

Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Académie nationale de médecine (France). Auteur du texte.
Bulletin de l'Académie nationale de médecine. 1979-01-09.

1/ Les contenus accessibles sur le site Gallica sont pour la plupart des reproductions numériques d'oeuvres tombées dans le domaine public provenant des collections de la BnF. Leur réutilisation s'inscrit dans le cadre de la loi n°78-753 du 17 juillet 1978 :

- La réutilisation non commerciale de ces contenus ou dans le cadre d'une publication académique ou scientifique est libre et gratuite dans le respect de la législation en vigueur et notamment du maintien de la mention de source des contenus telle que précisée ci-après : « Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France » ou « Source gallica.bnf.fr / BnF ».

- La réutilisation commerciale de ces contenus est payante et fait l'objet d'une licence. Est entendue par réutilisation commerciale la revente de contenus sous forme de produits élaborés ou de fourniture de service ou toute autre réutilisation des contenus générant directement des revenus : publication vendue (à l'exception des ouvrages académiques ou scientifiques), une exposition, une production audiovisuelle, un service ou un produit payant, un support à vocation promotionnelle etc.

[CLIQUER ICI POUR ACCÉDER AUX TARIFS ET À LA LICENCE](#)

2/ Les contenus de Gallica sont la propriété de la BnF au sens de l'article L.2112-1 du code général de la propriété des personnes publiques.

3/ Quelques contenus sont soumis à un régime de réutilisation particulier. Il s'agit :

- des reproductions de documents protégés par un droit d'auteur appartenant à un tiers. Ces documents ne peuvent être réutilisés, sauf dans le cadre de la copie privée, sans l'autorisation préalable du titulaire des droits.

- des reproductions de documents conservés dans les bibliothèques ou autres institutions partenaires. Ceux-ci sont signalés par la mention Source gallica.BnF.fr / Bibliothèque municipale de ... (ou autre partenaire). L'utilisateur est invité à s'informer auprès de ces bibliothèques de leurs conditions de réutilisation.

4/ Gallica constitue une base de données, dont la BnF est le producteur, protégée au sens des articles L341-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle.

5/ Les présentes conditions d'utilisation des contenus de Gallica sont régies par la loi française. En cas de réutilisation prévue dans un autre pays, il appartient à chaque utilisateur de vérifier la conformité de son projet avec le droit de ce pays.

6/ L'utilisateur s'engage à respecter les présentes conditions d'utilisation ainsi que la législation en vigueur, notamment en matière de propriété intellectuelle. En cas de non respect de ces dispositions, il est notamment passible d'une amende prévue par la loi du 17 juillet 1978.

7/ Pour obtenir un document de Gallica en haute définition, contacter utilisation.commerciale@bnf.fr.

A propos de la thérapeutique par les bactériophages

Pierre NICOLLE (*)

En décembre 1915, Frederick William Twort fait connaître dans *The Lancet*, qu'il a réussi à isoler de la lymphe vaccinale glycinée de veau, un « virus ultra-microscopique » non pathogène pour l'Homme et les animaux. Ce virus était doué du pouvoir de dissoudre par « transformation vitreuse », puis lyse, les cultures d'un microcoque isolé du même matériel.

Ce phénomène lytique était transmissible de colonie lysée à colonie saine.

Toutefois, l'agent viral était sans action sur les colonies mortes.

Le phénomène décrit était donc « une véritable maladie infectieuse aiguë du microcoque ».

Pour la première fois, la preuve était donnée que le domaine d'action des ultra-virus n'était pas exclusivement limité à l'Homme et aux animaux, mais qu'il s'étendait à un organisme unicellulaire appartenant à un embranchement du règne végétal.

C'était la première pierre apportée à la connaissance d'une branche de la virologie qui, en 63 ans, a pris un développement considérable puisque le nombre des agents lytiques pour les bactéries est aujourd'hui pratiquement illimité. Ils se sont de plus révélés d'excellents modèles pour la mise au point des techniques d'étude, infiniment plus délicates, des virus humains et animaux, en premier lieu pour l'ultra-centrifugation et la microscopie électronique.

Par malchance pour Twort, son mémoire passa complètement inaperçu : il paraissait à un bien mauvais moment ; les microbiologistes de tous les laboratoires de l'Europe en guerre étaient aux prises, en raison des circonstances tragiques de cette période, avec de trop urgentes occupations pour se soucier d'un travail qui devait leur faire l'effet d'une dissertation oiseuse.

Le titre même de l'article : « An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses » ne pouvait que renforcer cette impression.

