

© iStock\_Aunt\_Spray

## Résumé

- *Connus depuis plus d'un siècle puis tombés en désuétude, les bactériophages suscitent un regain d'intérêt pour traiter des infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques.*
- *Cependant, aucun médicament à base de bactériophage n'est reconnu en France et la pratique de la phagothérapie reste limitée à des utilisations expérimentales et à titre compassionnel, faute de modèle économique et de cadre juridique adaptés.*
- *La pression de patients et de soignants sans solution face à des infections à bactéries multi-résistantes aux conséquences graves plaide en faveur d'une politique de promotion de la phagothérapie et de l'élaboration de mécanismes originaux permettant de produire des phages dans le cadre d'une médecine personnalisée.*

**Mme Catherine Procaccia, sénateur  
Vice-Présidente de l'Office**

Les antibiotiques sont, depuis le milieu du 20<sup>e</sup> siècle, un instrument extrêmement **efficace** et **peu coûteux** de **lutte contre les infections bactériennes**. Or, avec le développement de bactéries multi-résistantes (BMR)<sup>1</sup>, et face à l'essoufflement de la recherche de nouveaux antibiotiques<sup>2</sup>, la médecine est appelée à s'orienter vers d'autres solutions que l'antibiothérapie.

Découverts de manière parallèle par le bactériologiste anglais Frederick Twort en 1915 et par le biologiste franco-canadien Félix d'Hérelle en 1917, les bactériophages, appelés plus simplement « phages » sont les **virus naturels des bactéries** capables de les infecter et de se multiplier au sein de celles-ci jusqu'à les tuer. Cette propriété rend possible leur utilisation pour le traitement d'infections bactériennes.

Abondants dans la nature, les phages ont une **spécificité étroite vis-à-vis de leur cible bactérienne** et ont donc un spectre d'action bien plus réduit que celui exercé par un antibiotique<sup>3</sup>. Un phage n'est en général actif que sur une seule espèce bactérienne et parfois uniquement sur quelques souches de celle-ci.

Après un bref succès entre les années 1920 et 1940, les phages ont été vite supplantés par les antibiotiques, plus faciles d'emploi, plus stables et capables de cibler un éventail plus large de bactéries au moyen d'un seul

produit. Des spécialités pharmaceutiques à base de phages ont été produites en France jusqu'aux années 1970 et figuraient encore dans le dictionnaire Vidal en 1976<sup>4</sup>. Mais seuls les pays de l'ex-bloc soviétique (Pologne, Russie, et Géorgie autour de l'Institut Eliava de Tbilissi), du fait des difficultés d'accès aux antibiotiques durant la guerre froide, ont conservé la connaissance et l'utilisation courante des bactériophages, qui s'achètent librement en pharmacie.

Face aux situations d'impasse thérapeutique que connaissent des patients infectés par des BMR, le recours aux phages doit être désormais envisagé pour apporter de nouvelles réponses<sup>5</sup>.

### ■ Les phages, virus des bactéries

#### • Composition et structure des phages

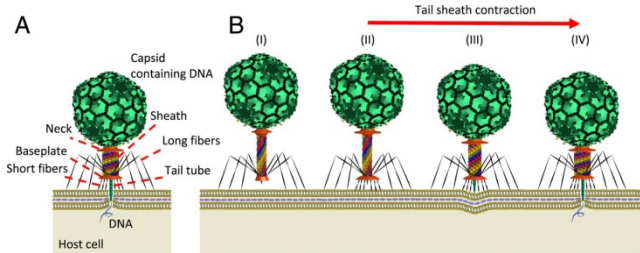
Les phages existent en grande quantité<sup>6</sup> et en grande variété<sup>7</sup> dans l'environnement. On les trouve aisément dans les milieux aqueux : eaux douces ou salées, égouts, ou encore dans les sols. Ils jouent un rôle majeur dans l'équilibre de l'écologie bactérienne.

Ils sont composés d'acide nucléique, porteur de leur information génétique, sous forme d'ADN ou d'ARN, et de protéines formant la capsid du phage permettant de protéger l'ADN ou l'ARN. La majorité des phages connus dispose d'un ADN à double brin.

