinique du Tonkin à partir de 1974. Monsieur Bernard nous a rapporté avoir utilisé les bactériophages dans le cadre de son exercice et ce dans les années 70 et 80. C'est lors de son internat et durant son clinicat, entre 1968 et 1973 qu'il entend parler de la phagothérapie par le biais du Pr Bertoye mais également par le Dr Pierre Vincent, en charge de la bactériologie à l'hôpital de la Croix-Rousse à l'époque. Lors de son activité en tant qu'interne ou de jeune chef dans le service du Pr Bertoye, il n'assiste pas à la mise en place de traitement par bactériophages mais en découvre les indications.

C'est lors de son exercice ultérieur à la clinique du Tonkin qu'il propose pour certains patients une phagothérapie personnalisée. **La thérapie phagique était réservée aux infections chroniques à des germes non accessibles aux antibiotiques disponibles** à ce moment-là. Le Dr Bernard rapporte avoir traité une dizaine de patients par bactériophages. Les principales indications étaient les infections respiratoires chez les patients atteints de dilatations des bronches, les infections ostéoarticulaires chroniques. Lorsque l'indication des phages était retenue, le Dr Bernard « commandait » des bactériophages via le laboratoire du Tonkin (Mérieux), qui semblait se les procurer auprès de l'Institut Pasteur. La souche du germe d'intérêt était envoyée en analyse, et quelques semaines plus tard parvenait au clinicien une solution à base de bactériophages, active *in vitro* sur la bactérie responsable de l'infection. Les préparations étaient livrées avec un mode d'emploi et les administrations, locales, étaient répétées dans le temps. Le Dr Bernard ne rapporte

pas d'utilisation par voie systémique. Les résultats étaient favorables pour les patients traités par phages.

Malgré une utilisation bien réelle des bactériophages, aucun cas clinique n'a été publié au cours de ces deux décennies et les dossiers cliniques, vieux de plus de trente ans, ont été détruits.

### **3.2.5.2 Production des bactériophages à l'Institut Pasteur de Lyon -Dr De Montclos**

Le Dr Henri De Montclos, ancien chef de service de Bactériologie à l'Institut Pasteur de Lyon, rapporte une production de bactériophages au sein de l'Institut Pasteur de Lyon qui aurait perduré jusqu'aux années 1980. Les services destinataires étaient les Hospices Civils de Lyon avec les Maladies Infectieuses et l'hôpital Saint Joseph Saint Luc, qui dispensait de la phagothérapie dans les services des Brûlés ainsi qu'en urologie. D'après les propos du Dr Bernard il semblerait que la clinique du Tonkin ait également bénéficié d'un approvisionnement en phages par l'Institut Pasteur.

Il n'a malheureusement pas été possible d'avoir accès à ces dossiers de patients. Cependant, nous disposons des chiffres de Monsieur De Montclos, qui atteste de plus de 100 patients traités à Saint Joseph Saint Luc entre 1972 et 1980.

Pour cette thèse il nous a été donné l'occasion de rencontrer Henri De Montclos, ancien chef de service de bactériologie de l'Institut Pasteur de Lyon de 1987 à 1996.

En 1987, le Dr De Montclos prend la tête du laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon. Françoise Guillermet, qui l'avait précédé dans ce laboratoire avait beaucoup travaillé en partenariat avec les médecins de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse (et notamment le Pr Bertoye) pour l'élaboration de traitements par bactériophages. Ainsi, la production et surtout la conservation d'une large banque de bactériophages avait perduré au sein du laboratoire. Ces virus étaient alors utilisés pour typer les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Ils provenaient

d'une banque "standardisée" de 16 bactériophages "de base" avec 16 bactériophages "complémentaires". Les biologistes et les techniciens enrichissaient cette banque lorsqu'ils venaient à isoler de nouveaux bactériophages dans les boîtes de Pétri (plaque de lyse bactérienne dans les cultures avec prélèvements et conservation du bactériophage). Ainsi, L'Institut Pasteur de Lyon avait en sa possession une banque de 32 phages standards à laquelle venaient d'ajouter 20 à 50 phages isolés dans le laboratoire. Ces phages étaient actifs soit sur le staphylocoque doré, soit sur *Pseudomonas aeruginosa*, soit sur les entérobactéries.

Le Dr De Montclos souligne que la conservation des souches de bactériophages était un travail chronophage et fastidieux qui mobilisait un technicien de laboratoire une demi-journée par semaine.

Plusieurs malades ont reçu ce traitement dans les années 70. Nous disposons des chiffres fournis par Monsieur De Montclos concernant le nombre de patients traités. Il s'agissait majoritairement de patients hospitalisés dans le service des Grands Brûlés chez lesquels on retrouvait des souches bactériennes (et notamment des *Pseudomonas*) résistants à l'antibiothérapie disponible. Souvent, il s'agissait de patients porteurs de surinfections de leurs brûlures.

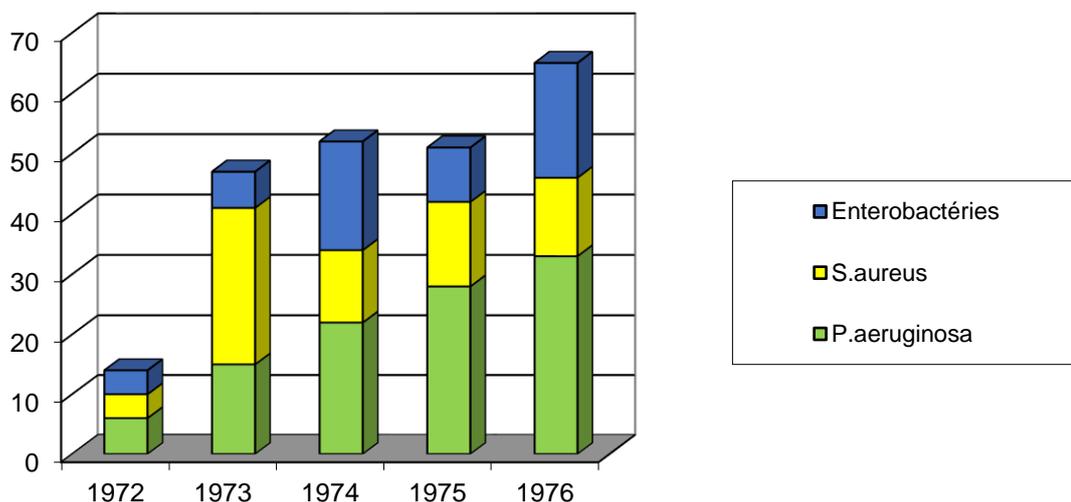


Figure 43 : Nombre de patients traités par bactériophages fournis par l'Institut Pasteur de Lyon- Figure du Dr De Montclos.

L'Institut Pasteur fournissait des bactériophages, mais malheureusement, les biologistes n'avaient que très peu de retour sur l'efficacité clinique de ce traitement personnalisé.

Certains bactériophages produits à cette époque étaient utilisés dans le traitement des infections urinaires chroniques, ils étaient administrés per os ou par voie intra-vésicale. Aucun cas clinique n'a été publié concernant cette utilisation à ce moment-là.

En 1996, l'Institut Pasteur ferme ses portes faute de financement, et est divisé en trois laboratoires : celui des Hospices Civils de Lyon, Biomnis et Biomed.

Tout fabrication de bactériophages est stoppée.

### **3.2.5.3 Années 1970-1990 : une désuétude contrainte et forcée**

#### *3.2.5.3.1 L'intervention des Dr Vieu, Guillermet, Nicolle, dans le Bulletin National de l'académie de médecine en 1979 (59)*

Lors de leur intervention dans le bulletin national de l'Académie de Médecine, ces docteurs reprennent les différentes périodes de l'Histoire de la phagothérapie.

Ainsi, comme nous l'avons fait plus haut dans ce travail, ils définissent trois périodes notables :

- **Une première période correspondant aux débuts de l'utilisation de la phagothérapie dans le contexte de staphylococcies avec des résultats remarquables.**
- **Une deuxième période marquée par l'apparition de l'antibiothérapie, réduisant la phagothérapie en une « survivance du passé ». Elle reste**

néanmoins utilisée dans des indications bien particulières comme les infections urinaires ou les infections cutanées avec des résultats satisfaisants.

- **Une troisième période, contemporaine à celle de l'intervention à l'Académie de médecine avec une nouvelle place dans l'arsenal thérapeutique.** En effet, le début des années 80 est marqué par l'émergence de deux phénomènes :
  - Des **épidémies nosocomiales** et infections post-opératoires à staphylocoque, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* et *Serratia*.
  - **L'émergence de bactéries résistantes à l'intégralité des antibiotiques disponibles** à cette époque, confrontant les médecins à des impasses thérapeutiques dans le domaine de l'infectiologie.

Dans ces deux situations, l'utilisation de la phagothérapie en plus du renforcement de l'hygiène hospitalière et de l'encadrement de l'utilisation des antibiotiques reprend tout son sens et permet de sortir des difficultés thérapeutiques engendrées par l'antibiorésistance.

