

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 141

ETUDE DE LA PERCEPTION DE LA LARVOTHERAPIE
ET PHAGOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS
ET LES PRESCRIPTEURS AU MAROC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Salah IBNOURRAS
Né le 20 Mai 1992 à Ouled Taïma

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Larvothérapie – Phagothérapie – Bactériophage – *Lucilia sericata* –
Résistance bactérienne.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. S. DERRAJI

Professeur de Pharmacie Clinique

RAPPORTEUR

Mr. M. BOUI

Professeur de Dermatologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

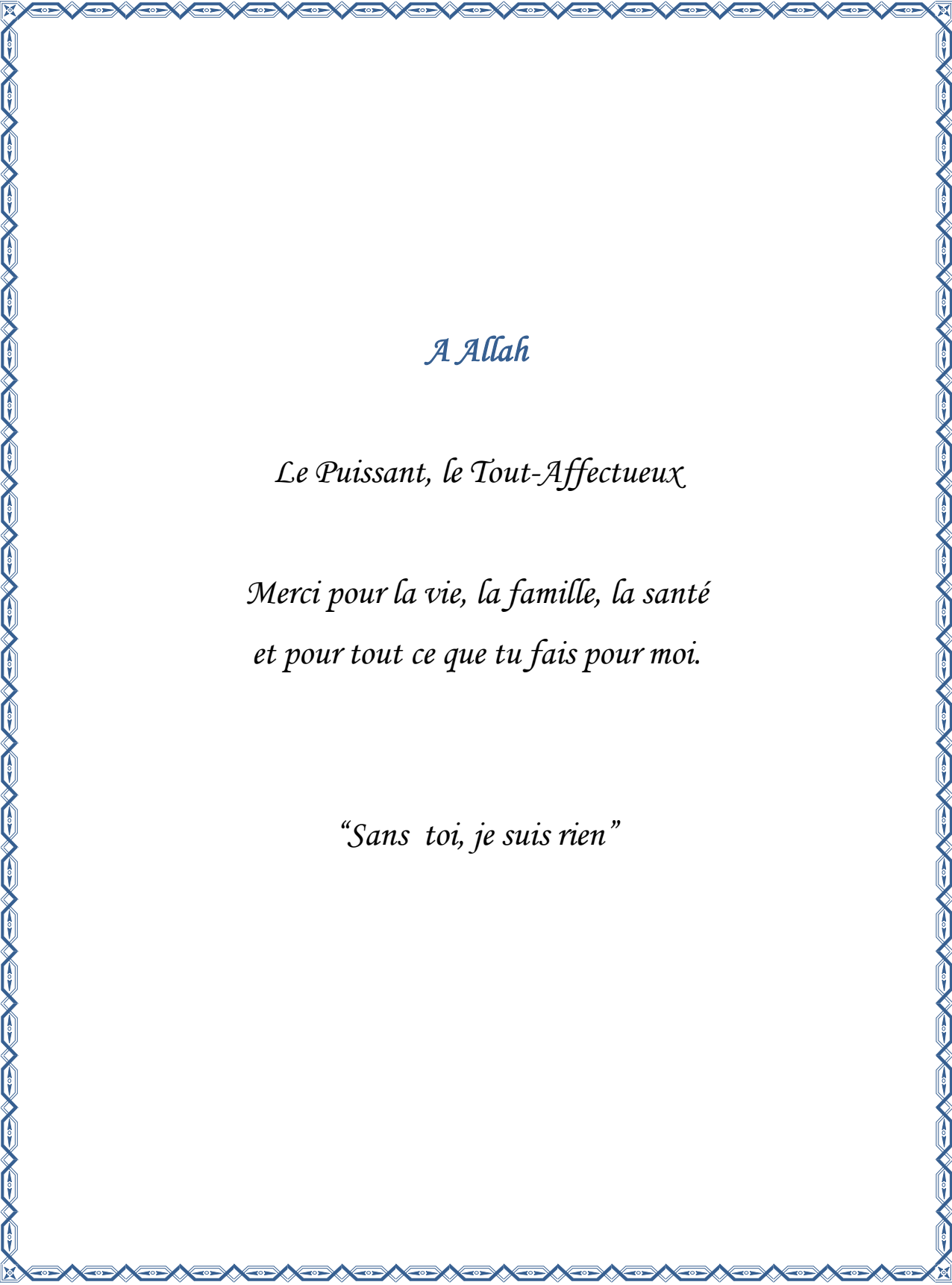
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

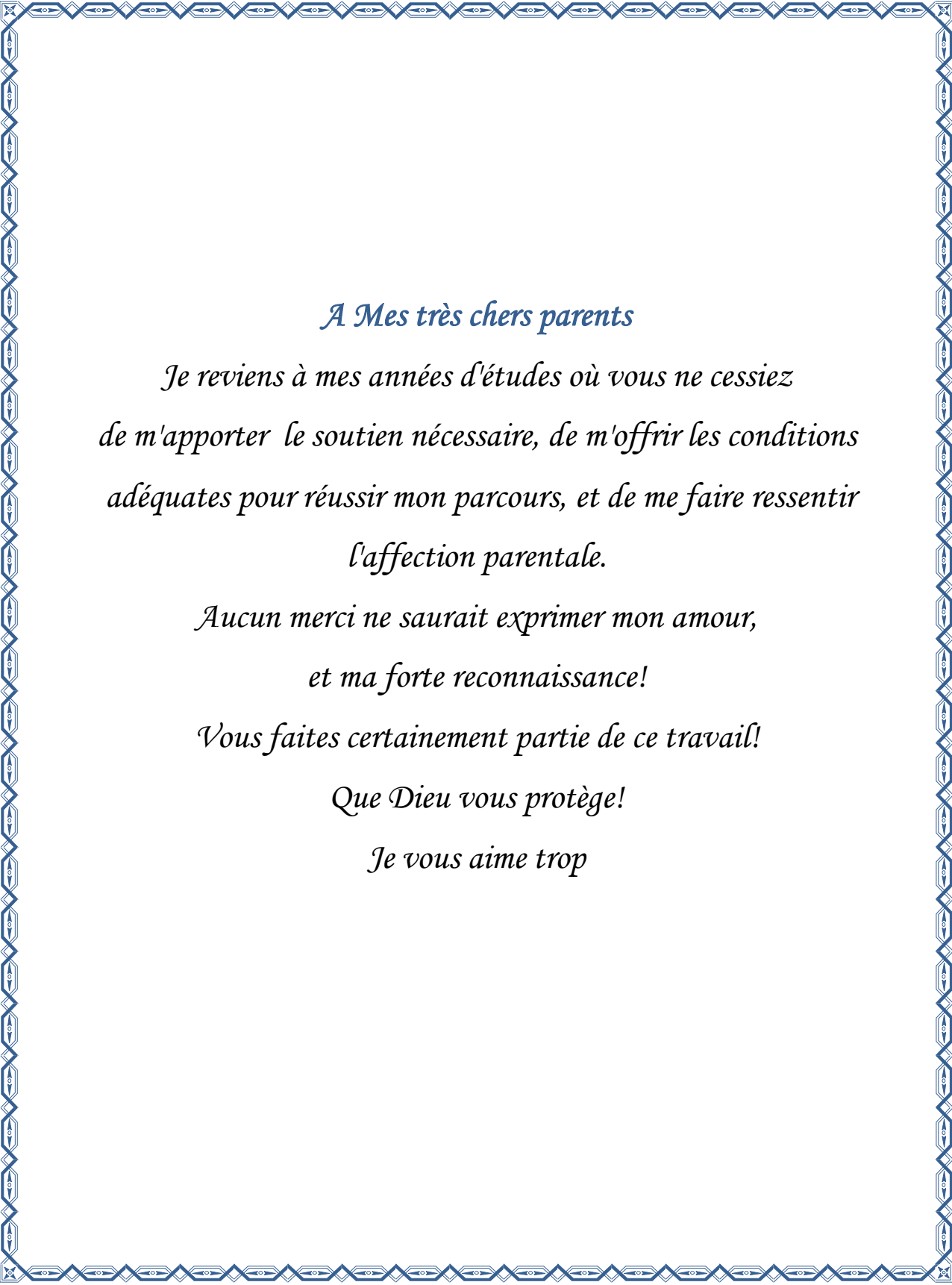


A Allah

Le Puissant, le Tout-Affectueux

*Merci pour la vie, la famille, la santé
et pour tout ce que tu fais pour moi.*

“Sans toi, je suis rien”



A Mes très chers parents

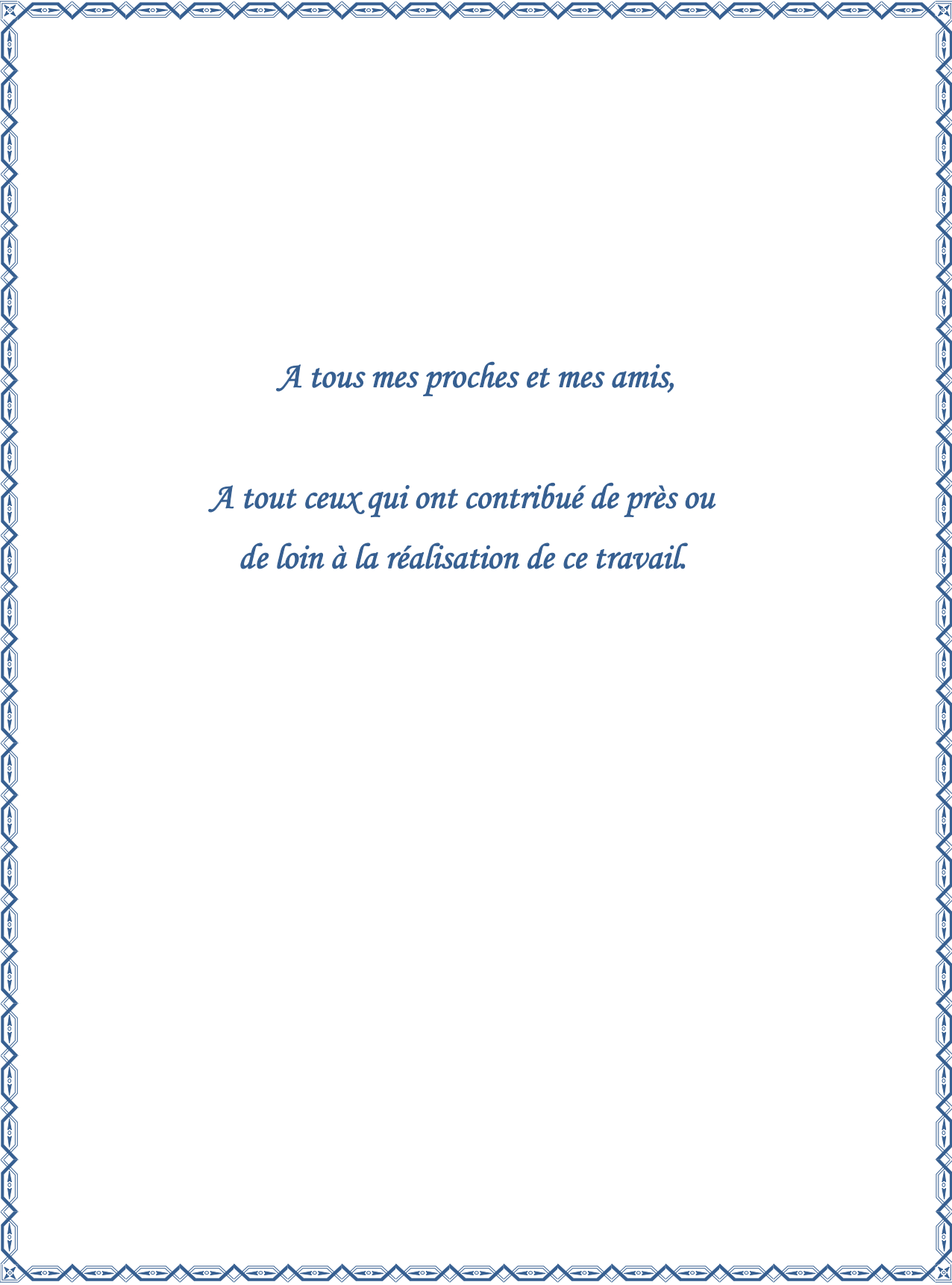
*Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez
de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions
adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir
l'affection parentale.*

*Aucun merci ne saurait exprimer mon amour,
et ma forte reconnaissance!*

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

Je vous aime trop

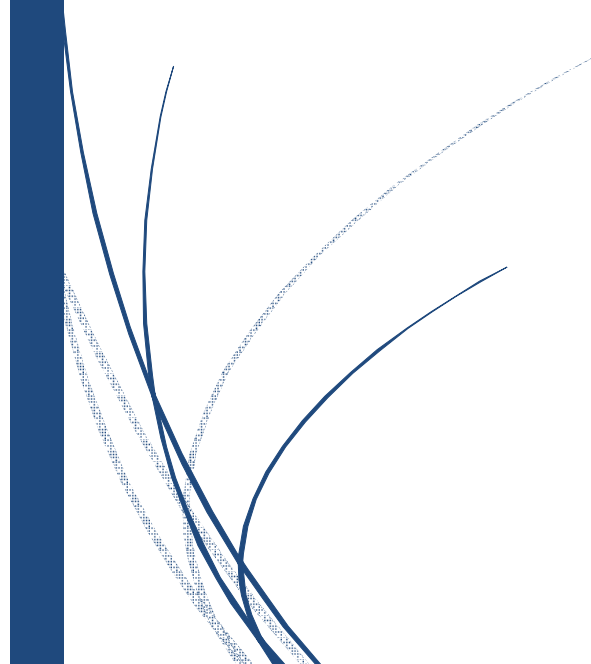
A decorative border in blue ink, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

À tous mes proches et mes amis,

*À tout ceux qui ont contribué de près ou
de loin à la réalisation de ce travail.*