Ils ont des formes très diverses. Leur taille varie de quelques dizaines à plusieurs centaines de nanomètres. Leur génome peut contenir un nombre réduit ou élevé de gènes (entre 18 à 400 000).

Ils sont dotés de dispositifs (souvent un appendice en forme de tube, pour les phages dits « caudés ») permettant de **s'arrimer à la bactérie-cible** et d'y injecter leur matériel génétique.

### Illustration : le phage T4<sup>8</sup>



#### • Mécanisme d'action des phages

Lorsqu'un phage rencontre sa bactérie-hôte, il y adhère et lui injecte son génome en perforant la paroi bactérienne. Puis, deux cycles d'infection peuvent se mettre en place : le cycle lytique et le cycle lysogénique.

**Le cycle lytique** est celui qui permet la phagothérapie : les phages lytiques, dits aussi phages « virulents » (les plus abondants dans l'environnement), détournent la machinerie cellulaire de la bactérie-hôte. Ils répliquent leur ADN injecté dans la bactérie et créent de nouveaux phages de manière exponentielle en utilisant le métabolisme de la bactérie. Leur multiplication cause la mort de la bactérie-hôte et la libération d'une grande quantité de phages pouvant s'attaquer à des bactéries voisines identiques.

**Le cycle lysogénique** est déclenché par des phages dits « tempérés » : leur matériel génétique est alors intégré à celui de la bactérie, et se répliquera par la suite lors de la division cellulaire, de sorte que cette bactérie devient un réservoir génétique pour le phage. Le génome dans son état dormant est appelé « prophage » et peut représenter jusqu'à 20 % du génome de la bactérie-hôte. Il peut se « réveiller » sous l'effet de carences affectant la bactérie, et entrer dans un cycle lytique. Les phages tempérés présentent l'inconvénient de pouvoir modifier la bactérie-hôte en lui apportant des facteurs de virulence supplémentaire (cas de la toxine Panton-Valentine introduite dans des staphylocoques dorés).

#### ■ Le potentiel thérapeutique des phages

Les phages sont déjà utilisés hors du domaine médical. Ainsi, les propriétés des phages lytiques ont conduit à les appliquer comme traitement antibactérien dans le domaine alimentaire (Phage P100 utilisé contre la *Listeria*). Des utilisations dans le traitement des eaux sont aussi possibles.

Mais depuis peu, leur utilisation pour traiter médicalement des infections bactériennes graves chez l'homme (ainsi qu'en médecine vétérinaire) est réexaminée<sup>9</sup> afin de répondre à des cas d'échec de l'antibiothérapie, mais aussi pour réduire l'utilisation d'antibiotiques ou simplement traiter certaines infections bactériennes plus efficacement (lutte contre l'acné).

La phagothérapie présente théoriquement de nombreux avantages :

- un **traitement rapide** puisqu'une seule dose peut suffire à détruire une colonie de bactéries, grâce à l'effet de multiplication des phages au détriment des bactéries ;
- l'**absence d'effets secondaires**, dans la mesure où la destruction des bactéries-cibles fait aussi disparaître les phages, une fois l'infection bactérienne traitée ;
- une thérapie très ciblée, les phages ne s'attaquant qu'aux bactéries-cibles **et ne modifiant pas l'ensemble du microbiome**<sup>10</sup> du patient.

Les phages ont également la particularité de s'attaquer au **biofilm bactérien**<sup>11</sup> qui se forme sur des surfaces, comme par exemple sur des prothèses, et qui résiste aux agents antimicrobiens classiques comme les antibiotiques. L'utilisation de phages sur du biofilm bactérien peut ensuite rendre plus efficace un traitement antibiotique. **Un traitement par phages et un traitement antibiotique peuvent ainsi se combiner.**

Le potentiel d'utilisation médicale des phages est étendu : ils pourraient permettre de traiter une large gamme d'infections : infections ostéo-articulaires chroniques (IOAC), infections respiratoires (pneumonies), infections urinaires, infections gastro-intestinales ou encore infections cutanées (par exemple suite à des brûlures), causées par des BMR telles *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique), *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), *Acinetobacter baumannii* ou encore *Escherichia coli*.

Les phages sont toutefois inefficaces pour traiter des infections se développant à partir de germes intracellulaires, car ils n'ont pas la capacité de les atteindre au sein des cellules eucaryotes.

