

Chroniques génomiques

Cent ans après, le retour de la phagothérapie ?

Bertrand Jordan

Les bactériophages, et en particulier le phage T4, ont joué un rôle essentiel dans les débuts de la biologie moléculaire, avec des précurseurs comme Seymour Benzer, Max Delbrück ou Günther Stent [1] : ces pionniers les ont employés pour développer une nouvelle approche de la biologie, plus rigoureuse et plus quantitative. C'est aussi un bactériophage qui, entre les mains d'Alfred Hershey et de Martha Chase, confirma en 1952 que c'était bien l'ADN qui porte l'information génétique [2]. Mais, en fait, ces virus bactériens étaient connus depuis le début du siècle et avaient suscité des grands espoirs thérapeutiques avant d'être quasiment oubliés après la deuxième guerre mondiale, lorsque la découverte des antibiotiques a pu faire croire que les maladies infectieuses étaient définitivement vaincues. Aujourd'hui, un usage inconsidéré de ces molécules a favorisé l'apparition de bactéries multi-résistantes qui posent de redoutables problèmes, notamment pour les infections nosocomiales, et l'on recommence à s'intéresser aux vertus thérapeutiques des bactériophages. Un article récemment paru dans *Nature Medicine* [3] rapporte un cas clinique dans lequel la phagothérapie a joué un rôle important, et illustre les possibilités et les limites de cette approche thérapeutique.

Petite histoire, de Paris à Tbilissi

Félix d'Hérelle (*Figure 1*) rapporte, en 1917, ses observations sur « un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques » [4], un virus qu'il va bientôt baptiser « bactériophage ». Le britannique Frederick Twort avait déjà fait une telle observation en 1915 [5], mais sans pouvoir définir s'il s'agissait d'un virus ou d'un composé chimique.



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille,
Université /EFS/CNRS ;
CoReBio PACA, case 901,
Parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 09,
France.
brjordan@orange.fr

D'Hérelle consacra les décennies suivantes à développer l'emploi de ces entités pour traiter les infections bactériennes, et rencontrera un certain succès à une époque, l'entre-deux guerres, où l'on était très démuné contre ces affections. D'importantes entreprises pharmaceutiques s'y intéressèrent, notamment *Eli Lilly* et *Squibb* aux États-Unis. En France, le « *Laboratoire du bactériophage* » commercialisait des spécialités à base de phages, une activité qui persista jusqu'à la fin des années 1960 [6]. Mais c'est en Union Soviétique que la phagothérapie connut le plus de succès, notamment à Tbilissi (aujourd'hui en Géorgie) sous l'impulsion de George Eliava qui avait connu

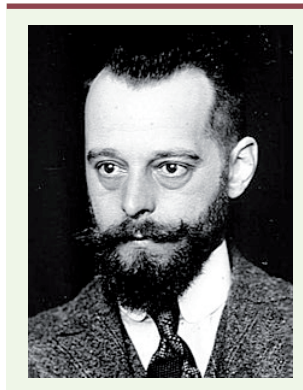


Figure 1. Félix d'Hérelle, vers 1905
(Wikipedia open).

d'Hérelle lors d'un stage à l'Institut Pasteur et était à la tête d'un important institut. Eliava fut victime en 1937 des purges staliniennes, mais son institut lui a survécu et reste à l'heure actuelle le plus important centre de phagothérapie mondial, employant plusieurs centaines de personnes. Il a donné naissance à plusieurs entreprises, dont un « *Centre de Phagothérapie* » (*Figure 2*) qui propose aujourd'hui ses traitements à des malades du monde entier [7]. La phagothérapie reste répandue dans les pays de l'ex-URSS ; elle fit également l'objet de recherches militaires aux États-Unis et même d'une production à grande échelle dans l'Allemagne nazie... [6]



Figure 2. Le Centre de Phagothérapie dépendant de l'institut Eliava à Tbilissi (Géorgie). L'analyse initiale à partir d'un prélèvement coûte 200 dollars US, le coût d'un traitement (hors voyage et hébergement) est de l'ordre de 5 000 dollars US (soit environ 4 500 €). Ce sont des montants somme toute assez raisonnables... (extrait de la page d'accueil : <http://www.phagetherapycenter.com/>)

Actualité de la phagothérapie

Comme déjà mentionné, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques incite à explorer à nouveau les approches de phagothérapie, qui ont fait assez récemment l'objet d'une excellente Synthèse dans notre revue [11] (→).

