

LU POUR VOUS Tramadol, pas un havre de paix pour les patients âgés?

Compte tenu des effets secondaires fréquents et potentiellement graves des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients âgés, plusieurs experts recommandent le tramadol, un agoniste partiel des récepteurs

aux opiacés, comme traitement de deuxième ligne après le paracétamol. Une étude parue en mars 2019 remet cette pratique en question. Cette cohorte anglaise, constituée de 88 000 patients de plus de 50 ans, suivis par leur

médecin traitant, compare ceux qui initient un traitement de l'arthrose par tramadol avec ceux débutant des AINS. Sur une année de suivi, les patients sous tramadol avaient plus de décès toutes causes confondues, avec un risque – *hazard ratio* (HR) – de 1,71 (1,41-2,07) pour la prise de tramadol comparé au naproxène, de 1,88 (1,51-2,35) comparé au diclofénac, de 1,70 (1,33-2,17) comparé au célécoxib et de 2,04 (1,37-3,03) comparé à l'étoricoxib. Le risque de mortalité avec la codéine était similaire au tramadol (HR 0,94, IC 0,83-1,05).

Commentaire: Les auteurs tentent de recréer un essai clinique randomisé comparatif mais avec des données observationnelles. Pour cela, ils utilisent une analyse par score de propension pour appairer des patients similaires selon les facteurs confondants

mesurés. Cependant, les patients sous tramadol étaient plus âgés et avaient plus d'antécédents cardiovasculaires et rénaux que ceux sous AINS. Les médecins ont probablement évité les AINS chez les plus malades, ce qui a pu générer un biais d'indication (*confounding by indication*) persistant malgré le modèle statistique adopté. Cette étude devrait néanmoins suffire pour remettre en question la tendance actuelle de percevoir le tramadol comme traitement idéal de deuxième ligne pour l'arthrose chez les patients âgés.

Dr Kevin Selby
Unisanté, Lausanne

Zeng C, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA* 2019;321:969-82.



D.R.

POINT DE VUE**VOICI BIENTÔT (RE)VENU LE TEMPS DE LA PHAGOTHÉRAPIE**

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Chacun le sait: la lutte contre les souches de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques est une priorité de santé publique. Ou devrait l'être. Et chacun sait aussi que ni Big Pharma ni la bactériologie académique ne semblent aujourd'hui en mesure d'élaborer à court ou moyen terme de nouvelles spécialités antibiotiques qui pourraient répondre efficacement aux défis thérapeutiques présents et à venir. Dans ce contexte, la phagothérapie pourrait bien, un siècle après son émergence, alimenter de nouveaux espoirs.

C'est là une affaire peu banale qui impose un retour vers le passé. «La phagothérapie est une thérapie utilisant des phages lytiques; ceux-ci sont des virus, prédateurs naturels des bactéries, rappelait-on dans ces colonnes en 2016.¹ Ce traitement a été découvert en 1917 et utilisé comme agent antimicrobien. Mais la découverte de la pénicilline, suivie de la Seconde Guerre mondiale, a compromis

son développement. Les antibiotiques sont favorisés et la phagothérapie est abandonnée dans les années 80 en Europe de l'Ouest. Par contre, les pays de l'Est (notamment la Géorgie) ont continué à utiliser la phagothérapie et à développer ainsi leur savoir qui, aujourd'hui, intéresse de plus en plus l'Europe de l'Ouest.»

Les auteurs ajoutaient que les phages ne remplaceront certes pas les antibiotiques, mais qu'ils pourraient bien les compléter. «Actuellement, en Suisse, le projet Phagoburn cible des patients spécifiques mais s'étendra, à long terme, à la population générale, pronostiquaient-ils. Des programmes de médiation scientifique, comme Phageback, permettent de faire découvrir la phagothérapie et des associations de patients se créent. Certains politiques suisses soutiennent le développement de la phagothérapie et les médias s'y intéressent de près, ce qui en fait un sujet d'actualité. D'ici quelques années, les phages pourraient être produits sur le site du CHUV pour constituer une biobanque à destination hospitalière.»

Trois ans plus tard, où en est-on?

