

Les virus, remède à la résistance bactérienne

La phagothérapie exploite l'habileté de certains phages à éliminer des bactéries. En France, des spécialistes redécouvrent l'intérêt de cette technique centenaire délaissée.

« **A**UJOURD'HUI, JE BOITE UN PEU, mais au moins... je marche sur mes deux jambes ! » Christophe Novou Dit Picot a pourtant bien failli la perdre cette satanée jambe gauche. Depuis une fracture du fémur survenue en Côte d'Ivoire en 1979 et mal opérée, le cinquantenaire a subi une quarantaine d'opérations ! Pendant des décennies, les cures d'antibiotiques à haute dose alternent avec des curetages et des greffes, mais rien n'y fait : impossible d'éradiquer une infection bactérienne tenace qui le fait souffrir le martyr. À tel point qu'en 2013, le verdict tombe : « On m'a annoncé que je n'avais plus que quelques mois à vivre si l'on ne m'amputait pas. J'étais totalement désespéré. » Par

le plus grand des hasards, Christophe Novou Dit Picot entend alors parler d'un vieux remède oublié, uniquement utilisé dans une ancienne république soviétique, la Géorgie. Ni une ni deux, l'ancien pratiquant d'arts martiaux décide de contre-attaquer. Il réunit les fonds nécessaires, fait sa valise, et trois mois plus tard, atterrit à Tbilissi pour y être traité à l'institut Eliava. « Et je suis revenu guéri ! Les médecins français, incroyables, ont alors décidé de m'opérer une fois de plus pour vérifier l'état de ma jambe : la biopsie osseuse était stérile. J'étais enfin débarrassé de toute infection. » Un miracle ? Bien au contraire. Le remède oublié se nomme phagothérapie et... il a même été mis au point en France au siècle der-

1 patient hospitalisé sur 5 contracte une infection. Soit 750 000 infections et 4000 décès par an.

Trois bactéries représentent la moitié des germes : *Escherichia coli* (26 %); *Staphylococcus aureus* (16 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 %).

160 personnes par an subissent en France une amputation pour des raisons infectieuses, selon l'Union française des orthoprothésistes.

nier sous l'impulsion d'un biologiste pasteurien, Félix d'Hérelle. Il consiste à exploiter l'habileté naturelle de certains virus à éliminer des bactéries (voir p. 78). Hasard du calendrier, le microbiologiste a guéri ainsi son premier patient de la dysenterie en août 1919. « Cela fait donc 100 ans cette année, et nous en sommes toujours au point mort... », se désole Alain Dublanquet, ancien chef de service au centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges (Val-de-Marne), et l'un des plus fervents défenseurs de cette thérapie. Aujourd'hui à la retraite, il continue à conseiller des patients désespérés, affirmant faire face à « une demande pratiquement tous les jours ». La phagothérapie a en effet été balayée en Europe par

la découverte de la pénicilline dans les années 1930 et le succès des antibiotiques qui s'ensuivit. Résultat : elle est tombée dans un quasi-oubli. Seule la Géorgie la pratique donc encore, sous l'impulsion du même Félix d'Hérelle qui l'y importa et cofonda l'Institut Eliava en 1921 avec un professeur géorgien. « C'est un médicament qui ne correspond plus à ce que l'on connaît et pratique chez nous, analyse Alain Dublanquet. L'industrie pharmaceutique est là pour faire des profits. Or, les virus bactériophages ne sont pas brevetables et le retour sur investissement n'est donc pas jugé assez intéressant. »

La pureté des phages géorgiens mise en cause

Pourtant, certains spécialistes commencent à se pencher de nouveau sur cette méthode, à l'instar du professeur Tristan Ferry, au service des maladies infectieuses aux Hospices civils de Lyon, qui a déjà traité ainsi huit patients souffrant d'infections ostéoarticulaires sévères et résistantes à tous les traitements antibiotiques. « Que les bactériophages ne soient pas brevetables, je vois justement cela comme une chance, affirme