#### ■ En France, des expériences limitées mais prometteuses d'utilisation de phages thérapeutiques

Devant des tableaux cliniques d'infections bactériennes résistantes, pour des patients avec pronostic vital et/ou fonctionnel engagé (amputation), des **traitements expérimentaux** de dernière chance à base de phages ont été initiés et ont donné de bons résultats<sup>12</sup>. Mais cela s'inscrit dans le seul cadre de l'usage compassionnel<sup>13</sup> et ne concerne que très peu de patients<sup>14</sup>. Ce n'est pas une thérapie de routine.

La mise en œuvre d'un traitement par phage passe par plusieurs étapes :

- La phagothérapie constituant une thérapie de précision, puisque les phages sont très spécifiques à certaines bactéries et pas à d'autres, le processus débute par **l'identification** d'un ou plusieurs phage(s) actif(s) sur la bactérie-cible (phagogramme), à partir d'une bibliothèque de phages disponibles<sup>15</sup>.

- Ensuite, le ou les phages repérés comme actifs doivent être **produits et purifiés** sous forme d'une solution stable. Cette étape n'est pas techniquement compliquée. Cependant, en l'absence de phages disponibles en pharmacie, aucun n'étant aujourd'hui reconnu comme médicament, cette étape peut prendre plusieurs semaines, rendant impossible une utilisation des phages de manière urgente. Mais, comme seule une petite quantité de phages produits est nécessaire au traitement, le reste peut être conservé pendant 1 an, voire davantage et servir, le cas échéant, à d'autres patients.

- Enfin, les **phages sont administrés au patient** selon des modalités visant à éviter la destruction du phage avant d'atteindre sa cible : par contact direct lors d'une opération chirurgicale (application locale, *in situ*), ou encore par voie intraveineuse (IV).

Ce processus est aujourd'hui mené en France de manière purement expérimentale, puisqu'il n'existe aucun médicament à base de phage bénéficiant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et donc aucun produit normé disponible pour les équipes soignantes.

#### ■ Un contexte réglementaire contraignant

Les phages sont **considérés juridiquement comme des médicaments** et, comme tels, sont soumis à la législation européenne et nationale organisant leur accès au marché après évaluation de leurs bénéfices et risques. La validation de spécialités pharmaceutiques à base de phages passe donc par la conduite d'essais cliniques coûteux<sup>16</sup>. Ces essais doivent être menés avec des produits standardisés, conformes aux « **bonnes pratiques de fabrication** » (BPF), la certification correspondante étant elle-même coûteuse.

Ces essais doivent aussi produire des résultats contrôlables et quantifiables. Or, l'extrême personnalisation des traitements complique l'établissement de la preuve d'efficacité à travers des essais contrôlés randomisés (ECR)<sup>17</sup> et nécessitent de passer par des moyens de preuve plus fragiles.

#### ■ L'absence de modèle économique

Les phages intéressent peu les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique (Big Pharma). Agents biologiques, vivants, ils sont en tant que tels non

brevetables. Seuls les procédés de sélection et de traitement des phages ainsi que les cocktails de phages sont brevetables. A l'inverse des médicaments destinés au traitement de maladies chroniques, ils ont un effet immédiat et ne sont pas destinés à des traitements longs. L'hyper-individualisation des traitements liée au spectre étroit d'action des phages ne laisse pas espérer une production de masse. Seules quelques petites sociétés s'aventurent donc sur ce qui est perçu comme un potentiel « marché de niche ». En France, l'entreprise Pherecydes Pharma envisage de lancer en 2021 un essai clinique sur le traitement par phages des staphylocoques dorés sur prothèses. Un précédent essai lancé en 2015 évaluant le traitement par phages des infections de plaies causées par des brûlures (Phagoburn) avait donné des résultats décevants<sup>18</sup>.

Faute de produits élaborés selon les standards de qualité industrielle (BPF), l'expérimentation de traitements de phagothérapie passe aujourd'hui principalement par une production académique de préparations magistrales pharmaceutiques<sup>19</sup>. Or, le faible nombre de cas traités et l'absence de standardisation des produits ne permettent pas d'apporter des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité des préparations à base de phages, même si empiriquement, ils apparaissent utiles et sans risque pour les patients.