Cependant, dans les dernières lignes, Twort signalait qu'il avait obtenu des phénomènes lytiques semblables pour des cultures de bacilles du groupe coli-typhique-dysentérique. Et il ajoute « The relation of this (last) bacillus and the dissolving material... will be found also in cases of dysentery and allied conditions... When possible, experiments should be conducted to determine the relative toxicity of cocci and bacilli when free from and when

(*) *Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris.*

associated with the dissolving material, and vaccines prepared with the transparent material should be tested. »

L'idée d'une thérapeutique anti bactérienne par ce que nous savons aujourd'hui n'être pas autre chose que le bactériophage, était donc nettement exprimée.

Par un hasard extraordinaire, c'est précisément sur les bacilles dysentériques que Félix Hubert d'Hérelle, microbiologiste canadien français, commença de s'intéresser au bactériophage. Le 10 septembre 1917, il présente à l'Académie des Sciences une note, ayant pour titre : « Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. »

L'auteur y décrit un phénomène de lyse bactérienne transmissible en tous points comparable à celui de Twort, sauf qu'aucune allusion n'est faite à la transformation vitreuse. Celle-ci n'était probablement qu'une phase précédant la lyse.

Pour d'Hérelle, qui s'était toujours défendu d'avoir eu connaissance du travail de Twort, il existe une relation entre la disparition du bacille dysentérique dans les selles des malades et l'apparition en masse de l'agent lytique du même milieu en même temps que se manifestaient les premiers signes de la guérison. Ce « bactériophage obligatoire » est donc un facteur d'immunité.

« Le phénomène n'est pas spécifique à la dysenterie, car des faits semblables ont été constatés dans plusieurs cas de fièvre typhoïde. »

Sur bien des points, les affirmations peut-être trop enthousiastes d'Hérelle n'ont pas été confirmées. Elles n'ont pas non plus été infirmées. L'expérimentation, en plein milieu épidémique, présentait des difficultés insurmontables. Mais l'idée était séduisante... De là à utiliser le bactériophage à des fins thérapeutiques, il n'y avait qu'un pas à faire. Pour le franchir, d'Hérelle et divers collaborateurs ont travaillé avec acharnement : de 1917 à 1920, ils ont donné 12 notes à la Société de Biologie et 7 à l'Académie des Sciences.

Puis d'Hérelle, le second père du bactériophage, celui qui l'a baptisé, publie en juillet 1921 : *Le Bactériophage : son rôle dans l'immunité*; en 1926, *Le Bactériophage et son comportement*; enfin, en 1928 : *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses*.

Au cours des années 1930 à 1940 la thérapeutique par les bactériophages a connu une période de grands succès, en particulier, comme j'ai pu le constater, lors de mon séjour dans le service du Professeur Gougerot, à l'Hôpital Saint-Louis.

Mais, avec l'avènement des sulfamides et des antibiotiques, elle fut reléguée au second plan. Dans plusieurs pays étrangers, elle fut abandonnée. Ailleurs, elle a gardé des adeptes.

Pour ma part, ayant été chargé par la Direction de l'Institut Pasteur du Service des bactériophages créé en 1940 par mon dernier maître, Eugène Wollman, j'ai répondu de mon mieux, avec l'aide de Georges Brault, à l'appel

de nombreux médecins en préparant des bactériophages thérapeutiques, exclusivement par adaptation aux souches des malades. Nous avons obtenu souvent des résultats intéressants, parfois spectaculaires. Il y eut aussi des échecs. En revanche, très rares ont été les aggravations, qui plus ou moins facilement surmontées, se sont terminées, le plus souvent, par la guérison.

Tout dépend, dans ce genre de thérapeutique, de la manière dont les bactériophages sont préparés, de leurs titres et de la voie d'introduction dans l'organisme. La voie intra-veineuse, suivant une technique analogue à celle de Knouff et collaborateurs : perfusion très lente (plusieurs heures) du bactériophage spécifique de l'agent infectieux fortement dilué, a donné de surprenants résultats.

Mon successeur, le Dr J. F. Vieu, va vous faire part en son nom et en celui de ses deux co-signataires, le Pr Minck (de Strasbourg) et Mlle le Dr F. Guillermet (de Lyon), des résultats qu'ils ont obtenus.

RÉSUMÉ

Dès les premières publications sur l'ultra-virus lytique pour certaines bactéries (Twort, 1915) et le microbe invisible doué de propriétés antagonistes pour le bacille de Shiga d'Hérelle, 1917), l'un et l'autre envisagent d'essayer ces bactériophages comme agents antibactériens.