Dans ce document, les auteurs reviennent sur les modalités de préparation des bactériophages. Ils insistent sur **l'utilisation exclusive de bactériophages lytiques**. Les intervenants rappellent que le mode de production des bactériophages dépend de l'indication à laquelle ils sont destinés. Ainsi, ils définissent que les bactériophages que l'on veut utiliser par voie buccale ou locale doivent être produits à partir de bouillons nutritifs puis dilués dans une solution saline apyrogène ; et ceux que l'on veut utiliser par voie intraveineuse doivent être préparés à partir de sérum humain du même groupe sanguin que le patient receveur pour éviter toute réaction pyrogène lors de l'administration de la solution.

Ils rappellent, une fois de plus, que **les traitements par bactériophages ne peuvent pas être généralisés à toute une population du fait de la grande spécificité du bactériophage**. La stratégie en 1979 est soit de réaliser un cocktail de bactériophages

à partir des stocks de bactériophages disponibles, soit de produire un « phage adapté », c'est-à-dire de rendre un phage initialement peu actif très virulent contre la bactérie en cause à l'issue de plusieurs cycles de multiplication. Cette technique correspond en fait à l'actuel « phage training ».

A partir de cette production de bactériophages, les auteurs définissent plusieurs types d'utilisation :

- Les **utilisations traditionnelles**, reliques du passé, avec le traitement des infections cutanées, des brûlures, des infections urinaires.
- Les **utilisations innovantes**, passées au premier plan, **adaptées aux nouveaux problèmes rencontrés en infectiologie**. La phagothérapie est alors définie comme une thérapeutique « héroïque » et non « primaire ». De ce fait, la collaboration entre les biologistes, producteurs de bactériophages et les cliniciens qui les emploient est cruciale car elle permet un retour sur expérience et permet de mieux définir les conditions de succès thérapeutique ainsi que les raisons des échecs de ces thérapeutiques. Les utilisations dites innovantes sont définies ci-dessous :
  - Les infections post-opératoires avec échec de l'antibiothérapie ou causées par des germes résistants.
  - Les épidémies nosocomiales d'entérobactéries dans les services de pédiatrie, de prise en charge des prématurés et dans les crèches. L'utilisation se fait à partir de bactériophages-stock par voie orale.
  - La prise en charge des infections urinaires chroniques par des germes multi-résistants dans les services de gériatrie avec avant tout comme finalité de limiter la propagation de germes multi-résistants d'un patient à l'autre.

Enfin, les auteurs reviennent sur les conditions de succès de la phagothérapie ainsi que sur les erreurs les plus fréquentes lors de l'utilisation de celle-ci. **Ils rappellent le précepte fondamental de la phagothérapie : « pas de lyse in vivo en l'absence de lyse in vitro »**. Ils listent les erreurs les plus fréquentes conduisant à un échec de la phagothérapie :

- Absence d'activité du bactériophage ou titre insuffisant.

- Utilisation d'un bactériophage spécifique d'une espèce bactérienne dans les infections plurimicrobiennes.
- Absence de neutralisation de l'acidité gastrique avant administration d'un bactériophage par voie orale.
- Absence de surveillance du pH urinaire dans le traitement des infections urinaires par bactériophage.
- Application d'un antiseptique dans le même temps que des bactériophages, détruisant ceux-ci.
- Développement d'une résistance aux bactériophages par les bactéries

Les auteurs concluent en rappelant que même si la phagothérapie reste un traitement efficace des infections lorsqu'elle est utilisée de manière adaptée, il reste de grandes zones d'ombres concernant ses mécanismes.

#### *3.2.5.3.2 L'analyse du Dr Bernard*

Les indications des bactériophages pour le Dr Bernard restaient rares. **Ce traitement n'avait sa place que dans les situations chroniques d'impasses thérapeutiques** qui étaient de **moins en moins fréquentes** et ce pour plusieurs raisons :

- La mise disposition de **nouveaux antibiotiques avec des spectres antibactériens toujours plus larges** au fil des années, réduisant la confrontation à des germes résistants à toutes les molécules antibiotiques.
- Le **développement** dans le cadre de la chirurgie des **antibioprophylaxies per opératoires**, réduisant drastiquement le nombre d'infections orthopédiques nosocomiales et en particulier la survenue de suppurations chroniques ostéoarticulaires.

Monsieur Bernard insiste également sur le caractère marginal de la thérapie phagique et relate que « seuls ceux qui en avaient entendu parler et avaient été formés

pouvaient l'utiliser », il souligne le caractère un peu « has been » de ce traitement qui « avait été mais n'était plus », selon ses mots.

### 3.2.5.3.3 *L'avis du Dr De Montclos*

Lors de notre entretien avec le Dr De Montclos, celui-ci a pu nous livrer certaines de ses réflexions concernant la phagothérapie :

La production et la conservation des bactériophages au sein de L'Institut Pasteur de Lyon étaient inscrites comme une tradition transmise par l'ancienne cheffe de Monsieur De Montclos. Les bactériophages avaient été une partie de la solution pour traiter et guérir certains patients en maladies infectieuses à Lyon. L'Institut Pasteur réalise dès les années 1970 ce que l'on nomme actuellement le « phage training », c'est-à-dire la sélection de bactériophages adaptés à la souche bactérienne du patient. Des protocoles de production de bactériophages étaient définis à l'Institut Pasteur : lorsqu'une souche bactérienne était dite « multi-drug resistant », une lysotypie était pratiquée à partir du panel de bactériophages international. Si aucun ne lysait la bactérie, des bactériophages de la collection « de réserve » étaient utilisés. On sélectionnait les phages qui détruisaient le germe du patient. Si un phage semblait particulièrement virulent, on ne sélectionnait que lui, mais si l'on s'apercevait que les phages n'étaient pas très virulents, deux ou trois d'entre eux étaient sélectionnés, afin de réaliser un « cocktail de bactériophages ». Une titration était réalisée afin de connaître leur virulence à l'encontre de la bactérie souhaitée.

Puis les bactériophages devaient être purifiés pour ne pas injecter des résidus bactériens et des bactéries entières au patient. La solution était chauffée à 70 °C pendant 30 minutes, puis filtrée sur un filtre de Chamberland, filtre de porcelaine qu'il s'avérait difficile de stériliser dans les suites. Ainsi, on produisait 24 ampoules de 3 ml de bactériophages à une concentration de  $10^8$  par ampoule. Ces solutions étaient fabriquées de manière personnalisée et n'étaient administrées qu'à un seul patient. Elles n'étaient en aucun cas administrées à l'aveugle chez un patient porteur d'un germe qui n'aurait pas servi à fabriquer ces solutions. Les bactériophages étaient ensuite appliqués de manière topique, purs ou dilués dans du sérum physiologique.



*Figure 44 : Filtre de Chamberland.*

**Le procédé de fabrication des bactériophages était perçu par certains comme peu fiable et assez artisanal** ; il était en effet assez difficile de réaliser une solution dépourvue de débris bactériens, pyrogènes, lors de l'administration au patient. Ainsi, le processus de fabrication tel que décrit ci-dessus ne remplissait pas de critères de qualité tels que nous les connaissons actuellement en France.

Le travail que requiert la fabrication des phages apparaît fastidieux et peu gratifiant comparé aux autres techniques développées par l'Institut Pasteur de Lyon au cours de ces décennies (notamment les études de pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques).

Les bactériophages semblent “une mode” rattachée à un autre temps, celui d'une médecine plus empirique et archaïque, les jeunes bactériologistes l'abandonnent peu à peu. Certains praticiens plus âgés tentent tout de même de garder la phagothérapie dans l'arsenal thérapeutique.

## PÉTITION EN FAVEUR DE LA RENAISSANCE DE LA BACTERIOPHAGIE THERAPEUTIQUE

Frappé par le désarroi des malades se trouvant, depuis plusieurs mois, dans l'impossibilité de trouver en pharmacie les ampoules de Bactériophage qui leur avaient été prescrites ou bien de renouveler la provision que les plus prévoyants d'entre eux avaient constituée pour surmonter victorieusement, dès le prime début, tout assaut microbien, j'ai pensé que la SOCIETE DES AMIS DE FELIX D'HERELLE se devait de mettre la puissance de son autorité au service de ces doléances qui m'étaient exprimées pour contribuer à redonner à la Phagothérapie tous les moyens d'expression dont la prestigieuse découverte du Pr d'Hérelle l'a dotée. Evidemment, le thérapeute peut toujours, car aucune force au monde ne peut empêcher qu'un phénomène naturel existe, préparer son malade pour faciliter chez lui, grâce à son propre bactériophage intestinal, la production naturelle de la guérison spontanée des maladies infectieuses. Mais cette « guérison naturelle dirigée » a besoin, pour parfaire son action salvatrice, du ré-ensemencement du milieu intestinal par des races nouvelles et virulentes de Bactériophage. Ce sont ces races que le Laboratoire, qui a cessé son activité pour des raisons qui me sont inconnues, sélectionnait sous forme des préparations distribuées à la clientèle par les pharmacies.