#### ■ Un impératif : répondre à l'attente des patients

De mieux en mieux informés, les patients et leurs familles réclament la possibilité d'accéder à l'ensemble de l'éventail des solutions thérapeutiques. Devant l'échec des traitements classiques à base d'antibiothérapie, les patients atteints d'infections résistantes menaçant leur vie ou en détériorant fortement la qualité **se tournent d'autant plus vers la phagothérapie que celle-ci est pratiquée ailleurs**, dans l'ex-bloc soviétique, et que les traitements paraissent peu risqués au regard des bénéfices attendus. Certains prennent l'initiative de partir à l'étranger, en particulier à l'Institut Eliava de Tbilissi, pour bénéficier de cocktails de phages habituellement utilisés dans ces pays.

Or, ce tourisme médical ne permet pas de mesurer scientifiquement l'efficacité de la phagothérapie, puisqu'on ne connaît pas précisément les substances administrées ni les dossiers de chaque patient, et il représente une charge financière non négligeable pour les patients concernés.

Il convient donc de créer un cadre encourageant la mise en place en France d'une phagothérapie organisée, faisant l'objet d'un suivi scientifique de ses résultats, faute de quoi le recours à ce type de palliatif se poursuivra.

### ■ Construire un cadre propice au développement de la phagothérapie en France

L'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a constitué un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) en 2016 puis un autre en 2019 pour examiner l'intérêt de la phagothérapie. Trois programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) ont aussi été approuvés<sup>20</sup>. La phagothérapie est désormais envisagée comme une piste sérieuse à creuser pour lutter contre l'antibiorésistance et peut bénéficier de financements publics<sup>21</sup>. Mais à l'heure où d'autres pays investissent dans les phages<sup>22</sup>, la France ne s'est pas encore dotée d'une véritable stratégie volontariste de développement et les équipes expérimentant la phagothérapie, qui se procurent des phages en coopération avec d'autres pays européens (Suisse, Belgique) se heurtent à d'importants obstacles.

#### • Un cadre de recherche renforcé

Le développement des phages passe d'abord par le recueil massif d'informations médicales **mettant en évidence leur efficacité et l'absence d'effets secondaires**. Les phages pouvant être utilisés dans des cas très variés et étant eux-mêmes très divers, les rares essais cliniques ne suffiront pas à collecter les données pertinentes. Les équipes qui utilisent des phages de manière expérimentale doivent pouvoir comparer leurs résultats et harmoniser leurs protocoles. **Un registre** traçant leur utilisation expérimentale pourrait effectuer ce recensement des expériences et ainsi enrichir les indications thérapeutiques pertinentes.

Le cadre de recherche devrait aussi permettre **d'analyser les problèmes éventuels de perte d'efficacité des phages du fait de la coévolution** avec la bactérie-cible. Il convient en effet d'éviter les erreurs faites avec les antibiotiques qui ont conduit à l'émergence des BMR. En outre, la destruction de bactéries « utiles » doit être évitée dans la mise en œuvre d'un traitement antimicrobien.

Enfin, la question de **l'utilisation ou non de phages génétiquement modifiés** doit pouvoir être discutée. Les phages sont génétiquement modifiables, par exemple pour améliorer leur pureté et/ou la stabilité. Mais les mécanismes à l'œuvre dans le couple phage-bactérie doivent être bien compris pour ne pas altérer leurs caractéristiques utiles, notamment leur capacité de réplication.

#### • Un cadre de fabrication organisé

Les phages ayant un spectre d'action étroit, il est nécessaire de disposer d'une **grande diversité de produits** correspondant aux différentes souches de bactéries-cibles.

Les phages ou cocktails de phages visant les bactéries les plus courantes pourraient être produits de manière industrielle<sup>23</sup>. Mais d'autres phages doivent pouvoir aussi

faire l'objet d'une production à façon, en fonction des besoins. Un **système dual** pourrait ainsi fonctionner avec d'un côté des spécialités pharmaceutiques mises sur le marché par des laboratoires et de l'autre une production académique de phages. C'est le modèle proposé dès 2010 par l'infectiologue Olivier Patey et promu par les Hospices Civils de Lyon<sup>24</sup>, visant à mettre en place un **centre de référence des phages** destiné à réaliser les phagogrammes et fabriquer des phages académiques mais conformes aux BPF, dans le cadre de la pharmacie à usage intérieur FRIPHARM<sup>25</sup>.