Plus tard, le premier d'entre eux ne donne aucune suite à son projet tandis que le second, avec divers collaborateurs enthousiastes, dont le Dr Raiga-Clemenceau, qui vient de mourir, estime avoir réussi la guérison d'une grande variété de maladies bactériennes.

Après une vingtaine d'années d'expérience personnelle de la thérapeutique par les bactériophages, l'auteur de cette note se déclare convaincu que ces virus préparés par adaptation sur les germes des malades donnent souvent, mais non toujours, des résultats intéressants, parfois même spectaculaires.

SUMMARY : *About of the therapy with the bacteriophages*

From their first publications on the bacteriolytic ultra-virus (Twort 1915) and the invisible microb gifted of antagonistic properties for the shiga bacillus (d'Hérelle 1917), the two authors think to try bacteriophages as anti-bacterial agents.

Later the first do not carry on his project whilst the second declare he succeeded the cure of a great varieties of bacterial diseases.

After about twenty years of a personal experiment of the rapeutic use with the bacteriophages the signer can affirm that these viruses adapted on the patient's germs give often, but not always, interesting and sometimes remarkables results.

Données actuelles sur les applications thérapeutiques des bactériophages.

J.-F. VIEU (*), Mlle F. GUILLERMET (**), R. MINCK (***), P. NICOLLE (*)

INTRODUCTION

L'idée d'utiliser les bactériophages dans le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne n'est pas nouvelle : c'est en effet en 1921 que Bruynoghe et Maisin (2) ont employé pour la première fois une préparation de bactériophage pour obtenir la guérison de staphylococcies cutanées.

Depuis cette date les bactériophages n'ont pas cessé d'être utilisés avec des fortunes diverses dans la thérapeutique des infections bactériennes, épidémiques ou non épidémiques, mais on peut distinguer trois périodes successives en ce qui concerne le degré d'intérêt qu'ils ont suscité dans ce domaine.

Au cours de la première période, qui s'étend jusque vers 1948, de remarquables résultats sont obtenus par la bactériophagothérapie; ils sont exposés dans de nombreuses publications concordantes par F. d'Herelle (4), et par ses élèves, notamment par Raiga (6). Dès ce moment, les principales indications thérapeutiques des bactériophages sont découvertes; les méthodes de préparation et de stérilisation bactériologique des lysats phagiques sont précisées. La recherche des causes de certains échecs conduit aussi à promouvoir des thérapeutiques adjuvantes qui n'ont plus actuellement qu'un intérêt historique.

La seconde période est celle de l'essor de l'antibiothérapie; l'utilisation des bactériophages en thérapeutique n'apparaît plus que comme une survivance du passé, bien que cette méthode de traitement continue à donner de bons résultats en particulier dans les staphylococcies et les infections urinaires.

La dernière période débute vers 1965; elle est marquée par une transformation radicale des conditions d'emploi des bactériophages en thérapeutique et ceci est dû à deux causes principales :

1) L'apparition dans le monde entier d'infections épidémiques intra-hospitalières ou d'infections postopératoires non épidémiques provoquées non seulement par les staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi par deux nouveaux groupes de bactéries : d'une part des *Salmonella*, d'autre part, des bactéries « opportunistes mineures » telles que *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus-Providencia*, *Acinetobacter* et certaines bactéries anaérobies.

(*) Institut Pasteur, 75015 Paris.

(**) Institut Pasteur, 69000 Lyon.

(***) Faculté de Médecine, 67000 Strasbourg.

2) L'isolement de souches bactériennes résistant à tous les antibiotiques connus. Ces bactéries peuvent représenter une proportion non négligeable des bactéries multirésistantes isolées en milieu hospitalier (5), (8).

Certes, le renouvellement des méthodes d'hygiène hospitalière, une meilleure formation du personnel médical et infirmier, un usage plus limité de l'antibiothérapie, ainsi que le développement récent de nouvelles méthodes d'immuno et de vaccino-thérapie antibactérienne, permettent de prévenir l'apparition de ces infections épidémiques. Mais la situation est très différente dans le cas d'infections déclarées lorsque la multirésistance de la bactérie causale ou une contre-indication à l'emploi de l'antibiotique actif conduisent à faire l'inventaire des thérapeutiques curatives non antibiotiques de l'infection bactérienne (1). Notre expérience personnelle à Lyon, Strasbourg et Paris, nous permet d'affirmer que les bactériophages peuvent être utilisés avec succès dans ces infections qui évoluent avec une certaine fréquence chez les malades à haut risque.

