

Le bactériophage : l'ultime espoir contre les bactéries résistantes

Margaret Efraim¹

¹Faculté de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada

Date publiée: Août 5, 2025

DOI: <https://doi.org/10.18192/UOJM.15iS2.7536>

La montée inquiétante de la résistance aux antibiotiques est l'une des plus grandes menaces pesant sur la santé mondiale. [1]

Sans antibiotiques, les maladies que nous traitons facilement aujourd'hui pourraient redevenir mortelles. Les infections telles que la pneumonie, la tuberculose, la septicémie, les empoisonnements alimentaires et les infections urinaires pourraient devenir intraitables. [1,2] Encore pire, de petites coupures que nous considérons banales de nos jours pourraient de nouveau mener à la mort.

La résistance aux antibiotiques fut déjà la cause d'environ cinq millions de morts en 2019, [3] et l'Organisation mondiale de la Santé estime que d'ici 2050 cette résistance pourrait mener à la mort de dix millions de personnes par an. [4] Alors que nous risquons de nous retrouver dans une ère post-antibiotiques, il est impératif d'adopter des solutions innovantes. La phagothérapie, utilisant des bactériophages (phages) pour cibler et lyser spécifiquement les bactéries pathogènes, [5,6] offre une alternative prometteuse aux antibiotiques.

Les phages sont les organismes les plus abondants sur Terre. [6,7] Il en existe plus d'un mille milliards pour chaque grain de sable dans le monde. [7] Vu que l'on pense qu'il existe au moins un phage pouvant combattre chaque souche de bactérie, [7] il y aurait alors des phages pouvant combattre celles rendues résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques. En les identifiant, nous aurions alors une solution contre l'une des plus grandes menaces pour la santé publique mondiale.

L'un des avantages majeurs de la phagothérapie réside dans sa spécificité. Les phages ciblent uniquement les bactéries responsables de l'infection, [8] contrairement aux antibiotiques à large spectre qui éliminent non seulement

les bactéries pathogènes mais aussi les bactéries bénéfiques. [9] Puisque les phages sont des virus qui infectent uniquement les bactéries et non les cellules humaines, [5] la phagothérapie pourrait être sécuritaire et avoir peu d'effets secondaires. [10]

Un autre atout majeur de la phagothérapie est que, contrairement aux antibiotiques, les phages possèdent la capacité d'évoluer. [11] En coévoluant avec leur hôte, les phages ont conservé leur capacité à infecter les bactéries de manière efficace, [11] notamment celles rendues résistantes à de multiples antibiotiques. Quelques essais cliniques récents ont démontré le succès de la phagothérapie en démontrant qu'elle est sécuritaire et bien tolérée dans le traitement d'infections sévères et chroniques, tel que pour des cas d'infection par *Staphylococcus aureus*. [12,13] Cependant, de telles études sont peu nombreuses, limitées par la petite taille de leurs échantillons et leurs manques de témoins négatifs et propices à des biais.

Mais si les phages sont véritablement la défense ultime contre les bactéries, pourquoi n'avons-nous pas plus d'études à leur égard ?

La phagothérapie fut découverte par le Canadien-Français Félix d'Hérelle en 1917 [14] et bien que son efficacité fût démontrée au début du XXe siècle dans le traitement de maladies telles que la typhoïde, la dysenterie, la septicémie, le choléra et diverses infections staphylococciques, [14] elle a été délaissée par les pays occidentaux pendant plusieurs décennies. La raison principale étant la découverte de la pénicilline et d'autres antibiotiques. [14] Les antibiotiques, moins coûteux, plus stables, plus faciles à produire en masse, ainsi que plus rentables pour les entreprises pharmaceutiques, ont supplplanté la phagothérapie. [15]

Une autre raison pour l'abandon de la phagothérapie

fut politique. Dans les années 1930, Felix d'Hérelle, à la demande du gouvernement communiste de l'Union soviétique, a établi trois laboratoires de recherche sur les phages, et ce, à Kiev, à Kharkov et à Tbilissi. [14] Par la suite, la phagothérapie fut développée, promue et utilisée par l'Union soviétique et par l'armée allemande lors de la Seconde Guerre mondiale. [14] Après la guerre, puisque l'accès aux antibiotiques était restreint dans les pays du Bloc de l'Est, ces pays ont continué à développer et à utiliser la phagothérapie. [16] Cette thérapie a alors continué d'être perçue comme allant à l'encontre des valeurs occidentales et a suscité une certaine méfiance. De plus, la majorité de leurs données été publiées dans des journaux non anglophones – en langues russe, géorgienne et polonaise – les rendant difficilement accessibles à la communauté scientifique occidentale. [17]

L'abandon de la phagothérapie en dehors des pays du Bloc de l'Est a conduit à son manque d'approbation au Canada et aux États-Unis, à l'exception des cas « compassionnels » aux États-Unis. Ce n'est qu'en 2019 que le premier essai clinique de phagothérapie (par voie intraveineuse) a été approuvé en Amérique du Nord, [18] conduisant à la reconnaissance de cette approche thérapeutique.

