

## TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux .....	2
Liste des figures.....	2
Liste des abréviations.....	3
Introduction.....	4
Présentation du sujet de recherche.....	4
Questions de recherche.....	5
Objectif du travail.....	5
Matériel et méthode.....	5
A. Première étape :.....	5
B. Deuxième étape :.....	6
<b>Antibiothérapie .....</b>	<b>6</b>
1. Définition de l'antibiotique.....	6
2. Rappel historique.....	6
3. La résistance aux antibiotiques.....	7
4. Le coût économique de l'antibiothérapie .....	10
<b>Coût des infections nosocomiales .....</b>	<b>11</b>
<b>Le bactériophage et la phagothérapie.....</b>	<b>12</b>
1. Rappel historique.....	12
2. Le retour du bactériophage .....	15
3. Définition.....	16
4. Classification et structure.....	17
5. Cycle infectieux du bactériophage.....	17
6. Isolation et préparation des phages pour une utilisation thérapeutique.....	18
A. <i>Obtention de suspension de phages.....</i>	<i>18</i>
B. <i>Obtention du phage destiné à la bactérie cible .....</i>	<i>19</i>
C. <i>Purification des phages.....</i>	<i>19</i>
D. <i>Numération des clones.....</i>	<i>19</i>

<b>Les applications thérapeutiques.....</b>	<b>19</b>
1. Chez l'homme à l'époque de Félix d'Hérelle.....	19
2. Les traitements d'infections expérimentales .....	20
3. Les essais cliniques randomisés.....	21
4. Le potentiel du bactériophage dans les épidémies et son intérêt en Santé Publique.....	22
5. L'activité des bactériophages sur les biofilms .....	23
6. Le potentiel du bactériophage en prophylaxie et quelques pistes de réflexion.....	24
<i>A. Elimination du portage intestinal de Clostridium difficile.....</i>	<i>24</i>
<i>B. Elimination du staphylocoque doré dans le nez du personnel et des patients .....</i>	<i>24</i>
7. La résistance bactérienne aux bactériophages.....	25
<b>L'omniprésence des bactériophages dans la nature et leur importance écologique .....</b>	<b>25</b>
<b>Application du bactériophage dans l'industrie agro-alimentaire.....</b>	<b>26</b>
<b>Bénéfice économique.....</b>	<b>27</b>
<b>Les actions associatives .....</b>	<b>27</b>
1. P.H.A.G.E ASBL.....	28
2. PHAGESPOIRS.....	28
3. GEEPhage .....	28
4. Bacteriophage Ecology Group.....	28
<b>Cadre réglementaire.....</b>	<b>29</b>
<b>Cadre éthique.....</b>	<b>30</b>
<b>Le renouveau de la phagothérapie au niveau des instances officielles.....</b>	<b>30</b>
<b>Analyse SWOT de l'utilisation du bactériophage dans le traitement des infections chez</b>	
<b>l'homme.....</b>	<b>31</b>
A. Forces.....	33
B. Faiblesses.....	36
C. Opportunités.....	37
D. Menaces.....	38
<b>Discussion.....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>42</b>

**Annexes.....54**

- A. Liste des tableaux..... 54
- B. Liste des figures..... 62

Je tiens à remercier Catherine Bouland, Byl Baudouin et Daniel De Vos pour leur collaboration et leur aide méthodologique.

Une pensée toute particulière à mes parents, à mon épouse Sophia et à mes enfants Zacharie et Hedi. Merci pour votre soutien et votre réconfort.

Je tiens également à remercier la grande famille Saadi pour sa générosité et son hospitalité durant ces deux années de master. Qu'elle reçoit ici toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Au Cheikh Khaled Bentounes, mon guide et maître spirituel.

*« Nous devons prendre modèle sur le monde naturel.*

*Nous devons respecter, avec humilité du sage, ses limites et le mystère  
ui les entoure, et admettre que quelque chose, dans l'ordre du monde, dépasse  
manifestement toutes nos connaissances. »*

**Vaclav Havel, ancien président de la République tchèque**

## Liste des tableaux

- Tableau 1 : Nombre de nouveaux antibiotiques approuvés par la FDA aux Etats-Unis entre 1983 et 2012. Source IDSA 2011
- Tableau 2 : Evolution de la consommation d'antibiotique en DDD/1000h/J dans 32 pays européens. Source ESAC 2009
- Tableau 3 : Liste de certaines études de phagothérapie en médecine humaine accomplies dans l'ex-Union soviétique
- Tableau 4 : Les différentes familles de phages
- Tableau 5 : Sommaire des études expérimentales avec la phagothérapie
- Tableau 6 : Protocole du projet Phagoburn

## Liste des figures

- Figure 1 : Publicité des préparations de bactériophages diffusées à Paris en 1936
- Figure 2 : Nombre de publications sur le bactériophage et la phagothérapie
- Figure 3 : Photographies obtenues par microscopie électronique à transmission. Les 3 familles Siphoviridae (A), Myoviridae (B) et Podoviridae (C) de l'ordre des caudovirales
- Figure 4 : Schématisation des différentes étapes de la dynamique de coévolution phage/bactérie
- Figure 5 : Organigramme de la production du BFC-1 et contrôle de qualité final

