

#LeSaviezVous ?

PHAGOTHÉRAPIE

Publication mise à jour en Avril 2021

Une piste intéressante, mais prudence et précisions sont de mise !

La phagothérapie est une stratégie de lutte contre des infections bactériennes, reposant sur le recours à des virus qui infectent les bactéries. On appelle ces virus des bactériophages (ou « phages ») : leur multiplication induit la destruction des bactéries.

Aujourd'hui, on dispose de peu de données sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des phages dans la lutte contre les infections bactériennes, notamment dans le contexte de la mucoviscidose. Des cas cliniques isolés ont été rapportés dans des revues scientifiques ces dernières années, mais seuls de véritables essais cliniques pourront apporter les preuves nécessaires pour que cette stratégie soit utilisée plus largement. Par ailleurs, des travaux de recherche fondamentale sont encore indispensables pour améliorer les connaissances dans ce domaine.

Chiffres clés

chez les patients atteints
de mucoviscidose

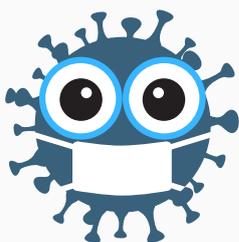
2 essais cliniques
à ce jour sur
l'utilisation des
phages

2 projets de
recherche
soutenus
pour un
montant total
de
72 772 euros

Des pratiques qui restent exceptionnelles et doivent être encadrées

Le recours à la phagothérapie en France reste une pratique exceptionnelle, encadrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), et réservée à des cas où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable. Ces dernières années, à l'initiative d'équipes médicales et avec l'encadrement de l'ANSM, il y a eu une dizaine de recours à l'usage - dit « compassionnel » - de préparations médicinales de phages. Il s'agissait, dans la plupart de ces cas, de traiter des infections causées par des bactéries multi-résistantes touchant par exemple les os et les articulations (Infections Ostéo-Articulaires).

Ces situations particulières ne sont pas assimilables aux infections bactériennes multi-résistantes chroniques des voies respiratoires qui concernent de nombreux patients atteints de mucoviscidose. Il est également important d'apporter des précisions et de rappeler le principe de précaution concernant l'utilisation des phages.



Deux cas cliniques rapportés dans la mucoviscidose

En mai 2019, des chercheurs anglais et américains publient leurs résultats sur l'utilisation de perfusions de bactériophages génétiquement modifiés dans le traitement compassionnel d'une patiente transplantée pulmonaire atteinte de mucoviscidose. Celle-ci qui souffrait d'une infection sévère et généralisée à *Mycobacterium abscessus*. Les chercheurs expliquent que l'état de santé de la patiente s'est amélioré après le traitement par des phages, même si la bactérie n'a pas été éradiquée.

Dans un article scientifique, paru également en 2019 dans le journal *Infection*, une compagnie pharmaceutique présente les résultats d'une combinaison de quatre bactériophages couplée à un traitement antibiotique pour lutter contre des souches multi-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa* chez une patiente. A la fin du traitement, la patiente n'avait plus de fièvre, et sa capacité respiratoire lui permettait de marcher en autonomie. Elle a subi avec succès une greffe de poumon 9 mois après l'arrêt de la phagothérapie.

Des essais cliniques en cours pour analyser les effets de la phagothérapie sur l'Homme

Cette même compagnie mène actuellement un essai en phase clinique 1-2 portant sur l'utilisation des phages dans l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans le contexte de la mucoviscidose. L'essai a débuté fin 2020 aux États-Unis et permettra de déterminer si le nouveau cocktail de phages utilisé répond aux normes d'innocuité chez l'Homme et s'il est efficace contre la bactérie.

Un autre essai clinique effectué à l'université de Yale (États-Unis) par une compagnie pharmaceutique teste des phages qui ont été spécifiquement sélectionnés pour leur capacité à lutter contre *Pseudomonas aeruginosa* in vitro.* L'essai clinique, actuellement en phase 2, a pour but de confirmer ces éléments chez les patients (36 personnes participeront à l'essai dont 12 atteintes de mucoviscidose). La compagnie pharmaceutique espère observer une réduction du nombre de bactéries dans les expectorations des patients et ne pas rencontrer de phénomène d'antibiorésistance à long terme. Si les tests sont concluants, la compagnie envisage d'élargir l'essai clinique à un plus grand panel de patients. Les premiers résultats devraient être présentés fin 2021.

