

# Les espoirs de la phagothérapie

**MÉDECINE** | Les phages, des virus naturels pouvant combattre des bactéries, sont utilisés dans certains pays comme la Géorgie. En France, des essais cliniques sont prévus à l'automne

RAPHAËLE MARUCHITCH

**A** l'automne, des essais cliniques inédits devraient débiter au sein de sept hôpitaux de France, Belgique et Suisse sur les bactériophages, des virus naturels spécifiques des bactéries dont le potentiel médical a déjà fait ses preuves par le passé. Cette ancienne thérapie, dite phagothérapie, suscite de nouveaux espoirs en tant que traitement complémentaire des antibiotiques dans certaines infections à bactéries multirésistantes.

Il y a dix-huit mois, le docteur Alain Dublanche, microbiologiste et ancien chef de service au centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges (Val-de-Marne), fervent défenseur de la phagothérapie, se heurtait encore à de nombreux obstacles dans sa croisade pour la réintroduire en France dans un cadre légal (supplément « Science & techno » du 16 juin 2012).

A l'époque, la start-up française Pherecydes Pharma débutait les premiers tests précliniques de phages sur des modèles animaux. Les résultats ont depuis attesté d'une « très bonne efficacité des produits », explique Jérôme Gabard, le PDG de Pherecydes Pharma. Avec le docteur Patrick Jault, responsable de l'unité des brûlés de l'hôpital Percy, à Clamart (Hauts-de-Seine), et le docteur François Ravat, chef de service du centre des brûlés du centre hospitalier Saint-Joseph-Saint-Luc (Lyon), ils ont alors monté un dossier pour répondre à un appel à projets européen.

Nommé Phagoburn, leur projet a été retenu au mois de juin 2013 par la Commission européenne. Un peu plus de 3,8 millions d'euros lui seront alloués. Phagoburn rassemble aussi bien des partenaires privés que publics et implique des hôpitaux civils comme militaires. Il va inclure

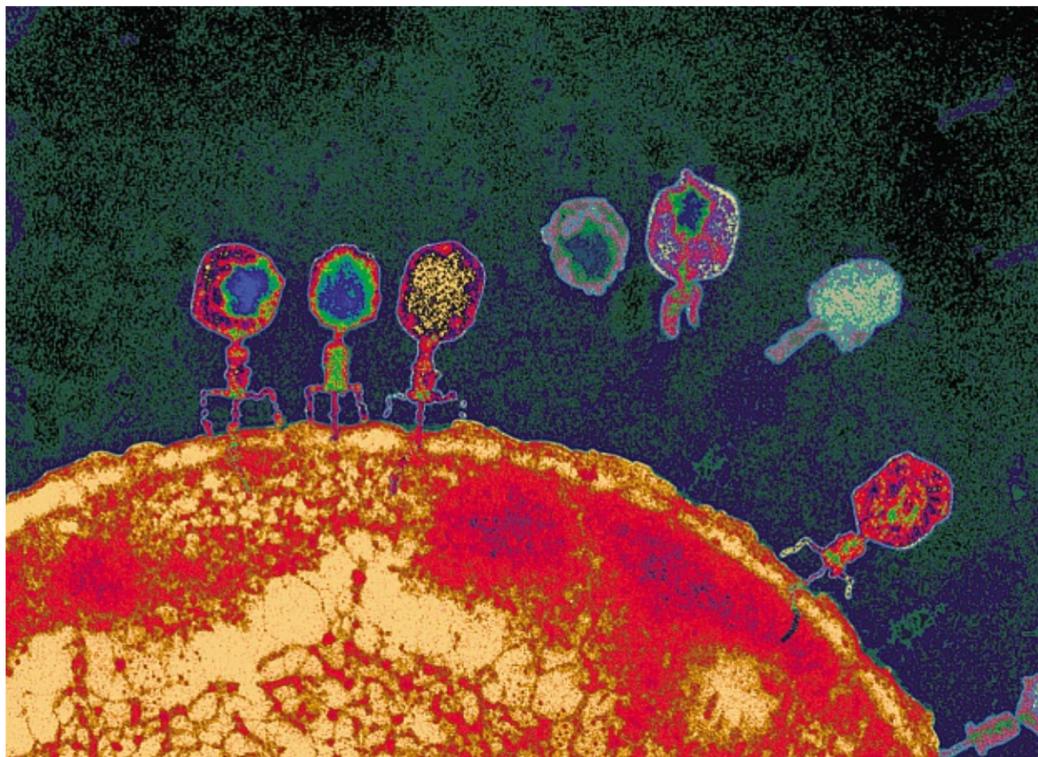
**« Les produits à base de phages répondront demain à la définition des médicaments biologiques »**