Il nous manque encore des données sur la phagothérapie et les bactériophages. Selon la base de données GenBank du National Center for Biotechnology Information, seulement environ 34 000 génomes complets de phages ont été séquencés. Sans connaître la composition génétique de plus de phages, leurs applications thérapeutiques resteront limitées car il sera difficile de déterminer quels phages sont utiles pour quelles infections. Par exemple, pour soigner un garçon atteint de fibrose kystique infecté par *Mycobacterium abscessus*, plus de 10 000 phages ont été triés pour en identifier seulement trois utiles. [19] Afin de fournir aux chercheurs et aux cliniciens les ressources nécessaires pour rapidement identifier des traitements potentiels, il nous faut une base de données complète.

Face à la crise imminente de la résistance aux antibiotiques, les bactériophages ont le potentiel de révolutionner notre approche dans cette lutte grâce à leur spécificité et à leur capacité d'évolution avec les bactéries qu'ils ciblent. Il est temps de surmonter les barrières politiques et linguistiques qui ont freiné l'adoption de la phagothérapie et de collaborer pour bâtir une base de données exhaustive.

Les États-Unis, l'Australie et le Royaume-Uni ont déjà pris les devants en établissant des centres de recherche phagique. [20] Le Canada doit suivre cet exemple pour que nos citoyens ne soient pas contraints d'aller chercher des traitements à l'étranger. Nous devons immédiatement financer la recherche sur les bactériophages, dont des essais cliniques à grande échelle, et créer des instituts de recherche spécialisés. De plus, il est essentiel de sensibiliser le public aux avantages de la phagothérapie et d'intégrer celle-ci dans l'éducation médicale des professionnels de la santé. L'inaction n'est pas une option : l'avenir de la santé mondiale dépend de notre capacité à adopter ces solutions et à agir sans délai.

RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la Santé. Résistance aux antibiotiques [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Bebell L. Antibiotic-resistant urinary tract infections are on the rise [Internet]. Harvard Health Publishing; 2019 [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/antibiotic-resistant-urinary-tract-infections-are-on-the-rise-2019101417982>
3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Jan 19;399(10325):629–55. doi:10.1016/s0140-6736(21)02724-0
4. World Health Organization. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internet]. 2019 [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
5. Hibstu Z, Belew H, Akelew Y, Mengist HM. Phage therapy: A different approach to fight bacterial infections. *Biologics*. 2022 Oct 6;16:173-186. doi:10.2147/btt.s381237
6. Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Aug 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>
7. Keen EC. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of Modern Biology. *BioEssays*. 2015 Jan;37(1):6–9. doi:10.1002/bies.201400152
8. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Aug 6;8(3):162-173. doi:10.4292/wjgpt.v8.i3.162
9. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*. 2022 Jan 13;11(1). doi:10.1002/mbo3.1260
10. Petrovic Fabijan A, Iredell J, Danis-Wlodarczyk K, Kebriaei R, Abedon ST. Translating phage therapy into the clinic: Recent accomplishments but continuing challenges. *PLoS Biol*. 2023 May 23;21(5). doi: 10.1371/journal.pbio.3002119
11. Borin JM, Avrani S, Barrick JE, Petrie KL, Meyer JR. Coevolutionary phage training leads to greater bacterial suppression and delays the evolution of phage resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 3;118(23). doi:10.1073/pnas.2104592118
12. Ooi ML, Drilling AJ, Morales S, Fong S, Moraitis S, Macias-Valle L, Vreugde S, Psaltis AJ, Wormald PJ. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA*

- Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Aug 1;145(8):723-729.
doi: 10.1001/jamaoto.2019.1191
- 13. Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, Maddocks S, Ben Zakour NL, Iredell JR; Westmead Bacteriophage Therapy Team. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol.* 2020 Mar;5(3):465-472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z
 - 14. Fruciano DE, Bourne S. Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2007 Jan;18(1):19-26. doi: 10.1155/2007/976850
 - 15. Summers WC. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage.* 2012 Apr 1;2(2):130-133. doi: 10.4161/bact.20757
 - 16. Fujiki J, Nakamura K, Nakamura T, Iwano H. Fitness trade-offs between phage and antibiotic sensitivity in phage-resistant variants: Molecular action and insights into clinical applications for phage therapy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023 Oct 26;24(21):15628. doi:10.3390/ijms242115628
 - 17. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar;45(3):649-59. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
 - 18. Voelker R. FDA Approves Bacteriophage Trial. *JAMA.* 2019;321(7):638. doi:10.1001/jama.2019.0510
 - 19. Ioannou P, Baliou S, Samonis G. Bacteriophages in infectious diseases and beyond—A narrative review. *Antibiotics.* 2023 Jun 5;12(6):1012. doi:10.3390/antibiotics12061012
 - 20. Petrovic Fabijan A, Iredell J, Danis-Wlodarczyk K, Kebriaei R, Abedon ST. Translating phage therapy into the clinic: Recent accomplishments but continuing challenges. *PLoS Biol.* 2023 May 23;21(5):e3002119. doi: 10.1371/journal.pbio.3002119