

Phagothérapie :

Il n'y a pas que les bonnes bactéries qui peuvent nous aider à conserver la santé. Les virus aussi!

La phagothérapie, qui a pointé son nez en 1917, nous montre que les virus ne sont pas toujours « méchants ». Certains, appelés « bactériophages » (étymologiquement, qui mangent les bactéries) ou plus simplement phages pourraient être au contraire très utiles pour lutter contre certains germes spécifiques qu'ils attaquent facilement. Ils représenteraient aujourd'hui une alternative à l'antibiothérapie.

Ah, les antibiotiques! Quand ils sont apparus (après la Deuxième Guerre mondiale), c'est un peu à cause d'eux que l'utilisation thérapeutique des phages a été progressivement abandonnée. Leur efficacité a coupé l'herbe sous le pied des « gentils virus », qui ont bien failli être relégués aux oubliettes de l'histoire médicale. Or actuellement, la phagothérapie intéresse de nouveau, justement à cause de la résistance aux antibiotiques, qui ont trouvé leurs limites. Malheureusement, tout reste à faire avant le retour des bactériophages dans l'arsenal thérapeutique selon les normes en vigueur, à commencer par des essais expérimentaux.

Bien connue à l'Est

La phagothérapie a été introduite en France à l'hôpital Necker, à Paris, en 1919, avec la guérison de quatre cas de dysenterie bacillaire. Côté publication, l'article des médecins Richard Bruynoghe et Joseph Maisin fit date en 1921, avec le premier essai thérapeutique chez six cas de furunculoses¹. Pendant vingt ans, la phagothérapie s'est développée, en l'absence des antibiotiques (qui n'arriveront qu'après la Deuxième Guerre mondiale sur le marché), avant de régresser puis de disparaître.

Sauf dans les pays de l'Est! Au début des années 20, un chercheur géorgien (Georgi Eliava) était venu à l'Institut Pasteur de Paris prendre connaissance des travaux sur les bactériophages. De retour au pays, il créa son institut, en 1928, l'Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, toujours actif aujourd'hui à Tbilissi. La Pologne possède également un centre dédié, le Ludwik Hirsz-feld Institute of Immunology and Experimental Therapy, à Wrocław.

Un récent dossier publié dans *Biofutur*, mensuel francophone consacré aux biotechnologies, montre que les chercheurs français et étrangers s'intéressent de plus en plus à



Getty Images/Collection Mix: Subjects RM

la question. « Les bactériophages se composent d'un acide nucléique (ADN ou ARN, simple ou double brin) enfermé dans une capsidie protéique. Leur spectre d'hôtes est souvent restreint à une espèce donnée, voire à une souche. Le cycle de vie des phages peut être complexe. Dans le cycle lytique (qui détruit la cellule bactérienne, ndlr), l'insertion du génome du phage provoque la lyse après expression et réplication du génome du phage », explique Sylvie Salamitou, du CNRS Orsay, Institut de génétique et de microbiologie (*Biofutur*, avril 2010).

Pneumonie et mucoviscidose

Éric Morello et Laurent Debarbieux, du département de microbiologie de l'Institut Pasteur, retracent les dernières expérimentations conduites dans les années 2000 (*Biofutur*, avril 2010): « Dans le cadre d'une pneumonie induite par la bactérie *Klebsiella pneumoniae*, l'administration par voie systémique (sur des souris, ndlr) d'un bactériophage spécifique permet de diminuer jusqu'à 10 000 fois la quantité de bactéries détectées dans les poumons après sept jours d'infection². Une autre étude a été réalisée sur un modèle d'infection pulmonaire par la bactérie *Burkholderia cenocepacia*, particulièrement

La phagothérapie intéresse de nouveau à cause de la résistance aux antibiotiques, qui ont trouvé leurs limites.

