

5.3 Les phages peuvent-ils être utilisés dans la lutte antibactérienne dans les aliments et en médecine?

Diapositive 1 :

Dans cette section, nous discuterons si les phages peuvent ou non être utilisés pour combattre les bactéries dans deux domaines différents : la nourriture et les médicaments. Comme cela a été mentionné dans les sections précédentes, les bactériophages ont la capacité de reconnaître leur hôte très spécifiquement et de le lyser avec une grande efficacité. La question qui se pose donc est : pouvons-nous, ou non, utiliser ces compétences en pratique ?

Diapositive 2 :

Nous aborderons tout d'abord l'utilisation de bactériophages dans les aliments. Plus précisément, nous discuterons de ceci au moyen d'un exemple concernant la lutte contre le pathogène alimentaire *Listeria monocytogenes*. Dans la seconde partie, nous verrons l'utilisation des phages comme médicaments et les différentes façons de fabriquer les préparations pour la phagothérapie.

Diapositive 3 :

L. monocytogenes est une bactérie à Gram positif en forme de bâtonnet (comme visible sur l'image) capable de survivre dans différents environnements tel que le sol. Cette bactérie est responsable de la Listériose, qui peut être mortelle avec un taux de mortalité pouvant atteindre 30% chez les personnes infectées. Ce chiffre est assez élevé et illustre l'importance de trouver des stratégies pour lutter contre cette bactérie. La principale voie d'infection se fait via les aliments contaminés. Il peut s'agir par exemples de légumes, de fruits, de viande, ou de lait contenant la bactérie. En infectant, la plupart des *Listeria* sont reconnues par le système immunitaire. Cependant, la possibilité que toutes ces bactéries ne soient pas éradiquées par le corps existe bel et bien et ces bactéries entreront dans les cellules hôtes où elles sont en sécurité contre les anticorps et d'autres facteurs immunitaires circulants.

Diapositive 4 :

Comme cet agent pathogène a un taux de mortalité allant de 20 à 30 %, l'urgence de trouver des solutions est assez élevée. Une façon de s'attaquer à la bactérie *L. monocytogenes* consiste à utiliser des bactériophages pour désinfecter les aliments avant de les vendre au client. La *Food and Drug Administration* (ou la FDA) aux États-Unis a constaté que ces phages

sont généralement considérés comme sûrs et, par conséquent, ils ont obtenu le statut « GRAS ». Le Département de l'agriculture des États-Unis a approuvé l'utilisation des phages comme aide à la production. Cela signifie que ces virus peuvent être utilisés au cours du traitement des aliments tels que la viande. En 2010, le ministère de la Santé des Pays-Bas a également approuvé les phages comme aide à la production. De plus, l'Autorité européenne de sécurité des aliments ou l'EFSA a reconnu ces phages comme sûrs.

Diapositive 5 :

Dans la partie suivante de cette section, nous parlerons de l'application des phages en médecine. Une fois que d'Hérelle eut découvert le potentiel des phages pour tuer des populations entières de bactéries, il y a vu la possibilité de traiter des infections bactériennes chez les humains jusqu'alors intraitables. En 1919, il crée son premier cocktail de phage pour traiter la dysenterie bactérienne. Par la suite, il lança un laboratoire commercial qui avait comme activité principale la production d'un cocktail de phages appelés L'Oréal. Cependant, lors de la seconde guerre mondiale, les antibiotiques à large spectre ont été découverts et ont relégué la phagothérapie en arrière-plan, en particulier dans le monde occidental. En Europe de l'Est et en Russie, la phagothérapie est restée assez populaire jusque dans les années 1970 et est toujours réalisée aujourd'hui. En Europe occidentale et aux États-Unis, l'utilisation des phages est très rare et ne peut être réalisée que dans le cadre d'une utilisation reposant sur l'article 37 de la Déclaration d'Helsinki qui permet la thérapie par phage comme méthode de traitement alternative lorsqu'aucun autre traitement n'est disponible et que la vie du patient est en danger.

