

Communication

## Brève histoire de la phagothérapie

### A short history of phage therapy

A. Dublanchet<sup>a,\*</sup>, E. Fruciano<sup>b</sup>

<sup>a</sup> 46–54, rue Céline-Robert, 94300 Vincennes, France

<sup>b</sup> École des hautes études en science sociales, Paris, France

Reçu le 26 mai 2008 ; accepté le 17 juin 2008

Disponible sur Internet le 9 août 2008

#### Résumé

Aujourd'hui, les praticiens médicaux s'intéressent peu à la découverte des bactériophages. Mais, de 1920 à 1940, la phagothérapie a été utilisée pour traiter différentes maladies infectieuses. En 1915, Félix d'Herelle a suivi des cas de dysenterie bacillaire. Il a observé des taches claires sur des cultures bactériennes à la surface de la gélose. En 1917, une note a été présentée à l'Académie des sciences : « sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques ». D'Herelle appela ce microbe : « bactériophage ». En 1919, une importante épidémie de choléra des poules faisait rage en France. Pour d'Herelle, ce fut l'opportunité d'étudier le comportement du phage. Il a formulé l'hypothèse qu'il fallait être infecté par le bactériophage pour guérir. Un sujet s'améliore parce que dans son intestin, le phage est présent et exprime une activité à l'encontre des bactéries, ce qui entraîne la guérison. Les sujets infectés guérissent, propagent autour d'eux des bactériophages et l'épidémie s'éteint. La première administration humaine de phage a été réalisée en 1921 à l'hôpital des Enfants-Malades. Des patients atteints de dysenterie ont guéri rapidement. À partir de ce moment, des préparations variées de phage ont été produites et commercialisées. « Le laboratoire du bactériophage » a produit énormément de phages dirigés contre des maladies infectieuses courantes. Mais, en 1945, les antibiotiques sont apparus. Abandonnée dans le monde occidental, la phagothérapie a continué d'être utilisée à grande échelle dans les pays de l'Est.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

From 1920 to 1940, phage therapy was extensively used to treat various infectious diseases. In 1915, Félix d'Herelle followed cases of bacillary dysentery in the Institut Pasteur hospital. He observed "clear spots" on bacteria culture. In 1917, d'Herelle presented a note to the "Académie des sciences de Paris" entitled: "on an invisible microbe, an antagonist of the dysentery bacillus". D'Herelle named this microbial agent *bactériophage*. In 1919, there was an epidemic of "fowl typhoid" in France. For d'Herelle, it was an opportunity to study phage behavior. He suggested that it was necessary to be infected by the macrophage to obtain a cure. A patient improves because the phage is present in his intestines and expresses its activity against the bacteria and the cure is initiated. The cured patient spreads phages and the epidemic stops. The first administration of phages was given in 1921 at the Hôpital des Enfants-Malades (Paris). The young patients suffering from dysentery (Shiga) recovered rapidly. From then on, phage preparations were marketed around the world. In Paris, "le laboratoire du bactériophage" produced many phages directed against common infectious diseases. But in 1945, a new era appeared in Western countries with the golden age of antibiotics. Phage therapy was abandoned in the Western world, but maintained (it seems) on a large scale in Poland and the USSR where infections continued being successfully treated.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Antibiotique ; Phagothérapie ; Bactériophage

**Keywords**: Antibiotic; Phage therapy; Bacteriophage

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [adublanchet@noos.fr](mailto:adublanchet@noos.fr) (A. Dublanchet), [emiliano.fruciano@ehess.fr](mailto:emiliano.fruciano@ehess.fr) (E. Fruciano).

## 1. Introduction

Au début du xx<sup>e</sup> siècle, il y avait peu de médicaments capables de combattre les infections bactériennes qui faisaient alors de très nombreuses victimes. C'est pourquoi on peut comprendre que la phagothérapie<sup>1</sup> ait connu un retentissement mondial avant la découverte des antibiotiques. Son histoire s'étend essentiellement sur deux décennies entre les deux grandes guerres mondiales. Félix d'Herelle, convaincu que le phénomène bactériolytique qu'il observait *in vitro* était provoqué par un virus de bactérie<sup>2</sup>, pressentit son rôle dans la guérison des maladies bactériennes. Il en fit la démonstration chez l'animal et l'homme en 1919. Mais bien que ce traitement eût un rapide retentissement mondial, de vives controverses se développèrent. La nature virale et l'efficacité réelle furent combattues. Dans les années 1940, le doute sur la valeur réelle de la phagothérapie était répandu. La pénicilline découverte, l'exploration d'éventuelles extensions ou améliorations de la phagothérapie n'était plus d'actualité. Le rapide développement de l'antibiothérapie pendant les décennies qui suivirent laissait penser que toutes les infections bactériennes pourraient être maîtrisées. La phagothérapie connue un déclin, puis fut pratiquement abandonnée dans les pays occidentaux. Parallèlement, la recherche fondamentale sur les bactériophages se développa de manière exponentielle jusqu'à permettre l'essor d'une discipline autonome, la biologie moléculaire.