J'ai donc résolu, en vue de constituer une véritable pétition à présenter en haut lieu, à convier :

- Vous, mes MAITRES, mes COLLEGUES et mes CONFRERES qui êtes devenus, pour le plus grand bien de vos malades, les adeptes du Bactériophage de d'Hérelle ;
- Vous, MALADES ou BLESSES qui avez bénéficié, aussi bien sur vous-mêmes que sur vos proches ou vos amis, des succès remportés au cours des applications thérapeutiques du Phénomène de Bactériophagie ;
- Vous, MEMBRES DE LA SOCIETE DES AMIS DE FELIX D'HERELLE qui vous êtes groupés pour pouvoir, par le soutien de chacun, assurer la pérennité de l'œuvre exceptionnelle de ce grand savant qui, venu de Montréal, a offert à la France la gloire attachée à la découverte d'un phénomène naturel dont le microscope électronique, fait unique dans la Science, a confirmé dans ses moindres détails la réalité que la méthode expérimentale seule avait permis de dévoiler :

à signer l'attestation ci-contre pour influencer par le nombre des signataires les milieux scientifiques aptes à relever le flambeau qui est tombé par suite de la défaillance du Laboratoire qui avait été fondé par d'Hérelle en 1928 et qui a permis, au cours des 50 années qui suivirent, la mise au point d'un traitement d'une efficacité jamais égalée par sa qualité, sa constance et sa parfaite innocuité : LA PHAGOTHERAPIE. Cette défaillance est d'autant plus catastrophique que, d'une part, ce Laboratoire était le seul à assurer la préparation des différentes races de Bactériophage qui sont indispensables à la pratique médicale et chirurgicale dans le domaine de toute la pathologie infectieuse et que, d'autre part, le phénomène de Bactériophagie qui est reproduit dans un but thérapeutique ne peut être remplacé par aucune spécialité pharmaceutique puisque, seul de tous les traitements, il est l'expression d'un phénomène de la nature. L'arrêt de ce Labo-

ratoire a pour conséquence inéluctable d'entraîner dans sa chute la pratique d'une méthode thérapeutique qui a fait ses preuves dans tous les domaines depuis 1917, date à laquelle le phénomène de Bactériophagie fut révélé au monde du haut de la tribune de l'Académie des Sciences.

C'est donc un devoir pour la SOCIETE DES AMIS DE FELIX D'HERELLE, dont la mission est d'assurer la défense de l'œuvre du Pr d'Hérelle contre toute manœuvre dirigée directement ou indirectement contre elle, que d'appuyer de son influence toutes initiatives généreuses qui sont disposées à œuvrer dans ce sens. Plus les voix seront nombreuses, plus elles auront chance d'être entendues.

Disciples convaincus de la Bactériophagie, venez tous à nous en nous offrant le poids de votre signature.

Dr A. RAIGA-CLEMENCEAU

JE SOUSSIGNE

M. - Mme - Mlle .....  
Profession .....  
demeurant .....

donne mon accord pour participer par mon influence personnelle à la campagne entreprise par la SOCIETE DES AMIS DE FELIX D'HERELLE dans le but de promouvoir une solution pratique au problème posé par l'arrêt du Laboratoire du Bactériophage, et de pallier les conséquences catastrophiques qui en découlent pour tous, notamment par la suppression consécutive d'une méthode thérapeutique dont j'ai moi-même apprécié l'efficacité et la parfaite innocuité.

Observations complémentaires (facultatives, mais éminemment souhaitées) .....  
.....  
.....

Date : Signature :

Cette attestation, sans être séparée de la pétition, est à renvoyer au Dr Raiga-Clemenceau, Secrétaire Général de la SOCIETE DES AMIS DE FELIX D'HERELLE,

11, rue Boissière - 75116 PARIS

Figure 45 : Pétition pour la poursuite de la phagothérapie, rédigé par le Dr Raiga.

A cette difficulté s'ajoute le durcissement de la législation quant à la production des produits de santé. A ce titre, la Direction Générale de la Santé exige des garanties concernant la qualité des produits ainsi que leur efficacité. Le dossier des bactériophages lyonnais est peu solide car leur production via le filtre de Chamberland est de qualité variable et l'Institut ne dispose que de peu de retours quant à l'efficacité clinique de ceux-ci. On rappelle que c'est durant la décennie 1970 que les bactériophages cessent d'être référencés dans le Vidal® et que le flou juridique en lien avec leur utilisation est accentué.

**De plus, l'aspect unique de chaque solution préparée pour chaque patient rend impossible la réalisation d'essais cliniques à large échelle sur la phagothérapie.**

En opposition, l'antibiothérapie est adaptée à ce mode d'études. Pour l'Institut Pasteur, il apparaît donc beaucoup plus valorisant de participer à ce développement de l'étude de l'antibiothérapie et notamment aux dosages biologiques des molécules utilisées. Ce faisceau d'arguments nous permet de comprendre l'absence de persévérance dans une technique coûteuse, chronophage et dont les résultats restaient approximatifs, voire inconnus.

Les phages sont abandonnés, Henri De Montclos nous rapporte : "personne n'y croyait vraiment, on pensait que les antibiotiques allaient tout régler".

### **3.2.6 Années 2010 à nos jours : la résurgence**

#### **3.2.6.1 Contexte**

En Europe de l'Ouest et notamment en France, l'utilisation des bactériophages s'étiolo et devient de plus en plus marginale pour sombrer progressivement dans l'oubli.

Les dernières publications lyonnaises sur les bactériophages remontent au début des années 1980. Cependant il semblerait que certains praticiens lyonnais aient poursuivi leur utilisation, notamment dans les infections urinaires chroniques et dans les infections ostéoarticulaires, sans que nous puissions en retrouver une trace écrite. Comme évoqué dans la première partie, il est possible que la disparition

« officielle » des bactériophages de l'arsenal thérapeutique français avec notamment l'arrêt de leur référencement au Vidal® ait été un frein à la publication d'observations de patients traités par bactériophages. Même s'il est possible que les phages aient toujours été utilisés en dépit de ce vide réglementaire, il est fort probable que les praticiens impliqués dans ces prises en charge n'aient pas noté les procédures dans les dossiers de crainte d'une sanction pénale ou d'une radiation de l'Ordre. Ainsi, même en cas de succès thérapeutique observé, aucune publication n'était possible dans ce contexte de « phagothérapie cachée ». A ce jour, l'ANSM s'est prononcée sur le statut des bactériophages, nous y reviendrons un peu plus tard.

Parallèlement, en Europe de l'Est dans les suites de la Guerre Froide, les pays de l'ex-bloc soviétique continuent de proposer la phagothérapie en pratique courante à leurs patients, notamment à l'Institut Eliava de Tbilissi en Georgie, en Russie et en Pologne. Les résultats sont incertains et ne donnent pas lieu à la publication de grandes études de thérapeutique ou, si c'est le cas, la diffusion de celles-ci n'a pas dépassé les frontières russes.

L'utilisation des bactériophages connaît un tournant dans les années 2010 notamment en Europe de l'Ouest avec la mise en place de l'étude Phagoburn(60).

### **3.2.6.2 Phagoburn**

Jusqu'alors la littérature scientifique disponible sur les bactériophages reposait principalement sur des cas cliniques et des études in vitro. En effet, entre 1990 et 2018, un seul essai randomisé sur les bactériophages avait été réalisé. Celui-ci traitait de l'utilisation d'un cocktail de bactériophages chez les enfants au Bangladesh dans le cadre de diarrhées et était supporté par l'entreprise multinationale Nestlé(61).

Ainsi, Phagoburn apparaît comme le premier article « robuste » selon les critères actuels de l'« Evidence Based Medecine » de la littérature scientifique portant sur les bactériophages avec son design d'essai randomisé, contrôlé multicentrique. Une grande première dans l'utilisation des phages.

Les patients grands brûlés sont particulièrement sujets aux infections, source de grande morbi-mortalité dans cette population. L'antibiothérapie par voie systémique n'est pas la plus adaptée dans la prise en charge des brûlures infectées, car elle expose ces patients fragiles à des infections ultérieures à des germes multi-résistants. De plus, les antibiotiques diffusent mal dans les brûlures. Ainsi, le traitement topique des brûlures surinfectées est une prise en charge de choix.

Il s'agit d'un essai de phase II/III international, conduit de 2015 à 2017. Il était randomisé et en double aveugle. Le recrutement s'est déroulé sur deux périodes entre 2015 et 2017. Les patients inclus devaient avoir des brûlures surinfectées à *Pseudomonas aeruginosa* (addition de signes cliniques de surinfection et *Pseudomonas aeruginosa* retrouvé sur la mise en culture d'un écouvillon prélevé à partir des brûlures des patients).

Les patients recevaient pendant 7 jours soit un cocktail de 12 bactériophages (P1113) actifs sur le bacille pyocyanique, à une concentration de  $10^6$  par ml de solution, appliqué sur des fibres d'alginate de calcium sur les brûlures infectées, soit de la sulfadiazine argentique en application locale sur les brûlures. Le cocktail de bactériophages était fourni par l'entreprise PherecydesPharma.