Un phage est un virus n'infectant que les bactéries. La tête contient l'ADN, injecté à travers ses fibres (en vert).

les amputer. » En cause, selon le professeur, « la mauvaise qualité des phages qui ne sont pas produits selon de bonnes pratiques ». Un argument qui ne convainc pas les malades qui ont fait le voyage avec succès, comme Christophe Novou Dit Picot qui affirme que « la question de la pureté des phages géorgiens relève du pinaillage. Sur les 24 personnes que j'ai orientées là-bas par le biais de mon association Phages sans frontières, 20 ont été guéries. » Ce que confirme Alain Dublanquet, qui estime que « la méfiance pour les produits fabriqués au-delà de l'ancien rideau de fer n'est pas très rationnelle ». Mais si la médecine occidentale se méfie de la Géorgie, la réciproque est vraie, selon le spécialiste : « Les Géorgiens sont désormais sur leurs gardes, échaudés de s'être fait piller leurs savoirs en virologie pendant des années. Leurs chercheurs ont ainsi été débauchés par des start-up, notamment américaines et françaises, sans aucune contrepartie ». Depuis que *Sciences et Avenir* a consacré un premier article à la phagothérapie il y a six ans (lire S. et A. n° 795, mai 2013), la situation semble cependant évoluer positivement en France. Le ►



Les phages sont prélevés dans les égouts parisiens, là où pullulent leurs proies, les bactéries. Les échantillons d'eau sont ensuite purifiés afin de les débarrasser de ces dernières et des impuretés.



Le professeur Tristan Ferry reçoit, au service des maladies infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse (Lyon), des solutions de phages purifiées.



Les phages sont alors dilués dans le laboratoire de l'hôpital de la Croix-Rousse afin d'être conditionnés pour des injections.

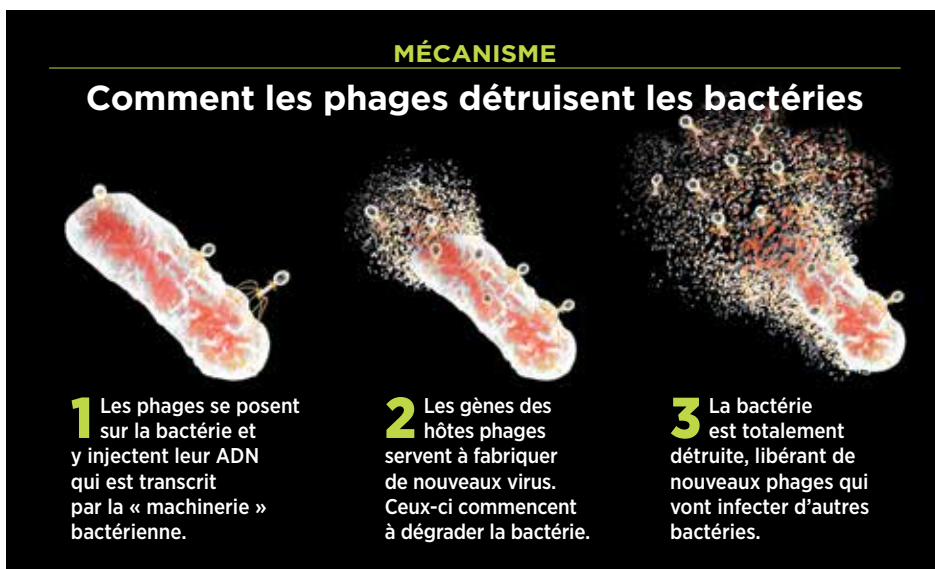


Les chirurgiens opèrent un patient et lui injectent ces phages pour tenter d'éliminer les infections bactériennes résistantes.