Les résistances acquises des bactéries aux antibiotiques décrites, peu après l'introduction de la pénicilline, se sont rapidement répandues. Chaque nouveau produit a été suivi, plus ou moins rapidement, de la mise en évidence d'un mécanisme, au moins, d'inactivation de celui-ci. Il n'existe pratiquement plus d'antibiotique sans qu'un ou plusieurs mécanismes soient capables de le mettre en échec. De plus, aujourd'hui, pour diverses raisons, le développement de nouvelles molécules est quasi inexistant à tel point que certains n'hésitent pas à évoquer la fin d'une période et annoncent une ère « post-antibiotique ». Dans un tel contexte depuis quelques années se pose la nécessité d'une réponse face à cette impasse annoncée. Cet article se propose de revenir sur les aspects historiques de la phagothérapie.

<sup>1</sup> La phagothérapie désigne un traitement anti-infectieux bactérien qui utilise les bactériophages (voir note 2 ci-dessous). On peut retrouver l'origine des mots bactériophage et phagothérapie. Le mot bactériophage (formé de *bacteria* et *phagēin*, en grec manger) a été créé par Félix d'Herelle dans sa publication *Princeps*, parue en 1917 [1]. Le mot phagothérapie qui désigne un traitement par le bactériophage semble s'être imposé au cours du temps. Il apparaît pour la première fois en 1926 dans un ouvrage de d'Herelle : *Le bactériophage et son comportement* [2]. Aujourd'hui, plusieurs termes ou expressions sont d'usage. Outre la phagothérapie, on emploie dans les écrits français « thérapie phagique » (*phage therapy* pour les anglo-saxons), beaucoup plus rarement « bactériophagothérapie ».

<sup>2</sup> Les bactériophages (souvent appelés plus simplement phages) sont des virus qui possèdent la particularité d'infecter les bactéries et pour la plupart d'entre eux la capacité de les détruire, tout en étant inoffensifs pour les cellules humaines et animales. Bien que parasites obligatoires, constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN) et de protéines, comme tous les virus, ce ne sont pas des êtres vivants au sens strict, mais des entités biologiques.

## 2. Historique

### 2.1. La découverte du bactériophage

L'histoire de ces virus de bactéries a 90 ans. Aujourd'hui, il est admis que la découverte du bactériophage appartient conjointement à deux microbiologistes, Twort (1915) et d'Herelle (1917). Compte tenu des circonstances, ces découvertes ont été faites très certainement indépendamment. Si la priorité de la description du principe lytique revient incontestablement à l'Anglais, il est indubitable que Twort avait fait une interprétation imprécise et, surtout, n'avait pas poursuivi ses recherches et encore moins envisagé une utilisation thérapeutique. Il n'est donc pas contestable que le mérite de la phagothérapie appartient à Félix d'Herelle [2]. Celui-ci a pressenti très tôt le rapport entre un phénomène observé au laboratoire et le phénomène de la guérison clinique. Pour lui, l'apparition de plages claires, observée dans les boîtes de Petri sur lesquelles cultivaient les bactéries responsables de dysenterie bacillaire, semblait annoncer la guérison. Une année seulement après la publication initiale, il envisageait avec clairvoyance une application thérapeutique de son observation.

En effet, dès le 9 décembre 1918, d'Herelle après avoir constaté que « la pathogénie et la pathologie de la dysenterie bacillaire sont dominées par deux facteurs agissant en sens contraire : le bacille dysentérique, agent pathogène et le microbe filtrant bactériophage, agent d'immunité », affirma « logique de proposer comme traitement de la dysenterie bacillaire l'administration, dès l'apparition des premiers symptômes, de cultures actives du microbe bactériophage » [3].

Comme biologiste à l'Institut Pasteur de Paris, il eut à s'intéresser à une épidémie de typhose aviaire [4] qui sévissait en France. Il profita de cette occasion pour généraliser ses conclusions quant à l'histoire naturelle de la guérison par le bactériophage. Il alla plus loin encore affirmant dès ce moment que « l'immunité est contagieuse au même titre que la maladie elle-même. Il résulte également des faits énoncés que l'ingestion d'une culture du microbe bactériophage provenant d'une souche douée d'une virulence exaltée pour le bacille pathogène doit être de nature à conférer l'immunité ».