Des écouvillons des brûlures étaient réalisés régulièrement pendant les 21 jours suivant la mise en place du traitement pour déterminer la diminution de la charge bactérienne au sein des brûlures surinfectées. Le critère de jugement principal était le temps moyen nécessaire à la diminution de la charge bactérienne de moitié sur ces sites infectés.

Au total, 27 patients ont été inclus et les résultats de 25 d'entre eux ont été analysés. Malheureusement, l'étude s'est arrêtée prématurément du fait de l'instabilité de la solution de bactériophages dans le temps, exposant les patients à des concentrations trop faibles de bactériophages pour ceux ayant été inclus dans la deuxième partie de l'étude.

Les résultats montrent que la solution de bactériophages permet certes une décroissance de la charge bactérienne sur les brûlures, mais elle est moins efficace que le traitement standard par application locale de sulfadiazine argentique.

Cette étude présente plusieurs limites, comme le déséquilibre entre les deux groupes de patients avec notamment des patients plus âgés dans le groupe phagothérapie ou des germes plus résistants aux antibiotiques dans ce même groupe. De plus, il n'y a pas eu de réalisation de phagogrammes pour les *Pseudomonas* portés par les patients. On peut également ajouter que l'utilisation d'une interface d'alginate entre la brûlure et la solution de bactériophages peut avoir modifié sa diffusion dans les sites infectés.

Cet essai, même s'il ne permet pas de montrer la supériorité des bactériophages dans le traitement des brûlures infectées est intéressant par bien des aspects : **il s'agit du premier essai bien conduit sur la phagothérapie, il objective un pouvoir bactéricide in vivo des bactériophages et ce sur une série de patients.** Très important également, l'analyse de tolérance ne retrouve pas d'effet indésirable majeur de la phagothérapie.

Malgré ses limites, Phagoburn a permis de modifier la place de la phagothérapie dans le champ des thérapeutiques innovantes, modifiant un statut alors « ésotérique » vers un statut plus scientifique, ancré dans les « bonnes pratiques » de l'Evidence Based Medicine.

Cette étude marque également un tournant dans le développement de la phagothérapie à Lyon. En effet, **l'utilisation d'un médicament dans une étude clinique déverrouille alors son usage « à visée compassionnelle »** pour des patients ne disposant pas d'alternative thérapeutique, comme stipulé dans la déclaration d'Helsinki et repris dans le JAMA en 2013 : *“In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering”* . Le clinicien en charge du patient peut donc solliciter l'ANSM s'il juge que le recours aux bactériophages peut améliorer la prise en charge dudit patient (62,63). Ainsi, en accord avec l'ANSM, le CRIOAC de Lyon a pu solliciter PherecydesPharma pour se fournir en bactériophages thérapeutiques.

C'est donc grâce à Phagoburn que la phagothérapie peut se développer à Lyon dans les suites de cet essai.

### **3.2.6.3 Cadre réglementaire de l'utilisation des bactériophages en France**

Comme évoqué plus haut, l'absence de cadre réglementaire propre aux bactériophages semble avoir favorisé l'arrêt de leur utilisation en France.

C'est en 2016, lors d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire de l'ANSM que le statut des bactériophages est clarifié dans un contexte d'émergence de l'antibiorésistance et de la nécessité de trouver des alternatives à l'antibiothérapie (64). En préambule, il est rappelé que les phages sont considérés comme des médicaments et à ce titre doivent répondre à des exigences de production et de qualité. A l'issue de la séance, il est alors acté que les bactériophages peuvent être dispensés en Autorisation Temporaire d'Utilisation (dispensation nominative d'un médicament ne disposant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans une situation où il n'existe aucune alternative thérapeutique) mais seulement ceux pour lesquels il existe une production industrielle et de qualité, à savoir les cocktails de bactériophages actifs contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* produits par PherecydesPharma. Ce sont donc les bactériophages en « cocktails » préfabriqués soit des bactériophages « prêts-à-porter » qui sont retenus à l'inverse des phages « sur-mesure » (fabriqués spécifiquement pour un patient à partir de la souche bactérienne infectante), pour lesquels des garanties de la part des industriels sont encore nécessaires.

La conclusion est celle de mettre à disposition ces deux cocktails de bactériophages en ATU et ce dans des situations bien précises :

- Pronostic vital engagé ou pronostic fonctionnel menacé
- Impasse thérapeutique
- Infection mono-microbienne.

En 2019, l'ANSM crée un comité d'experts sur la phagothérapie nommé « Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives ».

### 3.2.6.4 Situation Lyonnaise

Dans le cadre de cette thèse, il nous a été possible de recueillir les propos du Pr Ferry sur le développement de la phagothérapie à Lyon.

C'est la définition de Lyon comme Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes (CRIOAc) qui a permis le développement de la phagothérapie aux Hospices Civils de Lyon.



*Figure 46 : Logo du CRIOAc de Lyon.*

En effet, c'est en 2009 que Lyon est désigné par la DGOS comme CRIOAc, en raison de sa position centrale en Auvergne-Rhône-Alpes, mais également devant le grand volume de patients pris en charge dans cette structure (65). La mission de ces Centres de Références (9 en France)(66) est de coordonner la prise en charge de patients atteints d'infections ostéoarticulaires complexes, de promouvoir la recherche et l'enseignement dans ce domaine, jusqu'alors quelque peu délaissé devant la grande difficulté de réaliser des études cliniques dans ces pathologies. A titre d'exemple, les molécules que nous utilisons à ce jour dans les traitements antibiotiques des infections osseuses le sont principalement en dehors de leur AMM.

Lors de la création du CRIOAc de Lyon, il n'existe pas de spécificité lyonnaise dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires.

Parallèlement Tristan Ferry est nommé PU-PH de Maladies Infectieuses et Tropicales et se voit attribuer la mission de développer le CRIOAc de Lyon en créant un

partenariat solide entre les différentes disciplines impliquées dans la prise en charge de ces infections et en donnant une impulsion vers des thérapeutiques innovantes.

C'est en 2008 que le Pr Ferry entend parler des phages pour la première fois. Il est alors contacté, avec le Pr F. Laurent, par la start-up PherecydesPharma. L'entreprise prépare l'étude PhagoBurn et souhaite développer également un bactériophage anti-staphylocoque dans l'optique de proposer un traitement novateur dans les infections ostéoarticulaires chroniques.

Dès 2014, un projet unissant le CRIOAc de Lyon et PherecydesPharma voit le jour sous le nom de PHOSA, dont le but est de développer les bactériophages actifs sur les staphylocoques (*S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative) pour le traitement des infections ostéoarticulaires complexes. Ce projet permet de tisser des liens étroits entre les cliniciens en charge des patients, les microbiologistes, les pharmaciens et l'entreprise pourvoyeuse de bactériophages.



Figure 47 : Logo PHOSA.

Ainsi, de nombreux modèles *in vitro* et *in vivo* sont développés avec le crédit d'un laboratoire de microbiologie reconnu, permettant d'apporter à la phagothérapie un socle de connaissances solides et scientifiques, ce qui n'a pas toujours été le cas dans le passé. On peut citer à titre d'exemple les travaux réalisés sur des modèles de coussinets de souris pour l'étude des infections de pied diabétique (67) ou ceux sur l'activité des phages dans le biofilm (68) .

C'est dans le cadre de cette collaboration que le Pr Ferry rencontre pour la première fois le Dr Alain Dublanquet, microbiologiste passionné par les bactériophages qui lui expose son expérience dans le domaine de la phagothérapie.

**Très vite se dessine un profil de patient qui pourrait bénéficier de cette thérapeutique remise au goût du jour : il s'agirait de patients porteurs d'implants fonctionnels, indolores quoiqu'infectés de manière chronique pour lesquels l'explantation du matériel prothétique est, sinon impossible, pourvoyeuse de lourdes séquelles fonctionnelles.** Cette réflexion n'est possible à Lyon que grâce au CRIOAc et à la cohésion forte construite au fil des ans entre infectiologues et orthopédistes qui ont pu notamment au cours de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires échanger sur leurs pratiques et comprendre pour les uns l'enjeu du fonctionnel et pour les autres la physiopathologie des infections chroniques et notamment la place centrale du biofilm bactérien.

A côté de cela, il semble impossible pour Tristan Ferry de proposer à ses patients un traitement à base de bactériophages importés de Géorgie, des bactériophages disponibles dans le commerce et sur internet, mais dont l'utilisation est interdite en France.

