

Des tueurs de précision contre des tueurs de masse

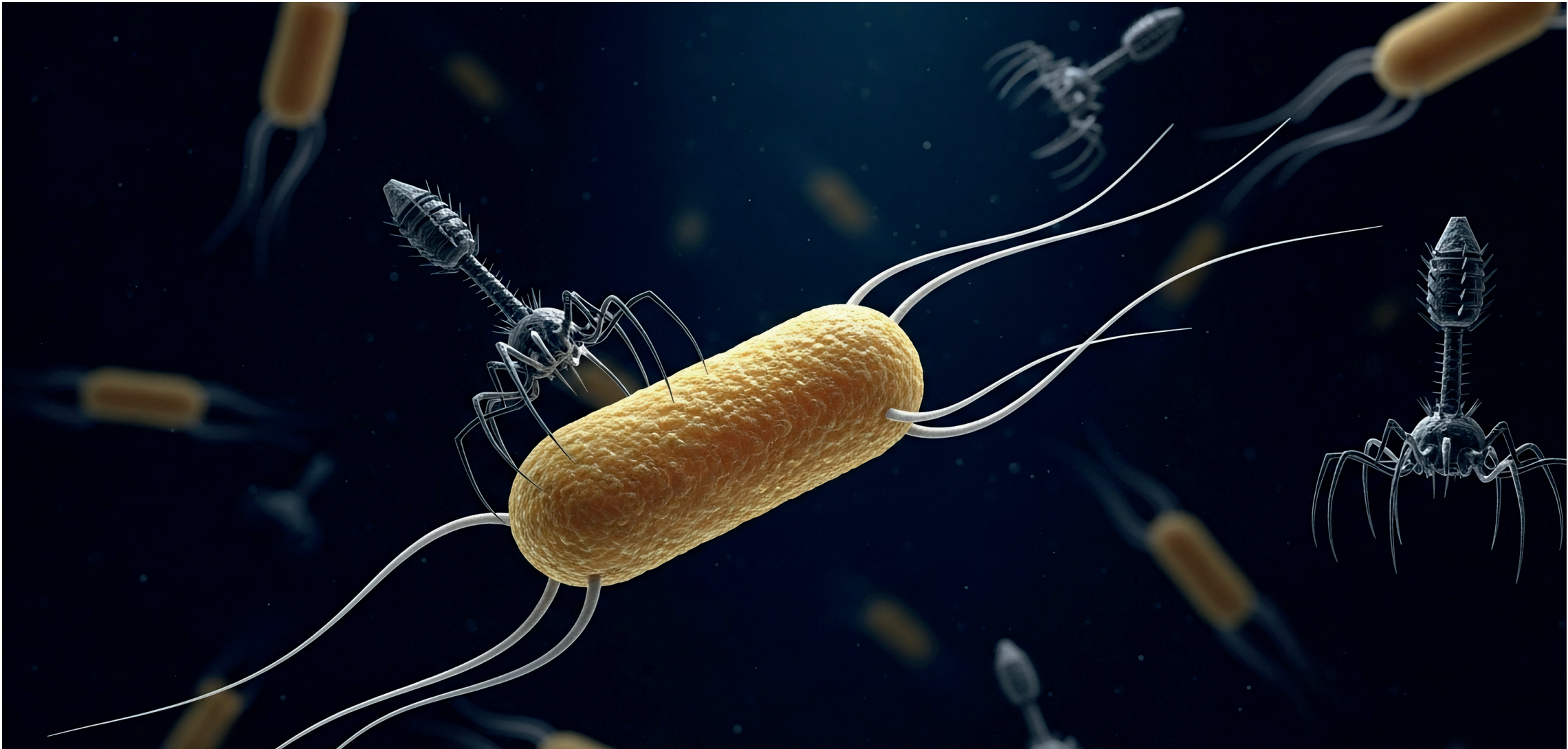
BACTÉRIOPHAGES

Les bactéries résistantes aux antibiotiques se multiplient. Des virus peuvent les détruire. Plusieurs obstacles doivent être levés pour les utiliser à grande échelle.