«Phagoburn, projet conduit de 2013 à 2017 et financé par la Commission européenne, est la première étude au monde à avoir rigoureusement évalué, comparativement à un traitement de référence, l'efficacité de bactériophages produits selon les standards pharmaceutiques pour traiter des infections bactériennes» résumait il y a peu le service de santé des armées françaises. Il s'agissait d'infections de brûlures (dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*) chez des patients hospitalisés dans onze centres de brûlés de France, Belgique et Suisse.

«Au final, les bactériophages ont effectivement montré leur capacité d'élimination des bactéries cibles, avec plusieurs limites riches d'enseignements, ajoutait ce service de santé militaire. Très attendue, cette publication dans la plus prestigieuse revue internationale de maladies infectieuses² consacre le caractère innovant du projet, son importance pour la santé publique, et la qualité du travail réalisé. Elle conclut une aventure complexe, qui a ouvert de nouvelles perspectives et permis des progrès précieux en vue de faire entrer

pleinement la phagothérapie dans l'arsenal des traitements antibactériens modernes.»

Bien des obstacles demeurent toutefois encore à franchir. Si les autorités européennes attendent que les phages soient considérés comme des médicaments, force est bien d'admettre que leur capacité à se répliquer in situ les distingue grandement des spécialités de la pharmacopée d'origine industrielle. Et leur spécificité les rapproche d'une forme de «médecine personnalisée» encore en mal, aujourd'hui, de cadre réglementaire.

«L'implémentation de la phagothérapie dépend de la disponibilité de préparations de phages produites selon les standards des bonnes pratiques de fabrication (BPF) dictés par les agences de sécurité des médicaments (Swissmedic), pouvait-on lire il y a peu dans ces colonnes.³ Dans la mesure où le nombre de phages disponibles est très important et que la distribution géographique des phages correspond à celle de leurs bactéries cibles (coévolution virus-bactérie), il sera probablement nécessaire de constituer et maintenir des banques de phages au niveau local.»

Les auteurs ajoutaient que certaines PME, comme Cleancells et Pherecydes Pharma en France, se sont lancées dans la production de phages en BPF et qu'un laboratoire académique, à l'Hôpital Reine Astrid de Bruxelles, dispose d'une petite unité de production selon des standards de contrôle de qualité acceptés par les autorités belges pour des traitements de dernier recours.

C'est dans ce contexte que l'on apprend (via *Le Figaro*⁴) que l'Agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) va très prochainement délivrer une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à la société Pherecydes Pharma. L'ATU est une procédure très encadrée qui vise à assurer une certaine sécurité juridique à tous les acteurs, industriels, médecins et patients, pour l'usage exceptionnel d'une thérapie, présumée efficace et sûre, dans une situation grave et urgente quand on est dans une impasse.

Un premier Comité scientifique spécialisé temporaire «Phagothérapie» avait déjà été réuni à l'ANSM en mars 2016. «Dans le contexte préoccupant de l'antibiorésistance, ce comité avait permis de faire un état des lieux sur des situations en impasse thérapeutique et de définir un cadre de mise à disposition précoce des bactériophages pour des utilisations compassionnelles, rappelle-t-on à l'ANSM.

Depuis 2016, la situation de la mise à disposition des bactériophages a évolué, avec plusieurs mises à disposition de bactériophages à titre compassionnel, précise-t-on auprès de l'ANSM. De plus, après l'essai *Phagoburn*, de nouveaux essais cliniques sont susceptibles d'être réalisés en France courant 2019. De nouvelles préparations de bactériophages anti-*Pseudomonas* et anti-*Staphylococcus* devraient être mises à disposition par le biais d'ATU nominatives également courant 2019.»

Et *Le Figaro*⁵ de rappeler que la phagothérapie est demeurée d'actualité en Géorgie, à Tbilissi, où une production s'est perpétuée sous l'égide de l'Institut de recherche Eliava – ou encore en Pologne à l'Institut d'immunologie et de thérapie expérimentale de Wrocław.

«L'Institut Eliava a été créé en 1923 par Félix d'Hérelle et le microbiologiste géorgien George Eliava, rappelle le quotidien. Il était le centre névralgique de la phagothérapie durant l'ère soviétique, produisant jusqu'à 100 tonnes de phages par semaine, notamment pour l'Armée rouge. A la chute de l'URSS, tout faillit disparaître, mais ses médecins sauvèrent les fioles de phages. Aujourd'hui en Géorgie, des phages commercialisés sont disponibles en pharmacie et prescrits par les généralistes.»

