

# Les virus vont-ils nous sauver des bactéries résistantes ?

Dr Hélène Martin-Lemaître

**Près de 50 ans après leur mise en circulation, les antibiotiques montrent déjà leurs limites ! Certaines bactéries mutent et les rendent inefficaces. Devant une telle menace, les chercheurs sont à l'œuvre pour nous sortir de l'impasse... et se penchent, sans surprise, sur des solutions plus naturelles. La meilleure piste pourrait même être des virus prédateurs naturels : les phages. Un point sur la situation avec Hélène Martin-Lemaître.**

Presque un demi-siècle plus tard, dans un contexte d'urgence face à l'antibiorésistance, la science se tourne à nouveau vers la phagothérapie. Cette thérapie redécouverte pourrait venir en aide aux patients avec des modes d'action ciblés en fonction des pathologies.

**A**ujourd'hui, la pandémie de bactéries multirésistantes aux antibiotiques – l'antibiorésistance – est, selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé), une question majeure de santé publique.

## L'art d'utiliser des virus contre des bactéries

La phagothérapie consiste à utiliser des virus mortels pour les bactéries pathogènes. Elle s'apparente donc à la lutte biologique. Rassurez-vous : ces virus détruisant les bactéries sont incapables de nous infecter ! On les appelle des « phages » ou bactériophages (bactério-, « bactérie » et -phage, « qui mange »). Les phages ont plusieurs atouts : ils sont partout, en abondance, et rien (ou presque) ne leur résiste ! Ainsi, si une bactérie devient résistante à un phage, il en existe forcément un autre capable de la détruire.

## Nouvel espoir... mais vieille idée

L'idée d'utiliser les phages comme agents antibactériens ne date pas d'hier !

En 1917, Frédéric d'Hérelle, alors qu'il travaille à l'Institut Pasteur, décrit l'isolement et la spécificité de ces virus. Il les utilise comme traitement dans les dysenteries bacillaires à *Shigella*. Frédéric d'Hérelle propose l'appellation « bactériophages ». Ainsi est née la phagothérapie<sup>1</sup>.

Dans les années 1920, l'engouement croissant pour la phagothérapie dépasse les frontières de l'Hexagone<sup>2</sup>. Mais, en 1942, l'arrivée sur le marché du « miracle » pénicilline relègue la phagothérapie au second plan. Les bactériophages, médicaments inscrits au dictionnaire Vidal, ont été disponibles en France de 1928 à 1977. La rude concurrence des antibiotiques, plus faciles d'emploi et plus stables, a eu raison de leur sort...

## Deux solutions possibles : le traitement « standard » ou le sur-mesure

Lorsque le pronostic vital est engagé à court terme, un cocktail de phages ciblant les principales bactéries retrouvées dans un type d'infection donné est administré. Ici, l'objectif est de faire preuve de réactivité. Dans le cas d'infections chroniques, on s'oriente plutôt vers un traitement « sur-mesure » dont la mise en place est plus longue. Lorsqu'un patient est confronté à une impasse thérapeutique, les bactéries responsables de sa pathologie sont prélevées et mises en culture. On ajoute à ce milieu un mélange de phages. Ceux qui parviennent à pénétrer dans les bactéries afin de s'y multiplier vont survivre et provoquer la mort des bactéries.

## Les redoutables « bébés » phages

Les « bébés » phages qui se sont formés dans les bactéries sont alors libérés dans le milieu de culture et vont pouvoir infecter d'autres bactéries vivantes. Le cycle d'infection/destruction se poursuit jusqu'à la disparition de toutes les bactéries. Les phages sont alors purifiés et administrés au patient. Le même cycle infernal pour la bactérie a lieu *in vivo* lorsque les phages sont administrés au patient. Le résultat de cette thérapeutique ciblée est variable : il va de la guérison de l'infection (avec la disparition des phages, dont la vie dépend des bactéries qu'ils infectent) à la diminution du nombre de bactéries multirésistantes. Dans ce dernier cas, concernant les infections chroniques, l'objectif principal est de diminuer l'utilisation des antibiotiques au long cours afin d'améliorer la qualité de vie du patient. En pratique, le traitement mis en place est le fruit d'un dialogue entre le clinicien et le bactériologiste.