Un dossier réalisé par
PIERRE CORMON

Les bactéries résistantes aux antibiotiques tuent chaque année plus d'un million de personnes dans le monde, dont trois cents en Suisse, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). «Les cas se multiplient», remarque Christian Van Delden, médecin spécialiste des maladies infectieuses aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). «Il s'agit de l'une des principales menaces pour la santé humaine à l'horizon 2030.» José-Maria Vidal en sait quelque chose. Hospitalisé pendant six mois aux HUG à cause d'une infection pulmonaire résistante aux antibiotiques, il a vu la mort de près. Un traitement antibiotique intraveineux le maintenait en vie,

guère plus. «Lorsque l'on essayait de l'arrêter, je faisais des pics de fièvre à quarante degrés qui ne redescendaient pas, mes poumons s'engorgeaient de mucus que je n'arrivais pas à expectorer, j'étouffais», a raconté ce père de famille à la presse en 2023. En désespoir de cause, il s'est affilié à l'association d'aide au suicide Exit. «Je ne pouvais pas envisager de vivre dans cet état.» Il a aujourd'hui repris sa vie et son métier de formateur, même s'il doit encore subir régulièrement des traitements. C'est l'effet d'un remède expérimental de dernier recours, sous la responsabilité du médecin et de l'établissement, dont l'emploi n'est possible que quand le patient est dans un état grave et que plus rien ne fonctionne. Le remède en question? Des virus tueurs de bactéries, appelés bactériophages, administrés par aérosol. «En trois ou quatre jours, José-Maria Vidal était transformé», se rappelle Christian Van Delden, qui a administré le traitement. La découverte de ces virus date de la Première Guerre mondiale. Ils ont été utilisés pendant quelques décennies contre les infections bactériennes avant d'être supplantés par les antibiotiques. L'ex-bloc soviétique a continué à les employer, car les antibiotiques n'étaient pas toujours disponibles. Après la chute du Mur de Berlin, seule la Géorgie a poursuivi dans cette voie. Les antibiotiques et les bactériophages ont



Les phages peuvent tuer des bactéries résistantes aux antibiotiques.

chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Les antibiotiques ratissent large: ils tuent une grande partie des bactéries qu'ils rencontrent, sans couper les cheveux en quatre. Cela les rend faciles à utiliser – trop même: la tendance à les

prescrire largement favorise l'apparition de bactéries résistantes. Le large spectre des antibiotiques, de plus, les conduit à tuer également des bactéries bénéfiques, par exemple dans la flore intestinale.

Enfin, ils peuvent avoir des effets secondaires (troubles digestifs, allergies, mycoses, etc.). Les bactériophages, en revanche, sont hautement spécifiques. «Ils ne s'attaquent qu'à une souche de bactéries et laissent tout le reste intact», ex-

plique Christian Van Delden. Si les antibiotiques sont des bombes au napalm, les bactériophages sont des fusils de sniper. Les effets secondaires sont rares. Notre corps est habitué à ces virus: il en abrite déjà en abondance. On va d'ailleurs

Dans l'industrie alimentaire, la sauce n'a pas encore pris

Attention, des listérias ont été détectées dans des fricadelles de poisson! Des salmonelles dans un ménage d'herbes aromatiques! Sept alertes de ce type ont été lancées par l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires depuis le début de l'année. Elles concernaient des aliments largement diffusés, notamment par les géants de la distribution. Malgré les normes élevées appliquées par l'industrie agro-alimentaire en Suisse et dans l'Union européenne, des bactéries contaminent occasionnellement des produits. Ces contaminations sont beaucoup moins nombreuses que celles dues aux utilisateurs finaux, stockant ou utilisant mal les aliments, mais elles sont susceptibles d'affecter un bien plus grand nombre de personnes. «Tous les types de produits peuvent être concernés: laitages, viande, légumes, plats préparés, etc.», relève Lars Fieseler, microbiologiste spécialisé en sciences alimentaires à la Haute école en sciences appliquées de Zurich.