ALBAN DHANANI

directeur adjoint de la direction des médicaments anti-infectieux à l'ANSM

200 patients environ, issus d'unités de grands brûlés. Pherecydes Pharma mettra au point les cocktails de bactériophages ; quant à la production, elle sera assurée par Clean Cells, établissement pharmaceutique basé à Nantes. Deux produits thérapeutiques contre deux espèces bactériennes (colibacille et pyocyanique) vont être testés sur les brûlures infectées. « Nous espérons en premier lieu montrer que les phages sont aussi efficaces que le traitement de référence, puis observer que la vitesse d'éradication des bactéries est plus grande », résume le docteur François Ravat.

Ce pas en avant vers l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, la phagothérapie le doit aussi aux politiques qui se sont emparés du sujet. La sénatrice Maryvonne Blondin a adressé une question orale à ce propos, en février 2013, à Michèle Delaunay, la ministre déléguée auprès de la ministre de la santé, et a interpellé d'autres



ministères sur le sujet. « Les acteurs qui s'investissent dans cette thématique réalisent un travail de titan, dans un environnement peu favorable », juge-t-elle. La députée européenne Michèle Rivasi a, elle, organisé une réunion sur la question au Parlement européen le 17 septembre 2013. Elle a également inscrit le sujet des phages dans le projet pilote de la commission « Horizons 2020 » et prévoit, en 2014, de présenter un rapport d'initiative spécifique sur la phagothérapie.

Quid des industriels intéressés ? Si les phages ne sont pas brevetables car issus du vivant, Jérôme Gabard (Pherecydes Pharma) affirme que les cocktails, eux, le sont. « Avec Phagoburn, les industriels vont sentir que les choses bougent », pense le docteur Ravat. Michèle Rivasi estime pour sa part que « les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas intéressés » et ne voit d'autre solution que de « développer la recherche publique ». Du côté de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le dossier phagothérapie est désormais bien connu. Une réunion de travail sur le sujet aura lieu au cours du premier semestre, coordonnée par l'Agence européenne du médicament. Le statut des bactériophages semble clair : « Les produits à base de phages répondront demain à la définition des médicaments biologiques », explique Alban Dhanani, directeur adjoint de la direction des médicaments anti-infectieux à l'ANSM.

Le dossier avance, mais l'utilisation des phages n'est pas encore possible en France. Jean-Marc Chatellier fait partie de ceux qui se sont confrontés à cette réalité. Sa mère souffrait d'une dilatation des bronches et avait contracté une infection résistante aux antibiotiques. Elle n'a pas obtenu d'autorisation pour utiliser des phages et il n'était pas envisageable qu'elle se rende en Géorgie, où la phagothérapie est toujours largement utilisée. Elle est morte à 73 ans de compli-

cations de l'infection, en janvier 2013. Son fils regrette amèrement qu'elle n'ait pas pu tenter la phagothérapie en dernier recours.

De son côté, le docteur Dublanche continue, avec d'autres médecins impliqués, à prendre en charge quelques patients – mais limite cette activité, illégale. « Définir des protocoles pour encadrer l'usage de la phagothérapie » est devenu son cheval de bataille. « Il ne faut pas la laisser libre d'utilisation, comme cela a été le cas pour l'antibiothérapie », met-il en garde. Sa volonté est de faire reconnaître par le ministère de la santé le Centre français d'étude de la phagothérapie en tant que centre de référence. Il pourrait alors fédérer les centres d'autres pays afin d'aboutir à une réflexion commune et être habilité à constituer une banque de phages à usage thérapeutique.