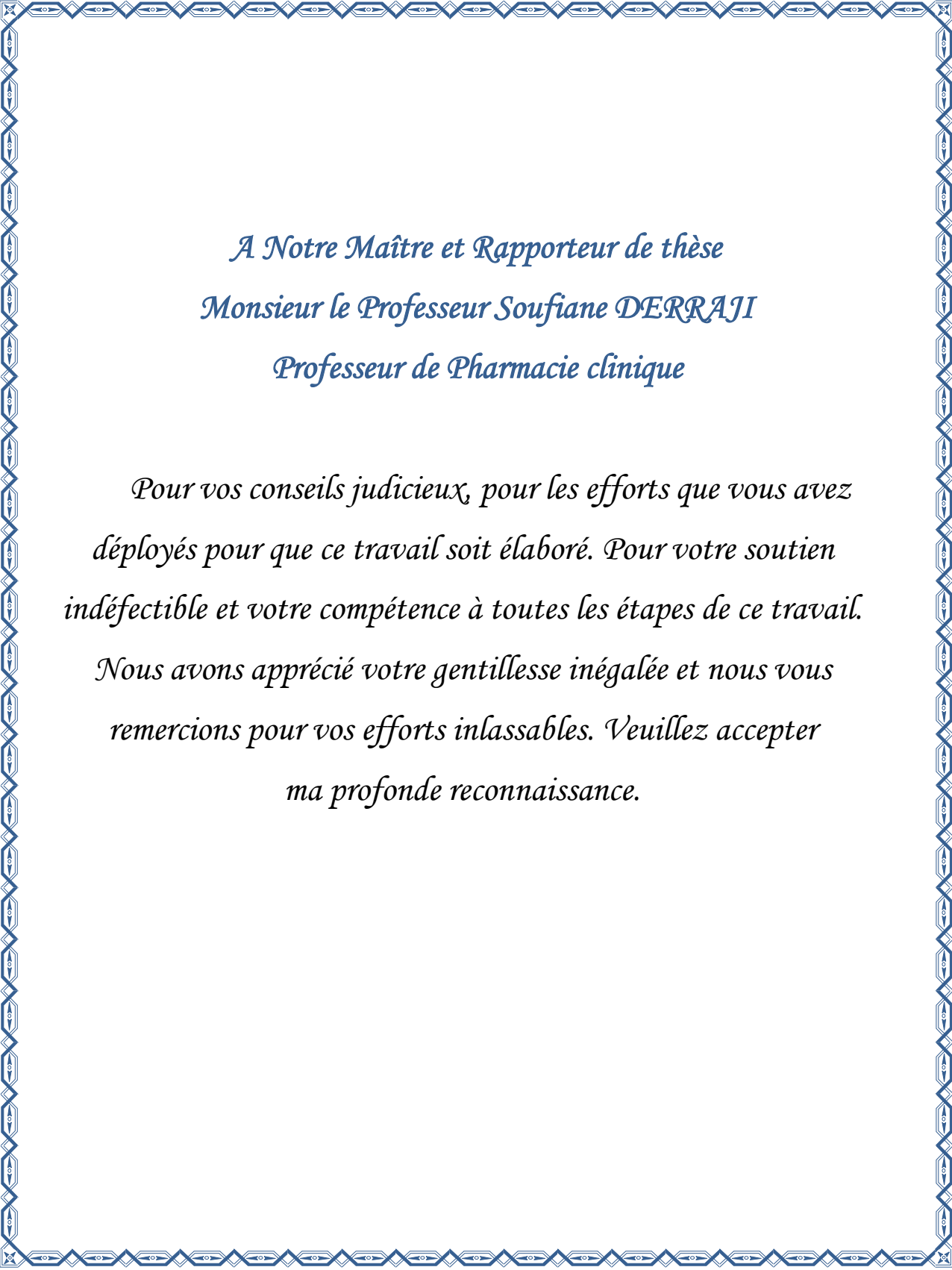


Remerciements



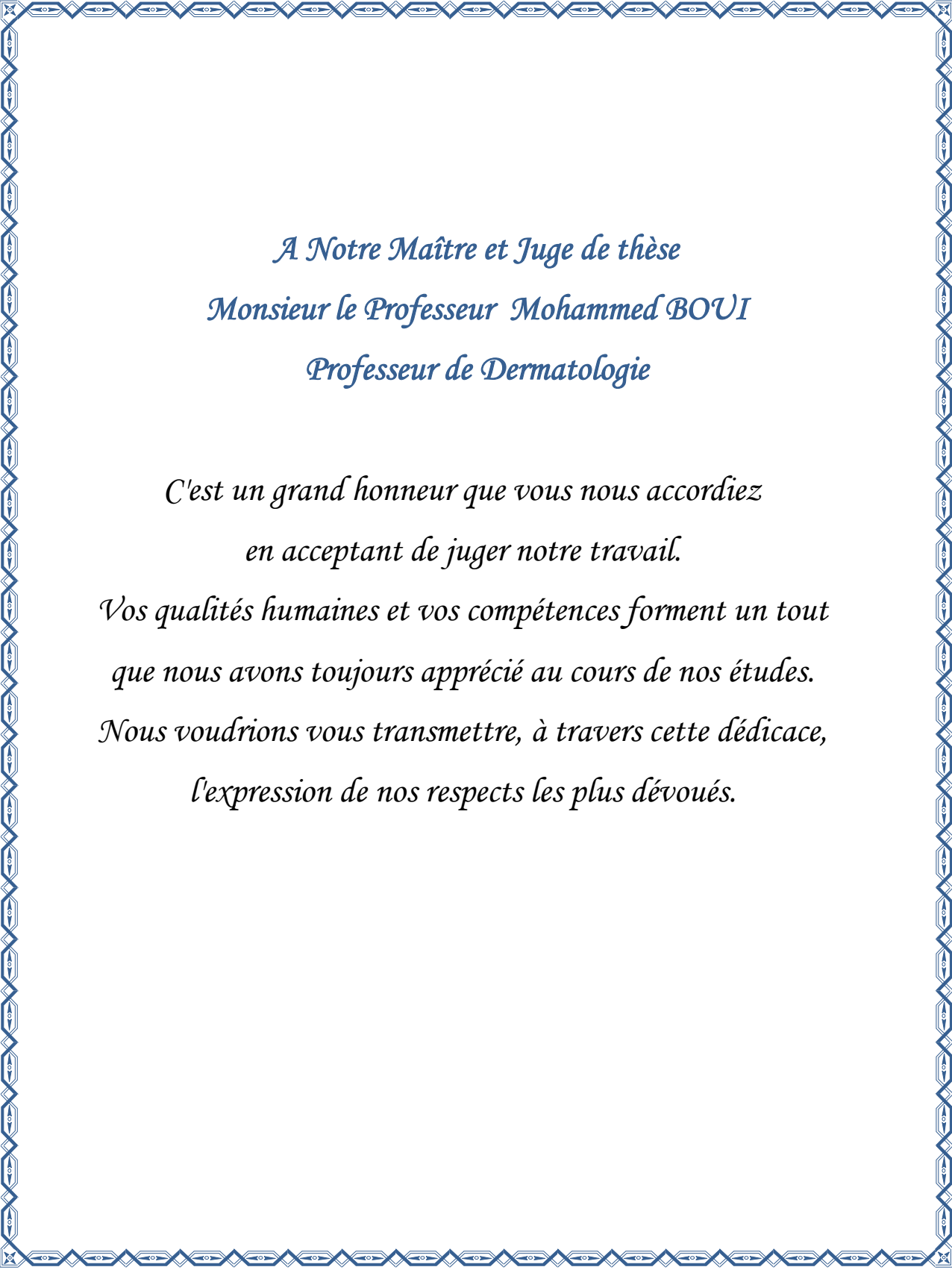
A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Yahya CHERRAH
Professeur de Pharmacologie

C'est tout à notre honneur que vous soyez à la fois notre
Président du jury, et notre rapporteur de cette thèse.
Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle,
ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.
Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable
par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice
de sa profession.
A travers cette dédicace, nous espérons vivement
pouvoir exprimer nos respects les plus profonds, ainsi
que notre vive reconnaissance



*A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Soufiane DERRAJI
Professeur de Pharmacie clinique*

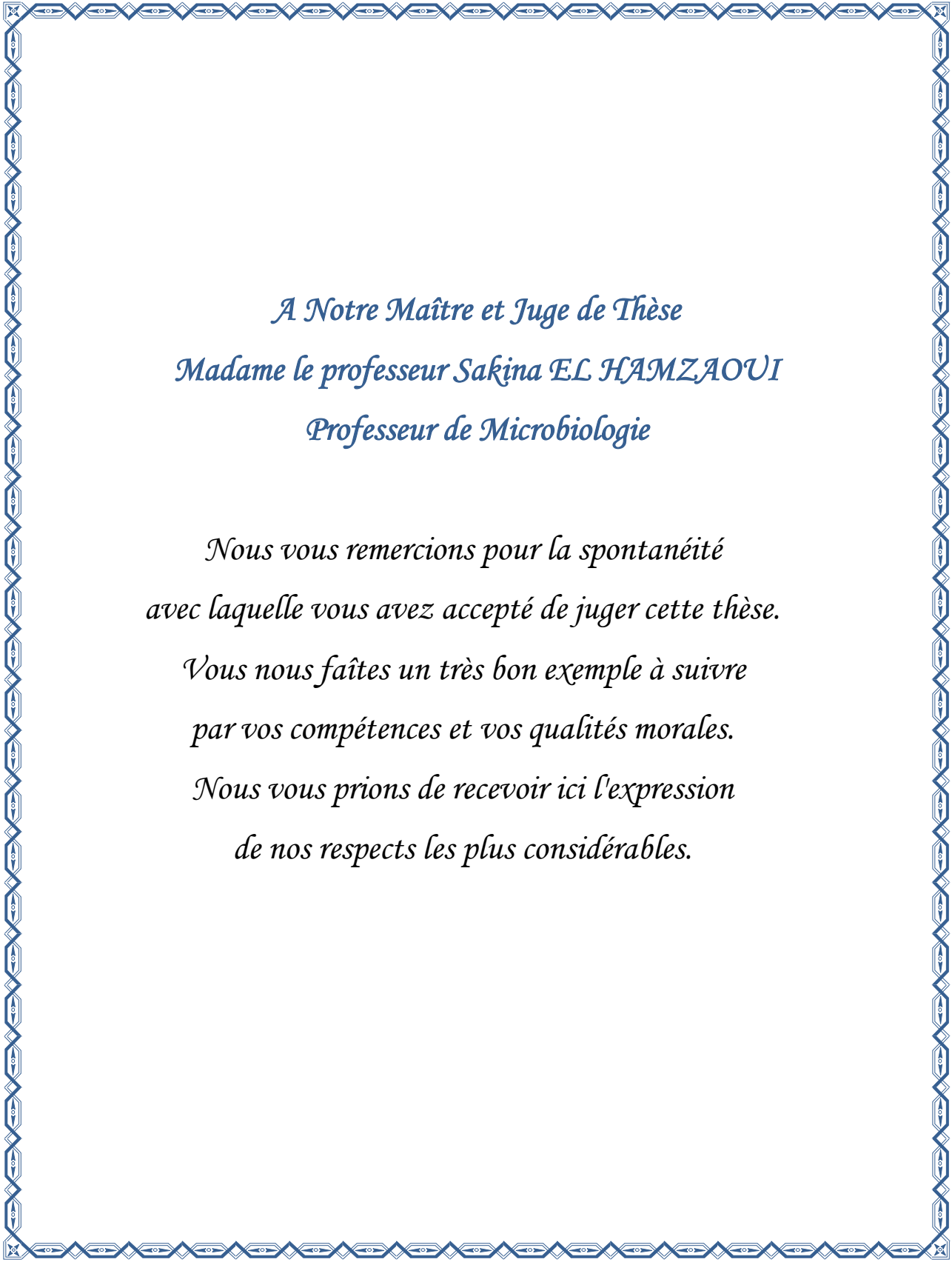
*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour votre soutien
indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.
Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables. Veuillez accepter
ma profonde reconnaissance.*



A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Mohammed BOUI
Professeur de Dermatologie

C'est un grand honneur que vous nous accordiez
en acceptant de juger notre travail.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout
que nous avons toujours apprécié au cours de nos études.
Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace,
l'expression de nos respects les plus dévoués.



A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le professeur Sakina EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie

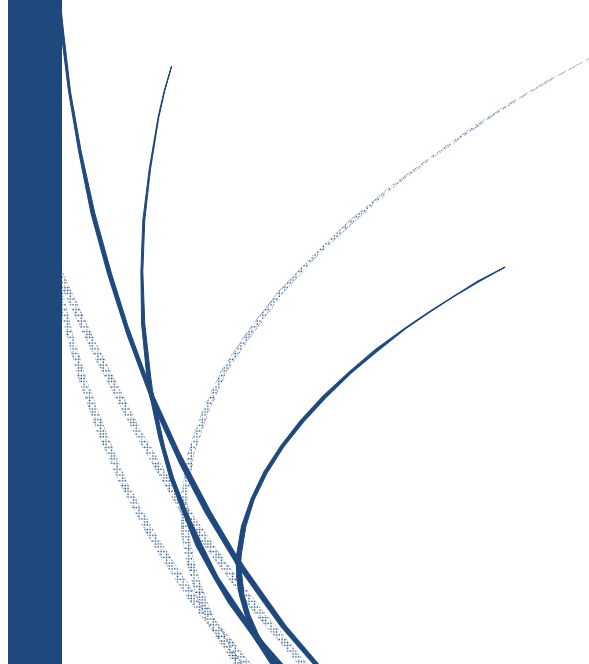
*Nous vous remercions pour la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre
par vos compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression
de nos respects les plus considérables.*



Sommaire



INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : LA LARVOTHERAPIE ET LA PHAGOTHERAPIE	3
PREMIERE CHAPITRE : LA LARVOTHERAPIE.....	4
1 .DEFINITION	4
2. HISTORIQUE DE LA LARVOTHERAPIE.....	4
3. LES ESPECES DE MOUCHES EMPLOYEES POUR LES APPLICATIONS MEDICALES	6
4. LA MOUCHE <i>LUCILIA SERATICA</i>	6
4.1 Description et classification taxonomique.....	6
4.2 Cycle de développement.....	8
5. MECANISMES D’ACTIONS DE LA LARVOTHERAPIE.....	9
5.1 Débridement.....	9
5.2 Les effets antimicrobiens.....	10
5.3 Stimulation de la cicatrisation des plaies.....	12
6. PRODUCTION PHARMACEUTIQUE DES LARVES MEDICALES	13
6.1 La production aseptique et le cycle zoobiotique de la mouche verte.....	13
6.2 La stérilisation des œufs.....	15
6.3 Conditionnement	15
7. LARVOTHERAPIE EN PRATIQUE.....	18
7.1 Le traitement de plaies diabétiques compliquées.....	18
7.2 Larvothérapie et bactéries antibiorésistante.....	22
8. LES CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES	24
9. LA SYNERGIE D’ACTION LARVES-ANTIBIOTIQUES	25
10. INTERET ECONOMIQUE DE LA LARVOTHERAPIE.....	27
11. LE STATUT JURIDIQUE	27
DEUXIEME CHAPITRE : LA PHAGOTHERAPIE	29
1. DEFINITION.....	29
2. HISTOIRE DE LA PHAGOTHERAPIE	30
2.1 La découverte des bactériophages	30

2.2 Le déclin et le développement des antibiotiques.....	34
2.3 La renaissance de la phagothérapie	35
3. STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES BACTERIOPHAGES.....	38
4. LES HABITATS.....	41
5. REPRODUCTION DES BACTERIOPHAGES	41
5.1 Cycle chronique : Les phages filamenteux	42
5.2 Cycle lysogénique : Les phages tempérés	42
5.3 Cycle lytique : Les Phages virulents.....	43
6. LA VIRULENCE.....	45
7. L'INTERACTION BACTERIE-PHAGE	46
8. PREPARATION DES PHAGES A USAGE THERAPEUTIQUE.....	47
8.1 Les suspensions phagiques.....	47
8.2 Purification des phages	48
8.3 Numération des clones.....	49
8.4 Contrôle.....	49
9. LE PHENOMENE DE LA BACTERIOPHAGIE.....	49
9.1 Rôle du pH	49
9.2 Rôle du sucre.....	50
9.3 Rôle des corps chimiques et des antiseptiques.....	51
10. PHAGOGRAMME : ETUDE DE LA SENSIBILITE	53
11. TRAITEMENT DES INFECTIONS A BIOFILM.....	54
12. TRAITEMENT CURATIF.....	55
12.1 Les infections digestives	55
12.2 Les infections urinaires	55
12.3 ORL : Oto-rhino-laryngologie.....	56
12.4 Plaies infectées	56
12.5 Ostéomyélites	57
13. SYNERGIE PHAGE-ANTIBIOTIQUE	57
14. LES LIMITES DE LA PHAGOTHERAPIE	60

PARTIE PRATIQUE : PERCEPTION DE LA PHAGOTHERAPIE- LARVOTHERAPIE CHEZ LES PRESCRIPTEURS ET LES PATIENTS AU MAROC	62
1. INTRODUCTION	63
2. MATERIELS ET METHODES	64
3. RESULTATS.....	73
4. DISCUSSION.....	86
5. CONCLUSION.....	91
RESUMES	92
Bibliographie	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	: Antiagrégant plaquettaire
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AVK	: Anti-Vitamine K
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies)
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CTX	: Céfotaxime
DASRI	: Déchets d'Activité de Soins à Risques infectieux.
EFSA	: European Food Safety Authority (Autorités européennes de sécurité des aliments)
EMA	: European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	: Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Virus
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IL	: Interleukine
LPS	: Lipo Poly Saccharide
MDT	: Maggot Debridement Therapy : Débridement par les larves
OMS	: Organisation Mondiale de la santé
P.H.A.G.E.	: Phages for Humain Application Group Europe (Groupe européen d'application de phages en médecine humaine)
PAS	: Phage-Antibiotic Synergy (synergie phage-antibiotique)
PFU	: Plages Formant Unité
SARM	: Staphylocoque Aureus Résistant à la Méthiciline.
URSS	: Union des républiques socialistes soviétiques
VRE	: Entérocoque résistants à la vancomycine
WHO	: World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Classification taxonomique de la mouche *Lucilia sericata*

Figure 2 : La mouche *Lucilia sericata*

Figure 3 : Cycle de développement de *Lucilia sericata*

Figure 4 : L'appareil digestif de la larve

Figure 5 : Cycle de vie de la mouche zoobiotique

Figure 6 : Unité de production aseptique des larves médicales

Figure 7 : Elevage des larves à usages médicaux au sein de laboratoires pharmaceutiques agréés pour la production de médicaments et de dispositifs médicaux stériles

Figure 8 : Larves médicales conditionnées dans des sachets de gaz synthétiques fermés (Biobag).

