

# BACTÉRIOPHAGES CES VIRUS QUI NOUS SOIGNENT

De plus en plus de bactéries pathogènes résistent aux antibiotiques, ce qui préfigure un retour en force des maladies infectieuses. Toutefois, des virus tueurs de bactéries pourraient limiter l'impact d'une crise sanitaire annoncée.

Un entretien avec Michel Bouffieux

**Paris Match.** Après l'arrivée des antibiotiques dans les hôpitaux et les pharmacies – c'était dans les années 1940 –, nous avons pu croire qu'ils allaient éradiquer les maladies infectieuses. Mais, moins d'un siècle plus tard, les capacités d'adaptation des bactéries pathogènes, ces micro-organismes qui sont présents sur la Terre depuis beaucoup plus longtemps que les humains, n'invitent-elles pas à une certaine humilité ?

**Pascale Cossart.** Certainement. Toutes les bactéries pathogènes qui sont à l'origine des maladies infectieuses deviennent résistantes. Elles ne cessent d'élaborer de nouvelles défenses contre les antibiotiques, visant tantôt à les empêcher de les pénétrer, tantôt à modifier leurs cibles, voire à les inactiver complètement. Certes, l'antibiorésistance a été observée dès le début de l'utilisation des antibiotiques, mais, ce qui surprend, c'est l'amplitude de cette adaptation : les bactéries sont extrêmement astucieuses, leurs stratégies de survie sont très diversifiées. Alors que les antibiotiques peinent de plus en plus à les combattre, nous devons prendre conscience que l'âge d'or d'une des plus belles découvertes de l'histoire de la médecine a pris fin : entre 1950 et 1980, environ quatre-vingts types d'antibiotiques ont été mis sur le marché mais, depuis, l'innovation s'est tarie. Sans doute y aura-t-il peu de nouveaux antibiotiques dans les années à venir, tandis que ceux qui existent fonctionnent de moins en moins bien.

**Est-ce à dire que nous vivons un temps extrêmement critique ?**

Oui, celui d'une épidémie silencieuse qui ne fait pas la une des journaux, malgré les signaux d'alarme tirés depuis de nombreuses années par l'OMS et de multiples scientifiques. Une étude publiée dans *The Lancet* montre qu'en 2019, 4,95 millions de décès dans le monde étaient liés à la résistance aux antibiotiques. Parmi eux, on dénombre une majorité de morts multifactorielles : par exemple, des patients atteints d'un cancer dont l'infection résistante a précipité l'issue fatale. Mais environ 1,27 million de décès étaient directement imputables à l'antibiorésistance. Dans ces cas, elle a été la cause unique de la mort, notamment chez des patients jusque-là en parfaite santé.

## NOTRE GRAND TÉMOIN

Pascale Cossart, biologiste, professeure à l'Institut Pasteur et titulaire de nombreux prix internationaux, est secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences. Ses travaux ont porté sur l'élucidation des stratégies utilisées par les bactéries pathogènes intracellulaires – notamment *Listeria* – lors de l'infection. Elle est l'auteure du livre « Virus contre bactéries. Une solution pour vaincre l'antibiorésistance », chez Odile Jacob.



**Quels sont les individus les plus menacés par l'antibiorésistance ?**

Ceux dont le système immunitaire est relativement faible : enfants en bas âge, personnes âgées, personnes souffrant de maladies spécifiques comme la mucoviscidose, patients récemment opérés ou greffés. Les bactéries résistantes circulent de plus en plus dans les hôpitaux. Actuellement, les pays les plus pauvres sont les plus touchés. Cependant, les personnes en bonne santé vivant dans les régions du monde les plus riches ne doivent pas se sentir à l'abri de la crise sanitaire qui s'annonce. À l'avenir, elles seront affectées de manière croissante par ces microbes qui ont acquis une insensibilité aux antibiotiques. Des études récentes prédisent une recrudescence inévitable des maladies infectieuses dans le monde ; elles s'accordent sur un pronostic de 10 millions de morts associées à l'antibiorésistance, chaque année, à partir de 2050 (NDLR : pour donner un ordre de grandeur, l'OMS estime qu'en 2020-2021, époque de la crise sanitaire liée au SARS-CoV-2, il y a eu une surmortalité mondiale de 14,9 millions de décès).

