

## Phagothérapie

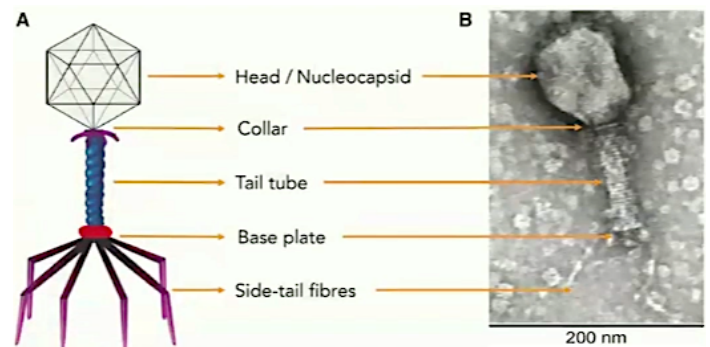
Dr Truong-thanh Pham, maladies infectieuses et orthopédie

La phagothérapie est un outil qui pourrait peut-être aider dans les infections compliquées.

En 2018, une femme soignée pour une infection chronique de prothèse totale de genou (PTG) par un *Staphylocoque epidermidis* interpelle les HUG quant à la phagothérapie, qui y n'est pas encore utilisée.

Un phage, ou bactériophage, est un virus à bactérie. Il est présent de manière ubiquitaire dans l'environnement et les êtres vivants. Il représente l'entité biologique la plus abondante (8x plus que les bactéries).

Un phage ne peut infecter qu'une bactérie mais celle-ci peut en avoir plusieurs. L'ordre Caudovirale rassemble 95% des phages décrits ou utilisés.



### Histoire

Ernest Hanking décrit l'activité lytique des eaux du Ganges et de la Yamuna sur *Vibrio Cholerae* en 1895.

En 1917, Félix d'Hérelle utilise le terme bactériophage pour la première fois à l'institut Pasteur. Il isole des phages dans les selles de patients guéris d'une infection à *Shigella* pour soigner les suivants par solution orale. Il les utilise ensuite pour traiter des infections digestives et cutanées (*streptococcus spp*, *staphylococcus spp*). Son disciple, Georges Eliava, ouvre des instituts produisant un cocktail de phages encore utilisé aujourd'hui.

En 1929, Fleming découvre la pénicilline, dont la production commence en 1942. Il y a une perte d'intérêt pour la phagothérapie, mais son utilisation se poursuit à l'est.

### Multirésistances

La semaine passée c'était la semaine pour le bon usage des antibiotiques. Il existe depuis 2015 un plan d'action contre les résistances et depuis 2019 l'OMS les considère comme une des dix menaces contre l'humanité.

[Une étude du Lancet](#) estime que 1.27 millions de décès (en 2019) sont directement attribuables à la résistance aux antibiotiques.

En Suisse et en Europe, il y a moins de problème avec les BLSE, pour lesquels il reste les carbapénèmes. Par contre, des bactéries résistantes aux carbapénèmes sont en hausse en 2022, notamment pour *K. pneumoniae* (1.7% CH) et *P. aeruginosa* (11.7% CH).

En 2017 l'OMS appelle à une priorisation de la recherche pour de nouveaux antibiotiques contre les bactéries résistantes aux carbapénèmes: *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* et les entérobactéries.

Aux HUG et depuis quelques années, les cas d'entérobactéries productrices de carbapénémases sont en augmentation, tout comme les bactéries Gram- non fermentatives productrices de carbapénémase.

### Exemple clinique

Un jeune patient transféré depuis l'Ukraine présente une fracture fémorale causée par un projectile militaire.

A l'antibiogramme standard montre une *K.pneumoniae*, résistante à tout sauf aux furanes, qui ne sont pas indiquées pour les infections osseuses. La microbiologie ne trouve que la colistine et une synergie aztéonam/ceftazidime-avibactam pour le traiter.