Pour l'heure, l'un des points qui le chagrine encore est qu'il se révèle difficile de garantir la stabilité des cocktails de phages. Le docteur Ravat partage ce scepticisme. C'est pourtant bien un produit stable et prêt à l'emploi qui devra être présenté à l'Agence du médicament. ■

**Bactériophages T attaquant une bactérie « Escherichia coli ». Chaque phage est composé d'une tête contenant son ADN et d'une queue munie de fibres. Le phage injecte son ADN par ces fibres dans la cellule hôte, la transformant ainsi en machine à répliquer le virus.**

ÉYE OF SCIENCE/PHANIE

## Tourisme médical en Géorgie

A la suite d'un accident de voiture, Serge Fortuna souffrait d'une plaie qui, infectée par un staphylocoque doré, ne guérissait pas. Lorsque l'amputation a été envisagée, il s'y est refusé et a décidé de tenter le tout pour le tout : aller se faire soigner en Géorgie. Le traitement a fonctionné, et aujourd'hui la plaie est cicatrisée. Après cette aventure, M. Fortuna a décidé de créer l'association Les phages du futur avec Corinne Grumberg, journaliste qui s'est prise de passion pour le sujet. Au cours de voyages de trois semaines environ en Géorgie, ils ont escorté des personnes qui, à cours de traitement efficace, voulaient essayer les phages comme dernier recours. « Pour ne pas les laisser partir tout seuls dans la nature », explique Corinne Grumberg. Sur place, à Tbilissi, ils ont négocié les prix des soins, organisé la logistique, trouvé un interprète. Début janvier, ils réaliseront leur troisième voyage.

## TÉLESCOPE

**Archéologie**  
**Des caries chez des chasseurs-cueilleurs de l'âge de pierre**



On considère généralement que les caries se sont développées chez l'homme avec l'avènement de l'agriculture et l'accès à une nourriture riche en sucres. L'examen de dentures trouvées dans la grotte des Pigeons, à Taforalt au Maroc, qui a été occupée à l'âge de pierre il y a 15 000 ans, montre que ces attaques bactériennes ont pu atteindre des populations de chasseurs-cueilleurs, dès le paléolithique. En l'occurrence, chez ces Ibéro-maurusiens, 51 % des dents des adultes étaient affectées par des caries, une proportion comparable à celle rencontrée dans la population actuelle, contre 0 % à 14 % en général chez les chasseurs-cueilleurs. Les chercheurs attribuent cette haute prévalence à la consommation de glands et de pignons de pin. (PHOTO: ISABELLE DE GROOTE)

► Humphrey et al., « PNAS » du 7 janvier.

## Médicaments

**Essais cliniques : un pas vers la transparence**

Le laboratoire français Sanofi a annoncé, le 2 janvier, qu'il va élargir l'accès aux données de ses essais cliniques. « Le partage des données aide à réduire les doublons et permet aux chercheurs de progresser plus efficacement à partir des découvertes d'autres chercheurs », a déclaré Christopher Viehbacher, directeur général de la firme. L'accès aux données interviendra après que les études aient été présentées aux agences réglementaires des États-Unis et de l'Union européenne, précise le communiqué. Sanofi indique également participer à un portail de partage de bases de données (www.clinicalstudydatarequest.com) avec d'autres entreprises. Par ailleurs, le texte du nouveau règlement européen concernant les essais cliniques devrait être adopté au printemps. Ce nouveau règlement (voir « cahier Science & médecine des 27 novembre et 4 décembre 2013) prévoit notamment de rendre publics les résultats des essais cliniques dans un délai d'un an.

8

C'est, en millions, le nombre de morts prématurées évitées aux États-Unis depuis 1964 grâce à la lutte antitabac, selon des estimations publiées le 8 janvier dans le JAMA (Journal of the American Medical Association). Dans leur article, Theodore Holford et ses collègues rappellent que les mesures de lutte contre le tabagisme ont débuté il y a tout juste cinquante ans aux États-Unis. Durant ce demi-siècle, 17,7 millions de décès survenus dans les États américains sont attribuables aux méfaits de la cigarette, évaluent-ils. Mais la politique antitabac a permis de faire gagner en moyenne vingt ans de vie à 8 millions d'Américains, 5,3 millions d'hommes et 2,7 millions de femmes.

