

LES BACTÉRIOPHAGES

DES VIRUS POUR REMPLACER LES ANTIBIOTIQUES ?

Les résistances bactériennes aux antibiotiques sont un problème de santé publique de plus en plus inquiétant. Les bactériophages, des virus "mangeurs" de bactéries, pourraient bien être un élément de réponse.

En juin 2015, l'Agence européenne du médicament (EMA) organisait la première réunion d'experts pour discuter du potentiel thérapeutique des bactériophages (ou phages). Ces virus "mangeurs" de bactéries sont pourtant connus depuis un siècle. « Depuis quelques années, les phages connaissent un regain d'intérêt. Sans doute parce que nous sommes au pied du mur : il y a de plus en plus de bactéries résistantes aux traitements, et aucune nouvelle classe d'antibiotiques n'a été découverte depuis près de trente ans. Il faut donc explorer d'autres pistes », explique Laurent Debarbieux, qui dirige l'équipe de recherche Interactions bactériophages-bactéries chez l'animal, à l'Institut Pasteur (Paris).

Un traitement hors norme efficace

En médecine, les phages illustrent parfaitement l'adage "les ennemis de mes ennemis sont mes amis". En effet, ces virus naturellement présents dans notre environnement et notre organisme s'attaquent aux bactéries et rien qu'à elles. « J'ai découvert les phages dans les années 90 grâce

au Dr Alain Dublanquet », raconte le Pr Olivier Patey, chef du service infectiologie de l'hôpital de Ville-neuve-Saint-Georges (Val-de-Marne). Véritables pionniers de la phagothérapie moderne en France, ces deux médecins vont pendant plusieurs années utiliser des phages venant de Géorgie et de Russie pour traiter par injection intraveineuse des patients atteints de sévères infections ostéo-articulaires nosocomiales. Pour certains, cela permettra même d'éviter l'amputation ! Mais tout ceci reste confidentiel : « Les phages ne sont pas des médicaments mais des virus, à la frontière du vivant. Du coup, il n'existe pour l'instant aucune réglementation permettant leur usage », explique le Pr Patey qui a cessé de les utiliser pour cette raison.

Des virus guérisseurs testés en France

Deux projets de recherche relancent le sujet. Le premier, Phosa, est porté par l'entreprise française Pherecydes Pharma et l'équipe du Pr Patey. Débuté en janvier dernier, il consiste à mettre au point un cocktail de phages contre les infections ostéo-articulaires par des bactéries, notamment des souches de staphylocoques résistantes aux antibiotiques. Son efficacité sera testée in

vitro et sur des animaux, l'objectif étant de réaliser ensuite un essai clinique chez l'homme.

Le second est PhagoBurn (voir infographie ci-contre), le premier et pour l'instant l'unique essai clinique européen de phagothérapie chez l'homme. Il a débuté en juin 2013, sous la coordination du Service de santé des armées (SSA), et ses résultats sont attendus cette année. Il s'intéresse aux patients brûlés, chez lesquels les infections de la peau représentent la première cause de mortalité, notamment celles provoquées par les bactéries *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, difficiles à traiter et dont l'incidence est en hausse.

Les chercheurs sont très optimistes quant aux résultats escomptés, même si selon eux il reste encore de nombreuses questions à résoudre sur les conditions d'une phagothérapie réussie. Par ailleurs, cet essai devrait servir de base pour une évolution de la réglementation européenne, afin que les phages soient désormais autorisés en tant que "médicaments biologiques", comme certains vaccins contenant des virus atténués ou les médicaments dérivés du sang.