Dès lors, d'Herelle expliqua l'histoire naturelle de l'épidémie et son extinction par la diffusion d'un bactériophage. Dans cette même note, il évoque une étude en cours du contrôle expérimental de l'épidémie.

Parallèlement, d'Herelle a isolé du bactériophage actif contre différentes espèces de bacilles (outre les précédents, *Escherichia coli*, *Proteus*, plusieurs *Salmonella*) [5]. Il a démontré avec beaucoup d'assurance qu'il s'agissait d'un « microbe » et non pas d'une « diastase ». Le principal critère démontrant la nature virale du phénomène étant l'apparition de plages claires sur les boîtes de Petri. Mais il pensait alors qu'il s'agissait d'un seul et unique microbe tout en précisant n'avoir jamais isolé deux bactériophages identiques. Il l'a nommé *Bacteriophagum intestinale* et montra que ce microbe, dont l'expression est variable d'un isolat à l'autre (en tant que spectre et virulence), est capable d'acquiescer une spécificité au contact de telle ou telle espèce bactérienne. Cette affirmation est, on le sait aujourd'hui, inexacte.

En effet, il existe des milliers de bactériophages différents par leur morphologie et leur spécificité et qu'à chaque espèce bactérienne correspond au moins un phage.

Quoiqu'il en soit, en deux années, Félix d'Herelle a décrit les principales caractéristiques de cette nouvelle entité, développé le moyen de l'isoler, de la purifier, d'en faire le principal agent de la guérison de certaines maladies et d'expliquer l'histoire naturelle de certaines épidémies.

## 2.2. La naissance de la phagothérapie

D'Herelle a relaté ses toutes premières tentatives de « phagothérapie » chez des enfants à l'hôpital Necker–Enfants-Malades dans le service du Pr Hutinel au cours de l'été 1919, non sans avoir préalablement absorbé et fait absorber « son » bactériophage à son entourage pour en vérifier l'innocuité. Cinq enfants atteints de dysenterie bacillaire furent traités avec succès.

Dès lors, de nombreux autres travaux furent entrepris. Le Japonais Kabeshima, tout en contestant la nature même du bactériophage, par l'injection intraveineuse d'un « bactériolysat du bacille de Shiga », éliminera le bacille vivant de la bile de lapins [7]. Dès le début de l'année 1920, cet auteur, tentera de faire la démonstration de la nature chimique du bactériolysat, qu'il appellera ferment [8,9]. Tandis que des auteurs entameront des travaux qui laissaient déjà entrevoir l'ubiquité du bactériophage, d'autres, à la suite de Kabeshima, préféraient étudier le « phénomène de d'Herelle » ou le « prétendu bactériophage » (*so-called bacteriophage*) en contestant la théorie virale de d'Herelle [10–12].

Mais, au début de l'année 1920, d'Herelle s'était embarqué pour l'Indochine. Il avait rencontré Yersin, de passage à Paris, qui lui avait proposé d'étudier les possibilités d'un traitement de la peste bovine (barbone)<sup>3</sup>. Au cours de son séjour en Extrême-Orient, d'Herelle généralisa chez l'animal le rôle du bactériophage en tant qu'agent de guérison, non seulement dans le barbone du buffle, mais la peste chez le rat et la flacherie<sup>4</sup> chez le vers à soie :

« Je n'avais eu, jusqu'ici, l'opportunité de rechercher le microbe bactériophage que dans des maladies présentant des manifestations intestinales : dysenteries bacillaires, fièvres entériques, typhose aviaire ; dans toutes ces maladies, j'avais réussi à isoler un microbe bactériophage actif contre la bactérie pathogène. Il était intéressant de vérifier si le fait restait limité aux maladies intestinales ou s'il s'agissait d'un phénomène général de défense » [6].

<sup>3</sup> Septicémie hémorragique frappant essentiellement les bovins et les buffles domestiques, due à *Pasteurella multocida* (sérotype B ou E) et dénommée « barbone » par les auteurs italiens. La maladie aiguë se traduit par de la fièvre, un écoulement nasal, de la dyspnée et un œdème de la gorge et du poitrail qui peut entraîner la mort en une journée. Il existe des porteurs sains. D'autres espèces peuvent être atteintes (équidés, suidés, camélidés...). La maladie sévit surtout en Afrique et en Asie. Elle peut être guérie par antibiothérapie et prévenue par la vaccination (d'après Jean Blancou).

<sup>4</sup> XIX<sup>e</sup> siècle. Emprunté, par l'intermédiaire du provençal (flac ou flat), au latin *flaccus*, « mou ». Maladie mortelle du ver à soie qui devient mou. Elle fut étudiée par Pasteur.