► 12 février, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a annoncé la création d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) *ad hoc*. Intitulé « Phagothérapie : retour d'expérience et perspectives », il fait suite à celui créé en mars 2016 visant à « établir un état des lieux sur des situations en impasse thérapeutique ». Mais les conditions d'application de la phagothérapie restent — pour des raisons réglementaires — très contraignantes et uniquement réservées à des cas dits de la dernière chance. « Je crois que c'est une erreur, assène Alain Dublanchet. Nous sommes à la limite du scandale. Nous pourrions faire profiter de cette thérapie un nombre tellement plus important de personnes ! C'est un traitement qui ne coûte pas cher, sans effets secondaires et qui peut grandement soulager les souffrances. Les choses bougent certes, mais avec une lenteur désespérante. » Car, dans un contexte inquiétant d'antibiorésistance, il devient de plus en plus urgent de trouver des solutions alternatives.

La France développe ses propres préparations

La France commence ainsi à développer ses propres préparations. « Nous pouvons produire des phages de très haute qualité en quarante-huit heures, explique Guy-Charles Fanneau de La Horie, président du directoire de Pherecydes Pharma, entreprise basée en Île-de-France. Nous travaillons avec le professeur Ferry : dès qu'il nous envoie les bactéries d'un patient, nous sommes capables de produire des phages spécifiques à la souche concernée. » Car la pha-



POUR EN SAVOIR PLUS

Livres

► **La Phagothérapie**, Alain Dublanchet, Éd. Favre.

► **Autobiographie de Félix d'Hérelle**, Alain Dublanchet et Maxime Schwarz, Éd. Lavoisier.

Web

► Le site de l'association créée par Christophe Novou Dit Picot : <http://phages-sans-frontieres.com>

► Le site de l'Adepa, l'association de défense et d'étude des personnes amputées : www.adepa.fr

gothérapie est une médecine « à façon », chaque phage s'attaquant à une bactérie précise et pas à une autre. « Une mauvaise stratégie serait de donner à tous les patients le même cocktail de bactériophages, décrit Grégory Resch, de l'université de Lausanne (Suisse) qui dispose d'une collection de plus de 300 phages. C'est un équilibre délicat. Un cocktail contenant trop de phages peut entraîner une compétition entre eux et être inefficace. À l'inverse, un cocktail en contenant peu, de l'ordre d'une dizaine, donnera une synergie intéressante et préviendra l'apparition de résistances. » Pour l'instant, les bactériophages se montrent particulièrement puissants contre les infections ostéoarticulaires. Moins sur les infections des grands brûlés comme l'a montré l'étude Phagoburn, financée par l'Union européenne, lancée en 2013 afin de tester leur efficacité : les résultats

se sont en effet révélés mitigés, principalement — jugent certains — par manque de savoir-faire et parce que les plaies de surface sont très délicates à traiter. Quelles que soient les suspicions, la phagothérapie s'apprête bel et bien à entrer dans une nouvelle ère sous l'impulsion de quelques entreprises innovantes. Ainsi Eligo-Bioscience cherche à modifier génétiquement les bactériophages à l'aide de l'outil CRISPR-Cas9 afin qu'ils tuent spécifiquement les bactéries porteuses d'un gène résistant aux antibiotiques. Ces « *snipers du microbiome* », comme les qualifie Xavier Duportet, P-DG de la société, pourraient être utiles contre certaines maladies inflammatoires mais aussi en oncologie. Dernièrement, une jeune anglaise souffrant de mucoviscidose a failli mourir de ses infections avant d'être sauvée par des injections de phages génétiquement modifiés. Et un premier essai clinique sera lancé l'année prochaine sur des maladies intestinales, comme celle de Crohn. Après un siècle d'existence, la phagothérapie semble sur le point de retrouver une nouvelle jeunesse. ■ **Hervé Ratel**



« Sur les 24 personnes que mon association a orientées vers la Géorgie, 20 sont revenues guéries. »

Christophe Novou dit Picot, président de l'association Phages sans frontières, qui œuvre pour favoriser l'accès des patients à la phagothérapie