



Phagothérapie contre l'antibiorésistance

Les HCL, premier établissement public autorisé à produire des phages thérapeutiques suivant les "bonnes pratiques de fabrication"

Les Hospices Civils de Lyon ont reçu, le 28 mai, de la part de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), l'autorisation de fabrication de Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) pour la production de phages thérapeutiques. Cette autorisation est la première délivrée à un établissement de santé. Validant un savoir-faire conforme aux "bonnes pratiques de fabrication", elle va permettre au CHU de Lyon, pionnier dans le domaine, de produire et distribuer des phages de manière sécurisée et à un coût maîtrisé. Historique, cette reconnaissance ouvre la voie à l'instauration, en France, d'une véritable filière publique de phagothérapie, approche thérapeutique considérée comme l'une des plus prometteuses pour lutter contre la progression mondiale de la résistance aux antibiotiques.

Les antibiotiques, c'est pas automatique. Cela peut même devenir problématique. Leur mésusage a en effet contribué, au fil des années, au développement de bactéries multirésistantes, rendant les antibiotiques inefficaces chez un nombre croissant de patients. Cette situation a longtemps concerné surtout les patients fragiles dans le cadre d'infections nosocomiales avant de toucher aujourd'hui la population générale dans le cadre d'infections communautaires. Conduisant à des impasses thérapeutiques, cette "antibiorésistance" a augmenté de 40%, dans le monde, entre 2018 et 2023. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle pourrait, si rien n'est fait, entraîner jusqu'à 10 millions de décès par an en 2050, soit plus que le cancer ou le SIDA. Dans ce contexte, le développement d'alternatives thérapeutiques devient crucial.

Plus rien ne s'oppose, désormais, à l'instauration d'une filière française de phagothérapie

Leaders français dans le domaine de l'infectiologie, les Hospices Civils de Lyon ont misé sur une approche ancienne, tombée en obsolescence mais aujourd'hui considérée comme l'une des plus prometteuses en relais des antibiotiques : la phagothérapie [lire encadré]. Cette thérapie anti-infectieuse repose sur l'utilisation des bactériophages, plus simplement dénommés "phages", virus présents en quantité inépuisable sur Terre, prédateurs naturels des bactéries pathogènes. En 2017, les Hospices Civils de Lyon créaient, sur le site de l'hôpital de la Croix-Rousse-HCL, l'Institut des Agents Infectieux, à quelques kilomètres du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), et lançaient le programme PHAGEinLYON. Réunissant une équipe pluridisciplinaire composée d'infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, chercheurs et cliniciens, ce programme pionnier portait en lui un objectif ambitieux : reconstruire en France une filière complète de phagothérapie, conforme aux standards scientifiques et réglementaires contemporains.