**C'est énorme !**

C'est effrayant, oui. Mais le fait est là : l'augmentation dramatique de l'antibiorésistance se poursuit partout dans le monde. À mon sens, il y a une forte analogie entre la lutte contre l'antibiorésistance et celle contre le réchauffement climatique : il s'agit de crises planétaires causées par l'homme, de catastrophes dont on anticipe les conséquences sans toutefois parvenir à enrayer les causes. Il y a de l'incompréhension des enjeux, du déni parfois aussi.

**En matière de changement climatique, ce dernier laisse place aujourd'hui à une forme de stupeur : les canicules, les tempêtes, les mégafeux, les inondations, tout ce que les experts annonçaient est bien là !**

Au même titre, un jour prochain, certains pourraient être stupéfaits d'être infectés par une bactérie hautement virulente que les antibiotiques ne parviennent pas à combattre. Prenons le bacille de Koch, responsable de la tuberculose : cette maladie est revenue dans les « années sida », faisant des ravages au sein d'une population de patients immunodéprimés. À cette époque, les antibiotiques suffisaient



Les bactériophages sont des virus qui n'attaquent que les bactéries – jamais les cellules humaines, animales ou végétales.

pour des infections respiratoires, 27 millions avaient été traités aux antibiotiques sans raison valable. Utiliser ces médicaments pour soigner un mal de gorge ou d'autres affections virales est une très mauvaise idée qui n'a pas encore disparu chez nous. Non seulement cela ne sert à rien pour soi, puisqu'on ne guérira pas plus vite, mais c'est dommageable pour tout le monde. Encore faut-il, évidemment, que l'on comprenne ce qu'est l'antibiorésistance.

**N'est-ce pas évident ?**

Non, je ne le crois pas. En tout cas, pas pour tout le monde. Beaucoup pensent encore que l'antibiorésistance évoque un affaiblissement progressif des défenses immunitaires chez les individus qui prennent trop d'antibiotiques. Cela revient à croire que la surconsommation serait un risque personnel, alors qu'en réalité, elle accroît un risque collectif : les patients ne deviennent pas plus faibles, ce sont les bactéries qui deviennent plus fortes au contact des antibiotiques.

**Ne faut-il pas dire un mot de l'utilisation d'antibiotiques par le secteur agro-alimentaire ? N'a-t-elle pas été particulièrement néfaste ?**

Dès les années 1950, on a découvert que l'ajout d'antibiotiques à faible dose dans l'alimentation animale stimulait la croissance des animaux d'élevage. En plus d'augmenter les rendements en viande, cela réduisait la fréquence des infections bactériennes dans les élevages intensifs. Cet usage a généré des bénéfices économiques importants et conduit à un recours massif aux antibiotiques, ce qui a largement contribué à l'antibiorésistance. Heureusement, l'usage des antibiotiques comme « facteur de croissance » est désormais interdit dans l'Union européenne et progressivement restreint dans de grands pays producteurs comme les États-Unis ou la Chine, même si ces interdictions sont

encore imparfaitement appliquées. En revanche, les antibiotiques continuent d'être utilisés à des fins thérapeutiques ou préventives dans l'élevage, ce qui reste un enjeu majeur de régulation.

**Ne s'agit-il pas aussi de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques pour lutter contre les bactéries pathogènes ?**

Oui, bien entendu ! Alors que nous sommes confrontés à l'antibiorésistance, les traitements alternatifs font l'objet de recherches importantes dans nombre de laboratoires académiques. Une technique thérapeutique refait surface actuellement, profitant notamment des dernières technologies (progrès du séquençage, de la métagénomique, des possibilités de manipulations génétiques et de l'intelligence artificielle) : la phagothérapie, autrement dit le traitement des maladies infectieuses par des bactériophages.

[SUITE PAGE 8]

**Au début du XX<sup>e</sup> siècle, le Français Félix d'Hérelle, a découvert l'intérêt thérapeutique des bactériophages.**



# « On dispose d'un large répertoire de virus capables d'agir contre plusieurs souches de bactéries problématiques »

## Des bactériophages ? De quoi s'agit-il ?

Ce sont des virus qui n'attaquent que les bactéries – jamais les cellules humaines, animales ou végétales. Leur diversité et leur abondance sont immenses : dans un millilitre d'eau de mer, on compte couramment des dizaines de millions de phages ; dans l'intestin humain, on estime qu'environ 13 000 espèces de virus sont présentes, dont 96 % sont des bactériophages. Ils dépendent de leurs hôtes bactériens pour se multiplier. Autrement dit, là où il y a des bactéries, il y a forcément des phages qui tentent de les infecter. En mer, par exemple, les phages détruisent chaque jour 20 % à 40 % des bactéries, mais celles qui subsistent se multiplient. C'est un cycle sans fin. Cela se passe ainsi depuis des milliards d'années : une guerre permanente se joue entre les phages et les bactéries, qui élaborent des moyens de défense pour tenter de résister.