Malheureusement, il présente également un *acinetobacter baumannii* qui n'est sensible qu'au cefiderocol, qui complique son traitement.

### Infections difficiles à traiter

Dans les infections difficiles à traiter, on retrouve les infections de prothèse, et donc le biofilm.

C'est une masse formée par des bactéries planctoniques qui se fixent à la surface et produisent une matrice extracellulaire. Une fois mûr, le biofilm relargue des bactéries qui peuvent aller s'implanter ailleurs. Le biofilm devient alors inaccessible aux antibactériens. L'injection de phage, elle, permet d'entrer au centre du biofilm.

### Cycles du phage

Le cycle lysogénique: le phage s'attache et intègre son ADN dans le noyaux bactérien, pouvant lui fournir des avantages et des résistances aux antibiotiques. A éviter.

Le cycle lytique pousse à la production de protéines virales, entraînant un cycle auto-entretenu de lyse bactérienne. Une fois la bactérie éliminée, le phage s'élimine aussi.

### Efficacité

4 études randomisées contrôlées nous sont présentées

- [2009](#): sur les ulcères veineux du membre inférieur
- [2009](#): otite chronique sur *pseudomonas aeruginosa* résistant
- [2016](#): phagothérapie orale pour traiter la diarrhée aiguë chez l'enfant.
- [2019](#): Cocktail de phage contre les brûlures infectées par *P. aeruginosa*.

Le problème, est que, à part l'étude sur les otites qui est interrompue pour efficacité, les autres ne montrent pas des méthodes suffisantes. Leurs patients sont injectés avec un cocktail de phage, le même pour tous, qui ne correspond pas forcément à l'infection traitée.

La thérapie individualisée est possible à travers une production qui utilise un phagogramme, permettant de visualiser la sensibilité des différentes bactéries à traiter. ça peut être une production magistrale universitaire ou industrielle.

Inspirés par un [case report](#) de phagothérapie individualisée pour acinetobacter disséminé, l'orateur et ses collègues préparent une [revue systématique](#) pour le traitement des infections osseuses et articulaires.

Celle-ci inclut, entre 2000 et 2021, 20 articles avec 52 traitements. Le taux de succès est de 71%, avec une utilisation concomitante d'antibiotiques dans 79% des cas.

Il y a un très probable biais de publication, avec des études à résultats négatifs enterrées.

En Juin 2023, le [case report](#) d'un patient des HUG fait le tour des médias. Ce patient souffrait d'une infection pulmonaire chronique à *P.aeruginosa* multirésistant, qui fut vaincue après une deuxième phagothérapie personnalisée sous forme d'aérosols.

#### Exemple de cas dans les infections ostéo-articulaires

Le 1er cas est un homme de 55, qui reçoit une PTG à cause d'une arthrose. Un mois après la pose, une première révision montre *E.coli* BLSE et *Enterococcus faecalis*.

Il va être traité par antibiotiques et bénéficier de 4 révisions-lavage, montrant globalement les mêmes germes. L'infection étant incontrôlée, la PTG est ablatée et remplacée par un spacer. L'antibiothérapie est poursuivie mais la cicatrice reste suintante.

Une fenêtre thérapeutique antibiotique est décidée à l'apparition d'une fistule. Puis deux nouveaux lavages et changements de spacer ont lieu, toujours avec les mêmes germes. Nous sommes maintenant à 6 mois de la PTG.

En prévision d'une ré-implantation de prothèse, les antibiotiques sont arrêtés. Mais il y a une fluctuation sur le genou contenant de l'*E.faecalis*.

La recherche de phagothérapie commence alors, du produit aux contacts expérimentés. Les souches sont envoyées à l'EPFZ puis à l'entreprise Queen Astrid (Belgique).

Huit mois plus tard, les phages arrivent enfin. Le patient en recevra en intra-opératoire (nv spacer), puis en intraveineux (13 injections) et en intra-articulaire (1x/sem pour 3 sem).