## 2.3. Dix années de polémiques

À la fin de cette même année, 1920, Bordet, tout récent prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité, s'intéressa à la découverte de d'Herelle. Avec l'aide de Ciuca, il se procura à l'Institut Pasteur de Paris, pendant l'éloignement de d'Herelle en Indochine, des tubes supposés contenir des bactériophages. Cet épisode marque le point de départ d'une controverse qui opposera, cette fois, d'Herelle aux savants de l'Institut Pasteur de Bruxelles. Deux notes de Bordet et Ciuca tenteront de contester la nature particulière du « phénomène de d'Herelle ». À partir de ce moment, la dualité de la nature virale ou enzymatique du principe lytique aura ses partisans pendant les dix années qui suivirent [13].

D'Herelle eut aussi à combattre une attaque d'un autre genre. À la note initiale de Gratia, datée du 26 mars 1921, parurent de nombreuses autres contestant la priorité de la découverte du bactériophage [14]. Cette polémique gêna la recherche et les ambitions de Félix d'Herelle pendant une longue période. Les partisans de Twort, plus que ce dernier d'ailleurs, tentèrent de démonter dix années durant, parfois avec des arguments peu scientifiques, que d'Herelle n'était, au mieux que le second découvreur, au pire un usurpateur. Celui-ci dans de nombreux travaux s'efforça de contrer tous les arguments qui lui étaient avancés. Ce n'est qu'en 1932 que le dénouement pris fin dans un véritable « duel de laboratoire » à Leyde [15].

## 2.4. Principes

Entre ces deux fronts ouverts sur lesquels il sera très longtemps présent, d'Herelle se fixait avec obstination le but de lutter contre les maladies bactériennes. Nous avons vu comment il démontra que le bactériophage pouvait être un traitement des maladies infectieuses intestinales, chez l'animal et l'homme dès 1919. Mais c'est à une équipe belge que revient la première publication, en 1921, sur ce qui deviendra la phagothérapie [16]. Cette même année, parut le premier ouvrage de synthèse écrit par d'Herelle : *Le bactériophage, son rôle dans l'immunité*, traduit l'année suivante dans plusieurs langues dont l'anglais et l'allemand [6]. Dans un ouvrage de plus de 200 pages, l'auteur a développé tout autant sa théorie sur la guérison naturelle que celle sur l'extinction des épidémies :

« L'histoire de la maladie est en définitive l'histoire de la lutte entre le bactériophage et une bactérie. Nous retrouvons les mêmes faits, mais sur une plus grande échelle, dans l'épidémie ».

Puis quelques lignes après, les bases de sa thérapeutique par le bactériophage :

« L'ultramicrobe bactériophage virulent pour une bactérie donnée est cultivable in vitro, il est donc possible de l'obtenir en quantité aussi grande qu'on le désire : si son pouvoir protecteur est réel il nous suffit de l'introduire dans un organisme d'un individu sensible pour placer cet individu dans le même état réfractaire dans lequel il se trouverait s'il avait résisté naturellement à la contagion ».

Il affirmait que cette administration est inoffensive pour l'individu et donnait les principes d'une bonne pratique. En outre, pour lui, ce traitement assurerait, à l'instar une injection vaccinale, une durable immunité. Les substances bactériennes libérées sous l'action des lysines (les diastases sécrétées par le phage) présentes dans les préparations thérapeutiques ou produits dans l'organisme auraient été à l'origine d'une véritable immunité.

## 2.5. Extension mondiale

L'introduction du « phénomène de d'Herelle » fut révélée dès 1921, semble-t-il, dans la littérature scientifique américaine par un article de Gratia alors qu'il travaillait dans les laboratoires du « Rockefeller Institute for Medical Research » [11]. Le même auteur a aussi publié en 1922 des résultats sur le traitement d'une cinquantaine de cas d'affections staphylococciques dans les hôpitaux de Bruxelles [17]. Il avait observé des effets incontestablement favorables. Dans les années qui suivirent, les publications furent de plus en plus nombreuses [18]. On en dénombre environ 150 par an. Elles s'appliquèrent à préciser les caractéristiques du bactériophage tout autant qu'à évaluer ses possibilités thérapeutiques.

Beckerich et Hauduroy, Richet et al., Dalsace [19,20] et bien d'autres en France et en Belgique, Alessandrini et Doria [21,22] en Italie, Smith [23] en Angleterre, Oto et und Munter (avec Boenheim) [24] en Allemagne, mais aussi aux États-Unis avec Larkum et McKinley [25–27], nombreux furent ceux qui s'appliquèrent à traiter diverses pathologies : fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, infections urinaires hautes ou basses, suppurations staphylococciques et streptococciques, chirurgicales ou cutanées, etc.

