



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 consacrera 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 démuni 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

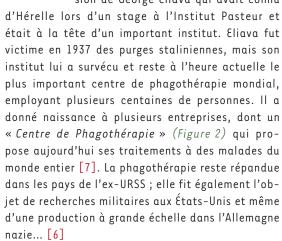




Figure 1. Félix d'Hérelle, vers 1905 (Wikipedia open).

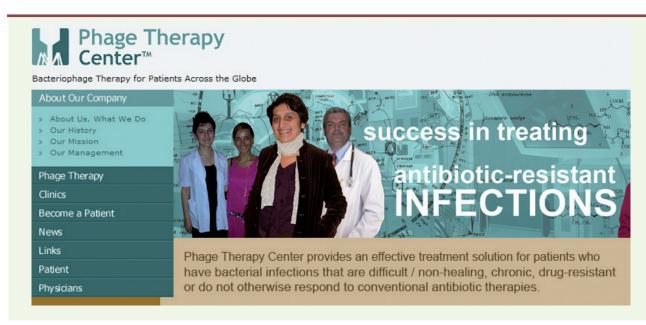


Figure 2. Le Centre de Phagothérapie dépendant de l'institut Eliava à Tbilissi (Géorgie). L'analyse initiale à partir d'un prélèvement coûte 200 dollars US, le coût d'un traitement (hors voyage et hébergement) est de l'ordre de 5 000 dollars US (soit environ 4 500 €). Ce sont des montants somme toute 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 phago-

thérapie, 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'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 règlementaires, de sorte que la concentration utilisée pour

m/s n° 10, vol. 35, octobre 2019

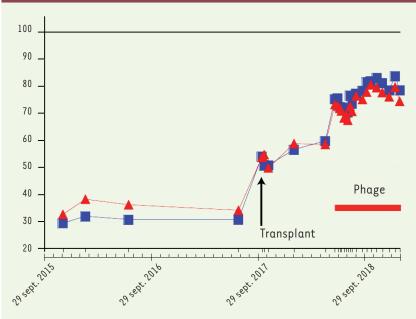


Figure 3. Capacité pulmonaire mesurée de la patiente, en pour cent de la capacité théorique (ordonnée), au cours du traitement. Les symboles rouges et bleus correspondent à deux méthodes de mesure différentes (extrait partiel et remanié de la figure 1 de [3])

de 10000 phages actifs sur Mycobacterium smegmatis constituée dans le cadre

d'un autre projet, et ont identifié trois

phages actifs sur la souche de M. abs-

cessus 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° 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

ment 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° PFU/ml, ce qui suggère fortement qu'il y a eu réplication 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.

Les honneurs de Nature Medicine

à en faire un réactif standardisé et stable.

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

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 ino-

pérante, 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 poin-

ter un autre problème de cette approche : le manque

de stabilité des suspensions de phages, et la difficulté

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 impressionante : clarithromycine, amikacine, tobramycine, ciprofloxacine, moxifloxacine, céfoxitine, cotrimoxazole, doxycycline et linézolide.

tion donnée – et pouvoir le modifier en cours de traitement si nécessaire. Plusieurs entreprises, notamment aux États-Unis, développent des programmes allant dans ce sens [10], mais cela justifierait sans doute aussi une action concertée d'équipes de recherches fondamentales et cliniques...◊

SUMMARY

Phage therapy is back - maybe?

Qu'est-ce que

Bacteriophages were advocated as therapeutic agents more than a century ago, but the advent of antibiotics relegated them to a very minor role. Today, multi-drug resistant bacteria are a serious health problem, and phage therapy enjoys renewed interest. Recent publications show that it can be effective, but also highlight the serious logistic problems involved in using this approach. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- 1. Stent GS. Molecular biology of bacterial viruses. San Francisco-London: W.H. Freeman and Co, 1963
- 2. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. J Gen Physiol 1952; 36: 39-56.
- 3. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. Nat Med 2019; 25:730-3

- 4. D'Hérelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. CR Acad Sci (Paris) 1917; 165: 373-5.
- 5. Twort, F. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. Lancet 1915; 11:1241.
- 6. Dublanchet A, Fruciano E. Brève histoire de la phagothérapie. Med Mal Infect 2008; 38:415-20.
- 7. Chanishvili N. Phage therapy: history from Twort and d'Hérelle through Soviet experience to current approaches. Adv Virus Res 2012:83:3-40
- 8. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant Acinetobacter baumannii infection. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00954-17
- 9. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis 2019; 19: 35-45.
- 10. Schmidt C. Phage therapy's latest makeover. Nat Biotechnol 2019 doi: 10.1038/s41587-019-0133-z.
- 11. Dufour N, Debarbieux L. La phagothérapie : une arme crédible face à l'antibiorésistance. Med Sci (Paris) 2017; 33:410-6.

TIRÉS À PART

B. Iordan

u'est-ce que la guérison ? Des réponses, il y en a. De toutes sortes et de tout temps. Chacun y va de son savoir, religieux, scientifique, médical... Et de quoi est-on supposé guérir ? D'un symptôme, d'une douleur, d'une maladie, d'une répétition mortifère, d'un destin mélancolique ? Pour la psychanalyse, la guérison s'insère dans un système

imaginaire et a, comme point de mire, un idéal. « La guérison, c'est une demande... » précise Lacan. Les auteurs nous invitent ici à découvrir, au-delà du semblant et à partir de la clinique, les liens entre guérison et vérité du sujet.

la guérison pour la psychanalyse?	Comité éditorial de l'Association Psychanalyse et Médecine (APM) : Martine Dombrosky, Sophie Dunoyer de Segonzac, Houchang Guilyardi, Josette Olier, Betty Testud
sons to direction de Houchang GUILYARDI	À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex Téi.: 01 49 85 60 69 - Fax: 01 49 85 03 45 - E-mail: francois.flori@edpsciences.org
	Adresse : Code postal : Ville : Pays :
	Adresse:
	Code postal :
	Pays :
	Fonction:
	Je souhaite recevoir
	Qu'est-ce que la guérison pour la psychanalyse ? : 24 € + 3 € de port = 27 € TTC
The state of the s	en exemplaire, soit un total de €
APM consistences	☐ Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences
	Par carte bancaire : Uisa Eurocard/Mastercard
	Carte n° L L L L L L L L L L L L L L L L L L
	Date d'expiration : LLL N° de contrôle au dos de la carte : LLL Signature :

809 m/s n° 10, vol. 35, octobre 2019