## Addictologie

**Une molécule bloque certains effets du cannabis**

Chez le rat et la souris, une molécule naturellement présente dans le cerveau peut contrecarrer certains effets du THC, l'un des principes actifs du cannabis. En cas d'administration de fortes doses de THC, la prégénolone vient se fixer à des récepteurs cannabinoïdes dits CB1, contrant partiellement chez les rongeurs l'action de la drogue. Il pourrait s'agir d'un mécanisme naturel de protection contre une intoxication au cannabis, selon les chercheurs du neurocentre Magendie (Bordeaux) qui ont contribué à le mettre en évidence. À l'inverse, l'administration de prégénolone aux rongeurs « accros » au cannabis restituait des capacités mnésiques normales et leur vigilance, et réduisait leur motivation pour s'auto-administrer du THC. Les chercheurs veulent commencer rapidement des essais cliniques avec des dérivés de prégénolone.

► Vallée et al., « Science » du 3 janvier.

# Le graphène fait des vagues

Entretenir des ondes sur ce tapis de carbone pourrait en faire un capteur microscopique

DAVID LAROUSSIERE

**A**u sens figuré, un matériau, le graphène, a souvent fait des vagues ces dernières années, avec le prix Nobel en 2010, un financement européen à un milliard d'euros sur dix ans et surtout des promesses variées en électronique, optique, mécanique, santé... Désormais, il fait des vagues aussi au sens propre. Deux équipes indépendantes, dans le même numéro de Physical Review Letters du 6 décembre 2013, proposent de secouer ce tapis fait d'atomes de carbone pour en faire jaillir la lumière, ou presque.

Plus exactement, il s'agit, par deux méthodes différentes, de faire vibrer cette couche très fine d'atomes de carbone afin de modifier ses propriétés d'interaction avec la lumière. Au repos, le matériau est particulièrement transparent, n'absorbant que 2 % de la lumière. En vibrant, selon les

calculs des chercheurs, il pourrait devenir opaque à 50 %. La lumière « perdue » serait en fait transformée en une sorte de surfleur voguant sur les vagues du graphène.

En termes techniques, ce surfleur est appelé plasmon. Il équivaut à une excitation collective des électrons du graphène se déplaçant à la surface. Il se passe la même chose que lorsque la chute d'une pierre dans un lac crée des ondes.

## Théorie et simulations numériques

Ces plasmons sont connus de longue date dans des matériaux comme l'or ou l'argent. Ils servent notamment de scalpel microscopique, car leur longueur d'onde est plus petite que celle de la lumière incidente, ce qui permet de « voir » des objets minuscules comme des molécules biologiques, par exemple, invisibles à la lumière.

Mais dans le graphène, aux propriétés électroniques meilleures que l'or ou l'argent, créer des plasmons restait difficile.

« Ce n'est pas le fait de faire vibrer le graphène qui est important. Ce qui compte, c'est de créer une structure périodique ayant la bonne longueur d'onde par rapport à la lumière », explique Mohamed Farhat, chercheur postdoctorant à l'université de sciences et de technologie du roi Abdallah d'Arabie saoudite (KAUST en anglais). L'idée lui est venue en mêlant deux compétences acquises pendant sa thèse en acoustique des plaques minces et après un postdoc sur le graphène. L'article est cosigné par Sébastien Guenneau (CNRS), de l'Institut Fresnel de Marseille, et par Hakan Bagci, de KAUST. Un oscillateur mécanique crée les vibrations dans le graphène, de 10 à 100 nanomètres de hauteur.

Le second groupe, composé de divers instituts madrilènes, utilise un matériau piézoélectrique pour comprimer et dilater la surface de graphène, déposée sur un substrat. Dans les deux cas, il ne s'agit pour l'instant que de théorie et de simulations numé-

riques. « Ce sont de bons articles et je ne doute pas que des expériences se fassent bientôt », témoigne Mark Goerbig (CNRS), de l'université Paris-Sud, qui, quelques mois plus tôt, avait montré avec des confrères américains qu'un découpage régulier de rubans dans le graphène améliore la création de plasmons. « Des contacts ont été pris pour passer à la réalisation pratique », confirme Mohamed Farhat.

L'avantage de cette nouvelle technique est d'offrir plus de souplesse que des systèmes où la périodicité est figée une bonne fois pour toutes, comme avec les rubans. Là, arrêter les vibrations fait disparaître les plasmons. Et modifier la longueur d'onde des vibrations change la fréquence des plasmons, donc leur manière de sonder ce qui se trouverait sur leur passage. Ne reste plus alors qu'à déposer des « poussières », comme des virus ou des protéines, sur le tapis de graphène pour les repérer et les caractériser précisément. ■