Notons, toutefois, que les premiers résultats furent souvent décevants. Au Brésil, da Costa Cruz échoue dans sa première tentative de soigner des malades atteints de dysenterie bacillaire. Mais, avec les suggestions de d'Herelle, lors d'essais ultérieurs, il obtient d'excellents résultats. En 1924, da Costa Cruz dira que la phagothérapie était devenue le traitement de routine pour la dysenterie bacillaire à Rio de Janeiro et plusieurs provinces du Brésil [28].

Un deuxième livre de d'Herelle paru en 1926 (*Le bactériophage et son comportement*) faisait l'inventaire des possibilités thérapeutiques décrites à cette époque [2]. Les références très nombreuses (près de 700) montrent à quel point cette thérapie avait pris une extension considérable. L'auteur, quant à lui, insistait sur le fait qu'il fallait une attention particulière et un strict respect des protocoles pour préparer et administrer cette thérapie et soulignait qu'il fallait utiliser un phage virulent, capable de dissoudre en quelques heures dans le tube à essai une culture entière de la bactérie pathogène isolée du foyer infectieux :

« Je ne saurais trop insister qu'il est absolument indispensable que le Bactériophage employé soit au maximum de virulence pour la bactérie sur laquelle on veut agir. [...] ; utiliser, tant du point de vue prophylactique que thérapeutique, des bacté-

riophages de virulence moyenne et même simplement forte, c'est décider d'avance que l'on veut courir à l'échec. ».

Alors qu'il travaillait en Égypte, en tant que responsable du service sanitaire, maritime et quarantenaire, Félix d'Herelle observa quatre cas de bubons pesteux. Après avoir isolé le germe par ponction, il injecta dans les bubons du bactériophage actif. Une publication, en 1925, fut le point de départ de la renommée mondiale de la phagothérapie [29]. À la lecture de cet article, l'institut Haffkine de Bombay s'adressa à d'Herelle pour lui demander le bactériophage qui avait permis ces guérisons. Les résultats escomptés furent d'emblée peu satisfaisants in vitro. De sa propre initiative, d'Herelle décida de se rendre en Inde pour remédier au problème. Il put ainsi préparer une quantité suffisante de suspension phagique active. Le gouvernement britannique de l'Inde souhaita conduire une vaste enquête (Bacteriophage Inquiry). L'objectif initial était l'évaluation des potentialités du phage dans le traitement et la prophylaxie du choléra et de la peste. Cette étude se focalisa rapidement sur le choléra et devint finalement la « Cholera Study ». De larges et nombreux essais furent conduits par plusieurs médecins et biologistes locaux dont Morison et al. et Asheshov et al. [30–34]. Un ouvrage de d'Herelle, très documenté sur le traitement du choléra, paraîtra quelques dix années plus tard [35]. Bien que les résultats fussent apparemment très positifs, les conclusions ne sont pas sans critiques tant les variables incontrôlées furent nombreuses sur une population étudiée de plusieurs millions de sujets.

## 2.6. Enthousiasme et désenchantement

Il serait trop long de passer en revue tous les auteurs qui relatèrent des résultats dans les années qui précédèrent la Seconde Guerre mondiale. La phagothérapie semblait pouvoir être généralisée à un grand nombre d'infections jusque-là souvent mortelles. C'est ainsi qu'apparut la commercialisation de préparations à usage thérapeutique. Le principal germe concerné était le staphylocoque, mais de nombreuses maladies infectieuses cutanées, intestinales, génitales, respiratoires étaient traitées. Les résultats de la phagothérapie souvent rapportés dans la presse scientifique, et même les quotidiens et revues « grand public », éveillèrent l'attention de plusieurs entreprises pharmaceutiques importantes : Parke-Davis, Eli Lilly, Abbott et Squibb aux États-Unis ou plus modestes en Allemagne et en Angleterre. En France, les laboratoires Robert & Carrière, proposèrent à d'Herelle d'installer en 1928 le laboratoire du bactériophage. La firme se réservait l'exclusivité de la commercialisation pour la France. Les cinq spécialités à base de phages (bacté-intesti-phage ; bacté-coli-phage ; bacté-rhino-phage ; bacté-pyo-phage ; bacté-staphy-phage) auront été pendant les années 1930 parmi les dix meilleures ventes des médicaments de l'entreprise [36]. Une monographie a fait la synthèse des possibilités thérapeutiques connues à cette époque [37–39].