PRÉPARATION DES BACTÉRIOPHAGES THÉRAPEUTIQUES

Les bactériophages virulents, lysant totalement au laboratoire les cultures microbiennes sensibles, sont seuls employés en thérapeutique. Les lysats phagiques, obtenus en milieux liquides ou semi-solides, puis stérilisés par filtration, doivent avoir un titre égal ou supérieur à 1.10^8 U.F.P. p. ml. Le choix du milieu de multiplication des phages dépend du choix de la voie d'administration de la préparation finale : pour une préparation destinée à la voie buccale ou à une application directe au niveau du foyer infectieux, on utilise des milieux classiques (bouillon nutritif, eau peptonée, etc.) et une dilution terminale en solution saline apyrogène. L'emploi de sérum humain (sang du patient ou du même groupe sanguin), dilué au $1/10^e$ et filtré, pour l'obtention de lysats de titre élevé destiné à la voie parentérale (intraveineuse, intrarachidienne, intrapleurale) n'expose pas à d'éventuels incidents tels que, choc protéinique ou réactions méningées (7).

L'étroite spécificité habituelle d'un bactériophage pour la souche bactérienne qui lui est sensible ou pour quelques souches de la même espèce a toujours été un obstacle à une application systématique de la phagothérapie. C'est pourquoi, ou bien on emploie des mélanges de plusieurs bactériophages, ayant un spectre d'action plus large que celui de chacun d'entre eux (bactériophages-stock); ou bien on fait acquérir une très grande activité à un bactériophage initialement peu actif sur la souche bactérienne pathogène par plusieurs cycles de multiplication sur cette souche (phage « adapté »). Dans tous les cas la préparation d'un bactériophage thérapeutique comprend plusieurs étapes :

1) Une lysotypie de la souche pathogène à l'aide des bactériophages virulents de la collection du laboratoire connus pour leur activité sur l'espèce bactérienne en cause;

2) La multiplication du bactériophage à partir d'une plaque claire prélevée sur la culture bactérienne en milieu gélosé;

3) La filtration du lysat qui est titré, mis en ampoules, puis éprouvé quant à sa stérilité bactériologique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le domaine traditionnel d'application des bactériophages en thérapeutique est inchangé : staphylococcies (furonculose, anthrax, ostéomyélite, septicémies); pyélonéphrites et infections urinaires à bactéries gram négatives ou gram positives; plaies, brûlures, ulcérations cutanées infectées; suppurations otitiques et sinusites; méningites à pyogènes, etc.

Mais de nouvelles indications sont passées au premier plan :

1) Les infections chirurgicales postopératoires qui échappent à l'antibiothérapie; une partie des staphylocoques, entérocoques, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Acinetobacter* et des autres bactéries aérobies ou anaérobies (*Bactéroïdes*) contre lesquelles les trois laboratoires de Lyon, Strasbourg et Paris ont préparé des bactériophages au cours de ces dernières années, étaient à l'origine de ce type d'infections. Il s'agissait d'infections mono ou pluri-microbiennes dont la gravité résultait soit de leur localisation, soit de leur incidence sur les résultats de l'intervention chirurgicale.

2) Les infections épidémiques évoluant dans les services de pédiatrie, les Centres de Prématurés, les Crèches et causées par des *E. coli* (sérotypes 0:III K58, 055 K59, 0126 K71, 0119 K69) ou des *Salmonella* (*S. panama*, *S. wien*, *S. oranienburg*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*); l'administration par voie digestive aux enfants hospitalisés (malades, porteurs sains, entrants) d'un bactériophage-stock actif sur la ou les bactéries pathogènes, permet de réduire le processus infectieux, sans pouvoir empêcher une recontamination occulte du tube digestif de ces enfants à partir de la contamination bactérienne souvent massive de l'environnement hospitalier.

3) Les infections urinaires chroniques dues notamment à des *Providencia*, des *Serratia*, des *Proteus rettgeri* et qui constituent dans les services de malades chroniques et de gériatrie une source permanente de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Dans ces trois groupes d'indications thérapeutiques, nous constatons que le bactériophage n'apparaît plus actuellement comme une thérapeutique « primaire » de l'infection bactérienne mais le plus souvent comme une médication « héroïque » qui constitue en fait l'ultime ressource du thérapeute (3). C'est dire que la sélection des malades pour lesquels la fabrication d'un bactériophage thérapeutique est aujourd'hui demandée, exige qu'une étroite collaboration s'instaure entre le bactériologiste et le médecin, aussi bien pour la mise en route du traitement que pour apprécier une éventuelle discordance entre le résultat bactériologique et l'évolution des autres facteurs de guérison.