## Comment a-t-on découvert qu'on pouvait utiliser de ces phages pour soigner les maladies infectieuses ?

Cette découverte est plus que centenaire. Elle remonte à 1917 et revient à un personnage aussi original que visionnaire, le Français Félix d'Hérelle. Alors qu'il travaillait à l'Institut Pasteur, d'Hérelle a étudié les selles de malades atteints de dysenterie, une infection causée par le bacille de Shiga. Il a remarqué qu'en phase de guérison, ces selles contenaient un agent capable de franchir les filtres en porcelaine utilisés alors pour retenir les bactéries. En déposant une goutte de ce liquide sur une culture de bactéries de Shiga dans une boîte de Petri, il a observé que les microbes étaient détruits, tandis que l'agent qu'il avait récolté se multipliait. Il en déduisit qu'il s'agissait d'un virus ciblant les bactéries, qu'il baptisa bactériophage, littéralement « mangeur de bactéries ». Convaincu du potentiel thérapeutique de cette découverte, il testa d'abord l'innocuité des phages sur lui-même, avant de les administrer à des enfants atteints de dysenterie à l'hôpital Necker, avec des résultats encourageants. Il poursuivit ensuite ses expérimentations dans d'autres pays, notamment en Inde, contre le choléra. Dans ses mémoires, d'Hérelle raconte avoir sauvé de nombreux patients grâce à ses virus tueurs de bactéries, mais ses essais cliniques n'ont pas toujours été rigoureusement documentés.

## A-t-il fait des émules ?

Oui, la phagothérapie a été très utilisée dès les années 1920 dans de nombreux pays pour traiter des infections bactériennes humaines et animales. Elle s'est particulièrement développée dans l'Est de l'Europe, où son usage n'a jamais été interrompu. En France et aux États-Unis, dans l'entre-deux-guerres, des préparations de phages étaient commercialisées en pharmacie. On y trouvait des boîtes de Bacté-intesti-phage, de Bacté-coli-phage, de Bacté-rhino-phage, de Bacté-staphy-phage... Cependant, l'efficacité de ces bactériophages industriels était plutôt aléatoire.

## Pourquoi ?

Parce que les phages sont hyperspécifiques : chacun cible une espèce bactérienne bien précise, parfois même une seule souche dans une

espèce donnée. Deux patients souffrant d'une infection à staphylocoque doré, par exemple, n'auront pas nécessairement besoin du même cocktail de phages. Une phagothérapie efficace exige une médecine personnalisée, avec identification préalable de la souche bactérienne responsable de l'infection, afin de sélectionner les virus les plus efficaces. Sans cela, le traitement reste hasardeux.

## Cela a-t-il donné un avantage à la pénicilline quand elle a été introduite sur le marché pharmaceutique début des années 1940 ?

Le large spectre d'activité de la pénicilline – et ceux des autres antibiotiques découverts peu après – fut en effet considéré comme un grand avantage par rapport aux bactériophages. De plus, les antibiotiques étaient plus faciles à produire et avaient une stabilité et une durée de conservation plus longues, ce qui facilitait leur commercialisation. Les antibiotiques, c'est clair, ont contribué à un extraordinaire progrès médical. On pensait avoir trouvé le Graal, aussi les bactériophages ont disparu assez rapidement des pharmacies, tant en Europe qu'aux États-Unis. On continuait à les utiliser dans le bloc de l'Est mais, dans le contexte de la Guerre froide, cela n'était pas de nature à renforcer l'intérêt des pays occidentaux pour ces « microbes de microbes ».