Figure 9 : Larves médicales conditionnées dans des flacons stériles

Figure 10 : Utilisation de la MDT « maggot débridement therapy » chez un sujet diabétique.

Figure 11 : Tableau résume les résultats obtenus après la luciliathérapie chez des patients diabétiques compliqués par différentes maladies en associations

Figure 12 : Blessure avant la larvothérapie. Cette blessure, recouverte d'une épaisse couche de feuillus, n'a pas répondu au traitement conventionnel sur 18 mois.

Figure 13 : Blessure après trois applications de larves. La plaie est complètement exempte de tissu mort et infecté riche en tissu de granulation.

Figure 14 : Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour des larves de *Lucilia* attribué pour un laboratoire pharmaceutique

Figure 15 : Nombre des nouvelles molécules systémiques d'antibiotiques

Figure 16 : Les différentes familles des bactériophages

Figure 17 : Structure des principales familles de phages

Figure 18 : Le phage T4

Figure 19 : Schéma du cycle lytique du phage T4

Figure 20 : Phagogramme

Figure 21: Effet PAS du phage Φ MFP sur le MFP de *E. coli* sur des plaques de gélose Luria-Bertani.

Figure 22 : Tailles de plaque de phage Φ MFP sur MFP E. coli avec et sans 50 ng / mL de céfotaxime (CTX) dans des plaques de gélose Luria.

Figure 23 : Augmentation du titre de phage en présence de la céphalosporine céfotaxime

Figure 24 : Logiciel Sphinx plus (1)

Figure 25 : Logiciel Sphinx plus (2)

Figure 26 : Logiciel Sphinx plus (3)

Figure 27 : Distribution de notre échantillon selon le sexe

Figure 28 : Distribution des patients selon le paramètre Age

Figure 29 : Distribution des patients selon le paramètre sexe/âge

Figure 30 : L'acceptabilité du traitement par la larvothérapie et phagothérapie

Figure 31 : Acceptabilité du traitement par la phagothérapie et larvothérapie selon le sexe

Figure 32 : Acceptabilité du traitement par la phagothérapie et larvothérapie selon les tranches d'âge

Figure 33 : Taux d'acceptation du traitement si prescription par le médecin

Figure 34 : Acceptabilité du traitement comme étant la dernière alternative thérapeutique

Figure 35 : Distribution des prescripteurs en fonction de leur spécialité

Figure 36 : Distribution selon le paramètre Spécialité/Années d'exercices

Figure 37 : La connaissance des deux techniques indépendamment de la spécialité du prescripteur

Figure 38 : Connaissance selon la spécialité du prescripteur

Figure 39 : Résultat d'acceptabilité de prescription des deux techniques par tous les médecins

Figure 40 : Résultat d'acceptabilité de prescription des deux techniques selon la spécialité

Figure 41 : Modalité d'utilisation des deux techniques par les médecins en pratiques cliniques

Figure 42 : Les prescripteurs et leurs acceptabilités à convaincre leurs patients retissant

Figure 43 : Les prescripteurs acceptant de conseiller la Larvo et phagothérapie à leurs confrères



L'arrivée des antibiotiques a été un fait médical marquant de notre siècle due à leur potentiel de guérison des infections bactériennes. Les cellules bactériennes ont développé la capacité à se défendre contre un antibiotique, on dit qu'elles acquièrent alors une résistance aux antibiotiques. Au fil du temps, les bactéries pathogènes, soit les bactéries qui causent des maladies, et potentiellement les bactéries de la flore normale, sont devenues résistantes à de nombreux antibiotiques en raison de leur surutilisation ou de leur utilisation inadéquate. La résistance multiple aux antibiotiques qui s'est développée au cours de ces dernières années et l'absence de mise sur le marché de nouvelles molécules antibiotiques ont limité le traitement d'un certain nombre de maladies infectieuses et condamnent plusieurs patients dans l'impasse thérapeutique.

Les plaies chroniques sont fréquentes chez les patients présentant des insuffisances vasculaires et des maladies chroniques sous-jacentes, des conditions telles que le diabète, également les patients souffrant de troubles aigus ou chronique mettent les patients dans des complications sévères du processus de guérison à cause des colonisations bactériennes et des infections subséquentes de la surface de la plaie, surtout quand les bactéries résident dans les biofilms et ou multirésistantes.

Ces blessures et les amputations qui en résultent se traduisent par une diminution de la physique, fonction émotionnelle et sociale des patients, réduction de la qualité de vie et coûts économiques majeurs pour les patients, leurs familles et la société.

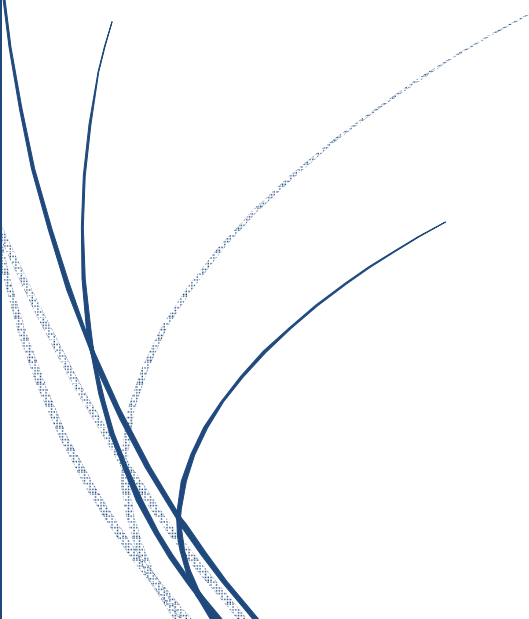
Si on se réfère aux données bibliographiques, on constate que certaines alternatives existent déjà pour faire face à l'augmentation des infections impliquant des bactéries multirésistantes, et éviter la menace d'une « ère post-antibiotiques », la phagothérapie et larvothérapie apparaissent comme deux candidats particulièrement intéressants.

Au Maroc, l'introduction des deux thérapies dans l'arsenal thérapeutique, larvothérapie qui consiste à manipulé des larves dans les plaies des patients et la phagothérapie qui traite par des virus nécessite une étude de la perception des deux techniques chez les prescripteurs et les patients marocains. C'est l'objectif principal de notre étude, ainsi de comprendre leurs places dans l'enjeu actuel de lutte contre les infections multirésistantes.



Partie Bibliographique :

La larvotherapie et la phagothérapie



PREMIERE CHAPITRE : LA LARVOTHERAPIE

1 .DEFINITION

La luciliathérapie, également appelée asticothérapie, larvothérapie ou « maggot therapy » en anglais, est une technique thérapeutique qui repose sur l'emploi des larves de la mouche *Lucilia sericata* à des fins thérapeutiques.

Une mouche dépose ses œufs sur un milieu qui, dès l'éclosion, sert de nourriture pour ses larves, ce milieu est composé de chair morte et de tissus nécrotiques humains ou animaux. L'infestation d'un tel milieu par les larves est appelée « Myiasis ». Donc la Larvothérapie est souvent définie comme étant une myiase bénigne, induite artificiellement et strictement contrôlée. Cette myiase est initiée dans le but de profiter de la capacité des larves de certaines espèces de mouche à décomposer et ingérer du tissu infecté ou nécrosé afin de nettoyer une plaie et d'en faciliter sa cicatrisation .La larvothérapie est fait partie alors de la biochirurgie.

Il faut bien noter que les larves de cette catégorie de mouches se nourrissent exclusivement de tissus morts alors en conclusion la larvothérapie est l'utilisation contrôlée de certaines espèces de larves particulièrement l'espèce *Lucilia sericata* dont l'action est exclusivement sur les tissus morts et non les tissus vivants[3].

2. HISTORIQUE DE LA LARVOTHERAPIE

Les aborigènes australiens utilisent les vers pour nettoyer les plaies depuis des milliers d'années. En 1557, au siège de Saint Quentin, Amboise Paré (1509-1590) fit une curieuse observation : chez des blessés présentant des plaies vieilles de plusieurs jours, il remarqua l'existence de larves d'insectes qui semblaient avoir empêché la suppuration. Il prépara un onguent d'huile de lys bouillie avec des larves d'insectes. En 1795, sous le Premier Empire et durant la campagne d'Egypte (1799), Jean-Dominique Larrey (1766-1842), chirurgien militaire français, fit la même observation sur les effets favorables des larves vivantes d'insectes sur la suppuration des plaies. Pendant la Grande Guerre, la même constatation fut révélée parmi les soldats demeurés plusieurs jours entre les lignes avant d'être ramassés et évacués ; les plaies des blessés infestées de larves d'insectes s'en trouvaient décapées, ne

développant pas d'infection, allant jusqu'à guérir exceptionnellement vite. Cette observation trouva son explication, lorsqu'en 1935 au Mount Alto Hôpital de Washington, le docteur Robinson étudia le pouvoir cicatrisant de l'allantoïne. Les larves d'insectes sont riches en cette substance. Cependant, l'apparition des antibiotiques après la Seconde Guerre mondiale a entraîné une diminution de son utilisation. Son utilisation était réservée lorsque les autres traitements échouaient. En 1990, l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques a suscité un nouvel intérêt pour des méthodes alternatives dont la larvothérapie. Dans les années 1990 /1995, la simplicité, l'efficacité et le peu de toxicité ont conduit les médecins à accepter ce type de traitement des plaies à travers le monde.[4]

Fondée en 1996, la société internationale de Biothérapie, organisation professionnelle, a contribué à faire avancer, notamment, l'utilisation, la compréhension et l'acceptation de cette technique. Durant l'année 2002, l'Asticothérapie a été utilisée dans 2000 centres de soins ouverts de par le monde. Les Docteurs Fleischmann et Grassberger, médecins allemands, ont apporté leurs connaissances en matière de santé ainsi que leurs expériences en biologie, pathologie et mécanismes.[4]

Au début des années 90 plusieurs facteurs convergents ont donné lieu à un regain d'intérêt pour la larvothérapie :

- La résistance croissante de certains agents infectieux aux traitements antibiotiques.
- Le progrès effectué en matière de production 'stérile' de larves.
- Le développement de nouveaux conditionnements plus pratiques pour le personnel soignant et plus acceptables pour les patients.

3. LES ESPECES DE MOUCHES EMPLOYEES POUR LES APPLICATIONS MEDICALES

Tandis que beaucoup d'espèces sont connues pour leur capacité à provoquer des myiases, seul un petit nombre ont été employées en médecine, parmi les nombreuses espèces de mouches et sur 120 000 espèces de mouches, toutes ne conviennent pas à la biochirurgie, seules *Lucilia sericata* ou *Phaenicia sericata* conviennent à l'usage thérapeutique. En effet, leurs larves se nourrissent exclusivement de tissus morts à la différence des autres espèces qui consomment également les tissus sains et autres sont nocives car elles peuvent être la cause de maladies ou d'infections.[5]

Donc seulement la *Lucilia Séricata* ou *Phaenicia Séricata* convient parfaitement à la production de larves qui se nourrissent exclusivement de tissus morts. Sa culture est relativement simple et ses œufs faciles à manipuler. Une mouche dépose ses œufs sur un milieu qui, dès l'éclosion, sert de nourriture pour les vers. Ce milieu est composé de chair morte et de tissus nécrotiques humains ou d'animaux vertébrés. L'infestation d'un tel milieu par les larves s'appelle myiasis.[5]

4. LA MOUCHE LUCILIA SERATICA

4.1 Description et classification taxonomique

La **Mouche verte** ou *Lucilia sericata* est une mouche relativement commune dans la plupart des régions du monde, les adultes de cette espèce sont parmi les pollinisateurs des fleurs particulièrement les papayes. Ses larves sont des éliminateurs des cadavres dans la nature. Parmi la particularité de cette espèce d'insecte que ses larves se nourrissent exclusivement des tissus mortes.[6]

Sa taille varie de 10 à 14 millimètres de longueur, les ailes sont claires avec des nervures brun pâle, une coloration bleu verte ou vert-or avec des taches noires, les pattes et les antennes sont noires.

Classification taxonomique :

Embranchement	Arthropode
Sous-embranchement	Hexapode
Classe	Insecte
Sous- classe	Ptérygote
Super-ordre	Endopterygote
Ordre	Diptère
Sous-ordre	Brachycère
Famille	Calliphoridae
Genre	Lucilia
Nom binominal	<i>Lucilia sericata</i>

Figure 1 : Classification taxonomique de la mouche *Lucilia sericata*[6]

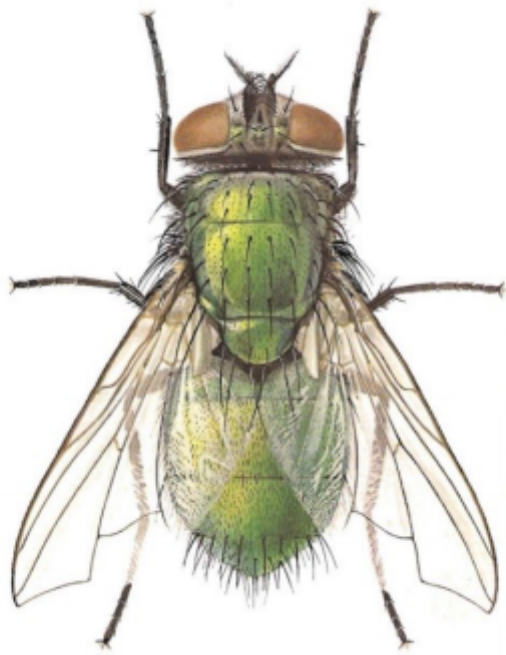


Figure 2: La mouche *Lucilia Seratica* [76]

4.2 Cycle de développement

Lucilia sericata se développe selon les stades habituels de la métamorphose des insectes.