Ainsi, bien avant 1939, la phagothérapie était répandue et installée dans le monde. Toutefois, alors que les demandes de traitements augmentaient, la production ne suivait pas, ni en

quantité, ni surtout en qualité. Les problèmes étaient nombreux dont en premier lieu l'inconstance des résultats. Devant des conséquences aussi variables, le doute s'installa. Pour tenter d'arbitrer le débat contradictoire qui ne cessait de se développer, le Council on Pharmacy and Chemistry de l'American Medical Association demanda à Eaton et Bayne-Jones d'analyser les nombreux travaux déjà publiés [40–42]. Dans une série de trois articles très documentés, ceux-ci arrivèrent à la conclusion qu'en dehors de l'utilisation des phages contre les infections à staphylocoque, les résultats n'étaient pas convaincants. Les auteurs faisaient de plus remarquer que les produits utilisés, instables dans le temps, variables d'un lot à l'autre, étaient parfois même totalement inactifs. Leur composition (il s'agissait généralement d'un mélange de phages) était, de plus, mal définie. Malgré l'étendue de l'étude et la qualité de l'analyse, la conclusion rétrospectivement est cependant discutable. En effet, les auteurs penchaient très nettement pour la théorie chimique, affirmant que la nature virale n'était pas prouvée, ce qui s'est avéré être faux quelques années plus tard, notamment avec l'invention du microscope électronique.

Devant la piètre qualité des spécialités proposées à la vente, beaucoup de médecins isolaient leur propre phage, utilisant les souches bactériennes de leurs patients. La recherche indépendante restait parfois d'actualité face à la mortalité de certaines maladies infectieuses, comme la typhoïde, pour lesquelles la médecine restait démunie [43].

En 1933, dans ce contexte compliqué et polémique, d'Herelle répondit à l'invitation de son ancien élève de l'Institut Pasteur, le Géorgien Eliava, qui lui demanda son concours pour installer un institut à Tbilisi. Le résultat de cette collaboration eut un prolongement jusqu'à nos jours. En effet, tandis qu'en l'absence d'alternatives, la phagothérapie contestée se maintenait dans les pays occidentaux, elle se développait dans les pays de l'Union Soviétique.

Toutefois, une nouvelle perspective s'offrait à la phagothérapie. La Seconde Guerre mondiale se profilait. Les leçons tirées durant la guerre précédente en matière de santé par les médecins militaires montraient que les pathologies infectieuses avaient été une cause d'invalidité et de mortalité excessive dans les troupes engagées dans le conflit. L'Allemagne et les États-Unis réexaminèrent donc très officiellement les potentialités thérapeutiques des bactériophages.

Les Américains se sont engagés essentiellement dans la recherche prenant en compte les travaux de René Dubos de Harvard dans ses expériences sur des animaux. Ce chercheur mais d'autres aussi, comme Morton, Engley et Schade, ont travaillé pour le compte du département de la défense des États-Unis. À la demande du gouvernement, des travaux secrets ont été commandés en 1942 par le Committee on Medical Research (CMR) du National Research Council (NRC). Des rapports remis en 1943 et en 1944 proposèrent l'administration à grande échelle, préventive ou thérapeutique, contre la dysenterie, de comprimés de bactériophages lyophilisés.

Les Allemands, quant à eux, se sont immédiatement engagés dans la production à grande échelle dès le début de la guerre pour traiter la dysenterie bactérienne. Il y a peu de données concernant l'utilisation et l'intérêt de cette pratique pendant

le conflit. L'analyse de suspensions de phages saisis sur des prisonniers allemands ne donna pas une impression très positive.

## 2.7. Déclin

La pénicilline fit son apparition en même temps que le débarquement et la libération de l'Europe par les alliés. Plus facile d'emploi, plus stable, son efficacité d'emblée miraculeuse sur certaines infections, confina les bactériophages au rang d'outil pour l'étude de la vie et du génome dans une discipline qui se développera durant toute la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle : la biologie moléculaire. L'antibiothérapie connut un développement considérable dans les trois ou quatre décennies qui suivirent. De 1975 à 1994, naissaient une trentaine de nouvelles molécules. Les maladies bactériennes, sinon définitivement vaincues, semblaient être maîtrisées. Dès 1969, William Stewart (*US surgeon general* : équivalent américain du directeur général de la santé en France) dans un excès d'optimisme ne déclarait-il pas « qu'il était temps de fermer le livre des maladies infectieuses » ?