## « La Belgique a fait figure de pionnière »

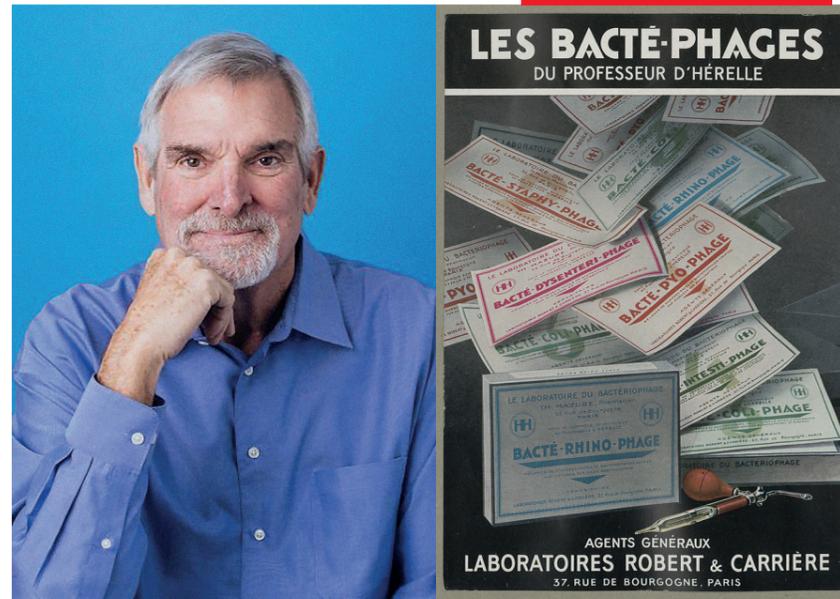
Oui. Les limitations qui existaient autrefois pour identifier des phages thérapeutiques – trouver ceux qui vont attaquer très spécifiquement telle ou telle bactérie – et pour les produire en grandes quantités ont disparu, notamment grâce aux progrès du séquençage et de la métagénomique. Ce secteur est en plein essor, des start-up voient le jour, de plus en plus d'essais cliniques sont lancés.

## Où les laboratoires trouvent-ils ces « microbes de microbes » ?

Les bactériophages se trouvent en abondance dans les eaux usées, notamment celles des égouts. C'est donc là que les chercheurs prélèvent des échantillons. Ensuite, ils les mettent en contact avec la bactérie qu'ils ciblent. Si la population bactérienne diminue, cela indique la présence d'un phage actif. Celui-ci est ensuite purifié et multiplié. Au fil du temps, ces recherches ont permis de constituer de véritables banques de phages, conservées par des laboratoires universitaires ou privés. Certaines concernent plusieurs espèces bactériennes, d'autres sont spécialisées dans une espèce bactérienne précise, avec l'objectif de couvrir toutes les souches rencontrées en clinique.

## Aujourd'hui, sommes-nous donc en mesure d'utiliser les phages à meilleur escient qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle ?

Oui. Grâce à cette « chasse aux phages », on dispose d'un large répertoire de virus capables d'agir contre plusieurs souches de bactéries problématiques. Aussi, de nombreux rapports de grande qualité relatent les succès de la phagothérapie pour traiter des



À gauche, Thomas Patterson, dont la vie a été sauvée par des bactériophages. À droite, une affiche vantant des préparations de bactériophages industriels commercialisées dans l'entre-deux-guerres.

infections mortelles dues à des bactéries multirésistantes.

## Par exemple ?

L'histoire de Thomas Patterson a marqué les esprits. Cet Américain a été victime en 2015 d'une infection gravissime à *Acinetobacter baumannii*, une bactérie devenue résistante à tous les antibiotiques. Alors qu'il était dans un état désespéré, des chercheurs ont réussi à isoler et combiner plusieurs phages capables de cibler la souche bactérienne responsable de l'infection. Le traitement par ces phages administrés par voie intraveineuse et directement dans les abcès a finalement éliminé l'infection : après deux mois, le patient a pu quitter l'hôpital et retrouver une vie normale.

## D'autres succès marquants ?

Il y en a beaucoup. Je vais vous raconter une histoire qui m'a personnellement marquée. Un jour, lors d'une réunion avec d'autres scientifiques, on m'a invité à évoquer mes travaux. J'ai donc parlé de la phagothérapie. Dans ce lieu se trouvait Alain Aspect, prix Nobel de physique en 2022. Il connaissait le sujet ! Il m'a confié que sa propre fille, alors âgée d'un an, avait souffert d'une infection urinaire tenace, insensible au traitement par antibiotiques. Grâce à un médecin alors en cours de formation à l'Institut Pasteur, elle a pu recevoir un traitement par voie orale : en absorbant le contenu d'ampoules de bactériophages pendant un mois, elle a guéri. Par ailleurs, un cas emblématique est celui d'une jeune Britannique atteinte de mucoviscidose. En 2019, elle souffrait d'une infection chronique à *Mycobacterium abscessus*, réfractaire à tout traitement. Elle a été sauvée par un cocktail de phages, dont certains avaient été génétiquement modifiés pour être plus efficaces. C'était la première fois qu'une infection mycobactérienne résistante était ainsi vaincue. Depuis, d'autres patients, notamment en 2022, ont bénéficié de succès comparables. Ces résultats, parfois spectaculaires, montrent que la phagothérapie personnalisée peut constituer une réelle alternative à l'antibiothérapie. Elle peut même être utilisée en combinaison avec des antibiotiques, les phages rendant parfois les bactéries de nouveau sensibles. Bien sûr, tout n'est pas encore facile, mais la dynamique est là. De plus en plus d'essais cliniques sont lancés, et on estime qu'à terme, des phages efficaces pourraient être disponibles contre une trentaine d'espèces bactériennes parmi les plus dangereuses pour l'homme.