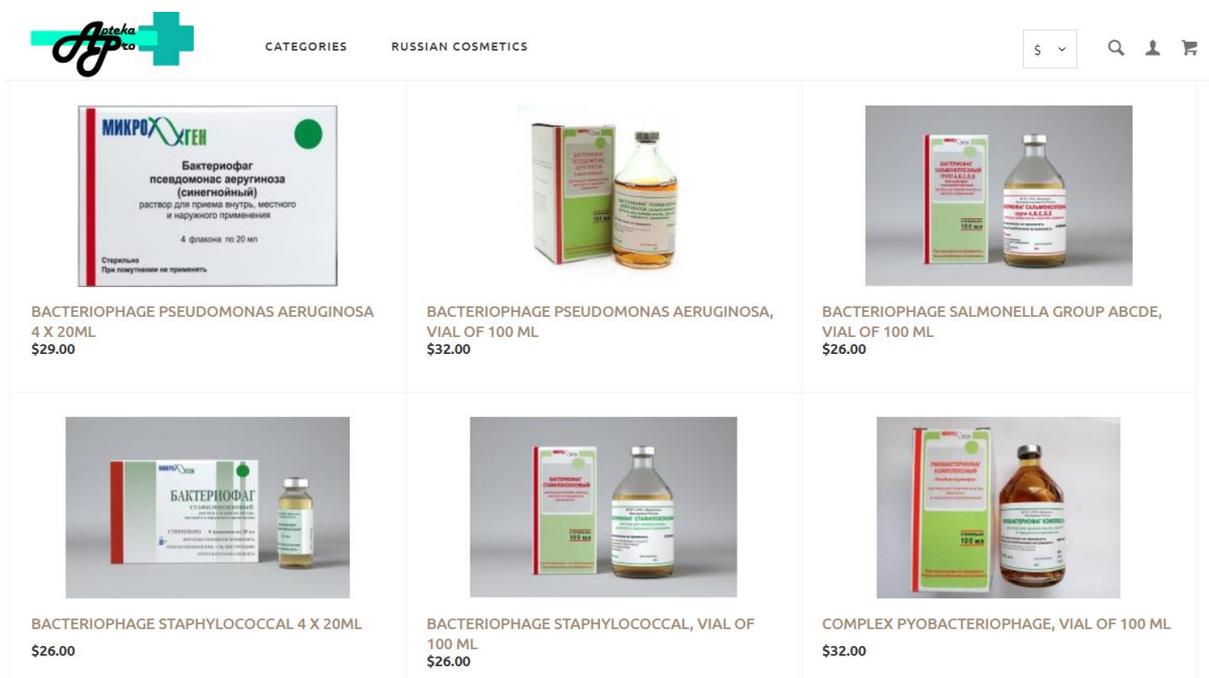


Figure 48 : Site internet commercialisant des solutions de bactériophages.

Ils ne sont, en effet, pas fabriqués selon les Good Manufacturing Practices (ou Bonne Pratique de Fabrication, en Français) définies par la Food and Drug Administration (FDA) et la *European Medicines Agency* (EMA), correspondant aux « exigences minimales pour les méthodes, les installations et les contrôles utilisés dans la fabrication, la transformation et l'emballage d'un produit pharmaceutique. Les règlements assurent qu'un produit est sûr pour l'utilisation, et qu'il a les composants et l'activité qu'il prétend avoir »(69). S'ensuit un dialogue avec l'ANSM pour l'utilisation à titre compassionnel des bactériophages produits par PherecydesPharma dans le cadre de l'étude Phagoburn. L'ANSM donne finalement son accord et le premier patient est traité à Lyon.

Malgré de nombreux projets et des travaux scientifiques probants, il persiste chez les cliniciens une certaine incrédulité vis-à-vis des bactériophages lorsque ceux-ci sont proposés aux patients présentant des infections chroniques. D'ailleurs, à ce jour, nombre des aspects de la phagothérapie restent encore méconnus.

### **3.2.6.5 Premier cas traité à Lyon**

Nous rapportons ici l'observation décrite dans cette publication (70) concernant un patient d'une soixantaine d'années, suivi au Centre Léon Bérard de Lyon pour un cancer pulmonaire non à petites cellules, métastatique, traité par chimiothérapie et immunothérapie. Dans le cadre d'un traitement de métastases vertébrale et sacro-iliaque droite, le patient est traité par une radiothérapie externe suivie d'une cimentoplastie vertébrale et sacro-iliaque.

Deux mois après cette procédure, on note l'apparition d'une fistule cutanée témoignant d'une infection de l'articulation sacro-iliaque et du ciment. La prise en charge initiale consiste en un débridement chirurgical du ciment et de la mise à plat de l'abcès du psoas, la mise en place d'un pansement à pression négative et d'une antibiothérapie adaptée aux germes retrouvés dans les prélèvements per opératoires (céfazoline). La prise en charge se complique d'une bactériémie liée à un cathéter à *Pseudomonas aeruginosa* (résistant à la ceftazidime) traitée par imipénem/cilastatine.

Malgré cette prise en charge, le patient évolue défavorablement avec des signes locaux d'infection (issus de pus au niveau de la cicatrice), de la fièvre et une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*. Une nouvelle imagerie par scanner confirme la mauvaise évolution avec un aspect d'ostéomyélite. Une biopsie chirurgicale est pratiquée, elle met en évidence à la culture bactériologique un *Pseudomonas aeruginosa* XDR (seulement sensible à ceftolozane-tazobactam et colimycine).

Devant la situation oncologique préoccupante du patient et la nécessité de reprendre au plus vite son traitement par inhibiteurs de checkpoint, il est convenu d'une stratégie chirurgicale en deux temps avec un parage et une mise à plat suivie dans un deuxième temps par un recouvrement par un lambeau. A cette prise en charge chirurgicale s'associent deux innovations majeures : la première est l'utilisation de nouveaux antibiotiques, non validés dans cette situation et la deuxième est l'utilisation de bactériophages anti-pseudomonas. Ces bactériophages sont alors fournis par PherecydesPharma ; la souche du patient est envoyée à l'entreprise qui réalise un phagogramme. A partir de cette analyse, les 4 bactériophages les plus actifs contre la souche de *Pseudomonas* incriminée sont sélectionnés et envoyés sous forme de « cocktail » aux HCL. Les bactériophages sont conditionnés au sein du laboratoire de la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse sous forme d'une solution. Celle-ci est appliquée au bloc opératoire à la fin du premier temps chirurgical consistant en un débridement et un parage de l'os nécrotique. Par la suite, la solution est appliquée sous forme de compresses imbibées, en chambre, au niveau de la cavité laissée vide par le débridement chirurgical, par périodes répétées de 4 heures. Ce traitement local est associé à l'application topique de colimycine et à un traitement par voie intraveineuse par ceftolozane-tazobactam.

L'évolution locale est favorable à au quinzième jour suivant la première chirurgie avec un bourgeonnement des tissus mous. La culture bactériologique des prélèvements per opératoires ne retrouvait pas de germe.

Malheureusement, le patient décède un mois et demi après la chirurgie dans les suites de la progression de son cancer.

### 3.2.6.6 Réflexions sur la phagothérapie en 2020, perspectives

#### 3.2.6.6.1 La phagothérapie dans les infections ostéoarticulaires

Le cas présenté ci-dessus fait écho à la pratique géorgienne de l'administration de bactériophages dans le cadre des infections ostéoarticulaires. A l'Institut Eliava de Tbilissi notamment, des cocktails de bactériophages « prêts-à-porter » sont proposés aux patients souffrant d'ostéomyélite chronique et sont administrés de manière locale répétée afin de favoriser le contact entre les bactéries présentes dans l'os et les virus. A cette administration locale est souvent associée une administration orale. Même si certains patients rapportent une grande efficacité de cette thérapeutique, sans qu'elle ait été associée à de la chirurgie ou une antibiothérapie, d'autres restent en échec alors qu'une guérison aurait peut-être été possible avec une prise en charge médico-chirurgicale (71).

**Avec le recul, il semble donc que ce premier patient lyonnais n'avait pas le profil « idéal » pour recevoir des bactériophages.** Avec les années, la réflexion au sein du CRIOAc s'est affinée ainsi que la définition des patients qui pourraient tirer un bénéfice de la phagothérapie.

A partir de ce cas, les membres du CRIOAc ont pu développer une réflexion sur l'utilisation la plus adéquate des bactériophages dans le champ des IOA. Actuellement, le projet développé par les équipes est plutôt celui d'une **thérapeutique de sauvetage pour les patients porteurs de matériel orthopédique infecté mais fonctionnel, pour lesquels la chirurgie associée à une antibiothérapie suppressive se sont avérées inefficaces.** Ainsi, on a pu proposer depuis à plusieurs patients une prise en charge associant un lavage articulaire chirurgical à la mise en place de bactériophages sélectionnés intra-articulaires avant de refermer l'articulation en fin de procédure, une antibiothérapie par voie systémique adaptée aux germes retrouvés (72). L'administration des phages par cette voie leur permet en plus de leur activité antibactérienne, d'exercer également leur effet anti-biofilm, au contact direct de celui-ci.

Il est à noter également que l'utilisation des bactériophages anti-pseudomonas par voie locale a permis à l'entreprise PherecydesPharma de développer en parallèle ses bactériophages anti-staphylococciques, qui seront utilisés chez d'autres patients par la suite à Lyon.

A la fin de l'année 2019, l'équipe de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse déclarait avoir traité 14 patients par bactériophages. Sept d'entre eux avaient des infections ostéoarticulaires complexes avec mise en jeu du pronostic fonctionnel et/ou vital prises en charge au sein du CRIOAc de Lyon.