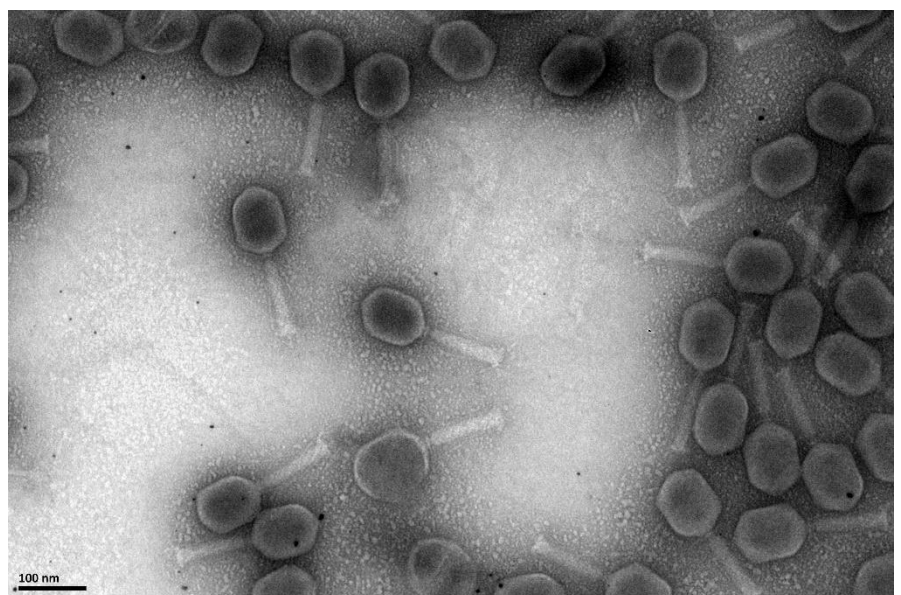
Moins de dix ans plus tard, ce pari est en passe d'être remporté. Par un courrier daté du 28 mai 2026, l'ANSM a officiellement délivré aux HCL une autorisation de fabrication d'Intermédiaires de Production (IP) pour de phages bruts et une autorisation de fabrication de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) des phages thérapeutiques purifiés, permettant de les utiliser chez l'homme. C'est la première fois qu'un établissement public est ainsi agréé pour fabriquer des phages thérapeutiques sous formes de lots de plusieurs centaines de flacons produits selon le référentiel le plus strict que sont les "bonnes pratiques de fabrication" (BPF) habituellement réservées aux laboratoires pharmaceutiques. Dotant les HCL et la France d'un outil de production sécurisée de phages thérapeutiques, cette autorisation historique de l'ANSM lève les derniers obstacles réglementaires : plus rien ne s'oppose, désormais, à l'instauration d'une filière publique et souveraine en France de phagothérapie, comportant l'ensemble de la chaîne de valeur, depuis l'isolement des phages à partir d'eaux usées jusqu'à leur administration aux patients [lire encadré].

« Les bactériophages m'ont sauvé la vie »

« A travers de l'autorisation de l'ANSM, ce sont des années de recherches scientifiques et cliniques menées aux HCL qui se trouvent récompensées », se félicite le Pr Fabrice PIROT, responsable de la plateforme FRIPHARM, pharmacie innovante unique en France, basée à l'hôpital Edouard Herriot-HCL, qui assure la transformation des phages en préparations hospitalières (PH) prêtes à être utilisées. En 2017, au commencement du programme PHAGEinLYON, financé grâce la Fondation HCL, les travaux originels visaient d'abord à constituer des collections de phages, développer des méthodes de sélection adaptées aux besoins cliniques et mettre en place des protocoles pour des utilisations compassionnelles avec les rares phages commerciaux disponibles, fournis par des start-ups ou des hôpitaux étrangers. Les premiers résultats ont vite démontré le potentiel de cette approche.

L'un des premiers patients soignés par phagothérapie aux HCL souffrait d'une infection ostéo-articulaire chronique sur une prothèse de genou, due à staphylocoque doré, traitée sans succès par les antibiotiques depuis de longues années. La seule perspective était une amputation transfémorale, avant qu'il puisse finalement bénéficier d'un traitement locale intra-articulaire par des phages thérapeutiques. Un mois plus tard, le patient ressortait du service d'orthopédie de l'hôpital de la Croix Rousse sur ses deux jambes. « *Les bactériophages m'ont sauvé la vie. Je pensais qu'on allait me couper la jambe et maintenant je remarque.* », confiera-t-il quelques mois plus tard

A la suite de ce patient et de plusieurs autres, confrontés à des infections particulièrement complexes, les équipes lyonnaises ont progressivement acquis une expertise reconnue dans le domaine des phages thérapeutiques et de la phagothérapie. Mais elles ont toujours gardé en tête leur objectif initial : pour que la phagothérapie puisse changer d'échelle, la France devait être capable de produire ses propres phages thérapeutiques selon les standards pharmaceutiques les plus exigeants. En 2021, les HCL et Lyon 1 Université Claude Bernard lancent ainsi le projet PHAG-ONE, sélectionné parmi les projets nationaux soutenus dans le cadre du Programme Prioritaire de Recherche sur l'antibiorésistance piloté par l'ANR et l'INSERM, avec à la clé un financement d'Etat de 2,85 millions d'euros. Son ambition : transformer une expertise émergente en une véritable filière de production pharmaceutique.