(→) Voir la Synthèse de N. Dufour et L. Debarbieux, m/s n° 4, avril 2017, page 410

On sait maintenant qu'il existe dans la nature un très grand nombre de phages, et que chacun d'eux est spécifique d'une espèce bactérienne ou même d'une souche particulière. Cela signifie que le traitement d'une infection donnée requiert l'emploi d'un phage (ou d'un cocktail de phages) efficace sur la ou les bactéries présentes chez le malade. Il s'agit en somme d'une médecine très personnalisée, qui doit adapter le traitement à chaque cas particulier. Cela suppose donc d'être capable d'identifier très précisément la bactérie pathogène, et d'avoir accès à une « banque de phages » contenant un grand nombre de virus bien caractérisés. Dans ces conditions, il est difficile d'organiser des essais cliniques puisque le traitement doit être adapté « sur mesure » pour chaque patient. Les quelques travaux publiés s'apparentent donc plutôt à des descriptions de cas cliniques, et ont généralement fait l'objet de publications dans des revues plutôt confidentielles. Citons par exemple un article récent [8] émanant de plusieurs laboratoires californiens et décrivant le traitement d'un patient diabétique souffrant d'une pancréatite et d'une infection par une bactérie multirésistante *Acinetobacter baumannii*. En situation d'échec thérapeutique, des dizaines de phages spécifiques pour cette bactérie et provenant d'une banque établie par un laboratoire de la marine étatsunienne (*biological defense research directorate*) ont été testés sur des isolats provenant du patient. Neuf

d'entre eux se sont avérés capables de lyser les bactéries correspondantes, et ils ont été utilisés en injections par voies intraveineuses et percutanées. L'état du malade s'est amélioré de manière spectaculaire : initialement dans le coma, il a pu finalement quitter l'hôpital et même reprendre son travail. À noter qu'au cours de la phagothérapie, sont apparues des bactéries (toujours *A. baumannii*) résistantes au cocktail utilisé, et qu'il a fallu cribler une nouvelle série de bactériophages pour retrouver des souches actives (ce qui a été réalisé en trois jours, belle performance). Notons enfin que l'ajout vers la fin de la thérapie d'un nouvel antibiotique, la minocycline, a pu jouer un rôle. Au total, on a là un résultat positif mais qui ne constitue pas une preuve formelle de l'efficacité de la phagothérapie compte tenu de l'absence de témoin et de l'ajout de la minocycline ; ce travail montre aussi que la thérapie nécessite un ajustement précis du traitement au patient et la capacité de l'adapter rapidement en cours de route. Un autre essai, français celui-là, a tenté d'établir l'efficacité de la phagothérapie pour le traitement de brûlures infectées par *Pseudomonas aeruginosa* [9]. Il s'agissait là d'un véritable essai clinique en double aveugle, avec un groupe témoin traité de manière conventionnelle (par la sulfadiazine argentique). Malheureusement, le titre des suspensions de phages employées avait fortement baissé pendant les délais imposés par la logistique et les aspects réglementaires, de sorte que la concentration utilisée pour

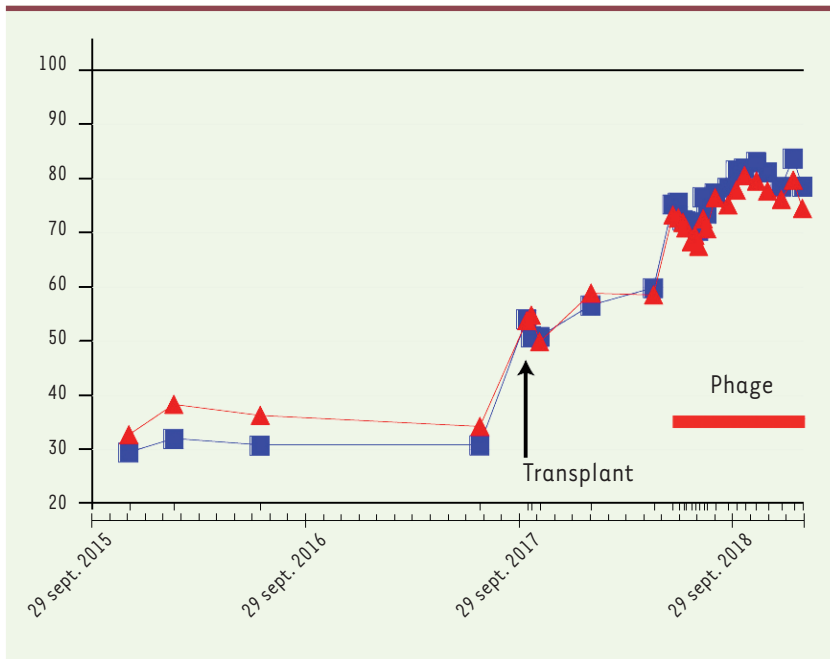


Figure 3. Capacité pulmonaire mesurée de la patiente, en pour cent de la capacité théorique (ordonnée), au cours du traitement. Les symboles rouges et bleus correspondent à deux méthodes de mesure différentes (extrait partiel et remanié de la figure 1 de [3])