Parmi ces 14 patients, deux ont été pris en charge pour des bactériémies récidivantes à *Pseudomonas aeruginosa* (plus de six épisodes par an) en lien avec du matériel endovasculaire infecté et difficilement retirable (valve prothétique et coil endovasculaires) par bactériophages anti-pseudomonas dans le service de Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse. Le matériel endovasculaire du premier patient est resté stérile en culture après retrait chirurgical, il est malheureusement décédé des suites de la chirurgie. Les hémocultures du second patient, adressé par le service de Maladies Infectieuses de Poitiers et traité par bactériophages, sont toujours stériles à ce jour (traitement par bactériophages réalisé lors de l'été 2019).

#### *3.2.6.6.2 Perspectives de la phagothérapie en France*

Dans une publication du début de l'année 2020, Tristan Ferry expose les perspectives pour le traitement par bactériophages. Ils pourraient être utiles dans la **prise en charge d'infections graves à germes multi-résistants, en association avec une antibiothérapie** adaptée comme dans les méningites, les endocardites ou les infections respiratoires acquises sous ventilation mécanique dans les services de réanimation. Cependant, il existe toujours une **contrainte majeure en lien avec le délai incompressible de mise à disposition de bactériophages adaptés au germe du patient** (de l'ordre de 2 à 3 semaines actuellement). Une telle utilisation ne pourrait donc être rendue possible qu'avec une mise à disposition plus rapide des solutions de bactériophages, projet soutenu par l'ANSM pour le développement d'une plateforme de gestion dédiée aux phages.

Les bactériophages pourraient également s'avérer intéressants dans la prise en charge des infections urinaires non graves ou dans la décolonisation de patients porteurs de germes multi résistants. Tristan Ferry insiste cependant sur la nécessité de travaux pré-cliniques pour définir les modalités d'administrations précises de ce traitement innovant pour qu'il puisse prendre part à l'arsenal thérapeutique anti-infectieux.

Cette reprise de la phagothérapie à Lyon permet de réancrer dans la tradition lyonnaise cette thérapeutique innovante bien que connue et développée tout au long du vingtième siècle au sein de l'hôpital de la Croix-Rousse notamment. Elle a permis de redonner de la légitimité à cette thérapeutique oubliée et d'en développer les possibilités grâce au réseau du CRIOAc de Lyon.

Pour les cliniciens cependant, la phagothérapie reste une entité mal définie à ce jour et dont les modalités encore floues rendent les médecins réticents à son utilisation malgré des indications potentielles.

C'est pourquoi il est indispensable d'étayer les travaux pré cliniques pour une meilleure définition des modalités de la phagothérapie et de la mise en place d'essais cliniques de phase II/III.

## **CONCLUSIONS**

Les bactériophages sont des entités présentes dans l'environnement dont l'intérêt thérapeutique dans le cadre d'infections bactériennes a été mis en évidence dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle par Félix D'Hérelle.

Après des observations spectaculaires dans la prise en charge notamment des infections digestives, la thérapie phagique s'est développée à l'échelle mondiale et ce dès le début des années 1920. Les médecins Lyonnais ne sont pas en reste puisque tout au long des décennies 1920-1930, la littérature scientifique lyonnaise est prolifique avec de nombreux cas de traitements par bactériophages montrant un succès thérapeutique certain, particulièrement dans le cadre des infections de la peau et des tissus mous. La thérapie phagique constitue alors une réelle innovation scientifique avec la découverte du premier traitement spécifique contre les infections bactériennes, fréquentes souvent graves voire mortelles. Très vite, certains cliniciens comprennent l'importance de colliger leurs observations pour apporter une preuve scientifique de l'efficacité des phages, comme le fera Emile Pesce. A travers les nombreux cas rapportés, se dessinent rapidement des indications formelles de la phagothérapie, des contre-indications mais également des modalités précises d'administration ou de non-administration de ce traitement. Précocement, nos prédécesseurs lyonnais mettent en avant des problématiques toujours d'actualité à propos des phages et soulignent la difficulté de traiter avec un organisme vivant.

Les années 1940 marquent un tournant dans l'utilisation de la phagothérapie. Au plan international, le développement de l'antibiothérapie et la survenue de la Seconde Guerre mondiale avec l'absolue nécessité d'une production à large échelle de molécules actives sur les infections bactériennes stoppent les avancées de la thérapie phagique, plus difficile à développer de manière efficace sur le plan industriel. La presse scientifique internationale se montre sceptique sur la thérapie phagique avec la publication d'articles dans des revues prestigieuses ; sapant son crédit auprès de la communauté scientifique. A Lyon, la situation géopolitique est particulièrement difficile car la ville se situe proche de la ligne de démarcation, faisant de notre ville un haut lieu de Résistance et de répression. Ces années voient la phagothérapie disparaître du devant de la scène.

Rapidement, l'essor mondial de l'antibiothérapie et son utilisation à large échelle entraînent l'émergence de l'antibiorésistance avec l'apparition de souches bactériennes toujours moins accessibles aux antibiotiques malgré la mise à disposition de molécules au spectre de plus en plus large. Les médecins Lyonnais et notamment le Pr Bertoye sont confrontés dans le cadre de leur pratique clinique aux premiers échecs de l'antibiothérapie et redéployent la thérapie phagique dans des situations cliniques d'échec thérapeutique avec des résultats satisfaisants. Malgré un succès non discutable, la phagothérapie, soutenue entre autres par les bactériologistes de l'Institut Pasteur de Lyon est de nouveau laissée de côté. La convergence de facteurs internationaux et locaux a favorisé cette désuétude. A ce titre, on se doit de souligner que la fin des années 1950 en France et en Europe voit l'émergence de l'épidémie de poliomyélite. Les Hôpitaux Lyonnais et notamment celui de la Croix Rousse jouent un rôle central dans la prise en charge de ces patients poliomyélitiques avec le développement de services spécifiques, en lien avec les services de Maladies Infectieuses, ainsi, toutes les innovations scientifiques se tournent vers la création de la Réanimation Médicale ; processus dans lequel le Pr Bertoye est fortement impliqué.

La tradition des bactériophages se perpétue à minima à Lyon puisque certains élèves de Bertoye poursuivent leur utilisation, notamment dans les hôpitaux Saint Luc Saint Joseph et à la Clinique du Tonkin de manière extrêmement sporadique et dans des indications qui restent marginales. L'Institut Pasteur de Lyon, sous l'impulsion de biologistes très impliqués dans la thérapie phagique dans les années 1950, poursuit une activité de collection des phages et de préparation académique de solutions de bactériophages lorsque les cliniciens les sollicitent dans des situations d'antibiorésistance. Au fur et à mesure du temps, cette tradition s'étiolle car menacée de toutes parts. Le cadre légal de l'utilisation de ce traitement devient flou et la DGS sollicite des garanties de production et d'efficacité de la part des biologistes et des cliniciens. Le dossier « bactériophages » est peu solide car la production reste artisanale, chronophage, coûteuse et les retours de l'efficacité clinique, inexistantes. Les laboratoires dont l'Institut Pasteur de Lyon se tournent vers des activités plus lucratives et plus valorisantes en lien avec le développement de l'étude des antibiotiques. Ainsi, la thérapie phagique est peu à peu abandonnée à Lyon et en France à partir des années 1970.

La Guerre Froide permettra la survivance de la phagothérapie : les pays soviétiques continueront de la pratiquer tout au long du vingtième et au début de vingt unième siècle La Géorgie notamment garde une habitude de phagothérapie et ce depuis l'implantation sur son territoire de l'Institut Eliava par Félix d'Hérelle dans les années 1920.

A l'échelle mondiale, les publications scientifiques se multiplient apportant un large socle de connaissances théoriques sur les phages ; quelques cas cliniques sont publiés mais aucune étude de forte puissance ne permet d'attester de l'efficacité de ce traitement. A l'heure où les essais cliniques de large envergure fleurissent et deviennent le niveau de preuve sine qua non de la mise à disposition d'un traitement sur le marché, la preuve scientifique de l'efficacité des bactériophages reste faible. A cette carence, s'ajoute, notamment en France, un cadre réglementaire non défini qui n'encourage pas les rares cliniciens initiés à la phagothérapie de proposer celle-ci à leurs patients sans craintes de sanctions.

Phagoburn, premier essai randomisé contrôlé sur la phagothérapie va renverser l'ordre des choses avec sa publication en permettant l'utilisation des bactériophages à « titre compassionnel ». C'est également cette étude, pourvue d'une méthodologie solide qui impulsera la mise en place d'un CSST pour les bactériophages, leur donnant ainsi une place toute légitime au sein de l'arsenal thérapeutique français.