La clinique de l'Institut Eliava reçoit

entre quinze et vingt patients étrangers toutes les deux semaines, la durée moyenne du traitement. Naomi Hoyle, médecin américaine, chercheuse et coordinatrice des patients internationaux note un intérêt croissant pour la phagothérapie. «Nous avons jusqu'à cinquante prises de contact par jour. Nous sommes aussi un centre de recherche et avons des échanges réguliers avec des scientifiques du monde entier» dit-elle. Tout en restant prudente: «La phagothérapie n'est pas de la magie. Elle est très efficace contre ces cas de bactéries multirésistantes. Mais nous ne voulons pas donner de faux espoirs aux patients, car les phages sont plus lents à agir que les antibiotiques et cela ne fonctionne pas toujours à 100%.»

Le Figaro observe encore que les dossiers sont sélectionnés en amont – et que le traitement est «coûteux». Jusqu'à quand?

1 Carminati A, Kerkour N, Landry C et al. Phagothérapie: une alternative à l'antibiothérapie? *Rev Med Suisse* 2016; 12:1676-7.

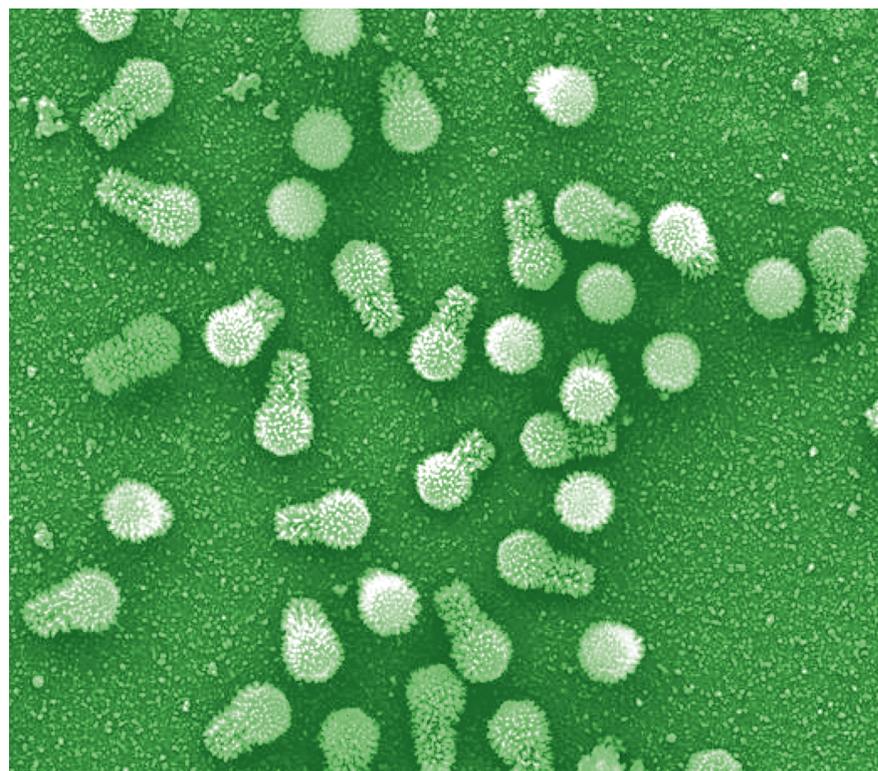
2 Jault P, Leclerc T, Jennes C, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (Phago-Burn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:35-45.

3 Desgranges F, Bochud PY, Resch G. Infectiologie sur mesure - 2. Phagothérapie: de la théorie à l'évidence clinique. *Rev Med Suisse* 2019;15:771-5.

4 Mascrot D. Des virus pour traiter des infections graves. *Le Figaro*, 24 avril 2019.

5 Breger D. Ces Français qui partent en Géorgie pour être soignés par les phages. *Le Figaro*, 24 avril 2019.

IL SERA PROBABLEMENT NÉCESSAIRE DE CONSTITUER ET MAINTENIR DES BANQUES DE PHAGES AU NIVEAU LOCAL



D.R.