les traitements (environ 100 *plaque forming unit* [PFU] par ml) était très faible, cent fois inférieure à celle employée dans l'article précédemment cité [8]. Assez logiquement, cette phagothérapie s'est avérée inopérante, mais l'essai a néanmoins été publié¹ [9]. Ce travail a le mérite de montrer comment un test valable de la phagothérapie pourrait être organisé, et de pointer un autre problème de cette approche : le manque de stabilité des suspensions de phages, et la difficulté à en faire un réactif standardisé et stable.

Les honneurs de *Nature Medicine*

Un dernier article tout récent (mai 2019) a eu, lui, les honneurs d'une revue bien cotée [3]. Il ne s'agit pourtant pas d'un essai clinique en bonne et due forme, mais d'une étude de cas, certes assez convaincante. La patiente, une jeune fille souffrant de mucoviscidose et d'une série de pathologies annexes avait bénéficié d'une transplantation de poumons (souvent pratiquée dans de tels cas) mais présentait une infection post-opératoire disséminée par *Mycobacterium abscessus*, non contrôlée par les antibiotiques. L'isolat bactérien obtenu de la patiente était résistant à tous les antibiotiques testés². Pour trouver des phages actifs sur cette bactérie, les auteurs ont utilisé une collection de plus

de 10 000 phages actifs sur *Mycobacterium smegmatis* constituée dans le cadre d'un autre projet, et ont identifié trois phages actifs sur la souche de *M. abscessus* de la malade. Deux d'entre eux, dont le pouvoir lytique était insuffisant, ont subi des modifications de leur ADN pour augmenter leurs capacités de lyse. Un cocktail de ces trois phages à forte concentration (10^9 phages par dose) a alors été administré en injection par voie intraveineuse, dans le cadre d'un traitement au long cours qui a aussi comporté des applications locales sur les lésions cutanées. Toutes les lésions ont régressé ou disparu, tandis que la capacité respiratoire de la patiente augmentait nettement au-delà de l'amélioration déjà apportée par la transplantation pulmonaire (Figure 3).

Les auteurs ont pu mesurer le titre des phages dans le sérum, et ont observé des titres élevés, jusqu'à 10^9 PFU/ml, ce qui suggère fortement qu'il y a eu réplique des phages au cours du traitement. La patiente n'est pas guérie en ce sens que les lésions n'ont pas totalement disparu et que *M. abscessus* est encore détecté à leur niveau (bien que la bactérie reste sensible au cocktail de phages), mais son état clinique s'est très nettement amélioré, selon toute vraisemblance en raison de la phagothérapie.

La phagothérapie, une voie d'avenir ?

À la lecture de ces articles, on comprend mieux pourquoi la phagothérapie, si séduisante en principe (lutter contre les bactéries en utilisant leurs ennemis naturels), n'a pas vraiment pris place dans l'arsenal thérapeutique malgré le grave problème des souches bactériennes multirésistantes. Il ne suffit pas d'administrer des phages à un patient pour guérir son infection rebelle : il faut disposer d'un vaste éventail de types de bactériophages, être capable de détecter rapidement ceux qui peuvent être efficaces dans le cas qui se présente, éventuellement remanier un peu leur ADN pour augmenter leur efficacité. On comprend que, face à la pénicilline, les « microbes invisibles » de d'Hérelle n'aient pas fait le poids. Aujourd'hui, face à la catastrophe sanitaire que constitue la perte d'efficacité de l'antibiothérapie, ils ont sans doute leur rôle à jouer ; mais cela suppose d'importants investissements dans la constitution et le stockage de collections de phages bien caractérisés. Il faut aussi améliorer les techniques de criblage afin de composer rapidement le « meilleur » cocktail face à une infec-

¹ Et même bien publié, dans une revue de bon niveau (*Lancet Infectious Diseases*) : saluons cette publication de résultats négatifs, qui sont souvent aussi utiles que les réussites !

² La liste est impressionnante : clarithromycine, amikacine, tobramycine, ciprofloxacin, moxifloxacin, céfoxitine, cotrimoxazole, doxycycline et linézolide.