*In vitro : expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant

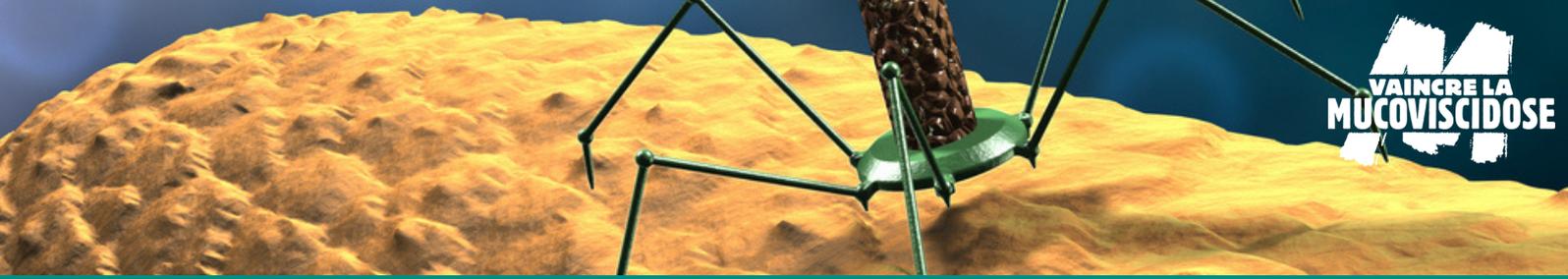
Ces essais sont nécessaires pour prouver le potentiel des phages. En effet, seules des études cliniques menées sur un plus grand nombre de patients pourront apporter la preuve scientifique de la bonne tolérance et de l'efficacité de la phagothérapie dans le contexte de la mucoviscidose, que cela soit pour lutter contre *Mycobacterium abscessus* ou d'autres bactéries multi-résistantes, telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Vaincre la Mucoviscidose se félicite de la mise en place de ces essais cliniques.

On a encore beaucoup à apprendre pour mieux cibler la phagothérapie

Dans le cadre de ses actions de lutte contre l'antibiorésistance, Vaincre la Mucoviscidose soutient des projets de recherche fondamentale ciblant les phages.

En 2020, Vaincre la Mucoviscidose a cofinancé avec l'association Grégory Lemarchal deux projets de recherche pour un montant total de 72 772 euros permettant d'identifier les mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* contre les bactériophages (équipe Debarbieux, Institut Pasteur, Paris) et permettant d'identifier des composants clés entre le phage, *Mycobacterium abscessus* et l'hôte (équipe Kremer, Institut de Recherche en Infectiologie, Montpellier).

Ces projets vont contribuer à l'amélioration des connaissances dans ce domaine, afin de pouvoir développer des stratégies d'utilisation des phages sûres, efficaces, et adaptées au contexte de la mucoviscidose.



Questions aux experts

Pourquoi en France le traitement par les phages n'est pas encore utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose ?

Mis à part des cas exceptionnels d'utilisation compassionnelle des phages, au cas par cas, seuls des essais cliniques randomisés contrôlés permettraient d'apporter la preuve d'innocuité et d'efficacité de la phagothérapie dans les infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose. Si la preuve est faite, il pourra être envisagé de généraliser leur utilisation.

Quelles sont les prochaines étapes avant d'envisager une éventuelle généralisation du traitement par phagothérapie de patients atteints de mucoviscidose et souffrant d'infections respiratoires chroniques multi-résistantes ?

1. Sélection des phages les plus efficaces vis à vis des principaux pathogènes d'intérêt dans la mucoviscidose (notamment *Pseudomonas aeruginosa*). Possible modification génétique à apporter à ces phages afin d'améliorer leur efficacité anti-bactérienne.
2. Validation de l'efficacité vis à vis des principaux clones bactériens circulants chez les patients atteints de mucoviscidose. Proposition de cocktails efficaces. La question des modalités d'administration (par aérosol ou par perfusion) devra également être abordée.
3. Essais cliniques de phase II, puis de phase III afin de s'assurer de la bonne tolérance et de l'efficacité des cocktails de phages préalablement élaborés et sélectionnés.