

les bactériophages pouvaient servir en termes de santé publique”, raconte Pascale Cossart. À Paris, en suivant des soldats malades de dysenterie, “il s’est aperçu que, quand les malades guérissaient de leur diarrhée, des bactériophages apparaissaient dans leurs selles. Il les a purifiés et a montré que les guérisons étaient peut-être dues à ces bactériophages. Très vite, il montre que cela peut être utilisé pour guérir des enfants, à l’hôpital Necker à Paris”.

#### Publicités et pharmacies

Dès les années 1920, les préparations de bactériophages deviennent des produits couramment vendus dans les pharmacies, et même mis en valeur par des publicités. Mais ce “médicament” est controversé. En effet, il ne se montrait pas toujours efficace: “Les médecins n’isolaient pas la bactérie responsable de la maladie. Ils utilisaient des bactériophages dont il n’avait pas été prouvé en laboratoire qu’ils étaient capables de tuer la bactérie.”

Une autre raison de cette chute dans l’oubli est géopolitique, relève la P<sup>re</sup> Cossart. En effet, avec l’aide de Félix d’Hérelle, cette technique est devenue populaire dans les pays soviétiques. Et, de ce fait, “suspecte” de l’autre côté du Rideau de fer dès l’après-guerre. Mais la raison majeure reste la découverte de la pénicilline et le succès des antibiotiques à partir des années 1940. “On pouvait les produire en grande quantité et ils avaient un spectre large.”

#### Avantages face aux antibiotiques

Ceux-ci connaîtront un âge d’or jusqu’à la fin du siècle dernier, avec la hausse de la résistance. “Les défauts des bactériophages face aux antibiotiques deviennent alors des qualités face à la croissance de l’antibiorésistance”, résume Pascale Cossart. La raison principale de l’intérêt des bactériophages est leur spécificité. Un bactériophage ne va pouvoir s’attaquer qu’à une bactérie, et même peut-être pas à toutes les souches de celle-ci. Les bactéries peuvent devenir résistantes à un bactériophage, mais pas forcément à un autre. On utilise donc par exemple des cocktails de bactériophages afin de prendre les bactéries de court. Alors qu’un antibiotique a un désavantage très important: par exemple, pris oralement contre un streptocoque dans la gorge, il tuera aussi une partie de la flore intestinale. Ce qui n’arrive pas avec un bactériophage. En outre, c’est aussi très puissant: lorsqu’un bactériophage arrive sur une bactérie, non seulement, il la tue, mais en outre, il la force à produire des centaines de bactériophages. Alors qu’un antibiotique se diluera avant d’arriver à sa cible, puis passera dans les selles, avec un bactériophage, c’est comme si vous preniez un médicament mais que vous l’amplifiez une fois avalé.”

Un exemple à suivre dans la fabrication et l’utilisation des bactériophages? La Belgique, “leader dans le domaine”.

So. De.

## Dans les toilettes de l’aéroport de Zaventem, se trouve une “cure miracle” gratuite

Lorsque le microbiologiste Jean-Paul Pirnay part à la recherche de bactériophages, ces fameux virus dévoreurs de bactéries, il n’a pas à aller loin de son laboratoire de l’Hôpital royal militaire Reine Astrid. Avec son équipe, il se rend par exemple à la ferme Nos Pilifs, entreprise de travail adapté à Neder-Over-Heembeek, ou à l’aéroport de Zaventem.

“Chaque bactérie a ses phages. Et il y a probablement dix fois plus de phages que de bactéries. Ils sont partout: dans notre eau, notre nourriture, notre bouche, notre peau... Et bien sûr, dans l’environnement, énumère-t-il. Ce que nous faisons, c’est que nous cherchons des phages dans l’environnement. Dans un environnement où nous savons que la bactérie que nous voulons cibler se trouve.”

Ainsi, si l’équipe souhaite lutter contre des Klebsiellés, qui causent des infections respiratoires et urinaires, ou des E. coli, qui peuvent entraîner des intoxications alimentaires, elle se dirigera vers un lieu permettant l’échantillonnage d’eau. Un autre lieu très utile, où les bactéries (et donc les bactériophages) pullulent? Les déchets des hôpitaux. Ou encore les égouts: “Là, tout arrive ensemble. Pluie, poussière, tout se retrouve à un certain moment dans les eaux usées, s’amuse notre interlocuteur. On ne manque jamais de phages! Ils sont là, ils sont gratuits...”

#### Au secours des soldats ukrainiens

Et pour disposer de bactériophages provenant du monde entier, pas besoin de partir à l’étranger. L’équipe se rend... à l’aéroport de Zaventem. “Car que font les voyageurs en premier quand ils sortent d’un avion après 20 heures de vol? Ils vont aux toilettes à l’aéroport! Donc on demande aux responsables de l’aéroport l’autorisation d’aller prendre des échantillons dans la partie des égouts liée au terminal intercontinental!” raconte le scientifique. Une autre possibilité est aussi tout simplement de s’adresser à d’autres centres, qui possèdent une “bibliothèque de phages”.