C'est dans ce contexte et celui du développement des CRIOAc que le Professeur Tristan Ferry, dans un souci d'innovation dans la prise en charge des patients souffrant d'infections chroniques sur des implants inextirpables s'intéresse à la phagothérapie. A l'aide de son équipe et en partenariat avec le start up PherecydesPharma, des projets se créent et bénéficient d'infrastructures d'excellence avec les services d'Orthopédie, de Maladies Infectieuses des Hospices Civils de Lyon, l'Institut des Agents Infectieux et la Pharmacie de l'Hôpital de la Croix Rousse. La thérapie phagique est de nouveau proposée aux patients à Lyon après près de 40 ans de silence. A travers plusieurs utilisations des phages, l'analyse de nos succès mais aussi de nos échecs, nous avons pu reformuler certains questionnements, semblables à ceux de nos pairs, au début du siècle.

Puiser dans les cas répertoriés dans le passé nous permet d'enrichir la réflexion sur la thérapie phagique et d'appuyer certaines de nos impressions sur ce traitement. Ainsi, l'analyse de la littérature passée et des raisons de l'abandon des bactériophages à visée thérapeutique nous fait avancer sur les projets actuels et sur les perspectives de développement de la phagothérapie pour pouvoir proposer à nos patients des traitements innovants, efficaces et sûrs.



Le Président de jury,  
Nom et Prénom  
Signature

Christophe CHASSE

VU,  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux  
Professeur Carole BURILLON



Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 26/06/2020



FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD CHARLES MERIEUX

RAPPORT DU PRESIDENT DU JURY DE LA THESE DE Me Gaëlle Bourgeois

Ce travail original retrace l'histoire des infectiologues Lyonnais et du service des maladies infectieuses à l'hôpital de la Croix Rousse d'une part, et l'histoire de la phagothérapie d'autre part.

L'historique des maladies infectieuses à la croix Rousse est bien documenté, avec références aux différents chefs de service dont l'activité contribué a progressivement au développement de cette spécialité.

Dans le même temps, l'histoire de la phagothérapie à Lyon nous rappelle les balbutiements de cette voie thérapeutique, les résultats modestes obtenus, la traversée du désert liée au développement des antibiotiques bactéricides, « puissants » à large spectre et trop largement utilisés, l'émergence des résistances bactériennes qui, associée à l'absence d'antibiotiques réellement innovants, a conduit à revisiter la phagothérapie.

Finalement, l'expérience acquise dans le maniement de la phagothérapie est l'aboutissement logique du développement de la spécialité clinique maladies infectieuses et tropicales, des nouvelles techniques de production des phages, de la coopération avec d'autres services cliniques (le service de chirurgie orthopédique notamment), l'institut des agents infectieux, de la pharmacie médicale du Groupement Hospitalier Nord des HCL, dans un environnement sécurisé par la DRCI et l'ANSM.

Ce travail très bien documenté (57 références) et à l'iconographie très riche résume parfaitement le chemin accomplie et laisse entrevoir de nouvelles perspectives.

Lyon, le

22 Jun 2020

Le Président de la Thèse  
(Nom et signature)

Pr. Christian CHISIAE



### DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

Date : 23 septembre 2020  
Heure : 17heures  
Lieu de soutenance de thèse : Salle des thèses, Rockefeller

Nom et prénom du candidat : Bourgeois Gaëlle  
Adresse : 65 rue Pasteur, 69007 Lyon  
Tél. : 078934021 Email : gaelle.bourgeois@chu-lyon.fr

Interne Médecine générale (D.E.S.)  Interne Autres Spécialités (préciser laquelle) :  
Médecine Interne

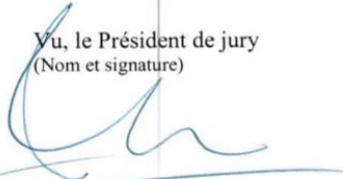
### TITRE DE LA THESE

Histoire de la Phagothérapie à Lyon

### PRESIDENT ET MEMBRES DU JURY

M. le Président : Pr Christian Chidiac, UFR Faculté de Médecine et de Maïeutique  
Lyon Sud-Charles Mérieux  
M. le Professeur Tristan Ferry, UFR Faculté de Médecine Lyon Est  
M. le Professeur Emmanuel Jouanneau, UFR Faculté de Médecine et de Maïeutique  
Lyon Sud-Charles Mérieux  
Me le Docteur Charlotte Brives  
M. le Professeur Frédéric Laurent, UFR Faculté de Pharmacie de Lyon  
M. le Docteur Alain Dublanchet

Vu, le Président de jury  
(Nom et signature)

  
Christian CHIDIAC

Vu, Le Doyen de la Faculté  
de Médecine et de Maïeutique  
Lyon-Sud Charles Mérieux

Carole BURILLON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1



Je soussigné, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1, déclare avoir lu la thèse de  
Me Gaëlle Bourgeois

Intitulé : Histoire de la phagothérapie à Lyon

et en prendre la responsabilité.

Vu, le Doyen de la Faculté  
de Médecine et de Maïeutique  
Lyon-Sud Charles Mérieux

Carole BURILLON

Lyon, le 17.06.2020

Le Président du Jury  
(Nom et signature)

Christian CHISSE

## Bibliographie

1. Weinbauer MG. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev.* mai 2004;28(2):127-81.
2. Souza V, Espinosa-Asuar L, Escalante AE, Eguiarte LE, Farmer J, Forney L, et al. An endangered oasis of aquatic microbial biodiversity in the Chihuahuan desert. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 avr 2006;103(17):6565-70.
3. Summers WC. Bacteriophage Therapy. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55(1):437-51.
4. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters.* 31 mars 2015;28(1):13-20.
5. Dublanchet A. Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie: renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Favre; 2009. 237 p.
6. Ackermann H-W. Tailed Bacteriophages: The Order Caudovirales. *Adv Virus Res.* 1998;51:135-201.
7. Hérelle F d'. Le bactériophage et son comportement. Masson; 1926. 574 p.
8. Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol.* déc 2015;13(12):777-86.
9. Perspectives pour le développement de l'utilisation thérapeutique de bactériophages en établissement de santé, C. Coudret, Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon1, 6 Novembre 2018
10. Żaczek M, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Owczarek B, et al. Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Front Microbiol* [Internet]. 24 oct 2016 [cité 30 juill 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075762/>
11. Félix d'Hérelle, le savant voyageur [Internet]. Institut Pasteur. 2018 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/felix-herelle-savant-voyageur>
12. texte IPA du. *Annales de l'Institut Pasteur: journal de microbiologie / publiées sous le patronage de M. Pasteur par E. Duclaux* [Internet]. Gallica. 1896 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k58357014>
13. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2001;45(3):649-59.
14. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *The Lancet.* 4 déc 1915;186(4814):1241-3.
15. Texte A des Sciences (France) A du. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences / publiés... par MM. les secrétaires perpétuels*

- [Internet]. Gallica. 1917 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3118k>
16. Dublanchet A, Fruciano E. Brève histoire de la phagothérapie. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2008;38(8):415-20.
  17. Gratia A. Studies on the d'Herelle phenomenon. *J Exp Med.* 30 juin 1921;34(1):115-26.
  18. Alessandrini, A., and R. Doria. "Il batteriofago nella terapia del tifo addominale." *Policlinico, sez prat* 31 (1924): 109.
  19. Smith, J. "The bacteriophage in the treatment of typhoid fever." *British medical journal* 2.3315 (1924): 47
  20. Otto, R. "Munter: Zum d'Herelleschen Phanomen, Deutsche med." *Wchnschr* 47 (1921): 1579
  21. Gaudillière J-P. 1. Entre biologistes, médecins et militaires : la production et l'évaluation des antibiotiques. *TAPHistoire Sci.* 2002;36-79.
  22. Shama G. La Moisissure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne. *Endeavour.* sept 2016;40(3):188-200.
  23. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters.* 31 mars 2015;28(1):13-20.
  24. Universalis E .ANTIBIOTIQUES -repères chronologiques [Internet].[Encyclopædia Universalis] .cité 14mai 2020[. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>
  25. Penicillin. *Can J Comp Med Vet Sci.* janv 1942;6(1):27.
  26. Andremont A, Tibon-Cornillot M. Le triomphe des bactéries: La fin des antibiotiques ? - Essais - documents. Max Milo; 2007. 125 p.
  27. thanks-to-penicillin-lesson.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nationalww2museum.org/sites/default/files/2017-07/thanks-to-penicillin-lesson.pdf>
  28. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *J Am Med Assoc.* 8 déc 1934;103(23):1769-76.
  29. Krueger AP, Scribner EJ. The bacteriophage: its nature and its therapeutic use. *J Am Med Assoc.* 10 mai 1941;116(19):2160-7.
  30. Traitement par phagothérapie [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.sesoignerengeorgie.com/>
  31. Joseph Chalier (1884-1942) [Internet]. data.bnf.fr. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: [https://data.bnf.fr/fr/13401149/joseph\\_chalier/](https://data.bnf.fr/fr/13401149/joseph_chalier/)