Observation au microscope électronique de phages thérapeutiques anti-Staphylococcus aureus (V1SA19) produits aux Hospices Civils de Lyon

La phagothérapie, une histoire plus que centenaire

Du grec « phagein », qui signifie « manger », les bactériophages, ou plus simplement « phages », sont des virus « mangeurs de bactéries ». Présents dans toute la biosphère, plus particulièrement dans les environnements riches en bactéries (excréments, égouts, milieux aquatiques...), ils constituent l'organisme biologique le plus abondant sur Terre, avec un nombre estimé à 10^{31} (10, suivi de 31 zéros).

Leur existence est soupçonnée dès la fin du XIX^e siècle, lorsque le bactériologiste britannique Ernest Hanbury HANKIN, en voyage en Inde, observe qu'une substance présente dans les eaux du Gange et de la Jumna semble détruire les bactéries responsables du choléra. Mais c'est en 1915 que le microbiologiste franco-canadien Félix D'HERELLE identifie véritablement le phénomène et forge le terme de « bactériophage ». Chargé d'étudier une épidémie de dysenterie, il comprend que ces virus possèdent une action très spécifique contre certaines bactéries pathogènes. Même si leur mécanisme ne sera scientifiquement décrypté... qu'un siècle plus tard, le chercheur, alors membre de l'Institut Pasteur, est convaincu du potentiel thérapeutique des phages et développe rapidement les premières applications médicales.

Après avoir essaimé dans le monde entier, la phagothérapie finit par disparaître en France

Dès 1919, des patients atteints de dysenterie sont traités avec succès à l'hôpital Necker, à Paris. La phagothérapie est née. Au cours des années suivantes, elle connaît un essor important en Europe et aux États-Unis. En 1928, Félix D'HERELLE ouvre, en France, les *Laboratoires du Bactériophage*. Pendant 50 ans, ils distribueront aux pharmacies françaises des cocktails phagiques standards, conditionnées sous forme d'ampoules buvables, avant de fermer définitivement leurs portes en 1978. Car, entretemps, à partir de la Seconde Guerre mondiale, l'arrivée des antibiotiques, plus faciles d'emploi et moins chers, rend les solutions bactériophagiques obsolètes. Si la phagothérapie continue à être développée dans plusieurs pays d'Europe de l'Est, notamment en Géorgie, elle disparaît presque entièrement, en France, en 1988, après l'arrêt de la production de l'Institut Pasteur de Lyon, dernier pôle en activité, qui fournissait notamment les Hospices Civils de Lyon.

Une approche thérapeutique aux atouts incontestables

Il faudra moins de trente ans pour que la phagothérapie suscite à nouveau de l'intérêt, sous le double effet de la montée de l'antibiorésistance et des avancées scientifiques. En 2016, [des chercheurs belges décrivent pour la première fois les mécanismes génétiques et métaboliques](#) qui sous-tendent l'action des bactériophages. Ce qui était jusqu'ici présupposé est confirmé et complété :

- Les phages sont des virus mortels pour les bactéries pathogènes tout en étant incapables d'infecter l'humain.
- Chaque phage détruit une seule espèce de bactéries, mais il existe un phage pour chaque espèce de bactéries.
- Après s'être fixé à la surface d'une bactérie grâce à des récepteurs spécifiques, le phage y injecte son matériel génétique (l'ARN). Celui-ci détourne alors la machinerie cellulaire bactérienne pour produire de nouveaux phages. En quelques dizaines de minutes, la bactérie est détruite par "lyse" (rupture), libérant plusieurs dizaines, voire centaines de nouveaux phages capables d'infecter les bactéries voisines.
- Après avoir été administrés au patient, les phages disparaissent instantanément de l'organisme de ce dernier une fois leur travail de destruction terminé, toute bactérie pathogène ayant été éliminée.

Présents sur Terre en quantité intarissable, inoffensifs pour l'humain, ciblant les bactéries pathogènes beaucoup plus précisément que les antibiotiques et ne laissant aucune trace chez le patient, les phages présentent des atouts incontestables, offrant à la phagothérapie une efficacité potentiellement redoutable contre l'antibiorésistance. C'est pourquoi, depuis dix ans, de nombreuses équipes de recherche, à commencer par celles des HCL, s'affairent à redévelopper cette approche thérapeutique et à lui redonner, plus de cent ans après sa naissance, ses lettres de noblesse.