ces virus qui soignent

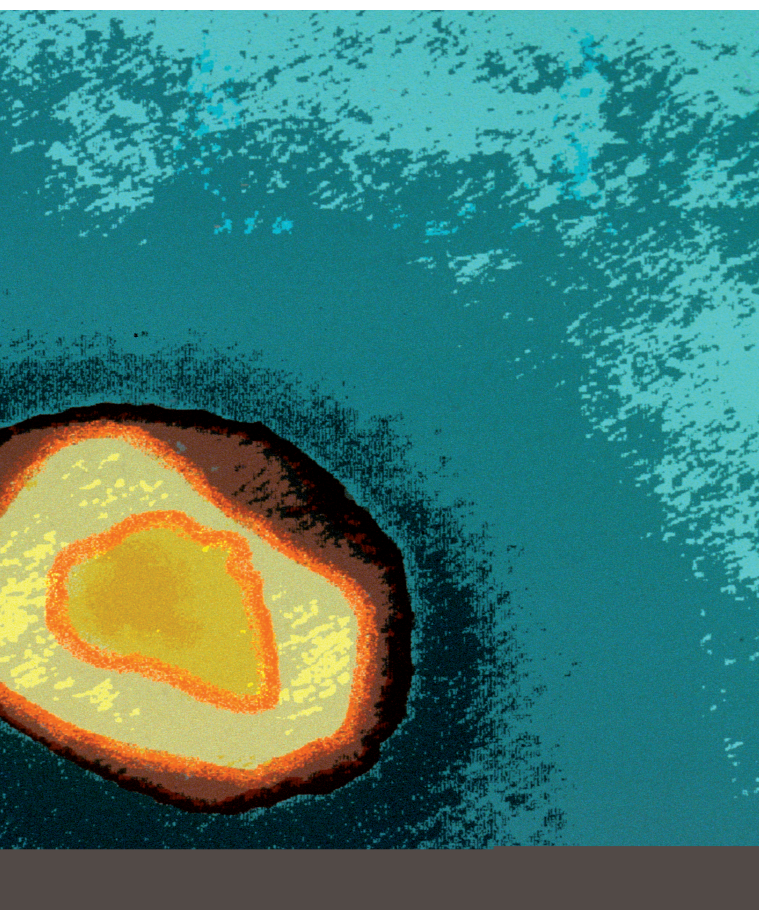


Image en fausses couleurs du bactériophage T4 prise au microscope électronique à transmission.

problématique chez les patients atteints de mucoviscidose³. Dans ce modèle, l'administration de phages permet de diminuer d'un facteur 100 le nombre de bactéries détectées dans le poumon après 48 heures de traitement. De plus, la diminution du nombre de bactéries induite par le phage permet de limiter le développement de la réponse inflammatoire qui, lorsqu'elle devient trop importante dans le cadre d'une infection aiguë, peut également provoquer des dommages dans les tissus et aggraver l'infection proprement dite. »

De nombreuses autres études cliniques sont en cours. Des essais de phase 1 sont notamment conduits au Centre régional de traitement des blessures à Lubbock (Texas), en utilisant un cocktail (mélange) homologué de bactériophages orientés en particulier vers *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Une étude⁴ qui répond aux critères modernes de l'expérimentation a été récemment publiée. Elle montre qu'il est possible de traiter des infections rebelles aux traitements conventionnels.

Résistance aux antibiotiques

C'est en cela que la phagothérapie est considérée par certains comme un recours face à l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques conjuguée

au désintérêt des firmes pharmaceutiques pour le développement de nouvelles molécules. Il est aujourd'hui inquiétant de constater que certaines bactéries (comme les redoutables et fréquents *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*) deviennent insensibles à presque tous les antibiotiques. L'avantage de la phagothérapie est qu'il n'y a pas de résistance croisée, c'est-à-dire qu'une bactérie résistante aux antibiotiques reste sensible au phage. Si la bactérie devient résistante au phage, il est toujours possible de le remplacer rapidement par un autre phage. Mais en l'absence de statut, en Europe comme dans les pays occidentaux, aucune thérapie utilisant des bactériophages n'est actuellement officiellement autorisée en clinique humaine. Toutefois, comment envisager dans l'Union européenne les produits proposés par l'institut polonais de Wroclaw ?

Dans l'industrie agroalimentaire, des phages peuvent aussi être utilisés dans le but de détruire certaines bactéries. En août 2006, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a autorisé la pulvérisation sur la viande d'un cocktail de six phages anti-*Listeria*. Bien que ce procédé ait suscité des préoccupations, cette approbation montre que l'exposition par voie orale à certains phages actifs est actuellement considérée comme sans danger pour les consommateurs. ●

Pryska Ducaerjoly

Pour en savoir plus

On peut se référer à l'ouvrage du spécialiste en phagothérapie, le docteur Alain Dublanche, *Des virus pour combattre les infections - La phagothérapie : renouveler d'un traitement au secours des antibiotiques*, aux éditions Favre (2009).

Notes

1. Richard Bruynoghe et Joseph Maisin, « Essais de thérapeutique au moyen du bactériophage », *C. R. Séances Soc. Biol. Fil.* (1921), 85, p. 1118-1121.
2. Chhibber Sanjay, Kaur Sandeep et Kumari Seema, « Therapeutic potential of bacteriophage in treating *Klebsiella pneumoniae* B5055-mediated lobar pneumonia in mice », *India J. Med. Microbiol.* 57 (2008), p. 1508-1513.
3. Carmody et al., « Efficacy of Bacteriophage therapy in a model of *Burkholderia cenocepacia* pulmonary infection », *The Journal of Infectious Diseases* (2010), 201, n° 2, p. 264-271.
4. Wright A. et al., « A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ; a preliminary report of efficacy », *Clinical Otolaryngology* (2009), 34, p. 349-357.