

Abstract - Groupe n°24

## Phagothérapie : une alternative à l'antibiothérapie ?

Alessia Carminati, Nadia Kerkour, Claudia Landry, Brian Lopes Lourenço, Florence Meyer

### Problématique

**Problème actuel des résistances aux antibiotiques :** Selon l'OMS, les infections causées par les bactéries résistantes aux antibiotiques sont un problème de santé publique prioritaire, surtout si de nouveaux antibiotiques ne sont pas développés rapidement. Chaque année en Europe, environ **25'000** patients décèdent d'une infection résistante aux différents antibiotiques actuellement sur le marché. Ceci entraîne un coût social d'environ 1,5 milliard d'euros<sup>1</sup>. Dans un premier temps, le problème des résistances était surtout hospitalier mais, malheureusement, ce problème touche de plus en plus la communauté. Les résistances aux antibiotiques deviennent donc non seulement un problème majeur de santé publique, mais engendrent également des coûts énormes. Il est donc urgent de trouver de nouveaux agents antimicrobiens et la phagothérapie pourrait être une solution.

**Définition de la phagothérapie :** La phagothérapie est une thérapie utilisant des phages, qui sont des virus prédateurs naturels des bactéries. Ils vivent essentiellement dans l'environnement (ex : eaux usées), mais ils sont retrouvés partout, même dans notre tube digestif. Ils peuvent soit s'introduire dans la bactérie pour la détruire (phages lytiques – les phages que l'on utilise dans la phagothérapie), soit intégrer leur génome dans celui de la bactérie (phages tempérés).<sup>2</sup>

### Objectifs

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les bénéfices pour la population et les limites de la réintroduction de la phagothérapie en Suisse. Notre question de recherche est donc : « Quels sont les bénéfices pour la population et les limites à la réintroduction de la phagothérapie en Suisse ? ».

### Méthodologie

Nous avons rédigé une revue de littérature puis nous avons effectué des entretiens qualitatifs semi-structurés avec le conseiller d'Etat en charge de la santé Pierre-Yves Maillard, les professeurs Vincent Barras et Gilbert Greub, les représentants du projet Phagoburn Yok-Ai Que, Grégory Resch et Mathilde Ythier, ainsi qu'un entretien téléphonique avec Swissmedic et un avec le professeur Giorgio Zanetti.

### Résultats

**Projet Phagoburn :** Phagoburn est un projet européen de recherche financé par la Commission européenne. Il évalue l'efficacité de la phagothérapie dans le traitement des brûlures infectées chez des patients hospitalisés. Plusieurs centres européens sont impliqués dans le projet Phagoburn, dont un seul en Suisse : le CHUV.<sup>3</sup>

**Bénéfices à la phagothérapie :** Les phages sont une source antimicrobienne inépuisable dans la nature. Ils sont actifs contre des bactéries résistantes aux antibiotiques puisque leur mécanisme d'action est différent de celui des antibiotiques. En traitement, une faible dose de phage est suffisante car celui-ci va se multiplier dans le corps de la personne une fois en contact avec la bactérie pathogène. L'utilisation des phages permettrait de diminuer l'utilisation des antibiotiques et ainsi les résistances qu'ils engendrent. Il y a également un bénéfice écologique puisqu'il y aurait une réduction du rejet d'antibiotiques et de dérivés dans la nature. Enfin, l'utilisation des phages n'a pas montré d'effets secondaires importants jusqu'à maintenant.

**Limites à la phagothérapie :** Le fait que le phage soit actif contre une souche bactérienne spécifique (bactérie cible) présente un avantage mais aussi un inconvénient car cela nécessite un examen microbiologique permettant de déterminer la bactérie impliquée. Même si les phages se trouvent facilement, en station d'épuration par exemple, il est parfois difficile de trouver un phage contre la bactérie cible infectant un patient donné. Une autre limite est le fait qu'il y ait encore peu de connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication (GMP ou BPF) ainsi que sur la technique de conservation des phages. Les industries pharmaceutiques sont réticentes quant au marché de la phagothérapie car trop d'incertitudes réglementaires sont présentes. Le fait que la phagothérapie ne concernerait au début que les patients en impasse thérapeutique restreint le marché de vente et donc la rentabilité pour les firmes pharmaceutiques. Finalement, il existe un manque d'information sur la phagothérapie tant pour les médecins que pour la population.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> EMEA. *The bacterial challenge : time to react*, 2009 Sept. p.1-24 ISBN 978-92-9193-193-4