Cadre réglementaire flou

Trois bactéries posent particulièrement problème: la listéria, la salmonelle et certaines souches de e-coli. Elles n'ont rien d'anodin. «La listériose est mortelle dans 30% des cas», précise Lars Fieseler. Or,

certains virus raffolent de ces trois bactéries. Contrairement à ceux utilisés en médecine, ils ont un large spectre d'action – ils s'attaquent à toutes les souches de la bactérie. Cette voracité facilite leur utilisation. Des pays ont déjà autorisé une palette de produits à base de phages dans l'industrie agro-alimentaire, à l'instar des Etats-Unis. Des juridictions n'en ont autorisé aucun, comme l'Union européenne. La Suisse en a approuvé un en 2016. Le Phage-guard L, élaboré aux Pays-Bas, permet de lutter contre la listéria. Il n'est autorisé que dans le cadre de la fabrication de fromage, bien qu'il pourrait aussi être efficace dans d'autres produits exposés à la listeria. «Il est surtout utilisé pour décontaminer le matériel, l'environnement et parfois la croûte des fromages, uniquement en cas de contamination, jamais à titre préventif», relève Désirée Stocker, porte-parole de Swiss Cheese Marketing. «Il n'est jamais utilisé pour décontaminer un fromage contenant des listeria dans la pâte, ni ajouté au lait de fabrication.» Son utilisation semble restreinte – notamment à cause de son prix élevé et de son efficacité, non garantie à 100%, selon Swiss Cheese Marketing. Plus gros producteur de fromage du pays, Emmi ne l'utilise par exemple pas. Les phages pourraient encore être utilisés dans

puiser de nouveaux bactériophages... dans les résidus fécaux des stations d'épuration. La spécificité des phages a son revers: elle empêche de standardiser les traitements. «Pour chaque patient, on isole la bactérie résistante et on l'expose à une collection de phages pour voir celui qui l'élimine», détaille Christian Van Delden. Cela peut prendre des semaines, sans garantie de succès. Enfin, les bactéries peuvent développer des résistances aux phages.

Jusqu'aux Etats-Unis

L'hôpital militaire Reine Astrid, à Bruxelles, est en pointe européenne dans cette approche. Il a fourni des phages pour plus de deux cents patients de différents pays. «Nous disposons de quarante à cinquante phages qui ciblent quatorze espèces bactériennes», relève Jean-Paul Pirnay, responsable du Laboratoire de technologie moléculaire et cellulaire de cet hôpital, dans un film de l'Académie suisse des sciences naturelles. «Ce n'est

pas suffisant. Nous en avons besoin de centaines pour cibler plus de trente espèces.» Le taux d'échec des phagothérapies n'est pas négligeable – de 20% à 40% des cas, souvent parce que l'on n'a pas trouvé le bon phage. Dans le cas de José-Maria Vidal, on ne possédait de phage adéquat ni à Genève, ni à Lausanne, ni à Bruxelles. Il a fallu aller jusqu'aux Etats-Unis, à l'Université de Yale, pour trouver celui qui convenait. Cette difficulté devrait diminuer à mesure que l'approche se répand: plus on disposera de souches de phages différentes, plus on aura de chances de trouver celle qui convient. Ces caractéristiques rendent les deux types de traitement complémentaires. Les phages n'ont pas vocation à remplacer les antibiotiques, mais plutôt à intervenir quand ces derniers n'agissent pas ou pas assez, le plus souvent en synergie avec eux. Leur utilisation à plus large échelle implique cependant de surmonter deux obstacles (lire ci-dessous). ■

Des virus pour sauver des patates

Parlez de la jambe noire ou de la pourriture molle à un producteur de pommes de terre et il y a des chances qu'il lève les yeux au ciel. Ces deux maladies bactériennes attaquent les tubercules dans les champs, mais aussi pendant leur stockage. Les pertes causées par la première étaient estimées à 2,5 millions de francs par année en 2015, dans un article de *Recherche agronomique suisse*. Des méthodes peuvent prévenir l'apparition de ces maladies. «Quand elles se sont déclarées, en revanche, il n'existe pas de traitement adéquat», remarque Carmen Jungo Rhême, professeure à la Haute école d'ingénierie et d'architecture de Fribourg et directrice du Biofactory Competence Center. «Les produits qui pourraient les détruire détruiraient aussi la culture. Une part de la récolte est donc toujours perdue.»