Des premiers phages prélevés dans le lac du Parc de la Tête d'Or

Pour les équipes des HCL, « *l'enjeu réside dans la création d'une production intégrée couvrant l'ensemble de la chaîne de valeur des phages thérapeutiques, tout en assurant une fabrication selon dans les standards les plus élevés que sont les "bonnes pratiques de fabrications" (ou GMP, en anglais, pour "good manufacturing practices") avec les mêmes critères d'exigence que les laboratoires pharmaceutiques mais dans un environnement public* », souligne le Pr Frédéric LAURENT, bactériologiste, membre du CIRI (pilote par l'Inserm, le CNRS, l'ENS et Lyon 1 Université) et responsable du laboratoire des phages thérapeutiques des HCL.

Les défis sont nombreux et de taille :

1. Isoler de nombreux phages actifs sur un panel de pathogène de différentes espèces, pour disposer de collections capables de couvrir une grande diversité de bactéries pathogènes. Chaque phage n'étant actif que sur une espèce ou un petit nombre d'espèces, il est nécessaire de constituer et d'entretenir de véritables banques de phages, régulièrement enrichies et cataloguées.
2. Sélectionner et caractériser précisément les phages : chaque candidat thérapeutique doit être séquencé, étudié et évalué afin de garantir son innocuité pour l'homme, son spectre d'activité et son intérêt thérapeutique.
3. Fabriquer, à partir des phages à haut potentiel thérapeutique, une MPUP à base de phages selon les BPF car les autorités exigent que les phages destinés à être administrés à l'homme soient produits selon les mêmes standards que n'importe quel autre médicament biologique. Cela implique des procédés rigoureux de
 - a. bioproduction pour obtenir des concentrations suffisantes de phages,
 - b. purification pour assurer l'innocuité des produits,
 - c. formulation pour assurer la stabilité des phages produits,
 - d. contrôle qualité et de traçabilité pour sécuriser les process de fabrication et garantir la qualité du produits finis ce qui impose la mise en place d'un système global de management de la qualité.

A la Croix-Rousse, un laboratoire dédié aux phages thérapeutiques

L'Institut des Agents Infectieux (IAI), situé sur le site de l'hôpital de la Croix-Rousse-HCL, regroupe l'ensemble des activités diagnostics de virologie, bactériologie et parasitologie-mycologie. A cela, s'ajoutent 4 centres nationaux de référence de bactériologie (CNR des Staphylocoques, CNR des Légionnelles, CNR des Entérovirus, CNR des Virus respiratoires). L'IAI abrite également le Laboratoire des Phages Thérapeutiques (LPT).

Dans le cadre de la production des phages thérapeutiques des HCL, le LPT est en charge de l'isolement à partir de prélèvements environnementaux, de la caractérisation, de la sélection, du biobanking et de la production de chacun des phages à haut potentiel thérapeutique sous forme de lysats phagiques. Ces suspensions concentrées de phages bruts (10⁹-10¹⁰ phages/mL) constituent des Intermédiaires de Production (IP) qui sont transmis à la plateforme FRIPHARM pour purification et formulation. L'ensemble de ces opérations est conduit selon les "bonnes pratiques de fabrication" exigées par la réglementation et l'ANSM. Le LPT est aussi en charge des contrôles de qualité moléculaires (PCR, séquençage des génomes de phages et de souches de production) réalisés tout au long des process et sur les produits finaux.