<sup>2</sup> *Infections complexes en médecine intensive*, Philippe Eggiman, Jean-Luc Pagani, Laurent Seravalli, Jean-Pierre Revely, Yok-Ai Que, Service de Médecine Intensive CHUV, 1011 Lausanne, SWISS MEDICAL FORUM-FORUM MEDICAL SUISSE ; 2015 ;15(6) ;124-128

<sup>3</sup> <http://www.phagoburn.eu/>

<sup>4</sup> Interview avec Grégory Resch, Mathilde Ythier, Yok-Ai Que et Pierre-Yves Maillard

**Conclusion**

Pour pallier le problème des résistances aux antibiotiques, les phages ne vont pas remplacer ceux-ci mais les compléter. C'est pourquoi le projet européen Phagoburn s'intéresse dans un premier temps à des patients spécifiques (brûlés), puis, à long terme, à la population générale. Les phages sont encore méconnus, ainsi un programme d'information (campagne PHAGEBACK) va permettre de faire découvrir cette nouvelle thérapie à la population.

**Mots clés** : phagothérapie ; phage therapy ; antibiotique ; histoire ; géopolitique ; guerre mondiale ; occidental ; politique ; santé publique ; santé publique.

Lausanne, le 30 juin 2015

# PHAGOTHÉRAPIE : UNE ALTERNATIVE À L'ANTIBIOTHÉRAPIE ?

## Quels sont les limites et les bénéfices pour la population de la réintroduction de la phagothérapie en Suisse ?

### INTRODUCTION

#### Problème actuel des résistances aux antibiotiques

Dans un rapport datant de 2004, l'OMS (organisation mondiale de la santé) a identifié les infections causées par des bactéries résistantes comme étant une **priorité** à prendre en charge en raison de l'impact potentiel sur la santé publique si de nouveaux antibiotiques n'étaient pas développés. Chaque

année en Europe, environ **25 000** patients meurent d'une infection résistante aux différents antibiotiques actuellement sur le marché. Ceci entraîne un coût social d'environ 1,5 milliard d'euros<sup>1</sup>. Au départ, le problème des résistances était essentiellement hospitalier. Cependant, les résistances multiples aux antibiotiques augmentent également dans la communauté, surtout pour les bactéries Gram négatif, dont fait partie E.coli. C'est un germe fréquent dans la population générale puisqu'il est la cause de la plupart des infections urinaires. La figure 1 témoigne de l'augmentation de ces résistances, tant hospitalières que communautaires. Les résistances aux antibiotiques deviennent donc un problème majeur de santé publique, et engendrent également des coûts énormes. Il est donc urgent de trouver de nouveaux agents antimicrobiens et la phagothérapie pourrait être une éventuelle solution.

#### Définition de la phagothérapie

La phagothérapie est une thérapie utilisant des phages, qui sont des prédateurs naturels des bactéries. Ils peuvent soit s'introduire dans la bactérie pour la détruire (phages lytiques – les phages que l'on utilise dans la phagothérapie), soit intégrer leur génome dans celui de la bactérie (phages tempérés).<sup>3</sup>

#### Contexte historique

La phagothérapie a été découverte en 1917 par Félix d'Hérelle. Il utilise les phages depuis lors comme agents antimicrobiens. La découverte de la pénicilline en 1928, suivie de la seconde Guerre Mondiale, a compromis la phagothérapie. Avec la nécessité de produire en masse, les antibiotiques sont favorisés et la phagothérapie est abandonnée progressivement puis définitivement dans les années 80, en Europe de l'Ouest. Les pays de l'Est ont continué à utiliser la phagothérapie et à développer ainsi leur savoir; savoir qui, aujourd'hui, intéresse de plus en plus l'Europe de l'Ouest.<sup>4</sup>

#### Expérience géorgienne

L'institut Eliava, à Tbilissi en Géorgie, traite 2000 patients par an avec uniquement des phages. Ils ont recours aux antibiotiques dans les cas sévères, et quand il n'y a pas de phages disponibles pour la bactérie en question. Cependant, les phages sont préférés par la population dans la majorité des cas. En 2014, 60 Occidentaux sont allés se faire soigner en Géorgie et ce nombre ne fait qu'augmenter; le tourisme médical y est donc devenu important.<sup>4</sup>