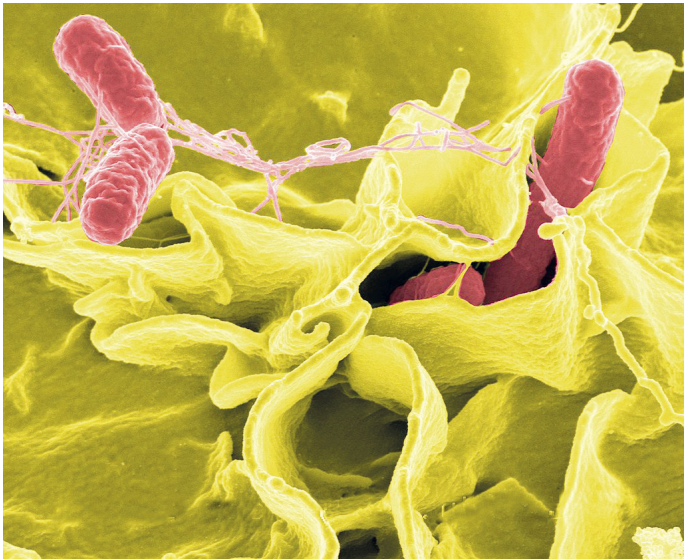
Agriculture

Issue de l'industrie pharmaceutique, Carmen Jungo Rhême connaissait l'emploi des phages médicaux. Cela l'a incitée à explorer leur potentiel dans l'agriculture, grâce à un financement de Fribourg Agri & Food. Elle s'est appuyée sur l'expérience du Laboratoire des

bactériophages et de phagothérapie du CHUV, référence en la matière. «Les phages à usage agricole sont différents de ceux à usage médical, mais les méthodes pour les isoler sont les mêmes», explique Grégory Resch, son responsable. Une ligne de produits à base de phages est autorisée aux Etats-Unis pour cibler différentes maladies bactériennes (AgriPhage). La Géorgie a également une longue tradition en la matière. Ailleurs, notamment en Suisse, on en est généralement au stade des recherches et des essais pilote. Lorsque la Fédération suisse des producteurs de semences a signalé deux champs fribourgeois de pommes de terre infectés par la jambe noire et la pourriture molle, Carmen Jungo Rhême a pris contact avec les agriculteurs. Des échantillons prélevés dans la terre de ces champs ont été testés. On y a isolé un phage attaquant la bactérie responsable de la pourriture molle et de la jambe noire. Les recherches en sont là, mais le but est de pouvoir tester son efficacité en conditions réelles, sur des plantes infectées, avec l'institut de recherches fédéral Agroscope, partenaire du projet.

Demande de financement refusée

Les coûts de production devront être assez bas pour que les produits soient accessibles pour l'agriculture, un secteur aux marges basses. «Nous avons déposé une demande de financement pour isoler des phages pouvant traiter des affections bactériennes chez les vaches, il y a quelques années», raconte Grégory Resch. «Elle a été refusée au motif que, si le traitement coûtait plus de trois mille francs, l'éleveur avait intérêt à abattre sa vache et à en acheter une autre plutôt qu'à la soigner. Mais le coût aurait pu être inférieur si le traitement avait été produit en quantité suffisante.» ■



Les infections bactériennes des aliments peuvent être mortelles.

Deux obstacles à surmonter

Les phages suscitent un intérêt croissant, en Suisse et ailleurs. Le Centre hospitalier universitaire de Lausanne (CHUV) a monté un Laboratoire des bactériophages et de phagothérapie. Il s'agit d'une des très rares installations universitaires pouvant produire des phages dans un environnement répondant aux normes très strictes s'appliquant à l'industrie pharmaceutique (appelées Bonnes pratiques de fabrication). «A ma connaissance, le CHUV est la seule institution académique du monde à disposer d'un tel outil», relève Grégory Resch, son responsable. Le laboratoire a isolé trois cents phages, qui ont permis d'administrer huit traitements à quatre patients depuis 2024.

La phagothérapie, cependant, n'en est qu'à ses balbutiements. Aucune demande d'autorisation pour un traitement à base de phage n'a encore été déposée auprès de Swissmedic, qui autorise la mise sur le marché de médicaments. Actuellement, leur utilisation n'est possible que dans des cas très précis, notamment dans le cadre d'essais cliniques ou dans des cas désespérés, comme celui de José Maria Vidal.