## Une thérapie pleine de promesses

Il faut bien avouer que cette approche est très séduisante. D'une part, elle remet les virus à l'honneur grâce à ces « bons » virus avec lesquels nous vivons en symbiose. D'autre part, cette thérapeutique cible les bactéries multirésistantes, sans détruire le microbiote intestinal, ce qui permet de respecter la biodiversité de l'écosystème intestinal. Et d'un point de vue écologique, la phagothérapie participe à la diminution du rejet des antibiotiques et dérivés dans la nature via les eaux usées. Dans la mesure où le phage administré va s'amplifier, une dose unique et faible est parfois suffisante. Elle remet donc l'homme à sa juste place,

au sein d'un écosystème où il vit en harmonie avec son environnement. Mais la pratique de la phagothérapie étant parfois hautement personnalisée, sa mise en œuvre est complexe.

## Il y a encore des obstacles à surmonter

Assurer des essais cliniques en tenant compte non seulement de l'efficacité mais aussi de la sécurité, c'est tout l'enjeu des recherches actuelles. Vous l'aurez deviné... Les phages ne sont pas des médicaments comme les autres ! La nécessité d'avoir des stocks de phages sous la forme de banques de phages thérapeutiques est un prérequis indispensable pour répondre à la demande croissante. Afin d'atteindre des objectifs qualitatifs permettant une utilisation clinique, des méthodes standardisées doivent être mises en place. L'enjeu est donc double et d'envergure, à la fois qualitatif et quantitatif : avoir une grande variété de phages spécifiques d'une bactérie cible, utilisables en toute sécurité. Si la nature met à notre disposition une infinité de phages, la lourde tâche de « traquer » le phage spécifique d'une bactérie donnée représente un défi majeur.

De plus, si la résistance aux antibiotiques n'induit pas une

résistance aux phages, il n'en demeure pas moins que cette dernière existe. Dans certains cas, l'apparition de la résistance aux phages peut s'accompagner d'une diminution ou d'une perte de virulence bactérienne, voire d'une re-sensibilisation de la bactérie à des antibiotiques auxquels elle était initialement résistante<sup>3</sup>. Compte tenu de la grande diversité des phages, la recherche d'un « nouveau » phage est plus aisée que celle d'une nouvelle molécule antibiotique.

Malgré les difficultés, la phagothérapie reste une piste de choix pour traiter les infections bactériennes. Les scientifiques sont donc à pied d'œuvre pour surmonter les obstacles et les projets se multiplient.

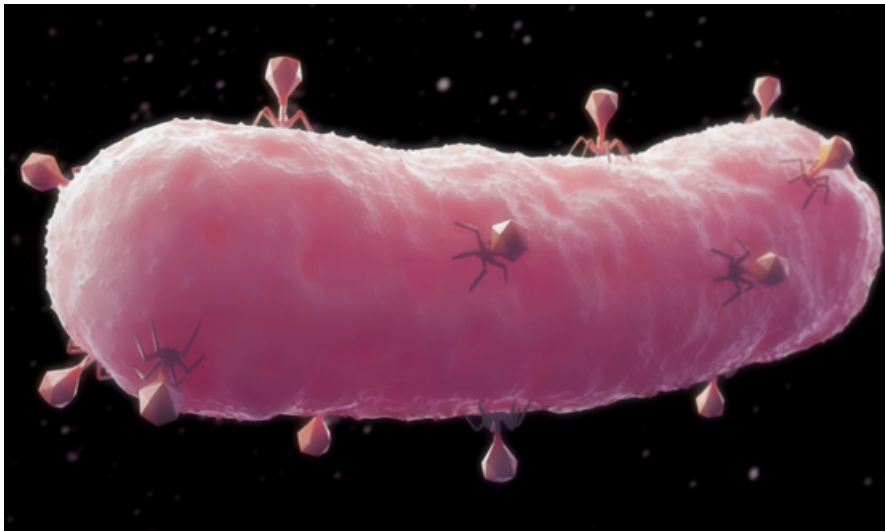
## Projet PHAG-ONE

Pour répondre à des problématiques prioritaires d'antibiorésistance, un important financement a été attribué à des chercheurs lyonnais afin de créer une banque de phages thérapeutiques. C'est ainsi que le projet PHAG-ONE<sup>4</sup> a vu le jour en 2021. Ce projet s'inscrit dans le plan mondial mis en place par l'OMS afin de répondre à l'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Les objectifs sont multiples : rechercher les phages dans l'environnement actif

### Essai clinique PhagoDAIR : sur le front des infections osseuses et ostéoarticulaires

En France, une société de biotechnologie, Pherecydes Pharma, est spécialisée dans la phagothérapie. Sa banque de phages cible trois bactéries responsables de plus de deux tiers des infections nosocomiales (contractées dans un établissement de santé) résistantes : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*

et *Pseudomonas aeruginosa*. Pherecydes Pharma participe à une étude clinique réalisée au sein des HCL (Hospices civils de Lyon) nommée PhagoDAIR<sup>5</sup>. L'objectif est de répondre à un problème majeur : les infections osseuses et ostéoarticulaires graves incriminant *Staphylococcus aureus*.