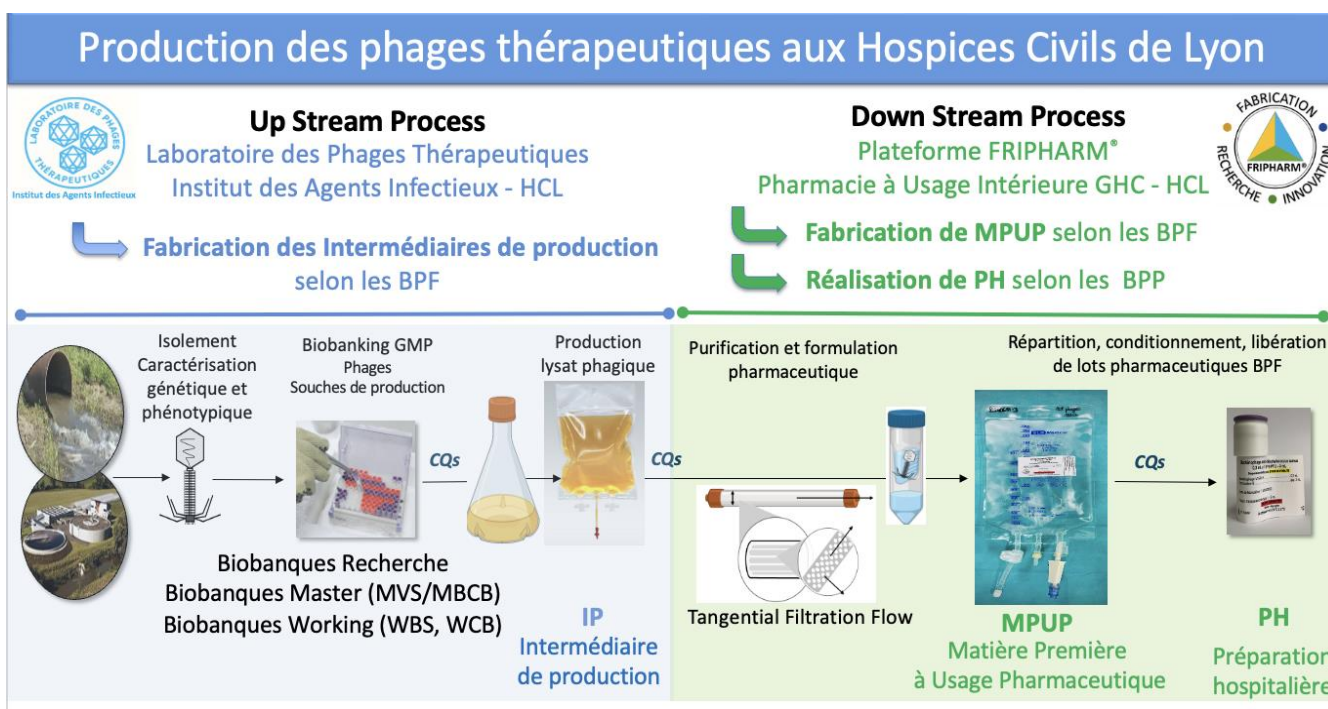
Au fil des ans, avec le soutien financier du plan France 2030 via l'ANR et l'Inserm dans le cadre du Plan Prioritaire de Recherche (PPR) "Antibiorésistance" au travers du projet PHAG-ONE en 2021 et plus récemment du projet RHU THERAPhage en 2023, les chercheurs relèvent les défis un à un. Après avoir d'abord collecté leurs premiers phages dans le lac du Parc Zoologique de la Tête d'Or, puis à partir de différents environnements naturels, ils parviennent à isoler et caractériser plus d'une centaine. Au sein de l'Institut des Agents Infectieux, les phages sont séquencés, sélectionnés et intégrés à des banques de référence. Les plus intéressants sont bioproduits en grande quantité (environ 100 milliards de phages par millilitre) mais avec de nombreuses impuretés empêchant une utilisation directe chez les patients.

La plateforme FRIPHARM va progressivement développer et optimiser les process de purification et de formulation générant des suspensions de phages thérapeutiques stable plus de 18 mois dans un simple réfrigérateur à +4°C, tout en répondant aux exigences des BPF. Cela inclut plus de 25 contrôles de qualité tout au long du process de fabrication et sur les préparations hospitalières finales. L'ensemble du schéma de fabrication permet de transformer des phages naturels présents d'eaux usés en produits pharmaceutiques injectables à l'homme.