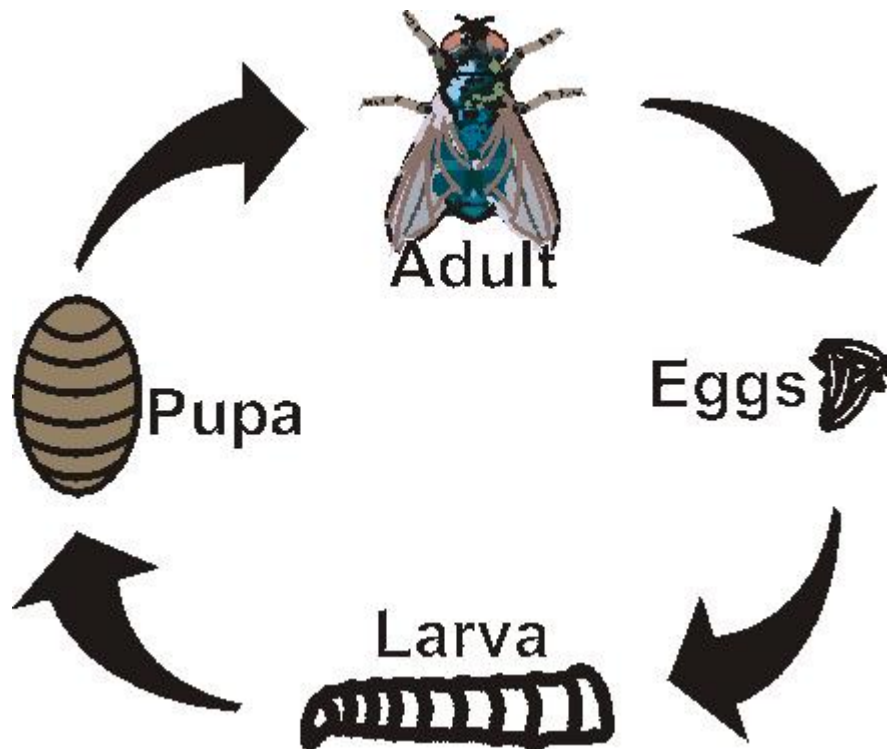


Figure 3 : Cycle de développement de *Lucilia sericata*[7]

Son cycle de vie se compose de quatre étapes comprenant des adultes, des œufs, des larves et des pupes. Chaque femelle peut pondre 2000-3000 œufs. La quantité d'œufs qu'une femelle peut développer dépend fortement de la température. Les œufs sont habituellement posés sur les cavités et les crevasses d'organismes humides en décomposition. *Lucilia sericata* aime mettre ses œufs dans une zone habituellement exposée à la lumière.

Les larves éclosent ensuite des œufs et s'attachent à un organisme sur lequel ils se trouvent. Après environ 4 à 9 jours, les asticots sont terminés avec le développement. Les asticots entreront alors dans un stade pré-pupa où ils se creuseront dans le sol et ensuite se prosterneront dans une pupa. Dans cette étape, la mouche est englobée dans une coquille

durcie où elle va mouvoir et gagner des ailes. Ils sont immobiles, ne mangent pas et ne peuvent pas se protéger. Un stade moyen de pupa durera environ 7 jours. Certaines mouches peuvent rester dans le stade de la pupa jusqu'à 115 jours en raison de la faible température du sol. Les mouches adultes s'échapperont de leur pupa et traverseront la surface du sol. [7]

Au début, la mouche sera douce et ne contient pas sa couleur vert vif. Il faudra 48 heures pour durcir le corps de la mouche, qu'il affichera, coloriera et aura enfin des ailes entièrement fonctionnelles. L'activité d'accouplement se produira ensuite de 3 à 8 jours après l'émergence. Ensuite, le cycle de vie va recommencer! [7]

5. MECANISMES D' ACTIONS DE LA LARVOTHERAPIE

Il est maintenant un fait universellement reconnu que la thérapie par les larves peut être utilisée avec succès pour traiter les plaies chroniques, longues et infectées, qui n'ont précédemment pas répondu au traitement conventionnel. De telles plaies se caractérisent généralement par la présence de tissu nécrotique, une infection sous-jacente et une mauvaise cicatrisation. La larvothérapie utilise des larves stériles de la mouche verte, *Phaenicia (Lucilia) sericata*, c'est une forme de myiase induite artificiellement dans une situation clinique bien contrôlée

Les effets des larves sur les plaies peuvent être divisés en trois mécanismes généraux : le débridement, les effets antimicrobiens et la stimulation de la cicatrisation des plaies. [6]

5.1 Débridement

Le débridement est le mécanisme d'action le plus connu et largement reconnu par les asticots. Cela est souligné par l'approbation par la FDA de 2004 des larves en tant que dispositif médical pour nettoyer les blessures (d'où le nom de thérapie de débridement de la mouche). [8]

Elle consiste à débarrasser la surface des plaies des tissus nécrosés et de la fibrine. Le mode d'action détersif des larves reste encore imparfaitement connu et on évoque plusieurs mécanismes :

La liquéfaction des tissus nécrotiques par la production d'enzymes protéolytiques sans destruction des tissus vivants.

Nombreux enzymes ont été signalées, y compris des collagénases et serine protéases (trypsin-like et chymotrypsin-like), les carboxypeptidases A et B, leucine aminopeptidase, et une métalloprotéinase. [8]

Ces enzymes liquéfient la fibrine qui est alors absorbée par les larves à raison d'une consommation quotidienne estimée à 15 grammes par larve. Dans des conditions d'humidité appropriées, les larves peuvent croître de 10 fois leur poids initial en 3 jours. [9]

Une action mécanique n'est pas exclue : d'une part par le grouillement des larves sur la plaie et d'autre part, par une dilacération de la fibrine par leurs mandibules.[10]

Cet effet probablement présent avec les larves en liberté sur les plaies, est toutefois limité avec l'utilisation des larves en sachets.

Enfin, le débridement par les larves aboutit à un environnement de plaie moins susceptible aux bactéries la colonisation. [8]

5.2 Les effets antimicrobiens

Dans la littérature, on trouve de nombreux articles évoquant le rôle désinfectant des larves. Cette action repose lui aussi sur plusieurs mécanismes : Une action mécanique : en permettant la détersion des plaies, les larves assurent une diminution de la charge bactérienne adhérente aux tissus nécrosés, Le passage des bactéries ainsi absorbées dans le tractus digestif des larves semble leur être fatal. [11]

- La production d'ammoniaque par les larves a également été évoquée. L'élévation induite du pH, néfaste à la croissance bactérienne détruirait l'infection de surface.[4]
- D'autres substances ont été découvertes dans les sécrétions larvaires et auraient une action antibactérienne : l'allantoïne, l'acide phénylacétique et le phénylacétaldéhyde.[12]
- la sécrétion de substances antibactériennes par les larves a été rapportée. En outre, comme les asticots ingèrent le tissu dissous, ils occupent beaucoup nombre de

bactéries. En 1933, Robinson et Norwood ont observé que les bactéries ingérées étaient abondantes dans l'estomac des larves tandis que l'estomac arrière ne présentait qu'une légère croissance dans un tiers des cas. Les intestins des larves étaient stériles dans tous les cas. Dans 2000, des expériences similaires ont été réalisées avec une *E. coli* exprimant le GFP. Le meurtre des bactéries peuvent être causées partiellement par des enzymes protéolytiques qui sont présentes dans le pré- estomac, mais sont plus abondants dans l'estomac arrière des larves que la diminution du nombre de bactéries était liée au niveau de l'activité enzymatique. En plus de l'abattage bactérien dans le tube digestif, les larves produisent des molécules antimicrobiennes dans leur excréments / sécrétions (ES). De nombreux rapports peuvent être trouvés sur le meurtre d'une large gamme de les microbes par ES comprenant des bactéries Gram-négatives comme *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* et *Salmonella spp*, et des bactéries Gram-positives telles que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Listeria monocytogenes* et isolats cliniques de MRSA [12].

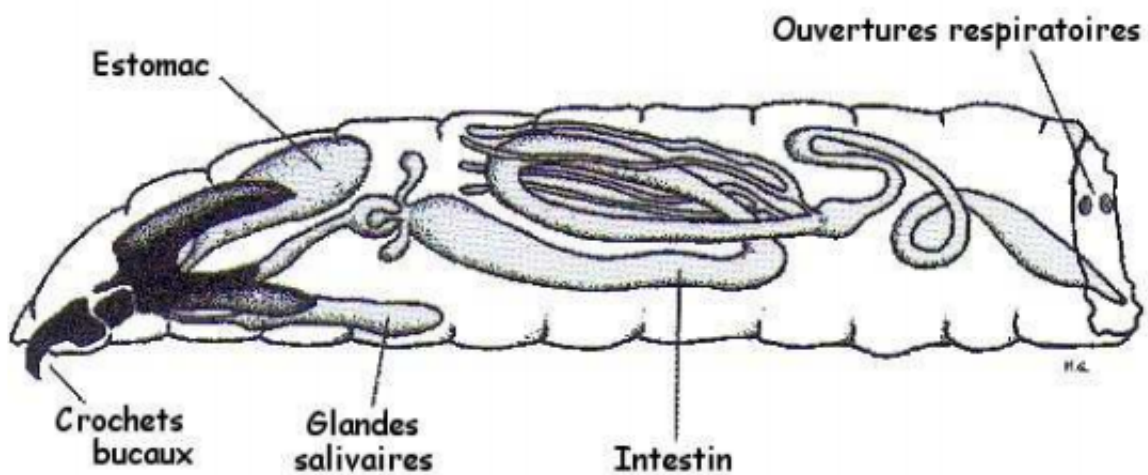


Figure 4 : L'appareil digestif de la larve[8]

5.3 Stimulation de la cicatrisation des plaies

Le troisième effet des larves sur les plaies chroniques est l'induction de la cicatrisation des plaies. Bien que beaucoup les rapports décrivent l'aspect du tissu de granulation, presque aucune recherche n'a été publiée sur la façon dont les asticots induisent la guérison. Chambers et al ont signalé que, outre le débridement, les protéases dans la mouche ES dégradent une variété de composants MEC (Matrice Extracellulaire) et ont conclu que la lyse améliorée de l' MEC pourrait conduire à une guérison accrue [3]. Ainsi la prolifération accrue de fibroblastes en présence de différentes préparations de mouche, excréments / sécrétions (ES) réduisait significativement l'adhésion aux fibroblastes à la fois à la fibronectine et dans une moindre mesure le collagène, en raison de la fragmentation protéolytique de la protéine de fibronectine de surface. Sur la base de ces résultats, on a conclu que les produits de fragmentation de la fibronectine peut activer les fibroblastes et améliorer leur migration .[8]

En utilisant un test 2D, ils ont signalé que la migration des fibroblastes à travers la fibronectine est accélérée par les serines protéases présentes dans excréments / sécrétions (ES). Dans les blessures à travers les phases normales de la guérison, ces effets de excréments / sécrétions (ES) augmenteraient la guérison. Cependant, l'une des caractéristiques des plaies chroniques est la présence de l'activité de la protéase qui perturbe la matrice extracellulaire et la matrice provisoire à tel point que la migration cellulaire est altérée. Par conséquent, la dégradation des composants de la matrice extracellulaire (MEC) est très probablement explique la guérison induite par les larves[8].

6. PRODUCTION PHARMACEUTIQUE DES LARVES MEDICALES

6.1 La production aseptique et le cycle zoobiotique de la mouche verte.

La production de larves a lieu dans un environnement contrôlé et à travers la mise en place dans des laboratoires spécialisés de méthodes et de procédures qui permettent d'assurer leur innocuité chez l'homme. La mouche *Lucilia Séricata* pond des œufs sur une pièce de viande dans un endroit clos. De 8 à 24 heures plus tard, les larves sortent des œufs. La période entre la ponte et l'éclosion est réservée afin de séparer, laver et stériliser les œufs et les placer ensuite dans un endroit stérile à une température d'environ 8° Celsius. Seuls les vers stérilisés seront utilisés pour la larvothérapie. [13]

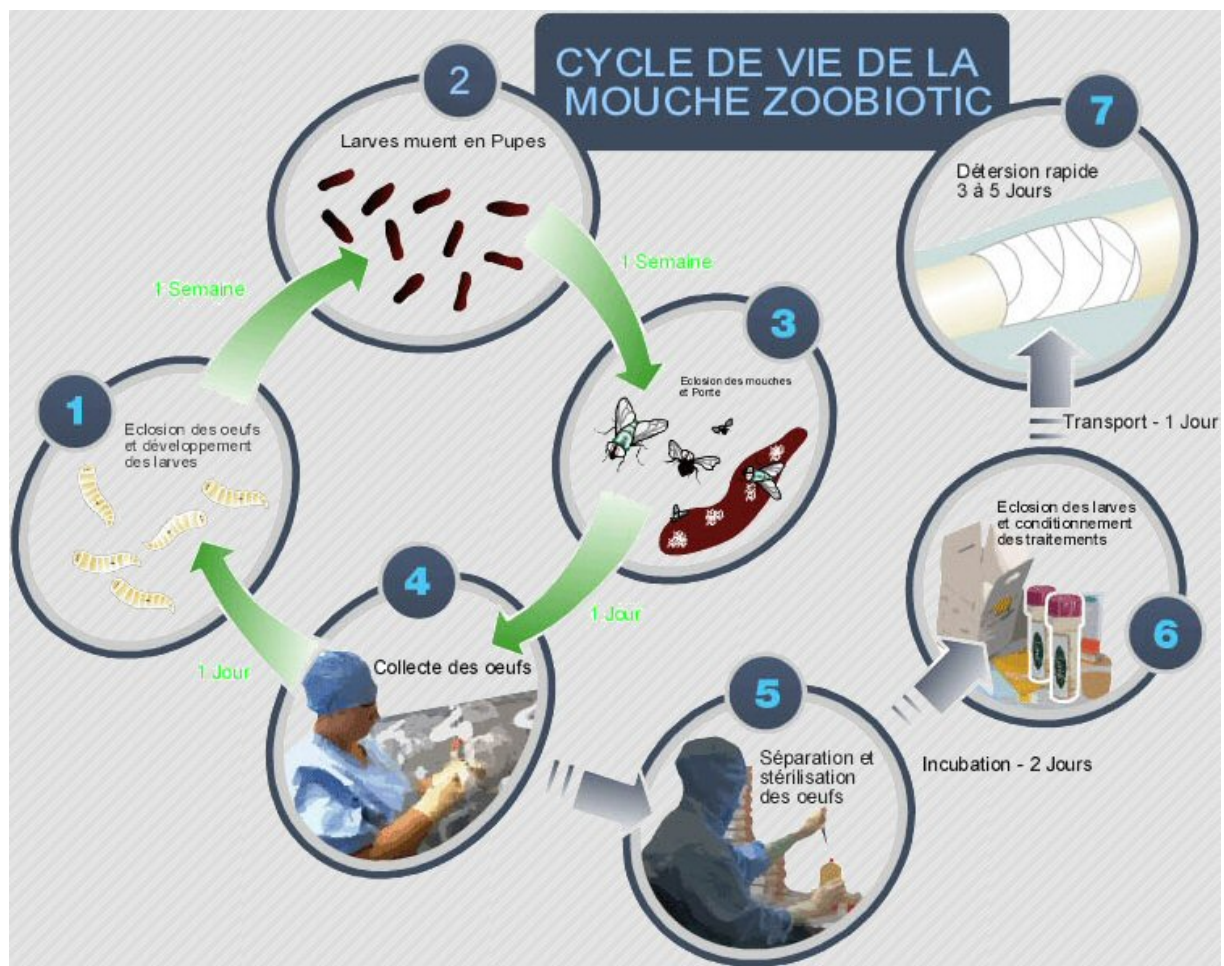


Figure 5: cycle de vie de la mouche zoobiotique [95]

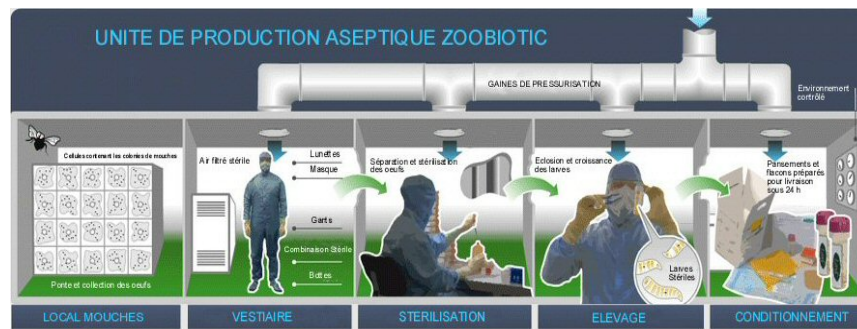


Figure 6 :Unité de production aseptique des larves médicales[13]

- **LOCAL MOUCHES** : cellules contenant les colonies des mouches (Ponte et collections des œufs)
- **VESTIAIRE** : Air filtré stérile, Lunettes, Masque, Gants stériles, combinaison stérile, Bottes stériles.
- **STERILISATION** : séparation et stérilisation des œufs
- **ELEVAGE** : éclosions et croissance des larves (larves stériles)
- **CONDITIONNEMENT** : pansements et flacons préparés pour livraison sous 24heurs.