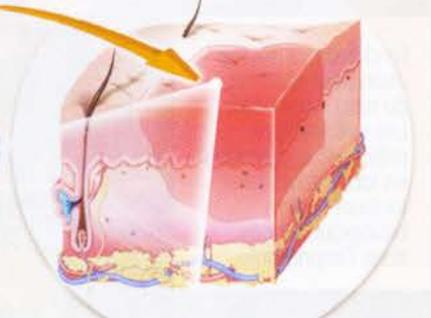
Nos experts



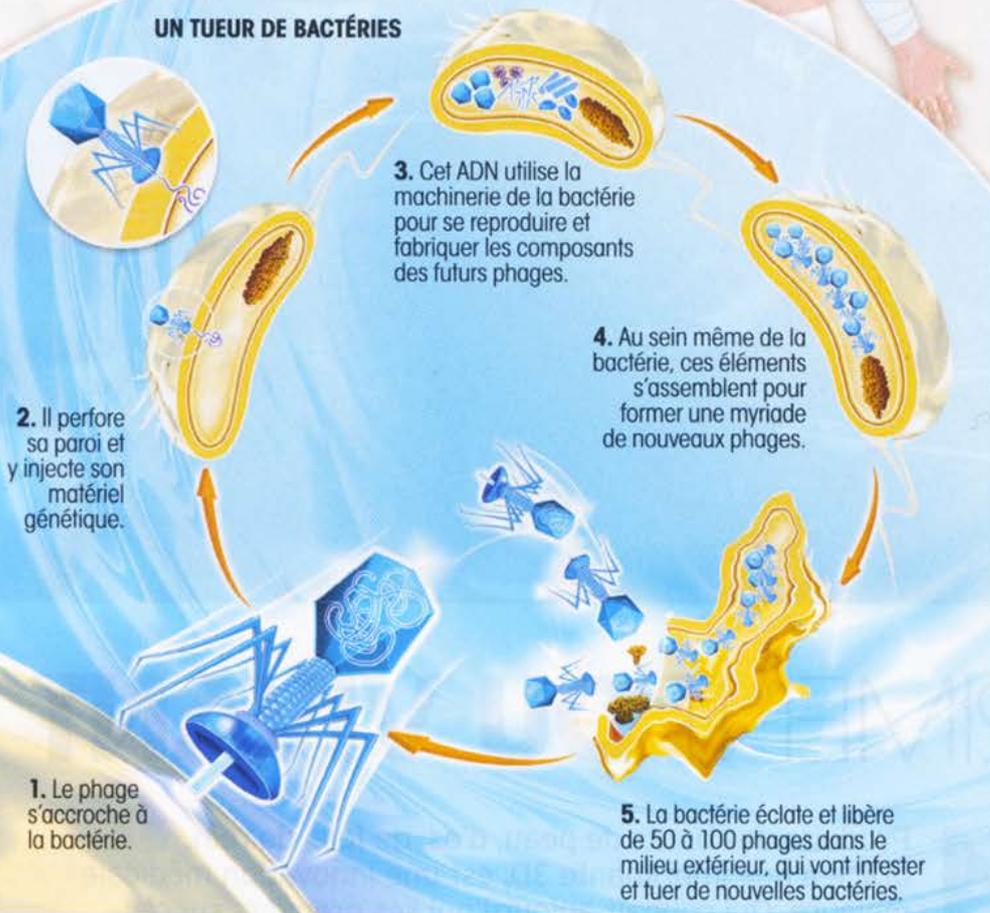
Dr Laurent Debarbieux
chercheur à l'Institut Pasteur (Paris)



Pr Olivier Patey chef du service infectiologie de l'hôpital de Ville-neuve-Saint-Georges



UN TUEUR DE BACTÉRIES



UN ESPOIR POUR LES GRANDS BRÛLÉS

- **Un projet européen** avec 3 pays et 11 hôpitaux (7 français, 3 belges, 1 suisse). 1 site leader : l'hôpital d'instruction des armées Percy (Service de santé des armées).
- **Le but ?** Évaluer l'efficacité de phages (Phago) contre les infections des brûlures de la peau (Burn).
- **Qui participe ?** 220 patients traités dans des services de grands brûlés.
- **Comment ça se passe ?**
 - Deux cocktails d'une douzaine de phages ont été mis au point et produits par Pherecydes Pharma.
 - Ces phages ciblent les bactéries E. coli et Pseudomonas aeruginosa et sont appliqués 7 jours sur la peau.
 - Leur efficacité sera comparée aux antibiotiques de type sulfamide.
 - Les scientifiques veulent aussi étudier la réaction des phages vis-à-vis des pansements hydrocolloïdes.

Moins d'antibiotiques, c'est possible

« Dans un tube à essai, une seule dose de phages permet de venir à bout de millions de bactéries. Mais dans une plaie ou un organe infecté, où d'autres micro-organismes et des cellules immunitaires sont présents, la situation n'est pas aussi simple », évoque toutefois Laurent Debarbieux. Autre question, et non des moindres,

les résistances : « Contrairement aux antibiotiques, les phages sont très spécifiques et agissent rapidement. Mais cela n'exclut pas le développement de résistances. L'utilisation de cocktails de plusieurs phages ciblant une même bactérie devrait permettre de réduire ce risque. Mais pour ne pas reproduire les erreurs qui ont été faites avec les antibiotiques, il faudra encadrer leur utilisation », insiste le Pr Patey.

Aux États-Unis, des sprays à base de phages neutralisant la listeria (bactérie responsable de la redoutable listériose) sont déjà commercialisés. Un médicament vétérinaire contre le staphylocoque y est également utilisé. « Les phages ne remplaceront pas les antibiotiques, mais ils vont permettre de les utiliser avec plus de parcimonie et donc de préserver leur efficacité », conclut le Pr Patey. ● *Émilie Gillet*