**REMERCIEMENTS :** Nous remercions chaleureusement les personnes que nous avons interviewées ainsi que notre tutrice, Nathalie Rosenblatt-Velin. **RÉFÉRENCES :** <sup>1</sup>EMEA. *The bacterial challenge: time to react*, 2009 Sept. p.1-24 ISBN 978-92-9193-193-4. <sup>2</sup>Temporal trends of Enterobacteriaceae with resistance to higher generation cephalosporins in Switzerland, 2004 to 2010; A. kronenberg, M. Hilty, K. Mühlemann for anresis.ch. <sup>3</sup>Infections complexes en médecine intensive, auteurs: Philippe Eggiman, Jean-Luc Paganí, Laurent Seravalli, Jean-Pierre Revelly, Yok-Ai Que; Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV, 1011 Lausanne; SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MEDICAL SUISSE 2015;15(6);124-128. <sup>4</sup>Grégory Resch, interview du 22.06.2015. <sup>5</sup>http://www.phagoburn.eu/.

### DÉVELOPPEMENT

#### Méthodologie

Nous avons rédigé une revue de littérature puis nous avons effectué des entretiens qualitatifs semi-structurés avec le conseiller d'Etat en charge de la santé Pierre-Yves Maillard, les professeurs Vincent Barras et Gilbert Greub, les représentants du projet Phagoburn Yok-Ai Que, Grégory Resch et Mathilde Ythier, ainsi qu'un entretien téléphonique avec Swissmedic et un avec le professeur Giorgio Zanetti.

#### Résultats

##### Projet Phagoburn

Phagoburn est un projet européen de recherche financé par la Commission européenne. Il évalue l'efficacité de la phagothérapie dans le traitement des brûlures infectées chez des patients hospitalisés. Plusieurs centres sont impliqués dans le projet Phagoburn, dont un seul en Suisse, le CHUV.<sup>5</sup>

#### Interview

La phagothérapie, classée dans les thérapies innovantes, est en cours d'autorisation. Les exigences d'acceptation (qualité, efficacité, sécurité) sont les mêmes que pour les autres thérapies.



Dr Julia Djonova, Swissmedic



Le Département de la Santé et de l'Action Sociale soutient le projet Phagoburn. Ceci montre que l'Etat vaudois est ouvert à l'introduction de la phagothérapie en Suisse.

Pierre-Yves Maillard, conseiller d'Etat vaudois

Il ne faut pas opposer l'antibiothérapie et la phagothérapie, mais les voir comme des compléments. La manipulation des antibiotiques ainsi que leurs profils de sécurité sont bien connus, c'est pourquoi ils restent nécessaires. L'expérience historique et les preuves scientifiques ne correspondent pas au niveau de preuves que l'on exige actuellement; c'est le problème majeur de la phagothérapie.



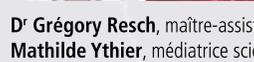
Dr Yok-Ai Que, médecin-adjoint au service de médecine intensive adulte du CHUV, chef de projet Phagoburn

En Géorgie, il y a une facilité de production car les standards de fabrication ne sont pas les mêmes. En Suisse, les phages ne pourront pas être produits avec si peu de contraintes économiques car les standards européens doivent être respectés. (G. Resch)



Dr Grégory Resch, maître-assistant suppléant au département de microbiologie fondamentale

Le projet de médiation scientifique Phageback vise à sensibiliser la population et les médecins à la phagothérapie. (M.Yither)