Aux HCL, des phages de qualité BPF injectables à l'homme pour un coût maîtrisé

Reconnaissant formellement la capacité des HCL à fabriquer des substances actives phagiques dans un cadre pharmaceutique conforme aux exigences réglementaires françaises, l'autorisation accordée le 28 mai par l'ANSM constitue l'aboutissement de cette trajectoire. Elle s'apprête surtout à marquer le début d'une nouvelle ère pour la phagothérapie française. Au fil de leurs travaux conjoints, les équipes de l'Institut des Agents Infectieux et de FRIPHARM ont non seulement réussi à produire des phages thérapeutiques sans danger pour l'être humain, mais ils ont également développé des techniques permettant d'y parvenir à moindre frais, en utilisant des infrastructures et matériels existants et du personnel déjà formé à ces approches de production.

Alors que plus de 120 patients en impasse thérapeutique ont déjà, depuis 2017, bénéficié d'une prise en charge au sein du CHU de Lyon, ce prix maîtrisé, beaucoup plus soutenable pour le système de santé, va permettre et favoriser la réalisation d'essais cliniques, qui pourraient valider de nouvelles indications pertinentes en chirurgie orthopédique ou vasculaire, en pneumologie, en urologie, en dermatologie ou encore en ophtalmologie. De nombreux pans de la médecine pourraient ainsi s'ouvrir aux phages, dans un futur proche. Et pas seulement à Lyon.



Vers la création d'un "Etablissement français des phages thérapeutiques" ?

Après l'obtention de l'autorisation de l'ANSM, les HCL nourrissent, désormais, le souhait de fonder un "Etablissement français des phages thérapeutiques". Celui-ci produirait et fournirait à l'ensemble de la communauté médicale des phages thérapeutiques utilisables chez l'homme à un coût maîtrisé. Ce réseau ainsi créé, qui pourrait s'étendre à terme à toute l'Europe, encouragerait le partage des banques de phages, l'échange de souches de production, la mutualisation des expertises et, in fine, le développement coordonné de nouvelles utilisations thérapeutiques.

Pour le Pr Frédéric LAURENT, « plus d'un siècle après la découverte des bactériophages par Félix D'HERELLE, le travail validé par l'ANSM, fruit de la mise en commun d'expertises médicales, microbiologiques, pharmaceutiques et scientifiques entre les HCL et Lyon 1 Université, pourrait bien constituer le point de départ d'une étape décisive dans la lutte contre l'antibiorésistance », avec la transformation d'une approche longtemps considérée comme expérimentale en une véritable solution thérapeutique accessible à des patients de plus en plus nombreux à en avoir besoin.

Zoom sur la plateforme FRIPHARM

FRIPHARM est une plateforme hospitalo-universitaire de Fabrication, de Recherche et d'Innovation PHARMaceutique implantée à la pharmacie à Usage intérieur (PUI) de l'hôpital Edouard Herriot. FRIPHARM assure notamment pour le compte des HCL et pour d'autres établissements dans le cadre de conventions :

- la production de médicaments hospitaliers, non disponibles sur le marché ou pour les maladies orphelines,
- la production et le conditionnement de médicaments expérimentaux adaptés au protocole de recherche,
- les contrôles de qualité de matières premières à usage pharmaceutique et de préparations hospitalières,
- des études de stabilité prospectives selon la méthodologie ICH et des méthodes de prédiction de stabilité,
- des contrôles de matières premières et de produits finis pour le compte d'autres hôpitaux,
- la recherche et le développement de nouvelles préparations adaptées à des besoins cliniques spécifiques.

Dans le cadre de la production des phages thérapeutiques des HCL à partir des intermédiaires de production fournis par le laboratoire des phages thérapeutiques, FRIPHARM est en charge de la purification, de la formulation, des contrôles de qualité et de la libération de lots de poches de phages thérapeutiques sous forme de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). L'ensemble de ces opérations est conduit selon les "bonnes pratiques de fabrication" (BPF) exigées par la réglementation et l'ANSM. A partir de ces MPUP, FRIPHARM réalise des préparations hospitalières (PH) sous la forme de flacons de 1,2 mL de phages thérapeutiques utilisables chez l'homme.



CONTACT : presse@chu-lyon.fr

Thomas LACONDEMINE - 04 72 40 70 88 / 07 70 71 14 89