Diapositive 6 :

Lorsqu'on regarde de plus près la phagothérapie, il existe deux façons différentes de concevoir des cocktails de phages. L'une d'elles est appelée « approche prêt-à-porter ». Ici, un cocktail général permettant de traiter les infections bactériennes causées par les souches bactériennes les plus fréquentes est créé. Une fois le cocktail composé, il est produit et testé rigoureusement. Ces procédures d'essais précliniques sur animaux et les trois essais cliniques coûtent beaucoup d'argent. Enfin, un cocktail généralisé peut être commercialisé et vendu aux patients.

Diapositive 7 :

Cette approche présente l'obstacle que les phages sont considérés comme des médicaments selon la directive européenne et la FDA. Il n'y a pas non plus d'approche spécifique du patient étant donné le caractère généraliste du cocktail. Un autre inconvénient majeur est qu'un cocktail généralisé est plus sensible au développement bactéries résistantes.

Diapositive 8 :

Une autre approche, plus spécifique au patient est appelée « approche sur mesure ». Ici, un cocktail de phage est préparé en fonction des besoins du patient. Les bactéries causant l'infection sont mises en culture et différents phages d'une librairie sont testés. Les phages capables de tuer les bactéries du patient sont combinés et utilisés pour traiter le patient. Ce cocktail est fabriqué selon des protocoles qui décrivent spécifiquement comment le cocktail doit être conçu. Lorsqu'une résistance au cocktail de phage est observée, un nouveau cocktail peut être créé de la même manière.

Diapositive 9 :

Cette approche est plutôt rapide et rentable. Il existe cependant un nouveau cadre législatif, car ce type de traitement ne peut être effectué que dans le cadre de la Déclaration d'Helsinki permettant d'effectuer un traitement alternatif lorsque aucun autre traitement n'est disponible et lorsque la vie du patient est en jeu.

Diapositive 10 :

En Belgique, la situation a légèrement changé depuis que les autorités ont autorisé à envisager des préparations de phage de qualités contrôlées comme préparations magistrales. Cela signifie que les médecins et les pharmaciens peuvent demander un cocktail de phage spécifique pour traiter un patient. Cela permet de traiter les patients individuels en dehors du cadre de la Déclaration d'Helsinki. Cette approbation par les autorités belges pourrait être la première étape dans la mise en œuvre de la phagothérapie dans la médecine moderne.

Niskanen, T., Ciaravino, G. et Takkinen, J., 2015. Rapport de surveillance de l'ECDC: Surveillance de sept maladies prioritaires pour l'alimentation et l'eau dans l'UE / EEA 2010-2012, Stockholm.

Travier, L. et Lecuit, M. , 2014. *Listeria monocytogenes* ActA: une nouvelle fonction pour un facteur de virulence "classique". *Current Opinion in Microbiology*, 17, pp.53-60. Disponible à

l'adresse: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527413002294> [Accédé le 30 juillet 2017] .

Micreos, 2016. Ne donnez pas à *Listeria* une chance avec PhageGuard Listex. Disponible à: <https://www.phageguard.com/listeria-solution/> [Accédé le 30 juillet 2017] .

Pirnay, J.P. et al., 2011. Le paradigme thérapeutique du phage: Prêt-à-porter ou sur mesure? *Pharmaceutical Research*, 28 (4), pp.934-937. Verbeken, G. et al., 2007.

L'énigme réglementaire européenne de la phage thérapie. *Future Microbiology*, 2 (5), pp.485-491. Disponible à l'adresse suivante:

<http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/17460913.2.5.485>. De Smet, J. et al., 2017. Les prédateurs de *Pseudomonas*: compréhension et exploitation des interactions phage-hôte. *Nature Reviews Microbiology*. Disponible à: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro.2017.61>.