«Après chaque article de presse, nous recevons de nombreuses demandes que nous ne pouvons pas satisfaire», regrette Grégory Resch. «J'ai plusieurs patients infectés par des bactéries résistantes à qui je ne peux pas administrer des phages, car leur vie n'est pas en danger», ajoute Christian Van Delden. Les employer à plus grande échelle exige de surmonter deux obstacles. Les essais cliniques, premièrement. L'approbation d'un remède nécessite des études sur un échantillon significatif de patients recevant le même traitement, que l'on compare avec des patients atteints de la même pathologie ne le recevant pas. On teste ainsi l'efficacité du remède, mais également ses éventuels effets indésirables. «Aucune étude de ce type sur des phages n'a abouti à des résultats concluants pour l'instant, et pour une raison simple», estime Christian Van Delden. «Elles n'ont pas utilisé des phages adap-

tés pour chaque patient de manière individuelle, mais des cocktails, en espérant qu'ils contiennent des phages actifs contre les bactéries infectant les patients. Or, la phagothérapie est une médecine hautement personnalisée qui nécessite l'usage de phages adaptés à chacun des patient, de manière individuelle.»

Une solution serait d'utiliser une procédure d'autorisation différenciée. «Cela se fait déjà pour d'autres produits», remarque Carmen Jungo Rhême, professeure à la Haute école d'ingénierie et d'architecture de Fribourg. «Le vaccin contre la grippe change d'année en année et on ne réalise pas d'essais thérapeutiques complets à chaque fois.» Le vaccin original une fois autorisé, les mises à jour ne demandent plus qu'une procédure d'autorisation simplifiée.

Aucun des cent premiers patients traités de la sorte n'a souffert d'effets secondaires sérieux.

La législation suisse l'autorise. «Les exigences précises dépendent du cas concret», explique Lukas Jaggi, porte-parole de Swissmedic. Trois appels à projets ont été lancés par l'Union européenne, pour un montant de quinze millions d'euros chacun. Ils visent à tester l'usage de phages contre des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ils laissent aussi la porte ouverte à des approches de ce type. Deuxième obstacle: les méthodes de production. Deux visions coexistent. L'un, à l'instar de celle de beaucoup de pays, considère les phages comme des médicaments, «soumis aux mêmes exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité que les autres médicaments», précise Swissmedic. Ils doivent être produits dans les laboratoires suivant les Bonnes pratiques de fabrication, les normes strictes qui s'appliquent à l'industrie pharmaceutique. «Il est indispensable de respecter ces normes pour produire