Figure 7 : Elevage des larves a usages médicaux au sein de laboratoires pharmaceutiques agréés pour la production de médicaments et de dispositifs médicaux stériles.[95]

6.2 La stérilisation des œufs

Pour assurer la sécurité et le succès du traitement, deux aspects devraient être pris en considération. Premièrement, la garantie que les espèces sélectionnées pour la thérapie correspondent parfaitement à l'espèce désirée et deuxièmement, des techniques efficaces pour le nettoyage des œufs, dont les larves éclosent pour éviter toute apparition de nouvelles infections dans le tissu traité.

Concernant la stérilisation on va traiter trois types de stérilisation principale, ultraviolet C (UVC), 70% stérilisation alcoolique et chlorhexidine.

✓ Stérilisation des œufs par UV C

Un gramme d'œufs a été collecté, trempé et séparé par la chlorhexidine et exposé à UVC (longueur d'onde 190nm, intensité = $180 \mu\text{W}\cdot\text{m} / \text{cm}^2$) pour chaque intervalles d'une minute minimum, jusqu'à 10 minutes. La mortalité a également été enregistrée après 10 minutes, alors que la contamination a été vérifiée après 24 heures. [14]

✓ Stérilisation des œufs par des désinfectants

Un total de 1 g d'œufs ont été prélevés du milieu d'incubation généralement le foie du porc et ont été trempés dans la chlorhexidine pour 8 minutes, puis dans l'alcool à 70% et ensuite rincé dans une solution saline stérile. Les œufs étaient transférés sur un support contenant un mélange d'agar nutritif et poudre de foie. Les larves qui sont apparues après 48 heures ont été recueillies et stérilisées à nouveau avec 70% d'alcool et stocké dans une bouteille à 10 ° C. La mortalité a également été enregistrée après 10 minutes alors que la contamination était vérifiée après 24 heures dans une gousse nutritive et agar de sang.[14]

6.3 Conditionnement

Lorsqu'elles sont prêtes à être utilisées, les larves sont conditionnées soit dans un flacon pour une utilisation dite 'libre' (figure : 9), soit dans un sachet de gaze synthétique fermé nommé « Biobag » (figure:8), qui sera appliqué directement sur la plaie sans manipulation directe des larves.

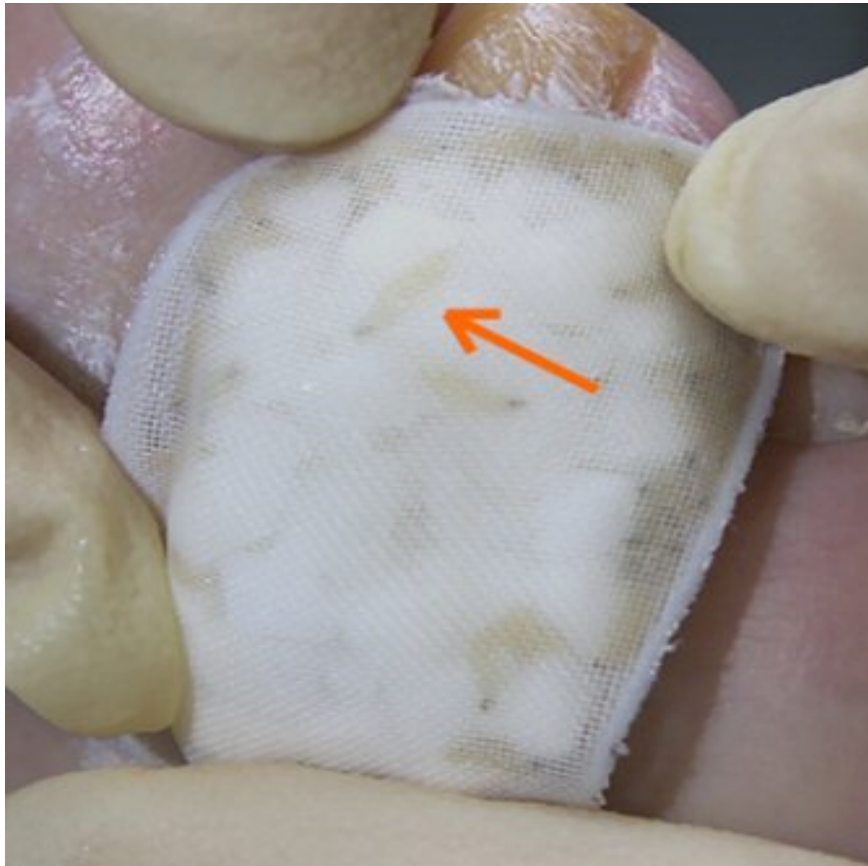


Figure 8: Larves médicales conditionnées dans des sachets de gaz synthétiques fermés (Biobag)[13]

Cette nouvelle forme de conditionnement nommé Biobag, présente les avantages suivants :

- ✓ Une application facile
- ✓ Une diminution de l'inconfort
- ✓ Une diminution de la possibilité à laisser les larves s'échapper
- ✓ La satisfaction de ne pas en oublier dans la plaie.

Par contre, il a été signalé qu'en limitant le contact direct des larves avec la plaie, le bénéfice mécanique serait réduit, d'où une détersion moins efficace.

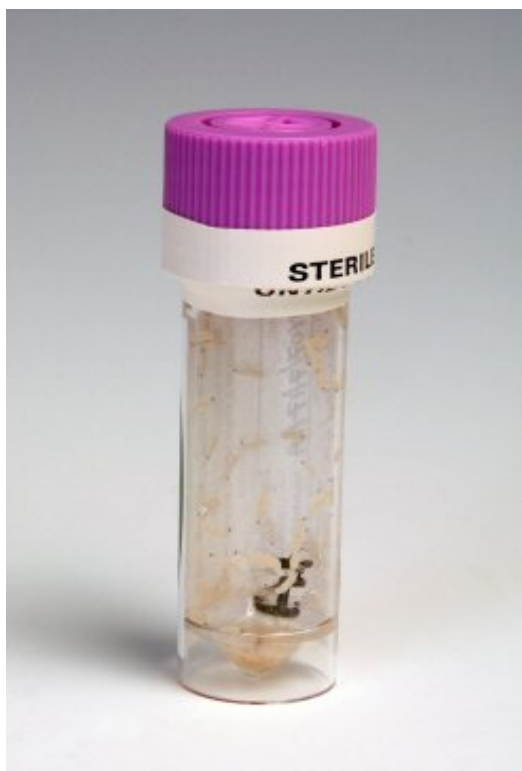


Figure 9: Larves médicales conditionnées dans des flacons stériles[13]

La plupart des traitements effectués en Europe font appel aux larves en sachet qui sont plus simples et rapides de mise en œuvre. Comme tout médicament, en dehors de la désignation et la référence du produit, les conditionnements stériles portent un numéro de lot et une date d'expiration que l'on pourrait considérer plutôt comme une date de mise en place optimale.

La conservation des larves n'étant pas possible, elles sont expédiées directement sur le lieu de traitement pour arriver entre 24 et 48 heures après leur conditionnement et doivent être appliquées sur la plaie le jour de la livraison.[13]

7. LARVOTHERAPIE EN PRATIQUE

7.1 Le traitement de plaies diabétiques compliquées

Les plaies chez le patient diabétique se compliquent par la présence associée de pathologies ayant une répercussion sur les facteurs de cicatrisation par exemple les neuropathies, diminuant les sensibilités, les artériopathies, limitant l'apport sanguin intervenant dans la cicatrisation, sont des maladies à diagnostiquer pour les traiter et favoriser la fermeture des plaies.

Beaucoup de ces ulcères peuvent en fin exiger l'amputation d'un membre, où le coût peut être aussi haut.[2]

A raison des nouveaux produits de cicatrisation venant au marché tous les mois, des habillements améliorés et des nouvelles techniques chirurgicales, la thérapie par les larves telles que le débridement par les larves MDT (maggot débridement thérapie) a été rarement utilisée dans les 60 dernières années.[15]

Les larves sont regroupées dans un petit sac appelé “ Biobag“ .La détersion et l'effet bactéricide sont obtenus par les liquides sécrétés par les larves et qui passent au travers du sac. Les berges de la plaie sont protégé par du "Cavilon" (film imperméable en aérosol) et ensuite mastisol (liquide adhésive) a été appliqué pour augmenter l'adhérence du “ Biobag“ à la peau.

Les larves ont été soigneusement insérées dans le lit de blessure avec un coton-tige stérile et une gaze humidifiée avec le sérum physiologique.[15]

Une étude a démontré moins d'amputations en utilisant la MDT (Débridement par la larvothérapie) par rapport à la thérapie conventionnelle.MDT a été employé pour aider le débridement et la fermeture de la plaie..[2]

Au cours de cette étude, l'équipe a traité 23 patients diabétiques avec MDT. Les résultats cliniques sont présentés dans le tableau suivant.[2]

Dans 17 sur 23 patients. Ces 17 patients ont présenté un débridement complet avec la formation de robuste tissu dans leurs plaies. Par exemple, un patient souffrant de lymphœdème sévère avait été traité depuis 2006 sans aucune fermeture perceptible de son ulcère de stase veineuse, En 10 jours, 75% de fermeture de ses ulcères était réalisé par MDT. Deux des patients traités avec succès ont nécessité un greffon de peau pour obtenir une fermeture complète, et plusieurs autres ont démontré fermeture supplémentaire de leurs plaies avec des pansements à pression négative.

Des pansements humides à séchés ont été institués et la fermeture réussie de la plaie a été obtenue. Une autre caractéristique remarquable observée au cours le traitement des patients diabétiques atteints de neuropathie périphérique était le retour de la sensation normale après plusieurs traitements par le débridement par la larvothérapie (MDT).

Chez les patients qui avaient suffisamment de exposition de l'os, la thérapie a réussi avec l'arrêt apparent de destruction osseuse. Un quatrième patient avait un ulcère de stase veineuse profonde avec une vascularite leucocytoplasique documentée. Les larves ont rompu une veine dans sa jambe provoquant des saignements qui nécessitait une interruption anticipée de la MDT.

Un cinquième patient, gravement débilitée par un pontage coronarien, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral et une thrombocytopénie, était sous anticoagulant avec de l'héparine. Les larves qui ont été placées dans son ulcère à causé des saignements excessifs.[2]

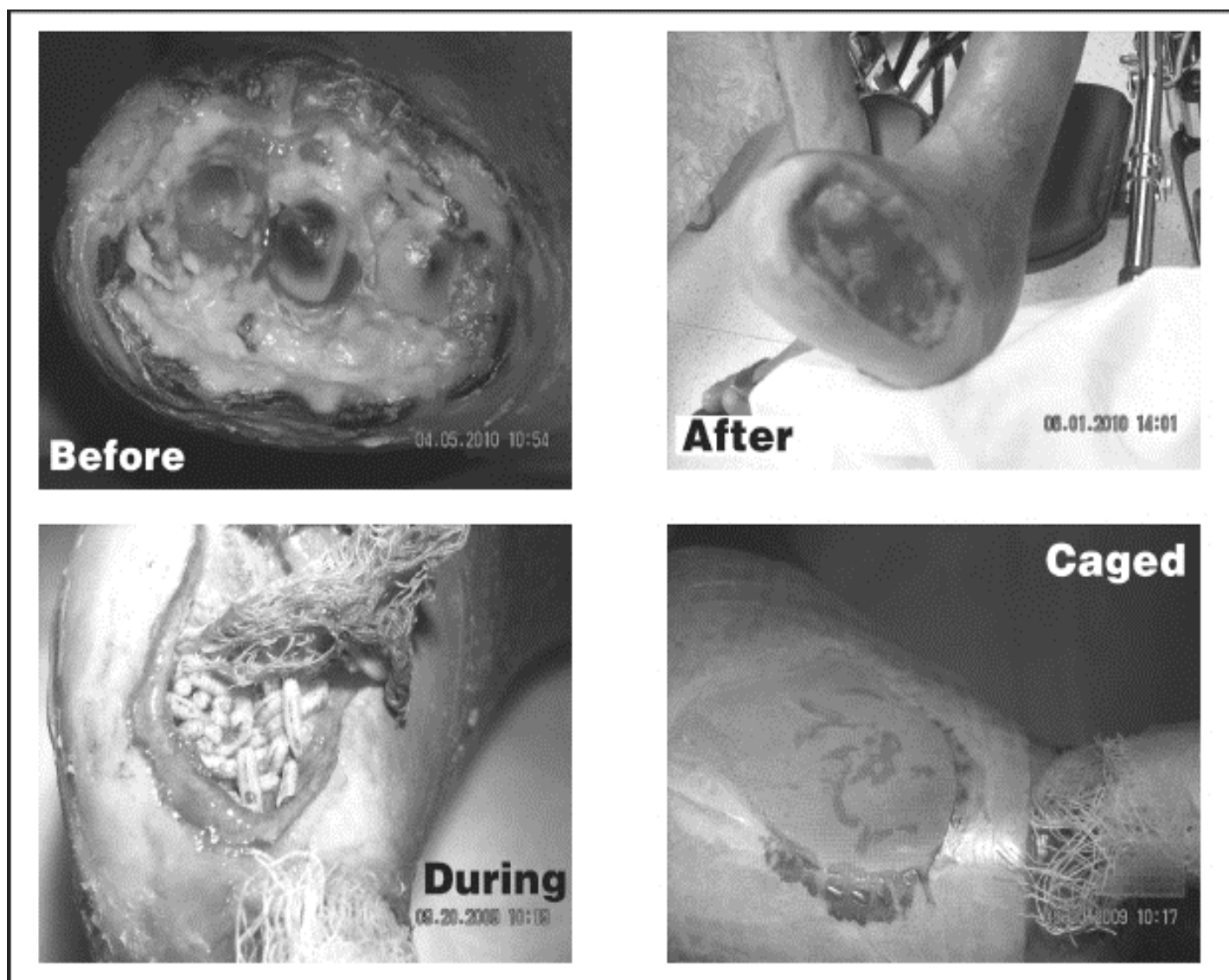


Figure 10: Utilisation de la MDT « maggot débridement thérapy » chez un sujet diabétique.

La figure montre l'aspect du pied avant et après l'action des larves. [1]

Age	Sex	Wound	Co-Morbidities	Hgb. A1c	Length of MDT	Outcomes
66	M	R foot with OM	ESRD, DM, HD, PAD, OB	6.5	60 days	Successful
78	M	L foot	CABG, CHF, DM, CVA, OB, CRF	7.7	14 days	Unsuccessful - Excessive bleeding
56	F	R foot with OM	DM, OB	13.5	10 days	Successful
38	M	R foot with OM	DM, OB, CHF	11.9	2 days	Unsuccessful -Area closed in one treatment
57	M	R foot with OM	DA, DM, CVA, HD, S, CRF, CHF	11.9	11 days	Successful
61	M	R foot with OM	DM, ESRD, HD, CVA, CHF	10.5	15 days	Successful
78	M	BVSU	DM, LE, OB, COPD, CHF, CRF, HD	6.2	10 days	Successful- Three of four ulcers healed
72	F	R foot with OM	CRF, DM, HD	12.2	2 days	Unsuccessful -Area closed in one treatment
61	M	R BKA hematoma	DM,HD, CHF, CRF	8.1	30 days	Successful with delayed response
57	M	R foot	DM, HD, S, ETOH	12.8	10 days	Successful
51	M	R foot	DM, CRF	15.6	4 days	Successful
60	F	R foot with OM	DM, HD, OB, PAD	10.6	10 days	Successful
45	F	L Calf Ulcer	DM, OB, CRF	8.1	1 days	Unsuccessful -Ruptured vein
41	M	R foot with OM	DM,CRF, HD	17.3	12 days	Successful
46	F	L foot	DM, OB, CRF	11.5	4 days	Successful
60	F	R Calf	DM, OB	10.6	6 days	Unsuccessful due to pyoderma gangrenosum
56	F	R foot	DM	12.0	14 days	Successful
49	M	L foot	DM, OB, HD	9.4	10 days	Successful
56	F	L foot	DM, HD	6.2	8 days	Successful
54	M	R Hallux with OM	DM	13.6	8 days	Successful
60	F	L Hallux with OM	DM, ESRD, Stroke, PD	6.1	4 days	Unsuccessful -insufficient opening to dead tissue
58	M	L foot with OM	DM, HD, ESRD	6.3	4 days	Successful
43	F	L foot	DM, HD, OB, ESRD	6.2	6 days	Successful

OM – osteomyelitis (ostéomyélite) ; DM - diabetes mellitus(diabète sucré); HD - heart disease(maladie cardiaque); OB - obesity(obésité); PAD - peripheral arterial disease(maladie artérielle périphérique); ETOH - ethanol abuse(abus d'éthanol); CHF - congestive heart disease(maladie cardiaque congestive); CRF - chronic renal failure(insuffisance rénale chronique); ESRD - end stage renal disease(maladie rénale en phase terminale); CVA - cerebral vascular accident(accident vasculaire cérébral); CABG - coronary arterial bypass graft(pontage artériel coronarien); S - smoker(fumeur); LE - lymphedema(lymphœdème), VSU - venous stasis ulcers(ulcères de stase veineuse), DA - drug addiction(toxicomanie), COPD - chronic obstructive pulmonary disease(maladie pulmonaire obstructive chronique), BKA - below knee amputation(amputation sous le genou).