CONDITIONS DU SUCCÈS

Une relation étroite existe entre l'activité lytique *in vitro* d'un bactériophage sur la bactérie pathogène et son action thérapeutique sur la maladie infectieuse déterminée par cette bactérie. Un bactériophage inactif *in vitro* n'est pas utilisé *in vivo*. La guérison bactériologique de l'état infectieux, condition de sa guérison clinique, est obtenue habituellement dans un délai de quelques jours à quelques semaines; ce délai dépend plus de la voie d'administration que de l'étiologie ou de la forme clinique de l'infection. La voie locale reste, avant la voie digestive, le meilleur mode d'administration des bactériophages thérapeutiques.

Les échecs de la phagothérapie sont en règle très générale la conséquence d'erreurs méthodologiques dont les plus communes sont les suivantes :

— absence d'activité anti-bactérienne spécifique ou titre insuffisant de la préparation utilisée,

— activité du bactériophage sur une seule des composantes d'une flore bactérienne complexe où l'analyse bactériologique n'a pas décelé l'association de bactéries différentes,

— absence de neutralisation de l'acidité gastrique avant l'absorption digestive de bactériophages,

— défaut de surveillance du pH urinaire au cours du traitement des infections urinaires chroniques,

— prescription simultanée d'un antiseptique local qui inactive le bactériophage.

Un échec peut aussi être dû à une propriété inhabituelle de la souche bactérienne : apparition d'une restriction de sa sensibilité au bactériophage à la suite de l'acquisition d'un plasmide de résistance transférable aux antibiotiques; insensibilité d'une des variétés coloniales au bactériophage choisi ou à la quasi totalité des bactériophages actifs sur l'espèce (ex : forme muqueuse de *Pseudomonas aeruginosa*).

CONCLUSION

Depuis F. d'Hérelle, la guérison d'une infection bactérienne par la phagothérapie a été et est encore généralement attribuée à l'action létale directe exercée par les bactériophages virulents sur la bactérie pathogène. Cependant, compte tenu du développement de nos connaissances sur la biologie des bactériophages et sur le devenir des bactériophages inoculés chez les mammifères, beaucoup d'obscurités subsistent quant au mécanisme de l'action thérapeutique des bactériophages; et ceci malgré les nombreuses publications qui ont précisé différents paramètres de leur activité *in vivo* : par exemple, la diffusion dans le courant sanguin des bactériophages introduits par voie digestive; la cinétique de la multiplication du phage dans l'organisme infecté; l'action controversée du sérum, du pus et des anticorps; la micropinocytose des phages par les leucocytes polynucléaires et par les macrophages; le stockage des phages au niveau de la rate, etc. Quoi qu'il en soit des questions de virologie

et de microbiologie fondamentale que soulève l'activité thérapeutique des bactériophages, ceux-ci constituent une arme souvent efficace dans le traitement des maladies bactériennes; les résultats obtenus au cours de ces dernières années confirment la place que cette méthode de traitement occupe actuellement dans l'ensemble des thérapeutiques antibactériennes.

RÉSUMÉ

L'importance croissante des bactéries opportunistes polyrésistantes aux antibiotiques en pathologie infectieuse a orienté les applications thérapeutiques des bactériophages vers trois nouveaux domaines :

- le traitement curatif des infections chirurgicales postopératoires,
- la suppression du processus infectieux au cours des épidémies pédiatriques à bactéries gram négatives,
- le traitement curatif des infections urinaires chroniques.

Dans ces trois éventualités la phagothérapie n'apparaît plus comme le médicament « primaire » de l'infection bactérienne mais comme une ultime ressource thérapeutique.

SUMMARY : *New trends in therapeutic use of bacteriophages.*

The emergence of antibiotic resistant opportunistic bacteria as etiologic agents of infectious diseases (especially in hospital) points out new trends in the therapeutic use of bacteriophages:

- post-operative surgical infections in high risk patients,
- outbreaks occurring in pediatric Units (caused by *Salmonella*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, etc.),
- chronic infections of the urinary tract due to bacterial strains carrying antibiotic resistance plasmids.

The method uses two kinds of preparations:

- 1) cloned phage lytic (virulent) for one or few bacterial strains only;
- 2) mixture of several phages with lytic (virulent) activity on a greater number of pathogenic bacteria.

