

#LeSaviezVous ?

# PHAGOTHÉRAPIE

Publication mise à jour en Juin 2019

## De l'espoir, 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.

Alors qu'un « tourisme médical » se développe vers des pays d'Europe de l'Est pratiquant la phagothérapie, en dehors des recommandations médicales françaises, et que des cas particuliers de patients traités sont évoqués par les médias, **il est important d'apporter des précisions et de rappeler le principe de précaution.**

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 deux 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.

\*L'ANSM a mis en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire pour la phagothérapie. Retrouvez le compte-rendu en ligne .

## Chiffres clés

chez les patients atteints  
de mucoviscidose

# ZÉRO

essai clinique à ce  
jour sur l'utilisation  
des phages

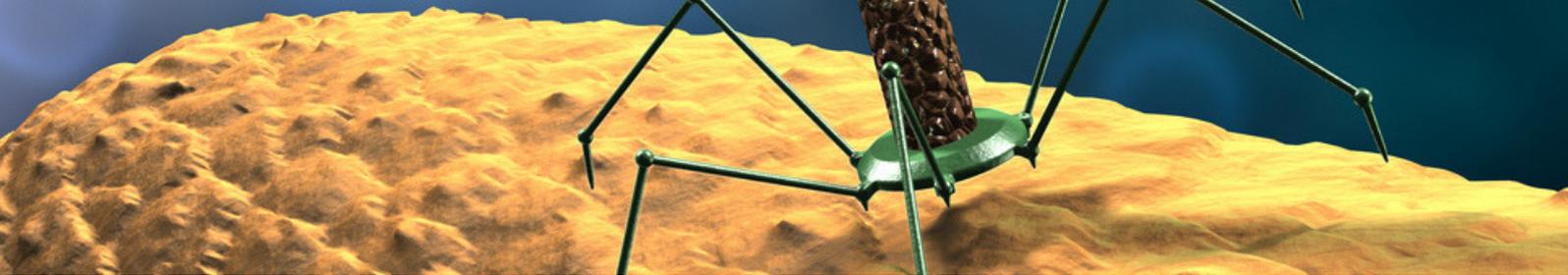
# 2

 cas  
cliniques  
publiés

concernant des  
infections  
bactériennes :

1 *Pseudomonas  
aeruginosa*

1 *Mycobacterium  
abscessus*



## Pour la mucoviscidose : deux cas cliniques bien documentés apportent de l'espoir

Dans ce contexte, deux publications scientifiques, viennent apporter des pièces complémentaires pour cette approche. Dans la première, parue début mai 2019 dans **une revue de renommée internationale**, des chercheurs anglais et américains rapportent l'utilisation de perfusions de bactériophages génétiquement modifiés dans le traitement d'une patiente transplantée pulmonaire atteinte de mucoviscidose, qui souffrait d'une infection sévère et généralisée à *Mycobacterium abscessus*.

Plusieurs souches de phages ont alors été testées contre la souche de *Mycobacterium abscessus* responsable de l'infection chez la patiente. Parmi l'ensemble des souches disponibles (plus de 10 000 phages), seules trois se sont révélées efficaces dans la neutralisation de la bactérie.

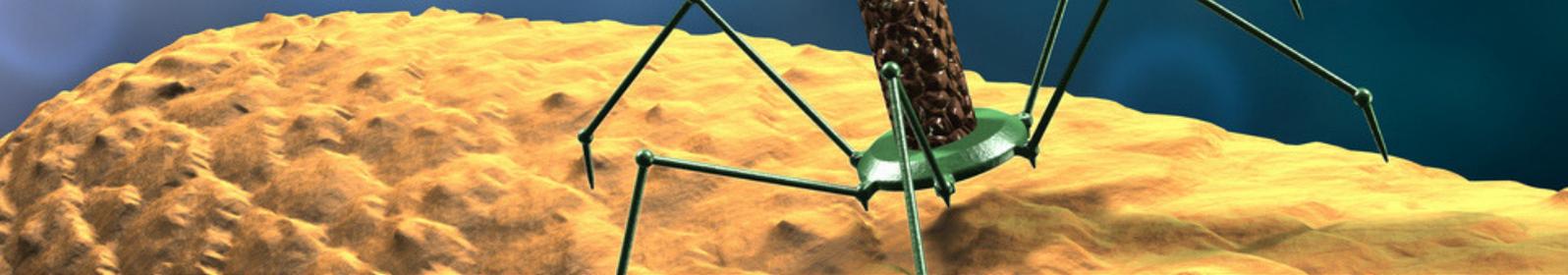
Les chercheurs ont décidé de modifier génétiquement ces phages afin de les rendre plus actifs. Le traitement ainsi personnalisé s'est effectué par voie intraveineuse à raison de deux perfusions par jour pendant plus de 8 mois. Après 6 mois de traitement, l'état de santé de la patiente s'est amélioré. Même si la bactérie n'a pas été éradiquée, l'infection a pu être contenue. Les chercheurs soulignent que ce traitement a été effectué de manière exceptionnelle, à titre compassionnel. Une étude plus approfondie devra être menée pour étudier l'action des bactériophages sur *Mycobacterium abscessus*, qui reste très peu connue.

Dans le deuxième article, paru dans le journal *Infection*, les auteurs présentent le cas d'une patiente qui a bénéficié d'une phagothérapie couplée à un traitement antibiotique pour lutter contre des souches multi-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*. L'équipe américaine qui a travaillé sur cette combinaison précise que l'état de santé de la patiente a été rétabli après 3 mois de traitement.

La patiente atteinte de mucoviscidose était infectée chroniquement à deux souches de *Pseudomonas aeruginosa*, multi-résistantes aux antibiotiques, et subissait une aggravation de l'insuffisance respiratoire nécessitant une assistance respiratoire. En complément d'un traitement antibiotique adapté, une combinaison de quatre bactériophages lui a été administrée par voie intraveineuse toutes les 6 heures, sur une période de 8 semaines. 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.

Ces deux cas de traitement compassionnel par phagothérapie intraveineuse en complément d'antibiotiques sont encourageants, mais des essais cliniques 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, grâce à son réseau d'experts, poursuit son action pour rendre possible la mise en place d'un essai clinique en France, en collaboration avec l'ANSM.



## Questions aux experts

1

Qu'apportent de nouveau les résultats publiés récemment dans les journaux scientifiques sur l'utilisation de la phagothérapie dans la mucoviscidose ?

Il s'agit d'une preuve de concept qu'une phagothérapie personnalisée (sélection de phages actifs contre la souche bactérienne du patient) peut contribuer à enrayer une infection invasive due à une bactérie multirésistante. Concernant l'article dans *Nature Medicine*, l'originalité de ce cas réside dans le fait que les phages utilisés ont été génétiquement modifiés pour augmenter leur pouvoir bactéricide spécifiquement contre la souche pathogène (*M. abscessus*).

2

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.

3

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.