Figure 11: Tableau résume les résultats obtenu après la luciliathérapie chez des patients diabétiques compliqué par différentes maladies en associations.[2]

7.2 Larvothérapie et bactéries antibiorésistante

En 1948, 4 ans après l'introduction généralisée de la pénicilline, plus de 50% des *S. aureus* nosocomiales étaient résistants à la pénicilline en raison de la production de pénicillinase (β -lactamase), une enzyme qui inactive les antibiotiques β -lactames. À l'heure actuelle, la majorité (80-90%) de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline. En 1960, une modification

Après la découverte de la structure de la pénicilline, on a vu la production synthétique de la méthicilline, qui était active contre les souches résistantes à la pénicilline de *S. aureus*. Le lancement de la méthicilline, cependant, n'a pas permis de contrôler la prolifération de souches résistantes de bactéries et le premier isolat clinique de SARM a été signalé en 1961. [4]

Depuis lors, le SARM a continué à se diffuser rapidement, causant de graves infections hospitalières et communautaires dans le monde entier, avec des augmentations mondiales tant du nombre de patients infectés que de la mortalité. L'isolement récent de souches résistantes à la vancomycine de *S. aureus* (VRSA) au Japon réduit considérablement la répété des médicaments disponibles pour traiter les infections causées par des souches résistantes de *S. aureus*. [4]

Dans la littérature, il existe une tendance toujours croissante à l'utilisation clinique des larves pour le traitement des plaies infectées par le SARM. Ce soutien, initialement anecdotique, a été renforcé par des études de cas et, plus récemment, de solides preuves de laboratoire indiquent que les asticots possèdent la capacité de tuer les isolats cliniques de SARM. A titre d'exemple, la figure suivante montre une plaie de 5 cm de diamètre et totalement recouverte d'une épaisse couche de sabot visqueux. Un pot de larves a été appliqué et laissé pendant 48 h, une amélioration immédiate et marquée de la plaie. Deux autres applications de larves ont été réalisées. À ce stade, seulement 6 jours après le début de la larvothérapie, la plaie, qui n'avait pas répondu au traitement conventionnel sur 18 mois, était complètement exempte du tissu mort et infecté. Il remplissait rapidement un tissu de granulation sain et un écouvillon n'a pas réussi à détecter toute présence de SARM. La thérapie larvaire était maintenant interrompue et la plaie a continué à progresser normalement et a cicatrisé sans incident [4].

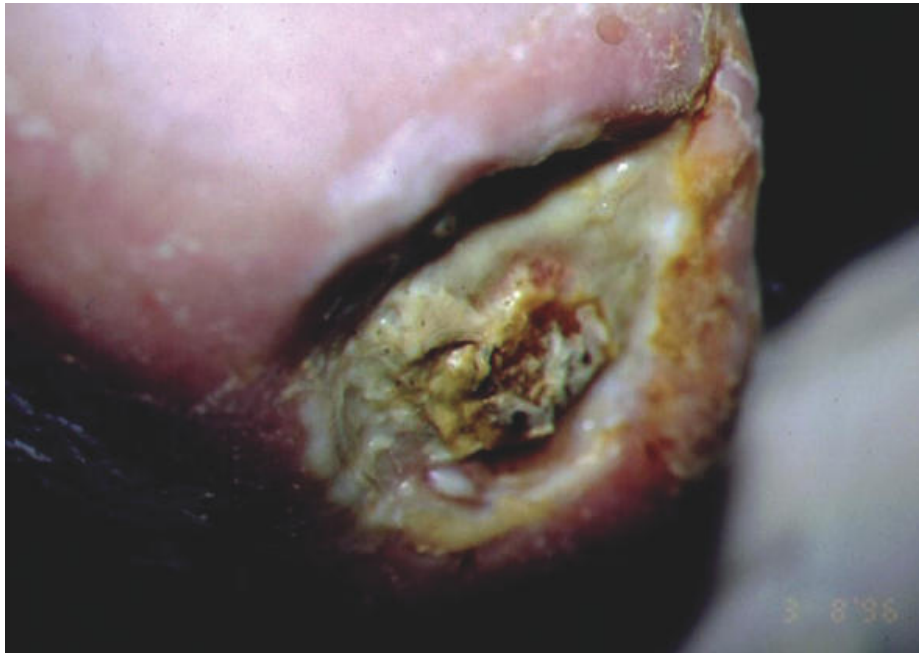


Figure 12: Blessure avant la larvothérapie. Cette blessure, recouverte d'une épaisse couche de feillus, n'a pas répondu au traitement conventionnel sur 18 mois. [91]

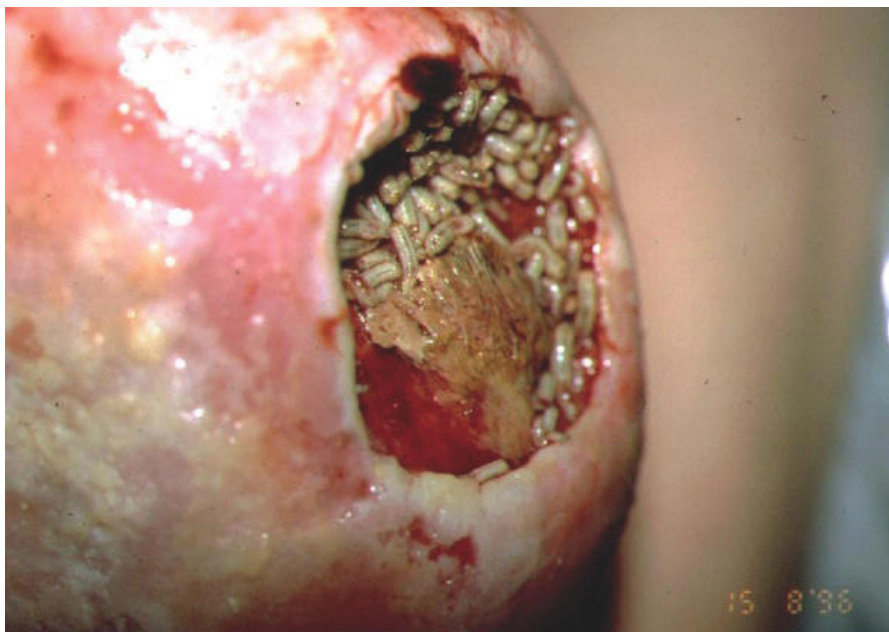


Figure 13: Blessure après trois applications de larves. La plaie est complètement exempte de tissu mort et infecté riche en tissu de granulation. [91]

8. LES CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES

L'utilisation de la larvothérapie est contre indiquée dans quelque situation, parmi les principales contre-indications on trouve :[16]

- Les patients présentant des troubles de la coagulation, naturels ou thérapeutiques (Héparine, AVK, AAP...)
- Les blessures sèches sont une contre-indication relative parce que les larves nécessitent un environnement humide.
- L'utilisation des larves devraient également être évitées dans les plaies ouvertes des cavités corporelles et les plaies à proximité des organes vitaux à cause d'éventuelles perforations par les enzymes sécrétées par les larves.

Concernant les blessures à proximité des grandes vaisseaux sanguins, il vaut mieux les éviter pour se garder de tous les risques liés à l'effraction de la paroi vasculaire par les enzymes digestifs larvaires ou encore rendre délicate leur élimination en fin de traitement, Cette précaution est toutefois superflue avec l'utilisation des sachets hermétiquement clos (Biobag). [16]

En outre, les larves ne doivent pas être utilisées chez les patients qui sont allergiques aux œufs, ou aux larves de mouches.[16]

La thérapie par débridement de la mouche n'a pas été associée à des effets néfastes, mais a été signalé comme causant un léger malaise au malade au premier changement de pansement.[15]

Des douleurs ont été rapportées notamment dans les ulcères artériels. La dilacération par les mandibules est mise en cause, mais on évoque également les modifications du pH de la plaie qui pourrait stimuler des récepteurs locaux de la douleur. Une majoration du traitement antalgique est souvent suffisante, parfois, les larves doivent être retirées précocement. [15]

Une dermite d'irritation péri lésionnelle peut survenir et être à l'origine de douleur de type brûlure. Cette complication est liée à l'action irritante des enzymes larvaires et doit impérativement être prévenue par l'application de topiques protecteurs comme des pâtes à l'eau, ou par des pansements hydro-colloïdes. [15]

La larvothérapie est parfois à l'origine d'un inconfort et d'odeurs désagréables. Ces effets secondaires méritent d'être préalablement évoqués avec le patient.

Enfin, aucune réaction allergique n'a été décrite.[15]

9. LA SYNERGIE D’ACTION LARVES-ANTIBIOTIQUES

Les plaies chroniques sont fréquentes chez les patients présentant des insuffisances vasculaires et des maladies chroniques sous-jacentes, des conditions telles que le diabète sucré, ainsi que les patients souffrant de troubles aigus. Ces blessures et les amputations qui en résultent se traduisent par une diminution de la physique, fonction émotionnelle et sociale des patients, réduction de la qualité de vie et coûts économiques majeurs pour les patients, leurs familles et la société.[17]

Une complication sévère du processus de guérison et la colonisation bactérienne de la surface de la plaie, surtout quand les bactéries résident dans les biofilms. Ces bactéries présentent des caractéristiques de croissance altérées et les profils d'expression des gènes, par rapport à ceux présents librement dans l'environnement, appelés bactéries planctoniques. La formation du biofilm et ses conséquences pour les caractéristiques de croissance bactérienne rendent les microorganismes résistants à l'action de beaucoup d'antibiotiques ainsi que des cellules et des molécules effectrices du système immunitaire de l'hôte.[17]

Les produits du biofilm attirent continuellement les cellules hôtes vers blessure. Comme les phagocytes ne peuvent pas ingérer les bactéries associées au biofilm et sont donc incapable d'éliminer la cause de l'infection, le processus d'inflammation conséquent et libération de cytokines pro-inflammatoires, de protéases et d'oxygène réactif les espèces conduisent finalement à l'inactivation des facteurs de croissance et de la destruction des tissus, ainsi contribuant à l'établissement et / ou à la maintenance de plaies chroniques.

Nombreux antibiotiques ne peuvent pas décomposer les biofilms bactériens mais efficacement tuer les bactéries planctoniques. [17]

Par conséquence une étude évaluer l'effet de combinaison des sécrétion/excrétion (SE) de la mouche verte *Lucilia sericata* et les antibiotiques Vancomycin, daptomycin sur les biofilms de *Staphylococcus aureus* et sur la survie de la bactérie libéré de ces biofilms.

Effet des antibiotiques et sécrétion/excrétion (SE) sur les biofilms de *S. aureus* :

Effet de la combinaison de sécrétion/excrétion (SE) et d'antibiotiques sur la viabilité de *S. aureus* libéré de biofilms, pour déterminer si les antibiotiques éradiquent les bactéries rejetées par les biofilms et si ES influencent ce processus, les cellules planctoniques ont été récoltées dans les puits et leur viabilité a été testée. Les expériences préliminaires n'ont révélé aucune réduction du nombre de bactéries viables en utilisant 10 µg / mL de vancomycine et de daptomycine.[17]

La conclusion principale de la présente étude est qu'après que les excréments/ les sécrétions des larves font disparaître les biofilms de *Staphylococcus aureus*, les bactéries rejetées deviennent de nouveau sensibles aux antibiotiques qui ne modifient pas la viabilité des microorganismes associés au biofilm.

La conclusion est basée sur les observations suivantes. Tout d'abord, ES a cassé les biofilms et cet effet n'a pas été négativement ou positivement affecté par les antibiotiques. L'absence d'ES, des échantillons contenant de la vancomycine ou de la daptomycine, des antibiotiques dont l'activité dépend de leur action sur l'enveloppe bactérienne, ont manqué d'activité contre les biofilms. Une explication de ces résultats est que les bactéries dérivées de biofilms sont dans un état statique / dormant et ne sont donc pas sensibles aux antibiotiques qui visent uniquement les bactéries en croissance.[17]

En conclusion, la thérapie par des larves et les antibiotiques pourraient être utilisés ensemble pour combattre des blessures inertes chronologiquement colonisées. Cela assurerait une destruction complète des biofilms, empêchant ainsi la recolonisation bactérienne de la matrice restante et une action antibiotique rapide contre les bactéries libérées par les biofilms.

La combinaison d'antibiotiques et de larves sera le plus conduirait probablement à une guérison plus rapide que les asticots seuls lorsqu'elles sont appliquées dans des proportions thérapeutiquement pertinentes, en plus d'affecter le biofilm associé des microorganismes, affectent également d'autres processus dans les plaies.[17]

10. INTERET ECONOMIQUE DE LA LARVOTHERAPIE

Le traitement des ulcères nécrosants implique un temps et des dépenses d'allaitement considérables. Le traitement standard actuel implique une application répétée d'hydrogels. La thérapie de débridement larvaire (LDT) a été démontrée de façon anecdotique pour éliminer les ulcères de lésions nécrotiques mais n'a jamais été comparée directement aux thérapies «modernes». [18]

Une étude en 2000 dirigée par Wayman compare MDT avec des pansements d'hydrogel dans le traitement des ulcères veineux nécrotiques. 12 patients atteints d'ulcères veineux morbides ont été randomisés pour recevoir la MDT.

Un débridement efficace s'est produit avec un maximum d'une application larvaire chez 6/6 patients. 4/6 patients dans le groupe hydrogel ont encore besoin un mois de pansements.

Le coût médian du traitement du groupe larvaire était de 78,64 £ contre 136,23 £ pour le groupe de traitement témoin. [18]

Cette étude confirme à la fois l'efficacité clinique et la rentabilité de la thérapie larvaire dans le débridement des ulcères veineux.

11. LE STATUT JURIDIQUE

En France, il est possible d'avoir recours à la larvothérapie depuis 2006 exclusivement sous forme de « Biobag » et uniquement dans le cadre d'une ATU nominative (figure 14).

Il est donc nécessaire d'adresser à l'AFSSAPS une demande d'utilisation en précisant l'indication pour chaque patient.