En France, dans le laboratoire du bactériophage à Paris, la fabrication des spécialités se fit encore jusque dans les années 1970. Elles figuraient encore dans le dictionnaire Vidal de 1976. Mais les utilisations de ces spécialités devinrent de moins en moins fréquentes. Pour la quasi-totalité des médecins, cette pratique n'avait plus cours. Toutefois en France, il fut encore possible pendant dix ou 15 ans de se procurer des suspensions de bactériophages à usage thérapeutique dans deux instituts Pasteur : à Paris (Professeur J.-F. Vieu) et à Lyon (Professeur F. Guillermet). Quelques publications en témoignent, dont la lettre de Grimont et al. parue dans *Médecine et maladie infectieuses* [44], l'article de synthèse de Vieu et al. [45] et la série orthopédique du CHU de Strasbourg [46].

La phagothérapie en médecine humaine occidentale avait vécu. La recherche expérimentale animale se maintenait difficilement faute d'envisager une utilisation humaine. Au mieux, la phagothérapie faisait figure d'illusion [47], au pire, était-elle alors regardée par certains comme l'antibiothérapie de l'époque stalinienne [48].

Abandonnée dans le monde occidental après la découverte des antibiotiques, elle s'est poursuivie sur une large échelle tant en Pologne (Wroclaw) qu'en Union Soviétique (Tiflis devenu Tbilisi, lors de l'indépendance géorgienne), où les infections ont continué d'être traitées avec succès, semble-t-il. Les résultats, publiés en langue russe, ont été peu exploités. L'institut polonais, dans une série d'articles écrits en anglais, a réalisé la synthèse des observations disponibles. Ils apparaissent peu utilisables au regard des normes modernes exigées dans les pays occidentaux. Depuis la dissolution de l'Union Soviétique, dans des conditions matérielles difficiles, les instituts de ces deux pays ont toutefois continué à produire des spécialités encore utilisées aujourd'hui.

## 3. Conclusions

La phagothérapie est née il y a plus de 80 ans. Après des succès prometteurs, elle a été abandonnée au profit de l'antibiothérapie. Les raisons de son abandon sont multiples :

la méconnaissance initiale de sa nature qui n'a pas permis une compréhension claire de son mode d'action ; l'usage initial sans méthodologie suffisamment rigoureuse a, dans nombreux cas, abouti à des échecs qui l'ont discrédité ; l'apparition des antibiotiques qui a souligné l'étroite spécificité d'action des bactériophages qui ne permet pas de traiter des infections systémiques en urgence. Ainsi, la phagothérapie confrontée à l'antibiothérapie est apparue d'un emploi plus restrictif, plus contraignant et moins universel. Il aura fallu les constats alarmistes concernant les antibiotiques pour que la recherche de nouvelles solutions conduise à réévaluer des méthodes anciennes. Mais c'est avec toutes les possibilités modernes qu'il convient de le faire. D'une part, pour ne pas reproduire les erreurs du passé et, d'autre part, pour assurer toute la sécurité de la production et de la qualité des préparations qui doivent être strictement contrôlées.