#### • Un cadre juridique adapté

Du fait de leur spécificité, de la nature très personnalisée des traitements à base de phages mais aussi de conditions très différentes des essais normalisés avec la vie réelle, il est difficile aux phages de franchir avec succès l'étape des essais cliniques randomisés préalable à la mise sur le marché des médicaments<sup>26</sup>. Plusieurs pistes doivent être envisagées : **soit créer un statut juridique spécifique**, par exemple sur le modèle des probiotiques, soit les conserver dans le régime du médicament mais en **adaptant les lignes directrices** pour caractériser leur action et mesurer leurs bénéfices et risques.

Par ailleurs, l'utilisation des phages intervenant aujourd'hui exclusivement à titre compassionnel, elle se fait dans une certaine **insécurité juridique sur le plan médico-légal**, sous la responsabilité exclusive du médecin prescripteur. Certes les phages paraissent aujourd'hui non nocifs, le seul risque étant qu'ils soient inactifs. Néanmoins, une sécurisation des conditions de prescription pourrait encourager leur usage. En ce sens, le CSST de l'ANSM de 2019 préconisait la mise en place d'une « **plateforme nationale d'orientation et de validation du recours aux phages** ».

### ■ Conclusion et recommandations

Les phages sont encore peu connus et peu développés. **Oubliée ou peu considérée il y a encore quelques années, la phagothérapie est désormais prise au sérieux**. Il serait excessif de faire des phages la solution idéale aux impasses thérapeutiques liées à l'antibiorésistance. Néanmoins, leur efficacité dans certaines indications comme le traitement d'infections ostéo articulaires chroniques et sur certains types de bactéries (*pseudomonas*, *staphylocoques*) est démontrée par l'expérience et leur caractère peu invasif est un atout.

Les phages s'inscrivent dans le cadre d'une médecine très personnalisée, adaptée aux particularités de chaque cas. Ce serait une erreur stratégique de négliger leur potentiel. Il conviendrait au contraire **de permettre à brève échéance un recours accru aux phages** en offrant un véritable cadre juridique et financier aux équipes académiques, médicales et industrielles qui relancent en France et en Europe l'aventure de la phagothérapie.

## Sites Internet de l'Office :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opepst-index.asp>

<http://www.senat.fr/opepst>

## Personnes consultées

Dr Christelle Ratignier-Carbonnel, Dr Alban Dhanani, Dr Nathalie Morgensztejn et Mme Carole Le Saulnier, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Pr Céline Pulcini et Dr Christine Godin-Benham, Direction générale de la Santé (DGS)

Dr Alain Dublanquet, médecin honoraire des hôpitaux, ancien chef du laboratoire de microbiologie du Centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges (94)

Pr Tristan Ferry, Service des maladies infectieuses et tropicales et Pr Frédéric Laurent, chef du service de bactériologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse de Lyon (HCL)

Dr Laurent Debarbieux, département de Microbiologie de l'Institut Pasteur

Dr. Nicolas Dufour, Service de réanimation médico-chirurgicale du Centre hospitalier René Dubos de Pontoise

Dr David Lebeaux, Service de microbiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

Dr Jean-Paul Pirnay, Dr Daniel De Vos et Dr Maia Merabishvili, Hôpital Reine Astrid de Bruxelles

Dr. Grégory Resh, PhD. Project Director - Head of bacteriophage research - Université de Lausanne

Mme Charlotte Brives, anthropologue des sciences et de la santé, chargée de recherches au CNRS

M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, directeur général de la société Pherecydes Pharma

M. Olivier Boisteanu, président, et Mme Françoise Aubrit, chef du développement de la société Clean Cells

M. Xavier Duportet, président de la société Eligo Biosciences

M et Mme Chatain, société Vétophage

M. Christophe Novou Dit Picot, président de l'association Phages sans frontières

M. Henri Communal, Association des victimes de l'interdiction des bactériophages étrangers et de leurs proches (AVIBEP)

Mme Paola De Carli, Association Vaincre la Mucoviscidose

## Références

<sup>1</sup> Données de référence sur l'antibiorésistance en France sur le site de Santé Publique France :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

ainsi que sur le site de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : <http://onerba.org>

<sup>2</sup> Deux rapports de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiés début 2020 mettaient en évidence les faibles perspectives en matière de développement de nouveaux médicaments antibiotiques :

<https://www.who.int/fr/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>

<sup>3</sup> Nicolas Dufour et Laurent Debarbieux « La phagothérapie, une arme crédible face à l'antibiorésistance » Med Sci (Paris). 33(4): 410–416.