La commande peut alors être adressée au laboratoire producteur qui assurera la livraison dans des délais suffisamment courts pour respecter le cycle des larves. [1]

 Année 2008 Spécialités pour lesquelles des ATU nominatives ont été octroyées					
Domaine thérapeutique	Spécialité (nom, dosage, forme pharmaceutique)	Substance active	Laboratoire	date d'arrêt des ATU	Commentaires
Dermatologie	LarvE, sachet	larves de <i>Lucilia sericata</i>	ZOOBIOTIC LTD		
Dermatologie	ZYFLO 600 mg, comprimé pelliculé	zyleuton	CRITICAL THERAPEUTICS INC		
Dermatologie	ZYFLO CR 600 mg, comprimé à libération prolongée	zileuton	CRITICAL THERAPEUTICS INC		
Endocrinologie	HUMULIN REGULAR 500 UI/ml, suspension injectable	insuline	ELI LILLY INTERNATIONAL LILLY CORPORATE		
Endocrinologie	LODOSYN 25 mg, comprimé	carbidopa	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
Endocrinologie	PROGLYCEM 50 mg/ml, suspension buvable	diazoxide	IVAX CORPORATION		
Endocrinologie	PROPYLTHIOURACILE 50 mg, comprimé	propylthiouracile	NYCOMED CHRISTIAENS		Cette spécialité ne contient pas de lactose contrairement à la spécialité disponible en France dans le cadre d'une AMM (PROPYLTHIOURACILE AP-HP 50 mg, comprimé).
Endocrinologie	TESLAC 50 mg, comprimé	testolactone	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICAL		
Gastro - Entéro - Hépatologie	CIMZIA 200 mg, poudre et solvant pour solution injectable	certolizumab pégol	CLINICAL TRIAL SERVICES		

Figure 14 : Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour des larves de *Lucilia* attribué pour un laboratoire pharmaceutique.[1]

DEUXIEME CHAPITRE : LA PHAGOTHERAPIE

1. DEFINITION

Les bactériophages ou phages sont des virus spécifiques des cellules bactériennes. Ils sont généralement très spécifiques d'une espèce de bactérie, voire de seulement quelques individus au sein de cette espèce. Par contre, plusieurs bactériophages différents peuvent être spécifiques d'une même bactérie [19].

Étant donné que toutes les bactéries connues peuvent être infectées par plus d'une espèce de virus, les phages représenteraient l'entité biologique la plus abondante et la plus variée sur Terre.

La phagothérapie est le traitement d'infections bactériennes à partir de bactériophages. Cette pratique tend à utiliser les propriétés du bactériophage comme prédateur naturel des bactéries pour éliminer les populations bactériennes pathogènes, en plaçant ces phages si possible au contact sinon au plus proche des sites d'infections. [20]

En pratique, il existe deux protocoles de phagothérapie : soit on administre un cocktail de bactériophages, soit un phagogramme est pratiqué (à l'image des antibiogrammes pour les antibiotiques) pour cibler la bactérie incriminée et choisir le phage lui correspondant, les bactériophages étant très spécifiques d'une espèce de bactérie, voire de seulement quelques souches dans cette espèce. Utiliser un bactériophage qui ne correspondrait pas la bactérie ciblée serait inefficace. L'avantage du cocktail de phages réside dans le large spectre couvert par son utilisation et par le risque moindre de se confronter à des résistances. Ce type d'application est compatible avec une utilisation en urgence. La méthode la plus ciblée nécessite l'isolement de la bactérie, ce qui prend plus de temps et peut s'avérer plus compliqué. Une fois isolée, la bactérie est testée in vitro grâce aux nombreux phages disponibles dans une collection de bactériophages étudiés auparavant et nommée phagothèque. [20]

2. HISTOIRE DE LA PHAGOTHERAPIE

2.1 La découverte des bactériophages

La première mise en évidence de l'existence des bactériophages daterait de 1896. Le bactériologiste anglais Ernest Hanbury Hankin indiqua dans son ouvrage « L'action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange sur le microbe du choléra », qu'il existait au sein des eaux du Gange et de la Jumna, rivières de l'Inde, un élément inconnu doué d'activité bactéricide contre *Vibrio cholerae*. Cette substance apparut comme labile à la chaleur et capable de passer à travers un filtre de porcelaine fine de Chamberland, lequel retient les bactéries mais est perméable aux virus et aux toxines. [21]

En 1915, Frederick Twort, chercheur bactériologiste anglais, rapporta lui aussi le même phénomène. Il émit de nombreuses hypothèses sur la nature de la substance antibactérienne impliquée et proposa entre autres qu'il pourrait s'agir d'un virus. [20-22] .

Il fallut attendre les travaux de Félix d'Hérelle, chercheur franco-canadien travaillant à l'Institut Pasteur pour commencer à comprendre la nature et l'importance de cette substance inconnue, nommée alors par certains « phénomène de Twort-d'Hérelle ». Il semblerait que Félix d'Hérelle ait tout d'abord observé le phénomène de bactériophagie dans les années 1909-1910.

Pendant une étude d'une épizootie chez des sauterelles (*Schistocerca gallea*) au Mexique [23-25], Il remarqua que ces insectes mouraient de septicémie s'accompagnant de symptômes intestinaux. A partir des liquides diarrhéiques des insectes malades, il isola la bactérie *Coccobacillus acridiorum* et considéra à juste titre qu'il s'agissait de l'élément pathogène. Dans le but de limiter les invasions de sauterelles et d'éviter leurs nuisances envers les cultures des régions tropicales et subtropicales, d'Hérelle ensemença de grandes quantités de bouillon de culture avec cette bactérie, de manière à répandre ensuite les bactéries incubées sur les insectes encore à l'état larvaire et ainsi les éliminer par maladie. Cependant, il remarqua que dans plusieurs tubes d'isolement ou de repiquage apparaissaient des colonies échancrées ou des taches vierges. Ces zones suspectes, qu'il nomma « taches

claires », mesuraient deux à trois mm de diamètre. Après récupération de la surface des taches claires sur la gélose et observation au microscope, il s'avéra qu'aucun élément n'était visible. D'Hérelle émit l'hypothèse qu'un élément minuscule avait produit ces taches claires. Au sein des cultures, et qu'il ne s'agissait pas d'une autre bactérie car cet élément avait la capacité de traverser le filtre de Chamberland. [26]

Pour expliquer sa découverte, il émit tout d'abord l'hypothèse que le coccobacille n'était qu'un microbe de sortie (agent accessoire isolé au détour d'une maladie infectieuse d'une autre origine) et que le véritable agent pathogène était un microbe invisible qui, de plus, empêchait parfois la culture des coccobacilles. Mais après avoir tenté d'induire la maladie chez des sauterelles en utilisant uniquement le filtrat, il remarqua que, sauf exception, les orthoptères ne tombaient pas malades. La présence simultanée des deux microbes devait donc, selon lui, être nécessaire pour engendrer la maladie. Il présenta le phénomène à Charles Nicolle, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, institut où d'Hérelle travaillait alors, qui déclara qu'il s'agissait peut-être d'un virus filtrable porté par les coccobacilles et que ce virus constituerait l'agent pathogène tandis que les coccobacilles seraient juste le contaminant, la maladie nécessitant alors les deux entités pour agir. D'Hérelle partit donc initialement sur cette hypothèse [24].

À la fin du XIX^{ème} siècle, la notion de virus était assez vague. On qualifiait un élément ainsi lorsqu'il s'agissait d'un agent infectieux invisible au microscope optique, capable de traverser un filtre de Chamberland, dont le pouvoir infectieux n'était pas diminué par dilution (éliminant donc l'hypothèse d'une toxine) et qui ne s'apparentait ni à une bactérie, ni à un champignon, ni à un parasite. Les premiers virus découverts, nommés alors « virus filtrables », « virus ultrafiltrant » ou encore « infrabactérie », furent le virus de la mosaïque du tabac en 1892, le virus de la fièvre aphteuse chez les animaux en 1898 et le virus de la fièvre jaune chez l'homme en 1902 [27].

De retour à Paris en août 1915, d'Hérelle eut pour mission d'étudier une épidémie de dysenterie chez un escadron de cavalerie à Maisons-Laffitte. Basé sur son hypothèse que le microbe invisible et la bactérie devaient être liés pour produire les maladies, d'Hérelle voulut savoir si elle s'appliquait aussi aux maladies humaines, en particulier sur la dysenterie

bacillaire et sur la fièvre typhoïde. Il filtra donc une émulsion de déjections de patients dont la maladie était en pleine évolution, laissa agir le filtrat sur des émulsions de la bactérie incriminée dans la maladie et inocula le mélange à des animaux de laboratoires, de manière à voir s'il arrivait à reproduire les symptômes. De plus, il étala aussi son mélange sur gélose pour tenter de recréer les « taches claires ». Cependant, l'inconstance des résultats de ses expériences ne lui permit pas d'en tirer des conclusions [28]. Hérelle se rendit compte que les taches claires n'apparaissaient que lorsque les fèces filtrées provenaient de patients dont la maladie était à un stade très avancé. Il décida donc de suivre le cas de patients, de leur admission à leur convalescence, de manière à déterminer à quel moment l'élément créant les « taches claires » entrait en jeu [29].

Il suivit ainsi, en août 1916, le cas d'un patient souffrant de dysenterie à bacille Shiga traité à l'hôpital Pasteur. Chaque jour, d'Hérelle prélevait un peu de fèces du patient, puis, après une nuit à l'étuve, les filtrait, ajoutait le filtrat à un bouillon de cultureensemencé auparavant de bacilles dysentériques et plaçait le tout à l'étuve à 37 °C. Les premiers jours de cette expérience, il n'obtint à chaque fois qu'une simple culture de bacilles Shiga, mais un jour, le tube préparé la veille se révéla exempt de bactéries. D'Hérelle se renseigna alors sur l'état du patient, et on lui indiqua qu'il présentait une nette amélioration, suivie plus tard d'une totale guérison. D'Hérelle ajouta alors une nouvelle émulsion de bacilles Shiga au bouillon de culture apparu comme exempt de bactéries jusqu'à obtenir un mélange trouble, et le plaça à l'étuve. Une dizaine d'heures après, le bouillon redevint limpide et exempt de bactéries. C'est alors que le chercheur comprit que son hypothèse initiale (le fait que le microbe invisible et la bactérie étaient tous les deux nécessaires pour engendrer la maladie) était fausse, et que ce microbe invisible engendrait la destruction des bactéries et permettait la guérison. Il ne s'agissait donc pas d'un microbe pathogène pour l'homme mais pour la bactérie. Après cette conclusion, D'Hérelle ajouta une goutte de la solution devenue limpide à une culture en bouillon de bacilles Shiga. Une quinzaine d'heures plus tard ce bouillon se révéla lui aussi limpide. Il réitéra l'expérience plusieurs fois en ajoutant à chaque fois une goutte du dernier bouillon rendu limpide, et se rendit compte qu'au fil de l'expérience, la lyse des bactéries était de plus en plus rapide. D'Hérelle conclut de cela que « le principe existant dans les déjections se reproduisait aux dépens des bacilles Shiga ; il se comportait comme un microbe filtrant, parasite des bactéries » [24].

D'Hérelle tenta alors une nouvelle expérience : il ajouta à un bouillon de bacilles Shiga une goutte d'un des bouillons lysés de l'expérience précédente. Il étala un peu de ce mélange sur des géloses, Après incubation il observa des plages circulaires bien nettes et exemptes de bactéries. D'Hérelle déduisit de cette expérience que le principe lytique présent dans les déjections « se reproduisait réellement en cours d'action et ces points ne peuvent représenter que des colonies du microbe antagoniste : une substance chimique ne pourrait se concentrer sur des points définis » [29].

À partir des mots grecs « baktêria » (« bâton », référence à la forme des premières bactéries observées) et « phagein » (« manger » au sens strictement étymologique, ici pris sous son sens « se développer aux dépens de »), il lui avait donné le nom de «bactériophage » [29].

Les premiers usages thérapeutiques

En 1919, Hérelle employa pour la première fois in vivo le fruit de sa découverte contre une épidémie de typhose aviaire (*Salmonella enterica* serovar Gallinarum) en Europe. Il se rendit dans vingt-cinq élevages de volailles contaminés situés dans différents départements éloignés les uns des autres et élaborait une suspension de bactériophages à partir de fèces de volailles malades. Il administra cette suspension oralement à des animaux sains, et par injection à des animaux malades. Alors que cette infection était normalement mortelle pour 95 à 100 % des volailles contaminées et non traitées, le traitement de d'Hérelle permit à 95 % des poules de survivre. Le biologiste en conclut que sa suspension avait été efficace tant sur le plan thérapeutique que prophylactique. Il venait d'inventer la phagothérapie [30].

Ces réussites thérapeutiques sur les animaux confortèrent d'Hérelle sur l'intérêt des bactériophages et le poussèrent à promouvoir la phagothérapie et à l'appliquer chez l'homme. L'absence de traitements anti-infectieux efficaces et la fréquence importantes des épidémies lui permirent d'obtenir facilement le feu vert des médecins. Il se mit à traiter de nombreux malades et obtint, selon ces critères, de bons résultats, par exemple lors d'injection intraganglionnaires de phages sur des patients atteints de peste bubonique en quarantaine sur une île au large du canal de Suez[31], ou lors d'épidémie de choléra aux Indes en 1927. Pour ce dernier exemple, d'Hérelle prit soin de traiter les habitants malades du village et de ne pas

le faire pour un village voisin également atteint de manière à avoir un groupe témoin. Seuls 8 % de décès s'ensuivirent pour le village traité, tandis que le non traité perdit 62 % de ses malades.[32] .

Les phages furent utilisés dans le traitement de maladies telles que les infections aiguës ou chroniques à staphylocoque, les infections urinaires, digestives (dysenterie, cholera, fièvre typhoïde, colibacillose, ...) ou même la peste. Ils furent également employés en prophylaxie contre le choléra ou en chirurgie lors d'infections du site opératoire ou de chirurgies septiques (Cf. phagothérapie en pratique) [33, 34].

Les résultats étaient cependant très variables, allant de la guérison totale à l'absence complète de signes de rémission voire au décès. En cause de ces résultats variables, une mauvaise connaissance et mise en pratique de la phagothérapie : les protocoles de soins (posologie, fréquences et mode d'administration) et le contrôle des suspensions (efficacité et innocuité) n'étaient pas standardisés et réalisés correctement.

2.2 Le déclin et le développement des antibiotiques.

En Union soviétique, à l'image de l'Institut Eliava. La production de suspensions de phages augmenta de 300 % entre 1940 et 1942. Le but était de soutenir l'effort de guerre en soins antibactériens. Les médecins de l'Armée rouge utilisèrent et développèrent ainsi la phagothérapie, par exemple contre la gangrène ou l'ostéomyélite[32, 35, 36].

Dans les armées américaines et anglaises, au contraire, les recherches pharmaceutiques militaires s'orientèrent vers le développement et la production d'antibiotiques, nouvelle arme antibactérienne « miracle ». La première forme chimiquement stable de pénicilline apparut en 1939. La production à but militaire de sulfamide et de pénicilline, seuls antibiotiques testés au début du conflit, devint massive et leur efficacité clinique contribua en partie à la victoire alliée.

Après la guerre, L'URSS poursuivit ses avancées sur la phagothérapie et fit profiter de son savoir et de sa production l'ensemble du Bloc communiste et des Républiques « sœurs ». Dès 1940, les plans quinquennaux, mis en place par Staline, donnèrent une place importante à la phagothérapie, promouvant de nouvelles formes galéniques et évaluant leur efficacité.

Ainsi, les chercheurs soviétiques développèrent pendant dix ans ces nouvelles formes (comprimés gastro-résistants pour les atteintes intestinales, poudres et compresses imprégnées de phages pour les plaies humides, ...). Puis entre 1950 et 1960, toujours dans le cadre de ces plans quinquennaux, les scientifiques étudièrent l'utilisation potentielle de l'association entre phages et antibiotiques [35].