Presently the medical interest of therapeutic phages appears mostly as the "ultimate" resource for the control of serious infections or dangerous bacterial colonizations, rather than a "primary" antimicrobial therapy.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ARMENGAUD (M.). Le traitement curatif non antibiotique des infections. *Med. Hygiene (Genève)*, 1977, 35, 432-437.
- [2] BRUYNOCHE (R.), MAISIN (J.). Essais thérapeutiques au moyen du bactériophage du staphylocoque. *C.R. Soc. Biologie*, 1921, 85, 1120-1121.
- [3] GRIMONT (P.A.D.), GRIMONT (F.), LACUT (J.Y.), ISSANCHOU (A.M.), AUBERTIN (J.). Traitement d'une endocardite à *Serratia* par les bactériophages. *Nouv. Presse Med.*, 1978, 7, (25), 2851.

- [4] D'HERELLE (F.). Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses. Paris, Masson édit., 1938.
- [5] LAPLANE (R.), BEGUE (P.), BRICOUT (F.), LASFARGUES (G.). Les infections bactériennes à germes multirésistants à l'hôpital Trousseau en 1974. *Ann. Med. Int. (Paris)*, 1977, 128, 401-403.
- [6] RAIGA (A.). Quelques enseignements fournis par vingt années de phagothérapie (1928-1948). Société des Chirurgiens de Paris (Séance du 2 juillet 1948).
- [7] SEDAILLAN (P.), BERTOYE (A.), GAUTHIER (J.), MULLER (M.), COURTIEU (A.L.). Méningite purulente traitée par un phage intrarachidien. *Lyon Med.*, 1958, 509-512.
- [8] SOUSSY (C.J.), DENOYER (M.C.), DUVAL (J.), GOLDSTEIN (F.W.), GUIBERT (J.H.), ACAR (J.F.), BEGUE (P.). Les bactéries « résistantes à tout » existent-elles ? Résultats d'une enquête épidémiologique dans trois Centres Hospitaliers Parisiens. *Med. Mal. Inf.*, 1974, 4, 341-348.

DISCUSSION

P. GRABAR. — L'avantage du phage en thérapeutique est le fait qu'il est spécifique du microbe .

Deux questions :

1° Les phages étant immunogènes, ils réduisent la formation d'anticorps qui les neutralisent. Faut-il utiliser des doses immédiates bien faites avant la parution d'anticorps ?

2° Quelle est la vitesse de destruction des phages suivant la voie d'introduction dans l'organisme ?

J. COTTET. — Vous avez dit dans votre très intéressante lecture l'intérêt des bactériophages dans le traitement des infections urinaires. Quand on sait la résistance des infections urinaires chroniques à toute chimiothérapie, j'aimerais vous demander des précisions à ce sujet.

M. BOLGERT. — M. Bolgert signale avoir utilisé au cours de sa carrière à Saint-Louis un bactériophage intra-veineux dans des infections staphylococciques sérieuses et avoir observé à une ou trois reprises un choc impressionnant.

Il en demande les raisons, mais ne peut plus préciser les doses de bactériophages utilisés dans ces cas.

J.-F. VIEU. — Réponse à :

M. Grabar. '

1° On peut admettre que l'intervention des anticorps antiphages comme facteur d'échec d'un traitement par les bactériophages ne peut être considéré que dans le cas des traitements au long cours par voie intra-veineuse. Il s'agit en réalité d'une éventualité actuellement exceptionnelle. De plus, en raison de la spécificité des Anticorps antiphages, il serait possible dans ce cas d'utiliser un autre phage qui ne serait pas inactivé par les Anticorps neutralisants.

2° L'activité thérapeutique d'un bactériophage est effectivement le résultat d'une sorte de conflit entre l'inactivation physiologique du bactériophage introduit chez le sujet et la persistance d'une activité antibactérienne suffisamment durable pour être efficace.

M. Cottet. — Actuellement ce sont surtout les infections chroniques mono ou pluri-microbiennes, résistantes aux antibiotiques qui sont, dans ce domaine, l'indication majeure des bactériophages thérapeutiques.

M. Bolgert. — Les incidents que vous signalez à la suite d'injections intra-veineuse de préparations bactériophagiques préparées avec un milieu de culture bactérienne traditionnel, sont évités dans la majorité des cas avec les lysates bactériophagiques préparés selon la technique de Sédailan c'est-à-dire en sérum humain suivant des modalités très précises.