## Liste des abréviations

AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMA :	American Medical Association
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATMP :	Advanced therapy medicinal product
BAPCOC :	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BHR :	Bacille Hautement Résistant
BMR :	Bacille Multi-Résistant
BTR :	Bacille Toto Résistant
CAS :	Centre d'analyse stratégique
CDI :	Clostridium Difficile Infection
DDD :	Defined Daily Doses
DGA :	Direction générale de l'armement (France)
EBM :	Evidence Based Medicine
EC :	Essai clinique
ECDC :	European Centre for Disease Prevention and Control
ECR :	Essai clinique randomisé
EMA :	European Medicines Agency
ESAC :	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FDA :	Food and Drug Administration
GMP :	Good manufacturing process
ICTV :	International Committee on taxonomy of viruses
IMI:	Innovate Medicines Initiative
IN :	Infection nosocomiale
MRPA :	Maison de repos pour personnes âgées
MRS :	Maison de repos et de soin
MRSA :	Staphylocoque doré résistant à la méthicilline
OGM:	Organisme génétiquement modifié
PICO :	Population Intervention Comparator Outcome
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SWOT :	<b>S</b> trengths (forces), <b>W</b> eaknesses (faiblesses), <b>O</b> pportunities (opportunités), <b>T</b> hreats (menaces).
UE :	Union Européenne

## Introduction

Dans le cadre du master en sciences de la santé publique finalité gestion des hôpitaux, MRPA et MRS, nous avons choisi d'étudier le bactériophage. L'idée est née à la suite d'un cours d'hygiène (Gest L406) donné par le Docteur Byl Baudouin où l'accent a été mis sur la difficulté que rencontrent les cliniciens devant la résistance aux antibiotiques et l'accroissement des dépenses sanitaires qu'occasionne ce genre d'infections notamment en milieu hospitalier. L'avènement de l'ère post-antibiotique se profile et une réflexion sur l'alternative aux antibiotiques mériterait d'être amorcée [1]. C'est ainsi qu'au cours de nos recherches, nous découvrons un article sur le bactériophage. Un virus très répandu dans la nature, considéré probablement comme l'ennemi naturel le plus efficace contre les bactéries. Dès lors, nous nous sommes intéressés davantage au sujet et surtout à son utilité en santé publique.

## Présentation du sujet de recherche

Pendant de nombreuses années, le développement et la commercialisation de nouveaux antibiotiques ont permis de répondre à la demande des cliniciens. Cependant, depuis 2 à 3 décennies, nous assistons à une émergence généralisée de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ce phénomène se rencontre presque partout dans le monde. Il est devenu un défi thérapeutique majeur pour la communauté médicale. De nombreuses unités de soins intensifs appréhendent l'imminence d'une vraie crise sanitaire [2]. Malgré l'appel à la mise au point de nouveaux antibiotiques, l'innovation n'est pas toujours au rendez-vous [3, 4]. Pour illustration, on assiste à une chute vertigineuse des produits antibiotiques soumis à l'approbation de la FDA aux Etats-Unis (*voir tableau 1*). Entre 2008 et 2012, deux antibiotiques systémiques ont été validés contre 16 entre 1983 et 1987 [5]. L'américain Pfizer, l'un des pionniers des antibiotiques, a fermé son centre de

recherche du Connecticut (nord-est des Etats-Unis) en 2011<sup>1</sup>. De même, Bristol-Meyers Squibb et Eli Lilly ont réduit leurs investissements dans ce secteur. La raison est que « *ce marché a été considéré par l'industrie pharmaceutique ces quinze dernières années comme moins attractif que d'autres pathologies* » souligne Florence Séjourné, PDG de la Da Volterra<sup>2</sup>.

## Questions de recherche

Nous avons voulu vérifier à travers la littérature scientifique et médicale si le bactériophage possédait des potentialités pour apporter une solution aux cliniciens devant l'impasse thérapeutique que posent les infections aux bactéries multi-résistantes. Une analyse SWOT<sup>3</sup> sera réalisée afin d'y répondre. Dans l'affirmative, l'utilisation du bactériophage en santé publique pourrait-elle s'inscrire dans le sillage du développement durable et nous réconcilier avec le principe « Primum non nocere », en vue d'un nouveau paradigme médical ?

## Objectif du travail

Pour répondre à la première question de recherche, nous allons interroger les banques de données types MEDLINE, EMBASE, HEALTHSTAR et COCHRANE à la recherche d'articles traitant l'utilisation du bactériophage dans le traitement des infections bactériennes. Ensuite, nous utiliserons la démarche d'Evidence Based Medicine (E.B.M) qui consiste à aller explorer cette littérature scientifique à la recherche de données probantes sur le potentiel thérapeutique des bactériophages.

La réponse à la deuxième question consiste à mesurer l'impact environnemental et économique de l'utilisation des antibiotiques et mettre en exergue la valeur ajoutée

---

1 Journal « Le monde Economique » du 17/11/2014 sous le titre « Le business model cassé des antibiotiques ».

2 Le Figaro du 5/9/2011 sous le titre « La recherche sur les antibiotiques peine à décoller ».

3 L'analyse SWOT est un outil permettant d'évaluer la question de recherche et d'aider la prise de décision.