Des phages s'attaquent à la bactérie pathogène.

sur trois espèces (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*), les produire, les conditionner, assurer le contrôle qualité et les essais cliniques.

### Sortir de l'impasse thérapeutique

En amont du projet PHAG-ONE, le projet précurseur PHAGEinLYON est né en 2017 à l'hôpital de la Croix-Rousse. Il permet de traiter des patients se trouvant dans une impasse thérapeutique. Pour ce faire, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) autorise un accès dérogatoire à ces nouveaux traitements. Grâce à cette avancée, les patients ne pouvant pas participer à un essai clinique ont accès à la phagothérapie dans un cadre sécurisé. À l'heure actuelle, aucun médicament bactériophagique ne bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France. Dans ce contexte, l'ANSM a permis à l'essai clinique PhagoDAIR de voir le jour. Qu'il s'agisse d'essais cliniques ou d'autorisations d'accès compassionnel, les critères de qualité de l'ANSM sont équivalents à ceux requis pour les médicaments expérimentaux.

Ces projets visent à concrétiser le potentiel énorme de la phagothérapie

pour soigner les patients. Au point qu'on pourrait se poser la question : les phages pourraient-ils remplacer les antibiotiques ?

La réponse n'est pas si simple.

## A-t-on découvert le successeur des antibiotiques ?

Si la tentation de mettre en opposition l'antibiothérapie et la phagothérapie est grande, il convient d'avoir un discours plus nuancé, car l'association des deux stratégies offre des résultats surprenants.

### Synergie phages-antibiotiques

Une expérience menée sur des cultures bactériennes a mis en évidence que l'ajout de faibles doses d'antibiotiques permettait d'augmenter la production de phages et de détruire plus rapidement les bactéries<sup>6</sup>. À titre d'exemple, l'addition de céfotaxime (une céphalosporine de troisième génération) à une culture d'*Escherichia Coli* uropathogènes (à dose non létale pour les bactéries) a augmenté de plus de sept fois la production du phage. Les phages profitent du « stress » induit

chez les bactéries pour se multiplier. En effet, si les bactéries hôtes disparaissent, les phages aussi... De ce fait, ils se multiplient à foison afin d'augmenter leurs chances de voir poindre des environnements plus favorables. Comme dans la nature, les micro-organismes producteurs d'antibiotiques (bactéries, champignons) et certains phages s'unissent pour détruire les bactéries sensibles. Si le résultat est un équilibre entre les populations microbiennes dans les sols et les eaux, pourquoi n'en serait-il pas de même dans notre organisme ? Une même technique peut être utilisée pour optimiser cette synergie phages-antibiotiques.

### Antibiogramme et phagogramme

Tout comme il existe des antibiogrammes permettant de savoir si la bactérie est sensible à l'antibiotique, il existe des phagogrammes<sup>7</sup>. Le prélèvement de bactéries résistantes va permettre d'identifier les phages de la collection de l'hôpital capables de tuer la bactérie. L'association de l'antibiothérapie avec la phagothérapie diminue considérablement le risque de phagorésistance. Les bactéries meurent rapidement et n'ont pas le temps de développer des mécanismes de résistance.

Les phages ne vont pas remplacer les antibiotiques mais les compléter. Cette synergie va permettre de diminuer les doses d'antibiotiques et la durée des traitements. À titre d'exemple, pour des patients atteints d'infections respiratoires chroniques (mucoviscidose, bronchite chronique), les phages ne vont pas éliminer totalement les agents pathogènes, mais ils auront un impact sur la qualité de vie en espaçant les cures d'antibiotiques et les séjours à l'hôpital.

Alors, quand pourrons-nous profiter des thérapies basées sur l'utilisation des phages à grande échelle ?