Le patient développe un état fébrile, préoccupant lors de traitement compassionnel, ainsi que des paresthésies au genou, ce à quoi il faut s'attendre.

Un des prélèvements revient positif pour *E.faecalis*...après 10 jours d'antibiotiques, la prothèse est posée à nouveau et des phages sont injectés en intra-opératoire. Le prélèvement ne montre aucune croissance, et le patient poursuit 6 semaines d'antibiotiques.

Huit semaines après l'arrêt des antibiotiques, le genou est tuméfié et la culture montre *E.Coli* BLSE, un germe qui n'était plus là depuis une année. Il est maintenant résistant à l'ertapenem et partiellement à l'imipenem...mais la bactériologie montre un lien génétique avec la souche initialement retrouvée.

La prothèse est ablatée, le patient traité par meropenem pendant 12 semaines... puis ré-implantation et 6 semaines d'antibiotiques...

A 12 mois de la dernière implantation, le patient a récupéré un genou fonctionnel, qui est même plus droit que son autre genou. L'amputation avait été discutée en même temps que la phagothérapie.

Le dernier cas est une patiente de 61 ans avec une ostéomyélite chronique de la clavicule droite à MSSA post-radique.

La plaie est apparue suite à une haute dose de radiothérapie pour carcinome canalaire, provoquant une ostéonécrose claviculaire D. Depuis 2 ans, elle présente un écoulement purulent positif pour un staphylocoque doré.

La consultation multidisciplinaire du 28.11.22 conclut à un risque vital non négligeable de la chirurgie. La phagothérapie est donc proposée, associée au traitement médical.

Une IRM confirme une vascularisation proximale préservée de la clavicule D, ce qui est un bon signe pour la phagothérapie qui aura accès au foyer infectieux.

Les phages arrivent un mois plus tard. Mme est traitée pendant 7 jours en IV, avec de la céfazoline pendant 2 semaines. Un relais de 3 mois est prévu, suivi d'un traitement suppressif de 6 mois.

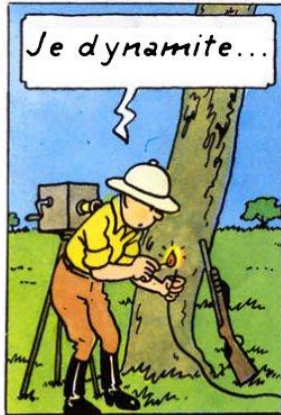
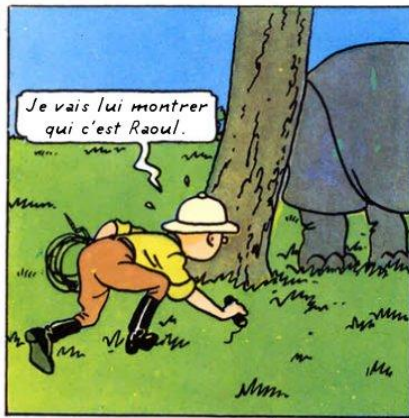
A 6 mois, la fistule a disparu, mais il demeure tôt pour se prononcer en succès.

Globalement, il y a de nombreux *case report* de succès. Un centre à Lyon a déjà traité une soixantaine de patients depuis 2017.

Comparé aux antibiotiques, les phages sont extrêmement spécifiques à la bactérie visée, sans modifier la flore. Par contre, il n'y aura pas de phage pour toutes les bactéries. Certaines souches, comme staphylocoque epidermidis, sont très difficiles à obtenir. De plus, l'élaboration est délicate et demande un produit très pur pour éviter les facteurs de virulences et les endotoxines produites par les bactéries.

### Conclusions

- La phagothérapie semble prometteuse dans les infections par des bactéries multi-résistantes et les infections difficiles à traiter (biofilm)
- C'est une thérapie personnalisée, à évaluer au cas par cas, en équipe multidisciplinaire
- Le processus peut être long pour obtenir des phages actifs.
- Besoin d'études prospectives
- Toujours en association avec les antibiotiques



Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)