[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9179/MS\\_2017\\_04\\_410.html?sequence=16&isAllowed=y](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9179/MS_2017_04_410.html?sequence=16&isAllowed=y)

<sup>4</sup> Alain Dublanquet et Emiliano Fruciano « Brève histoire de la phagothérapie » Médecine et Maladies Infectieuses Volume 38, Issue 8, August 2008, Pages 415-420.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X0800173X?via%3Dihub>

<sup>5</sup> Dr Alain Dublanquet « La Phagothérapie, des virus pour combattre les infections » Éditions Favre SA, avril 2017.

<sup>6</sup> On dénombre 10 millions de phages par millilitre d'eau de mer (pris en surface) selon Mya Breitbart :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457982/>

<sup>7</sup> Environ 5 000 à 6 000 phages sont actuellement connus, mais il en existe probablement dix fois plus, selon le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). <https://talk.ictvonline.org/>

<sup>8</sup> Source : Académie des Sciences des États-Unis : <https://www.pnas.org/content/116/50/25097>

<sup>9</sup> Dans son bulletin 198 n°3 de mars 2014, l'Académie de médecine publiait une communication listant les alternatives à l'antibiothérapie pour traiter les bactéries multi-résistantes (BMR) : peptides antibactériens (ou bactériocines), oligonucléotides antisens, traitements immunomodulateurs, transplantation fécale, phagothérapie.

<https://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2014.3.pdf>

---

<sup>10</sup> Le concept de microbiome a été avancé en 2001 par le microbiologiste américain, prix Nobel de médecine 1958, Joshua Lederberg. Il désigne la communauté de microorganismes commensaux, symbiotiques et pathogènes qui se forme dans un contexte écologique au sein d'un espace corporel donné ou d'un autre environnement.

<sup>11</sup> Les biofilms bactériens sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles. Les bactéries du biofilm peuvent résister à la réponse immunitaire de l'hôte et sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques et aux désinfectants que les cellules bactériennes planctoniques.

Voir Yannick D.N. Tremblay, Skander Hathroubi, et Mario Jacques « Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique » Revue Canadienne de Recherche Vétérinaire 2014 Apr; 78(2): 110–116.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962273/>

<sup>12</sup> Dans le domaine des IOAC : voir Tristan Ferry et al, « Medical innovations to maintain the function in patients with chronic PJI for whom explantation is not desirable: a pathophysiology-, multidisciplinary-, and experience-based approach. » SICOT-J, EDP Open, 2020, 6, pp.26 <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02904019/document>

<sup>13</sup> L'usage compassionnel d'un médicament est prévu par les textes européens (règlement n° 726/2004) et nationaux (articles L. 5121-12 et suivants du code de la santé publique). Il permet l'accès à des médicaments ne bénéficiant pas d'AMM. L'usage compassionnel se fait sous la responsabilité du médecin prescripteur.

<sup>14</sup> Le rapport du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2019 faisait état de 45 demandes d'utilisation de phages reçues à l'ANSM depuis 2015, n'ayant abouti qu'à 15 administrations de phages pour 12 patients, essentiellement pour des infections de prothèses. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Phagothérapie-Publication-du-compte-rendu-du-CSST-Phagothérapie-retour-d-experience-et-perspectives-Point-d-Information>

<sup>15</sup> Le laboratoire de la Faculté de biologie et de médecine de Lausanne a constitué une bibliothèque de 140 phages, qui d'après le chercheur Gregory Resch, auditionné le 26 novembre 2020, couvre un large spectre de souches bactériennes. Seulement 5 % des souches bactériennes seraient sans phage connu. L'hôpital militaire Reine Astrid de Bruxelles dispose d'une banque de phages considérable grâce à la coopération étroite nouée avec l'Institut Eliava de Tbilissi, qui détient une collection de plus de 1 000 phages constituée depuis les années 1930. En revanche, en France, la fermeture dans les années 1980 de laboratoires de l'Institut Pasteur étudiant des bactériophages, a fait disparaître la phagothèque qui y avait été constituée.