Disposer du phage n’est toutefois que le début du processus pour le Laboratoire de technologie moléculaire et cellulaire de l’HRMRA, lorsqu’il se retrouve confronté à un patient qui souffre d’une infection bactérienne qui a bien été déterminée. Pour produire le traitement lui-même, une fois que le bactériophage a été trouvé, il faut “l’amplifier”. “Ce sont toujours les mêmes techniques que celles utilisées il y a un siècle! On va cultiver les bactéries (dans des boîtes de Pétri, en liquide...) et le virus va se multiplier dans ces bactéries.”

Lors de la production, il faut bien vérifier qu’il n’y ait pas de risque de contamination, de présence d’impuretés ou de toxines, par exemple de toxine de résistance aux antibiotiques. “Mais le risque se trouve surtout au niveau de la bactérie dans laquelle on produit le phage même, car les phages, on a l’habitude d’en avoir en nous.” En Belgique, Sciensano (l’institut de santé publique) est ensuite chargée d’un contrôle de qualité, avant que le phage préparé soit administré (en intraveineuse, oralement...) au patient. Cela peut se faire en quelques heures, si le médecin met rapidement la main sur le phage adéquat.

Désormais, le Laboratoire traite entre 50 et 100 patients par an. Et ce dans toute l’Europe, car il y est quasi le seul à produire des bactériophages. Dernièrement, l’HRMRA a noué un partenariat avec l’hôpital militaire de Kiev, qui soigne les soldats blessés sur le champ de bataille. “Certains soldats sont devenus résistants à tous les antibiotiques, vraiment tous. C’est la pre-

mière fois que je vois cela. Nous avons donc développé des phages pour eux, avec les bactéries que les collègues de Kiev nous envoient. La résistance aux antibiotiques vient souvent du fait que les bactéries peuvent s’échanger entre elles de petits chromosomes (les plasmides), ce qui diffuse la résistance. Mais nous avons développé un phage, qui, lorsqu’il infecte la bactérie, va conduire celle-ci, par sélection naturelle, à se débarrasser au final de ce plasmide doté d’une résistance. On peut alors de nouveau traiter ces patients avec des antibiotiques!”

#### Rescapée des attentats

Deux autres patients ont marqué sa mémoire: Karen Northshield, rescapée des attentats du 22 mars 2016, qui a subi de multiples opérations avant de contracter une infection bactérienne multirésistante, finalement traitée par bactériophage (“et c’était comme un miracle, spectaculaire”). Ou encore ce bébé qui avait subi une transplantation de foie devenu infecté et guéri lui aussi par bactériophages. Dans une étude publiée en 2024, le laboratoire est d’ailleurs revenu sur ses 100 premiers traitements (2008-2022).

Le succès est au rendez-vous dans 77 % des cas.

En effet, contrairement aux contemporains de Félix d’Hérelle, les “phagothérapeutes” actuels “commencent vraiment à savoir ce qu’ils font”. Les bactéries responsables de l’infection sont soigneusement identifiées et séquencées pour connaître toutes leurs caractéristiques, et les bactériophages sont choisis avec la même attention, pour s’associer avec des antibiotiques ou même pour permettre de retourner

les capacités de résistance des bactéries contre elles. “On va par exemple utiliser des phages qui peuvent se lier à la bactérie via un récepteur doté d’un facteur de virulence, illustre Jean-Paul Pirnay. La bactérie va muter son récepteur afin que le phage ne puisse plus s’attacher. Et cette mutation rendra la bactérie moins agressive.”

#### Un rêve pour le futur

Pour Jean-Paul Pirnay, les bactériophages ne sont en tout cas pas destinés à remplacer les antibiotiques mais à travailler en synergie avec eux. Il met aussi en garde: ce n’est pas un traitement miracle, car il arrive que l’on ne trouve pas le phage adéquat à une bactérie. En outre, à ce stade, toutes les demandes arrivant à l’HRMRA ne peuvent être rencontrées. Les patients sont de ce fait classés en fonction des “bénéfices” apportés par le traitement. Il s’agit donc “de cas désespérés”.

Mais l’espoir de Jean-Paul Pirnay est que davantage de pays européens appliquent la même législation originale que la Belgique. Comme autoriser un médicament d’une entreprise pharmaceutique via le circuit classique est long, complexe et cher, la législation belge considère un bactériophage comme une préparation magistrale (préparation sur mesure par le pharmacien), contrôlée par Sciensano. L’agence européenne des médicaments semble favorable à cette formule plus simple, selon Jean-Paul Pirnay.

Autre espoir pour le futur: le scientifique compte aussi sur le développement des bactériophages de synthèse déjà “l’année prochaine” et songe aussi à une machine installée dans un hôpital qui analyserait la bactérie d’un patient infecté et fournirait dans la foulée le phage adéquat. “C’est un rêve, mais c’est faisable.”

Sophie Devillers



Jean-Paul Pirnay  
Microbiologiste belge

D.R.