32. André Raiga (1893-1979) [Internet]. data.bnf.fr. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://data.bnf.fr/fr/11082653/andre\\_raiga/](https://data.bnf.fr/fr/11082653/andre_raiga/)
33. Laboratoires Robert et Carrière [Internet]. data.bnf.fr. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://data.bnf.fr/fr/11878108/laboratoires\\_robert\\_et\\_carriere/](https://data.bnf.fr/fr/11878108/laboratoires_robert_et_carriere/)
34. Fusion des laboratoires Robert & Carrière et dausse S.A. Le Monde.fr [Internet]. 5 sept 1970 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/archives/article/1970/09/05/fusion-des-laboratoires-robert-carriere-et-dausse-s-a\\_2672809\\_1819218.html](https://www.lemonde.fr/archives/article/1970/09/05/fusion-des-laboratoires-robert-carriere-et-dausse-s-a_2672809_1819218.html)
35. Malapert E. Jean Creyssel (1898-1977), créateur de la Chaire de Clinique chirurgicale traumatique et orthopédique: éléments de biographie et oeuvre scientifique [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 1984.
36. Jérôme - Archives cantonales vaudoises.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.davel.vd.ch/qfpdavel/0/D4403.pdf>
37. Vie et Œuvre de Paul Sédallian, B. Girouin, Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1, 27 Septembre 2017.
38. Gradmann C. From lighthouse to hothouse: hospital hygiene, antibiotics and the evolution of infectious disease, 1950–1990. *Hist Philos Life Sci.* 27 nov 2017;40(1):8.
39. Phagothérapie de précision contre les bactéries antibio-résistantes [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.pherecydes-pharma.com/>
40. Notre histoire | Hospices Civils de Lyon - HCL [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/fr/notre-histoire>
41. Hospices civils de Lyon - Fonds Hôpital de la Croix-Rousse et Asile Livet-Bonnafous-Bouniols (1861-1970) [Internet]. FranceArchives. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://francearchives.fr/fr/findingaid/6de7c256c94219240fbdd7a36d541bafab493e9e>
42. L'excellence lyonnaise en infectiologie : Millenaire 3, Territoire [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.millenaire3.com/Interview/2005/l-excellence-lyonnaise-en-infectiologie>
43. La direction de Pasteur Lyon présente son plan social [Internet]. Les Echos. 1995 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/1995/01/la-direction-de-pasteur-lyon-presente-son-plan-social-847750>
44. Histoire, missions, philosophie du CH Saint Joseph Saint Luc [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ch-stjoseph-stluc-lyon.fr/h%C3%B4pital/1.histoire-missions-philosophie>
45. Lavigne R, Robben J. Professor Dr. Richard Bruynoghe. *Bacteriophage.* 1 janv 2012;2(1):1-4.
46. texte S médicale des hôpitaux de LA du, texte S médico-chirurgicale des hôpitaux (Saint-EA du. *Lyon médical : Gazette médicale et Journal de médecine*

- réunis [Internet]. Gallica. 1924 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k65274772>
47. Chalié Joseph-Fortuné. Précis des maladies infectieuses / par Joseph Chalié,... Paris: GDoine & Cie; 1934. viii+700. (Collection Testut. Nouvelle bibliothèque de l'étudiant en médecine).
  48. Contribution à l'étude du traitement des furoncles et des anthrax par le bactériophage, Pesce, É. Thèse de Médecine, Lyon, 1931
  49. Rapport de SAUVY- Anesthésie locale et bactériophage- Soc.de Chir. Paris, 18 Juin 1930
  50. texte S médicale des hôpitaux de LA du, texte S médico-chirurgicale des hôpitaux (Saint-EA du. Lyon médical : Gazette médicale et Journal de médecine réunis [Internet]. Gallica. 1936 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k65274683>
  51. texte S médicale des hôpitaux de LA du, texte S médico-chirurgicale des hôpitaux (Saint-EA du. Lyon médical : Gazette médicale et Journal de médecine réunis [Internet]. Gallica. 1930 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6483220r>
  52. texte S médicale des hôpitaux de LA du, texte S médico-chirurgicale des hôpitaux (Saint-EA du. Lyon médical : Gazette médicale et Journal de médecine réunis [Internet]. Gallica. 1931 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6529061f>
  53. texte S de chirurgie de LA du. Lyon chirurgical : publiant le bulletin de la Société de chirurgie de Lyon [Internet]. Gallica. 1930 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6543014g>
  54. texte S médicale des hôpitaux de LA du, texte S médico-chirurgicale des hôpitaux (Saint-EA du. Lyon médical : Gazette médicale et Journal de médecine réunis [Internet]. Gallica. 1936 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k65274683>
  55. Concours médical : journal de médecine et de chirurgie... [Internet]. Gallica. 1945 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9707864c>
  56. Lyon pendant la Seconde Guerre mondiale. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lyon\\_pendant\\_la\\_Seconde\\_Guerre\\_mondiale&oldid=170489438](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lyon_pendant_la_Seconde_Guerre_mondiale&oldid=170489438)
  57. Sedallian P, Bertoye A, Gauthier J, Muller JM, Courtieu AL. [Suppurative meningitis caused by Escherichia coli treated by an intraspinal adapted bacteriophage]. Lyon Med. 30 mars 1958;90(13):509-12.
  58. Bertoye A, Courtieu AL. [Treatment of infections caused by pyocyanic bacilli with bacteriophages adapted by selection]. J Med Lyon. 5 juin 1960;41:739-51.

59. texte A nationale de médecine (France) A du. Bulletin de l'Académie nationale de médecine [Internet]. Gallica. 1979 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6230026r>
60. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que Y-A, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2019;19(1):35-45.
61. Sarker SA, Berger B, Deng Y, Kieser S, Foata F, Moine D, et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):237-50.
62. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:fr:PDF>
63. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 nov 2013;310(20):2191-4.
64. Phagothérapie : L'ANSM annonce la création d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) intitulé « Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Phagotherapie-L-ANSM-annonce-la-creation-d-un-comite-scientifique-specialise-temporaire-CSST-intitule-Phagotherapie-Retour-d-experience-et-perspectives>
65. Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes de Lyon [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.crioac-lyon.fr/index.html>
66. CRIOAc Lyon - Missions et géographie des centres correspondants [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.crioac-lyon.fr/missions-geographie-centres-correspondants.html>
67. Albac S, Medina M, Labrousse D, Hayez D, Bonnot D, Anzala N, et al. Efficacy of Bacteriophages in a *Staphylococcus aureus* Nondiabetic or Diabetic Foot Infection Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 27 janv 2020 [cité 21 avr 2020];64(2). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/64/2/e01870-19>
68. Kolenda C, Josse J, Medina M, Fevre C, Lustig S, Ferry T, et al. Evaluation of the Activity of a Combination of Three Bacteriophages Alone or in Association with Antibiotics on *Staphylococcus aureus* Embedded in Biofilm or Internalized in Osteoblasts. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 21 févr 2020 [cité 21 avr 2020];64(3). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/64/3/e02231-19>
69. Research C for DE and. Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs). FDA [Internet]. 24 avr 2019 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>
70. Ferry T, Boucher F, Fevre C, Perpoint T, Chateau J, Petitjean C, et al. Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR

*Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2018;73(10):2901-3.

71. Ferry T, Kolenda C, Gustave C-A, Lustig S, Josse J, Batailler C, et al. Phage therapy in bone and joint infection: history, scientific basis, feasibility and perspectives in France. *Virologica Monstrouge Fr.* 01 2020;24(1):49-56.
72. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, Herry Y, Conrad A, Josse J, et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (« DAIR ») With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis.* nov 2018;5(11):ofy269.

**RESUME :**

**L'utilisation des bactériophages à visée thérapeutique ou phagothérapie, a été mise au point au début du vingtième siècle par Félix D'Hérelle. Cette thérapeutique s'est développée en Europe et dans le monde avec des résultats prometteurs avant d'être supplantée par l'avènement de l'antibiothérapie à l'aube de la Seconde Guerre mondiale. Elle est initialement écartée de l'arsenal anti bactérien avant d'être progressivement redécouverte dans les situations de plus en plus fréquentes d'antibiorésistance. La phagothérapie connaît un regain d'intérêt mondial depuis la publication de l'essai thérapeutique Phagoburn.**

**A Lyon, les médecins et biologistes ont apporté une grande contribution au développement de la thérapie phagique avec de nombreux cas cliniques publiés jusqu'au début des années 1940. Par la suite, certains Lyonnais tels que le Pr Bertoye ont su donner à la phagothérapie de nouvelles indications avec son emploi dans les situations d'impasse thérapeutique. Disparue progressivement des usages dès les années 1980, c'est au sein du CRIOAc de Lyon qu'elle connaît une résurgence depuis les années 2010. La thérapie phagique est depuis développée par l'équipe du Pr Ferry et PherecydesPharma dans l'optique de proposer une alternative efficace lorsque l'antibiothérapie s'avère dépassée, notamment dans les infections ostéoarticulaires complexes.**

---

**MOTS CLES :** Bactériophages, Phagothérapie, Félix D'Hérelle, Lyon, André Bertoye, CRIOAc, Tristan Ferry.

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres : Monsieur le Professeur Tristan Ferry

Monsieur le Professeur Emmanuel Jouanneau

Monsieur le Professeur Frédéric Laurent

Madame le Docteur Charlotte Brives

Monsieur le Docteur Alain Dublanquet

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 23 septembre 2020