<sup>16</sup> La base « Clinical Science » ne recense qu'environ 50 essais cliniques dans le monde liés à la phagothérapie, d'après le Pr Céline Pulcini auditionnée le 20 novembre 2020. Pherecydes Pharma estimait nécessaire de lever 8 à 15 millions d'euros pour financer son nouvel essai clinique. Plus on veut des données précises, plus le nombre de patients inclus dans l'essai doit être élevé et plus l'essai clinique est coûteux.

<sup>17</sup> L'essai randomisé contrôlé ou ERC (en anglais : randomized controlled trial ou RCT) est une méthode d'analyse destinée à évaluer les effets d'un médicament ou d'une technique thérapeutique en neutralisant les facteurs externes. Les ERC visent à établir de manière robuste la preuve d'efficacité du médicament ou de la technique objet de l'essai.

<sup>18</sup> Phagoburn est un essai clinique de Phase II/III randomisé en double aveugle conduit entre 2015 et 2017 visant à mesurer l'efficacité d'un cocktail de phages préparé par la société Pherecydes Pharma sur des patients ayant des brûlures surinfectées à *Pseudomonas aeruginosa*. 27 patients ont été inclus dans l'essai. L'instabilité dans le temps de la solution de bactériophage n'a pas permis de poursuivre jusqu'à son terme l'essai clinique.

<sup>19</sup> Une préparation magistrale est élaborée à partir d'une substance active et selon une monographie décrivant le processus de production.

<sup>20</sup> Phagoburn, Phagos et Phagopied.

<sup>21</sup> En 2018, l'ANSM a ainsi soutenu une équipe de l'Institut Pasteur et de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris pour développer un modèle pharmacométrique d'administration des phages dans le traitement d'infections pulmonaires. Le programme prioritaire de recherche pour lutter contre la résistance aux antibiotiques lancé par le Gouvernement français fin 2018 a été doté de 40 millions d'euros et doit financer des projets alternatifs aux antibiotiques, notamment des recherches sur les phages. La Fondation des Hospices civils de Lyon a présenté un projet à l'Agence nationale de la Recherche (ANR) pour se doter d'une capacité propre de fabrication de phages sous forme de préparation magistrale et a obtenu les financements correspondants début 2021. En outre, fin 2019, une équipe interdisciplinaire de chercheurs de l'Institut Pasteur et du Georgia Institute of Technology a reçu 2,5 millions de dollars des National Institutes of Health (NIH) américain pour étudier la phagothérapie.

<sup>22</sup> Par exemple, soutien des agences fédérales des États-Unis au Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH) de l'Université de San Diego.

<https://medschool.ucsd.edu/som/medicine/divisions/idgph/research/center-innovative-phage-applications-and-therapeutics/Pages/default.aspx>

<sup>23</sup> Cette possibilité de production industrielle de phages a été évoquée pour l'acné ou les infections urinaires.

<sup>24</sup> Projet promu par les Professeurs Tristan Ferry et Frédéric Laurent : <https://www.crioac-lyon.fr/phageinlyon-fondation-hcl/>

<sup>25</sup> Un tel projet serait complémentaire et non concurrent de celui d'industriels, dans la mesure où une pharmacie à usage intérieur (PUI) ne peut aujourd'hui produire à façon que des médicaments qui n'existent pas sur le marché. Lorsqu'une spécialité disposant d'une AMM est produite par un industriel, la PUI achète cette spécialité.

<sup>26</sup> Charlotte Brives et Jessica Pourraz « Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures » Palgrave Communications 6 n°1 – 2020.

[https://www.academia.edu/43116362/Phage\\_therapy\\_as\\_a\\_potential\\_solution\\_in\\_the\\_fight\\_against\\_AMR\\_obstacles\\_and\\_possible\\_futures](https://www.academia.edu/43116362/Phage_therapy_as_a_potential_solution_in_the_fight_against_AMR_obstacles_and_possible_futures)