## Références

- [1] d'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *CR Acad Sci, Paris* 1917;165:373–5.
- [2] d'Herelle F. Le bactériophage et son comportement. Paris: Masson et Cie; 1926.
- [3] d'Herelle F. Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysentérie bacillaire. *CR Acad Sci, Paris* 1918;167:970–2.
- [4] d'Herelle F. Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire. *CR Acad Sci, Paris* 1919;169:932–3.
- [5] d'Herelle F. Sur le microbe bactériophage. *CR Acad Biol* 1919;82:1123–237.
- [6] d'Herelle F. Le bactériophage: son rôle dans l'immunité. Paris: Masson et Cie; 1921.
- [7] Kabeshima T. Thérapie expérimentale des porteurs de germes. *CR Acad Sci, Paris* 1920;170:71.
- [8] Kabeshima T. Sur le ferment d'immunité bactériolytique, du mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit "microbe filtrant bactériophage" de d'Herelle. *CR Acad Biol* 1920;83:219–21.
- [9] Kabeshima T. Sur un ferment d'immunité bactériolytique. *CR Acad Biol* 1920;83:471–3.
- [10] Dumas J. Sur la présence du bactériophage dans l'intestin sain, dans la terre et dans l'eau. *CR Acad Biol* 1920;83:1314–5.
- [11] Gratia A. Studies on the d'Herelle's phenomenon. *J Exp Med* 1921;34:115–26.
- [12] Bordet J. Concerning the theories of the so-called "bacteriophage". *Br Med J* 1922;2:296.
- [13] Bordet J, Ciuca M. Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible. *CR Acad Biol* 1920;83:1293–5.
- [14] Gratia A, Jaumain D. Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Herelle. *CR Acad Biol* 1921;85:880–1.
- [15] Flu PC, Renaux E. Le phénomène de Twort et la bactériophagie. *Ann Inst Pasteur* 1932;48:15–8.
- [16] Bruynoghe R, Maisin J. Le principe bactériophage du Staphylocoque. Essais de thérapeutique au moyen du bactériophage. *CR Acad Biol* 1921;85:1118–21.
- [17] Gratia A. La lyse transmissible du staphylocoque. Sa production ; ses applications thérapeutiques. *CR Acad Biol* 1922;86:276–8.
- [18] Appelmans R. Au sujet de la valeur thérapeutique du bacteriophage. *Arch Int Pharmacol* 1922;27:85.
- [19] Beckerich A, Hauduroy P. Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde. *CR Acad Biol* 1922;86:168–70.
- [20] Dalsace R. Le bactériophage de l'Hérelle. Ses applications en thérapeutique urinaire. *Press Med* 1926:458.
- [21] Alessandrini A, Doria R. Bacteriophagum antityphicum polyvalens. *Med Klin* 1924;20:1447.
- [22] Alessandrini A, Doria R. Il batteriophage nella terapia del tifo abdominale. *Policlinico* 1924;31:109.
- [23] Smith J. The bacteriophage in the treatment of typhoid fever. *Br Med J* 1925;2:47.
- [24] Otto R, und Munter H. d'Herelleschen phänomen. *Dtsch Med Wochenschr* 1921;47:1579.
- [25] Larkum N. Bacteriophagy in urinary infections. *Proc Soc Am Bacteriol* 1925.
- [26] McKinley EB. The bacteriophage in the treatment of infections. *Arch Intern Med* 1923;899–910.
- [27] Spence RC, McKinley EB. The therapeutic value of bacteriophage in the treatment of bacillary dysentery. *South Med J* 1924;17:563–7.
- [28] Da Costa Cruz J. Le traitement des dysentéries bacillaires par le bactériophage. *CR Soc Biol* 1924;91:845.
- [29] d'Herelle F. Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. *Press Med* 1925;33:1393–4.
- [30] Asheshov IN, Asheshov J, Khan S, Lahiri MN. Studies on cholera bacteriophage. Part I. General technique. *Indian J Med Res* 1933;20:1101.
- [31] Asheshov IN, Asheshov J, Lahiri MN, Chatterji SK. Studies on cholera bacteriophage. Part III. Virulence and development of bacteriophage. *Indian J Med Res* 1933;20:1159.
- [32] Asheshov IN, Khan S, Lahiri MN, Chatterji SK. Studies on cholera bacteriophage. Part II. Classification of bacteriophage and its practical application. *Indian J Med Res* 1933;20:1127.
- [33] Morison J. Bacteriophage in the treatment and prevention of cholera. London: H.K. Lewis & Co; 1932.
- [34] Morison J. Bacteriophage in cholera. *Trans R Soc Trop Med* 1935;28:563.
- [35] d'Herelle F. L'étude d'une maladie: le cholera, maladie à paradoxes. Lausanne: Rouge; 1946.
- [36] Ruffat M. 175 ans d'industrie pharmaceutique française. Histoire de synthélabo. Paris: La Découverte; 1996.
- [37] d'Herelle F. Le bactériophage dans ses relations avec l'immunité. *Medecine* 1936;17:11–20.
- [38] d'Herelle F. Traitement et prophylaxie par le bactériophage de maladies épidémiques de nature bactérienne. *Medecine* 1936;17:23–32.
- [39] Sauvè L. Le bactériophage en chirurgie. Le bactériophage. Applications thérapeutiques. *Medecine* 1936;17:49–54.
- [40] Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy I. Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA* 1934;103:1769–76.
- [41] Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy II. Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA* 1934;103:1847–53.
- [42] Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy III. Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections (III). *JAMA* 1934;103:1934–9.
- [43] Desranleau J-M. Progress in the treatment of typhoid fever with VI phages. *Can J Public Health* 1949;40:473–8.
- [44] Grimont P-A-D, Grimont F, Lacut J-Y, Issanchou A-M, Aubertin J. Traitement d'une endocardite à serratia par les bactériophages (lettre). *Nouv Press Med* 1978;7:2251.
- [45] Vieu J-F, Guillermet F, Minck R, Nicolle P. Données actuelles sur les applications thérapeutiques des bactériophages. *Bull Acad Natl Med* 1979;1:61–6.
- [46] Lang G, Kher P, Mathevon H, Clavert JM, Séjourne P, Pointu J. Bactériophages et chirurgie orthopédique – À propos de sept cas. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1979;65:33–7.
- [47] Chastel C. Félix d'Herelle ou les illusions thérapeutiques du bactériophage. *Virologie* 2000;4:446–7.
- [48] Osborne L. A staliniste antibiotic alternative. *New York Times Magazine*; 2000.