## Dans quelles circonstances un patient peut-il avoir accès aux bactériophages en France et en Belgique ?

La Belgique a fait figure de pionnière. Dès 2016, le ministère de la Santé a autorisé les pharmaciens hospitaliers à utiliser des phages dans des préparations magistrales. En 2018, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a d'ailleurs reconnu les phages comme de véritables ingrédients pharmaceutiques actifs. Dans ce domaine, le laboratoire de technologie moléculaire et cellu-

## « La phagothérapie personnalisée peut constituer une réelle alternative à l'antibiothérapie »

laire de l'hôpital militaire Reine Astrid joue un rôle central : il produit les phages validés par Sciensano avant qu'ils ne soient préparés et administrés par les pharmaciens hospitaliers. En moyenne, une demande par jour y est enregistrée, et environ 180 patients ont déjà bénéficié de ce type de traitement. Un fait notable est qu'en Belgique, la phagothérapie n'est pas réservée aux situations désespérées d'impasse thérapeutique. Elle peut être prescrite même lorsque des antibiotiques restent disponibles, ce qui en fait un outil thérapeutique complémentaire. En théorie, en tout cas.

## En théorie, seulement ?

Oui, car les moyens financiers et humains sont limités en Belgique, et il faut donc prioriser les cas les plus graves, où il y a risque de mort ou d'amputation. Mais votre pays n'en reste pas moins en avance sur la France, où la phagothérapie relève encore du traitement compassionnel, c'est-à-dire lorsqu'un patient est en impasse thérapeutique. Le médecin peut alors solliciter une start-up (Phaxiam), qui vérifie si elle dispose d'un phage actif contre la souche bactérienne isolée. Un phagogramme est réalisé, puis l'Agence nationale du médicament peut délivrer une autorisation nominative. De plus, les Hospices civils de Lyon (HCL) ont mis en place une unité publique de production de phages qui ont été utilisés dans le traitement d'une centaine de patients, à titre com-

passionnel, depuis 2017. Certains malades peuvent aussi avoir accès à cette thérapie en participant à des essais cliniques : trois programmes financés par l'État sont en cours contre *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il est très encourageant que l'État français ait récemment accepté le financement d'un « phagocenter », une bibliothèque de

bactériophages.

## La phagothérapie sera-t-elle d'un usage plus courant dans les années à venir ?

Oui, mais cela suppose que de nombreux essais cliniques rigoureux soient encore réalisés : comme pour tout nouveau médicament, il faut déterminer la bonne dose, la meilleure voie d'administration, la durée optimale du traitement. On doit aussi définir les modalités optimales d'association entre phages et antibiotiques. Mais la recherche avance vite. Mi-2025, plus de 70 essais cliniques étaient déjà en cours dans le monde, portant sur des infections très diverses : pneumonies, brûlures infectées, otites, infections urinaires, infections sur prothèses, eczéma ou encore infections digestives. En outre, les recherches fondamentales sur les phages et les mécanismes de défense mis en place par les bactéries progressent rapidement, révélant des analogies avec le fonctionnement du système immunitaire humain et ouvrant des pistes inédites pour mieux appréhender nos propres défenses et, à terme, améliorer la conception des vaccins ou inventer de nouveaux médicaments. En résumé, les interactions entre les bactéries et leurs virus nous donnent des outils pour mieux comprendre la vie humaine, animale et végétale. Plus d'un siècle après Félix d'Hérelle, cela démontre toute l'importance de sa découverte. **Michel Bouffiu**

Pour en savoir plus : Pascale Cossart, « Virus contre bactéries, une solution pour vaincre l'antibiorésistance » (Odile Jacob).