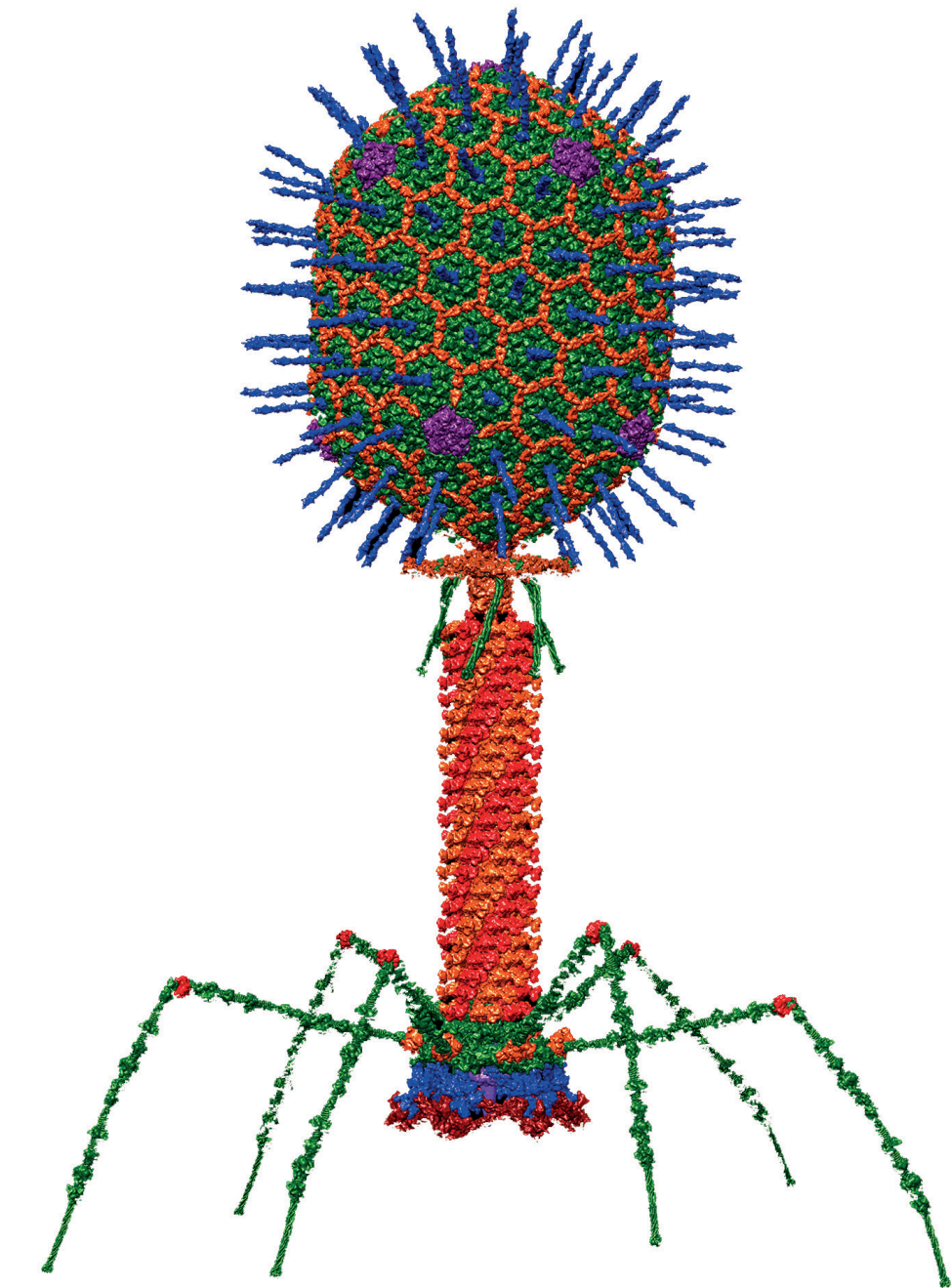
des médicaments, car on parle de produits qui ne peuvent en aucun cas risquer d'être contaminés», explique Grégory Resch. «Les Bonnes pratiques de fabrication ont été adoptées à la suite de scandales sanitaires, qu'on ne veut plus voir se répéter. Et quoi qu'il en soit, il est indispensable de les appliquer pour avoir l'autorisation de faire des essais cliniques.»

Ce cadre est jugé très contraignant par d'autres. «Y répondre demande des années de travail et des investissements extrêmement coûteux», regrette Christian Van Delden. «C'est hors de portée de la plupart des instituts de recherche. Cela va fortement impacter le coût de la phagothérapie, alors l'on devrait plutôt limiter l'explosion des coûts de la médecine. C'est regrettable.»

Une autre approche a été adoptée en Belgique et reprise au Portugal. L'autorité de surveillance a délivré une autorisation générique et il n'est pas nécessaire de faire autoriser chaque phage ou mélange de phages. Tout médecin a le droit d'en prescrire en tant que préparation magistrale, c'est-à-dire élaborée de manière personnalisée pour chaque patient, selon des normes strictes, mais plus souples que les Bonnes pratiques de fabrication. Un laboratoire public et indépendant teste chaque préparation pour s'assurer qu'elle est conforme, ce qui assure un haut niveau de sécurité.

Aucun des cent premiers patients traités de la sorte n'a souffert d'effets secondaires sérieux, a constaté une étude. Quant à l'efficacité, elle a été jugée bonne pour les infections respiratoires, musculaires et osseuses.

En Suisse, des discussions sont en cours entre les chercheurs et Swissmedic. Son porte-parole qualifie la phagothérapie d'«intéressante». Toutes les cartes ne sont pas dans les mains de l'organisme. «Toute évolution vers un modèle plus large nécessiterait une décision politique et législative, qui ne relève pas de la compétence de Swissmedic», relève Lukas Jaggi. Le Conseil fédéral avait écarté cette option en 2017. On dispose aujourd'hui de davantage de recul sur cette approche. Le moment serait-il venu de réexaminer la question? ■



Les essais cliniques sur les phages sont difficiles à réaliser.

dans la plupart des pays européens», s'enthousiasme Lars Fieseler. «Des technologies ont été développées, des acteurs

sont prêts à entrer sur le marché, mais tant que le cadre ne sera pas plus clair, les investisseurs resteront prudents.» ■