## La phagothérapie en 2023 : état des lieux en trois points

Aujourd'hui, les cultures de phages dans tous les hôpitaux ne sont pas encore une réalité. Mais la science progresse et voilà ce que l'on peut déjà envisager.

### 1 - Quelles sont les infections qui peuvent être traitées ?

L'utilisation des phages trouve de nombreuses applications<sup>8</sup> : en **pneumologie** (pneumonie, surinfection de mucoviscidose par *Pseudomonas aeruginosa*...), **urologie** (infections urinaires basses et hautes), **dermatologie** (risque infectieux en cas de brûlure), **gastro-entérologie** (troubles diarrhéiques à *Escherichia coli*, *Shigella*), **ophtalmologie** (conjonctivite bactérienne), dans les pathologies affectant la **sphère ORL**. Bien sûr, les phages sont les bienvenus dans toutes les chirurgies ou affections concernant les os et les articulations. Du côté des **maladies inflammatoires chroniques** de l'intestin, comme la maladie de Crohn, les phages représentent un espoir thérapeutique. Le rôle pathogène de certaines souches d'*Escherichia coli* appelées AIEC (*Adherent-invasive Escherichia coli*), capables de traverser le mucus et de se fixer à la muqueuse intestinale, déclenchant ainsi une réaction immunitaire et une inflammation, est clairement établi. Leur organisation en biofilm explique la résistance aux antibiotiques et la mise hors d'état de nuire du système immunitaire. Rééquilibrer le microbiote intestinal en administrant des bactériophages qui vont cibler les AIEC sans affecter le reste du microbiote, contrairement aux antibiotiques, tel est l'objectif des chercheurs.

Des essais encourageants, menés chez la souris et confirmés sur des échantillons intestinaux humains, ont montré l'efficacité de la méthode suite à l'administration d'un cocktail de phages par voie orale<sup>9</sup>.

### 2 - Quid des effets secondaires ?

Selon une étude de l'hôpital militaire Reine Astrid à Bruxelles<sup>10</sup>, l'utilisation de phages lytiques (phages dont le cycle de réplication aboutit à la lyse de la bactérie hôte) provoque très peu d'effets secondaires. En effet, ces virus détournent les bactéries qui les hébergent afin de produire des virions (des « bébés » virus) et font exploser la bactérie. Lorsque toutes les bactéries sont tuées, ils ne peuvent plus se multiplier et disparaissent du corps du patient. Résultat : une infection bactérienne enrayée (la plupart du temps), un virus non pathogène qui disparaît de l'organisme et un microbiote intestinal intact. Qui dit mieux ?

### 3 - Que peut-on (vraiment) attendre de la phagothérapie ?

Malgré une indéniable facilité d'utilisation dans certaines situations, les phages connaissent des limites. Tout l'enjeu des recherches actuelles consiste à les repousser. Dans la mesure où les phages sont incapables de pénétrer dans les cellules eucaryotes (c'est-à-dire les cellules du corps humain), ils sont inutilisables lorsqu'une bactérie a un développement intracellulaire. Les recherches

s'orientent vers l'encapsulation des phages dans des liposomes afin qu'ils puissent traverser la membrane des cellules humaines infectées. Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique posant également problème, le traitement des infections méningées ne met pas les phages à l'honneur pour l'instant...

### Encore un peu de patience...

Incontestablement, la phagothérapie occupe une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux de demain. Si son utilisation initiale, il y a cent ans, a manqué de rigueur et de méthodologie, aujourd'hui toutes les mesures sont prises pour optimiser cette méthode de lutte biologique et la rendre légitime. Face à l'émergence des résistances aux antibiotiques et à l'appauvrissement général de la biodiversité du microbiote intestinal, elle constitue une réponse de choix. Comme souvent dans un écosystème (dont nous faisons partie), tout est une question d'équilibre : l'antibiothérapie et la phagothérapie sont complémentaires.

L'observation de la nature nous indique le chemin à suivre. Il existe une voie supérieure à celle de « lutter contre » de façon radicale, à l'image des antibiotiques (du grec *anti* : « contre » et *bios* : « la vie »), c'est celle de « vivre avec » des ennemis (les phages) de nos ennemis (les bactéries pathogènes), qui sont donc nos amis !



**Dr Hélène Martin-Lemaître** Docteure en pharmacie, micronutritionniste, elle propose des consultations en nutrition santé et micronutrition à Lyon et en téléconsultation : [helene-martinlemaitre.fr](https://helene-martinlemaitre.fr)