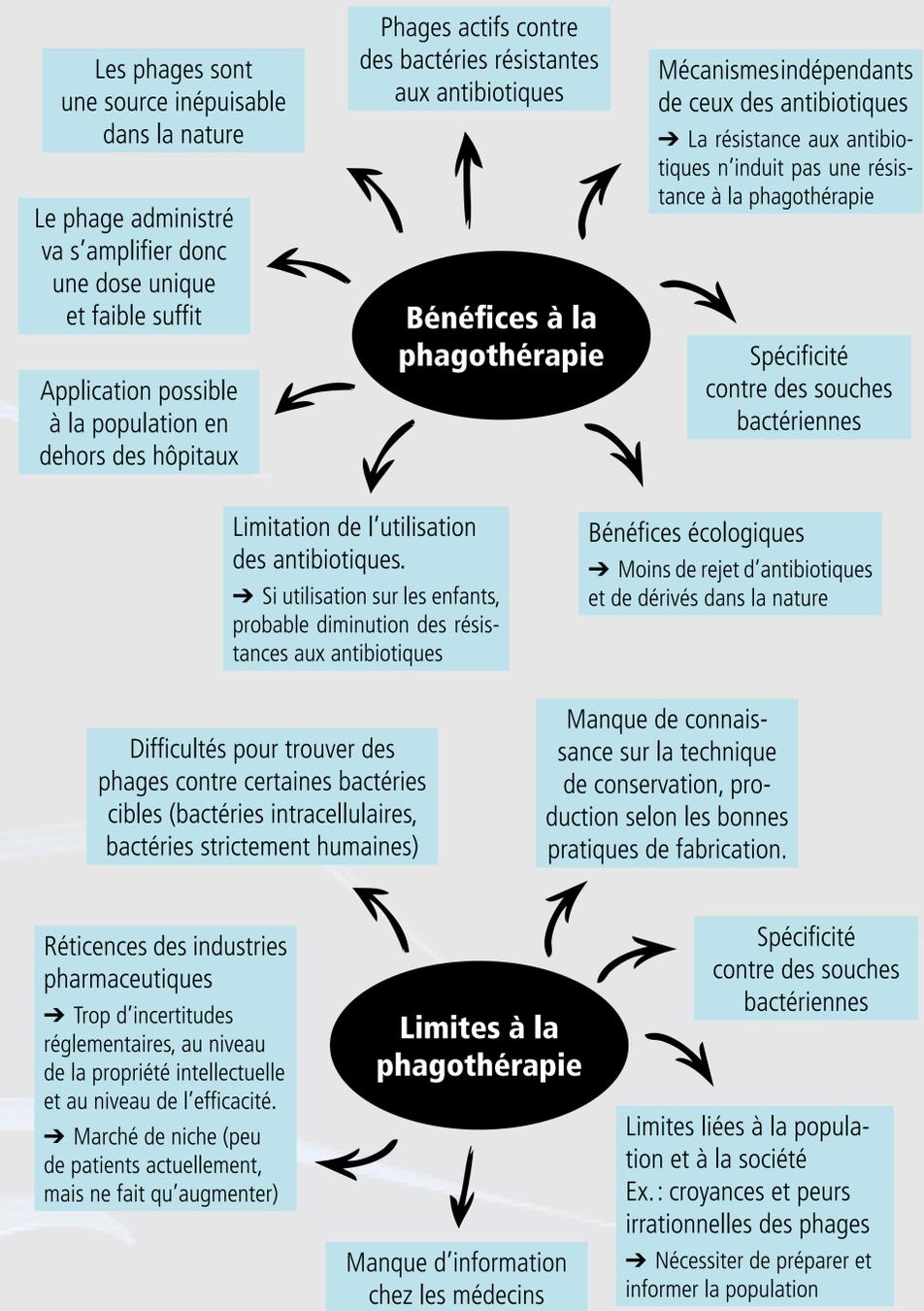
Si la Suisse s'inspirait de la situation géorgienne, ce ne serait pas seulement un transfert de connaissances scientifiques mais un transfert culturel, avec des effets communautaires et sociaux.

Vincent Barras, professeur en histoire de la médecine



Il est important de garder à l'esprit que la phagothérapie est une « manipulation de la nature » et que des effets secondaires insoupçonnés peuvent apparaître.

Professeur Gilbert Greub



### CONCLUSION

- Les phages ne vont pas remplacer les antibiotiques, mais les compléter.
- Le projet Phagoburn cible maintenant des patients spécifiques mais s'étendra, à long terme, à la population générale.
- Des programmes de médiation scientifique, comme Phageback, permettent de faire découvrir la phagothérapie à la population et des associations de patients se créent.
- Certains politiques suisses soutiennent le développement de la phagothérapie et les médias s'y intéressent de près.
- D'ici quelques années, les phages pourraient être produits sur le site du CHUV – constitution d'une biobanque à destination du CHUV dans un premier temps.