Les laboratoires occidentaux se focalisèrent sur l'antibiothérapie tandis que quelques laboratoires indépendants continuaient à produire des préparations phagiques. Cette production se prolongea jusque dans les années soixante-dix. En France, des préparations de bactériophages demeurèrent inscrites au VIDAL également jusqu'en 1974, puis en furent effacées, malgré les protestations de quelques rares scientifiques comme André Raga-Clémenceau, chirurgien et directeur de clinique à la Salpêtrière à Paris [37] .

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), après une réévaluation de l'efficacité des bactériophages dans la lutte contre le choléra, en comparaison avec celle des antibiotiques, porta le coup de grâce aux bactériophages[38, 39].

L'antibiothérapie montra alors très rapidement un essor considérable et devint le traitement antibactérien de référence. Elle fut mise en pratique en médecine humaine et vétérinaire, mais également en agriculture et en agroalimentaire. Les laboratoires, poussés par la rentabilité du traitement, développèrent ces molécules et enrichirent rapidement le pool d'antibiotiques sur le marché. [37]

2.3 La renaissance de la phagothérapie

L'Antibiorésistance

Suite à des mauvaises habitudes de prescriptions médicales, tant en médecine humaine que vétérinaire, les antibiotiques furent employés à mauvais escient, notamment contre des infections virales pour lesquels ils étaient inefficaces. Leur large utilisation en prophylaxie dans les élevages industriels contre les épidémies, comme facteurs de croissance ne fut pas non plus sans conséquences. Peu de temps après avoir découvert la pénicilline, Sir Fleming lui-même avait mis en évidence l'existence de souches de staphylocoques résistants, et avait tenté d'en alerter les autorités sanitaires, en vain. L'utilisation inconsidérée et quasi

systématique des antibiotiques engendrèrent des conséquences graves. En détruisant les bactéries les plus sensibles et en laissant vivre et se multiplier les plus résistantes, cette mauvaise gestion avait créé une forte pression de sélection de souches résistantes. [32].

Ces résistances n'effrayèrent pas tout de suite les médecins, puisque la quantité d'antibiotiques existants était telle qu'on pouvait passer outre ces résistances en utilisant un autre antibiotique appartenant à la même famille ou non. L'investissement en temps et en argent dans la découverte de nouveaux antibiotiques étant trop important, les laboratoires, qui jugeaient l'arsenal thérapeutique à disposition plutôt suffisant, cessèrent de financer les projets de recherche de nouvelles familles d'antibiotiques pour ne se consacrer qu'à l'amélioration de ceux déjà existants.

Les résistances devinrent de plus en plus difficiles à contourner, et les premières infections puissamment résistantes aux antibiotiques germèrent vers la fin des années soixante-dix. Ce type de bactéries infectait principalement les personnes extrêmement fragilisées (personnes âgées, nourrissons, patients greffés ou en réanimation, ...) et surtout en milieu hospitalier. [32].

Cette augmentation exponentielle d'infections multirésistantes fit enfin prendre conscience aux autorités sanitaires de l'intensité du problème. Connaissant les temps rudes qu'avait autrefois traversés le monde sans traitements anti-infectieux efficaces, la potentialité d'une « ère post-antibiotiques » faisait naître les plus grandes craintes en Occident. Ainsi, selon IDSA (Infectious Diseases Society of America), le nombre de molécules antibactériens est sans cesse de regresser comme montre la figure suivante.

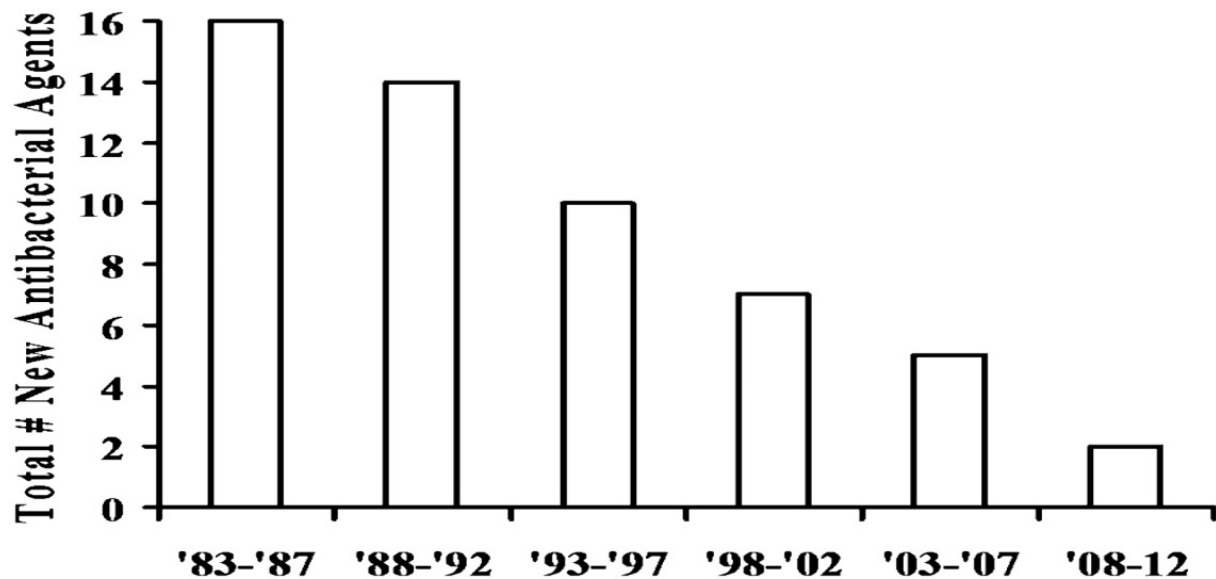


Figure 15: Nombre des nouvelles molécules systémiques d'antibiotiques[32]

Enfin, le monde médical décida de réagir. Une importante remise en question au sujet des pratiques de l'antibiothérapie vit le jour et aboutit à la conclusion qu'une utilisation plus raisonnée de la part de tous, et qu'une meilleure hygiène, notamment hospitalière, pourrait ralentir l'émergence de ce problème majeur de santé publique internationale. Il était également impératif de trouver de nouvelles armes antibactériennes. Cette réflexion a donné lieu à une forte politique de prévention et à des campagnes de publicités visant une prise de conscience collective de la part des patients et des médecins. [32]

Malgré l'avènement des antibiotiques, les scientifiques de l'Europe de Est avaient continué à utiliser et développer la phagothérapie, mais leurs travaux, qui étaient écrits dans leur langue natale dans des revues nationales, n'étaient jamais parvenus jusqu'aux yeux et aux oreilles des occidentaux [32].

3. STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES BACTERIOPHAGES

Les critères de classification

Symétrie	Ac. Nucléique	Famille	Genre	Exemple	Espèce	Particularités
Binaire ou caudé	ADN, db, L	<i>Myoviridae</i>	6	T4	1243	Queue contractile
	ADN, db, L	<i>Siphoviridae</i>	6	λ	3011	Queue longue et non contractile
	ADN, db, L	<i>Podoviridae</i>	3	T7	696	Queue courte
Cubique ou polyédrale	ADN, sb, C	<i>Microviridae</i>	4	ϕ X174	40	
	ADN, db, C, E	<i>Corticoviridae</i>	1	PM2	3?	Capside complexe, lipidique
	ADN, db, L	<i>Tectiviridae</i>	1	PRD1	18	Vésicule interne (lipoprotéine)
	ARN, sb, L	<i>Leviviridae</i>	2	MS2	39	
	ARN, db, L, S	<i>Cystoviridae</i>	1	ϕ 6	1	Enveloppe lipidique
Hélicoïdal ou filamenteux	ADN, sb, C	<i>Inoviridae</i>	2	fd	57	Filamenteux ou allongés
	ADN, db, L	<i>Lipothrixviridae</i>	1	TTV1	6?	Enveloppe lipidique
	ADN, db, L	<i>Rudiviridae</i>	1	SIRV1	2	Ressemble au TMV
Complexe ou pléiomorphe	ADN, db, C, E	<i>Plasmaviridae</i>	1	L2	6	Enveloppe lipidique, pas de capsid
	ADN, db, C, E	<i>Fuselloviridae</i>	1	SSV1	8?	Fusifforme, pas de capsid
TOTAL					5130	

Figure 16 : Les différentes familles des bactériophages[40]

La classification des bactériophages est extrêmement variée. Les critères de classification

sont : [41]

- la nature de l'acide nucléique : généralement ADN double brin, parfois ARN simple brin
- la forme de la capsid (icosaédrique ou tubulaire) ;
- la présence ou non d'une enveloppe (péplos).

La classification de l'ensemble des virus (phages ou non) est gérée par un comité appelé « International Committee on Taxonomy of Virus », ou ICTV. C'est à lui que revient l'établissement de la nomenclature et de la taxonomie des virus [42]. D'après la banque de données de l'ICTV, 95 % des bactériophages appartiennent à l'ordre des *Caudovirales* [42].

L'ordre des *Caudovirales* présentent une structure dite « à symétrie binaire » ou « caudée », composant d'une tête et d'une queue identifiables, et sont partagés en trois familles : les *Myoviridae*, les *Podoviridae* et les *Siphoviridae*.

Les 5 % des phages qui n'appartenant pas à l'ordre des *Caudovirales* présentent une structure à symétrie non binaire qui peut être soit cubique, soit hélicoïdale, soit complexe.

Description morphologique et structurale :

La description morphologique suivante se base sur celle du phage T4 (structure comprenant une tête et une queue), un des phages les plus étudiés en laboratoire, appartenant à la famille *Myoviridae* et permet de présenter la structure à symétrie binaire correspondant aux *Caudovirales* ordre comprenant la majorité des phages connus à ce jour[41].

Les bactériophages présentent une taille comprise entre 60 et 300 nanomètres (le phage T4 mesure environ 200 nanomètres), soit environ un centième de la taille moyenne d'une bactérie. La tête d'un bactériophage se compose d'une capsid protéique et du génome viral (formé chez le phage T4 d'un ADN double brin). La capsid de la plupart des phages est sous forme d'un polyèdre[41, 43].

La queue du phage, de nature protéique, est nécessaire à l'absorption du virion dans la cellule hôte [40]. Elle se présente comme un tube central creux comportant une gaine contractile, 6 fibres caudales et une plaque terminale[41].

Cette description vaut pour l'ordre des *Caudovirales*, où sont inclus la majorité des phages, cependant, les familles de phages n'appartenant pas à cet ordre présentent une morphologie plus variée, qui peut être plus ou moins proche de cette description . Par exemple, les phages filamenteux, que nous évoquerons rapidement, n'appartiennent pas à l'ordre des *Caudovirales* et leur structure n'est donc pas à symétrie binaire, mais à symétrie hélicoïdale. Ils présentent généralement un ADN Sb.

Parmi ces phages on peut citer les phages M13, fd ou f1 (Famille des *Inoviridae*) dirigés contre *Escherichia coli*[44] [45] .

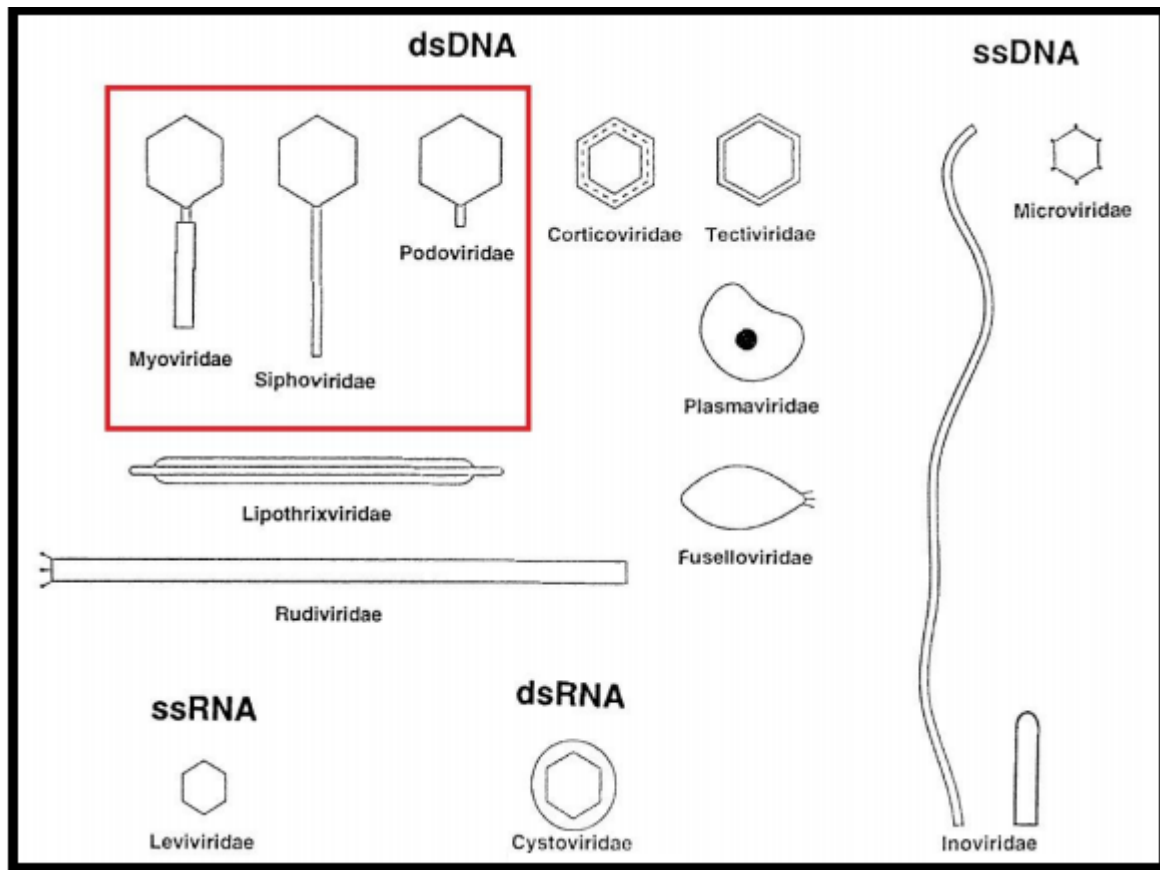


Figure 17 : Structure des principales familles de phages[40]

4. LES HABITATS

Les bactériophages colonisent différents environnements naturels : sur le sol, dans les eaux salées ou douces, sur les surfaces cutanées et muqueuses des êtres vivants (et entre autres dans l'appareil digestif), ...ou plus généralement dans tous les environnements comportant des bactéries. Ces virus particuliers participent activement à l'évolution des écosystèmes, en détruisant une partie des bactéries, engendrant ainsi un renouvellement de la biomasse bactérienne, ou en interagissant avec les bactéries de telle sorte que des échanges de gènes entre bactéries aient lieu. On estime qu'en règle générale, les bactériophages réduisent la population bactérienne globale de près de moitié toutes les 48 heures [41, 43].

Les bactériophages pouvant survivre à une température dépassant 65 °C, température létale pour la majorité des bactéries non sporulées, et ce bactériophage était assez difficilement détruits par des agents physiques (chaleur ou rayons ultra-violet par exemple) et chimique (antiseptiques par exemple) [46]. Leur résistance aux milieux extrêmes est généralement meilleure que celle des bactéries [41].

5. REPRODUCTION DES BACTERIOPHAGES

On distingue trois types de bactériophages les phages dits « virulents » ou « lytiques » c'est le type le plus fréquent (90% des bactériophages), ceux dits « tempérés » ou « endogènes » représentant environ 10 % et ceux dits « filamenteux », bien plus minoritaires (moins d'1 %).

Les phages T4 sont les plus étudiés, appartenant aux phages virulents, et les phages λ , appartenant aux phages tempérés[40].

La différence principale entre les deux principaux types de phages (virulents et tempérés) réside dans leur comportement vis-à-vis de la bactérie après intrusion : un phage lytique va directement détruire la bactérie, tandis qu'un phage tempéré va intégrer son génome à celui du chromosome bactérien, rester « silencieux » un temps et se multiplier avec lui[40].

Pour les traitements thérapeutiques Le type de cycle qui nous intéresse est correspond au cycle des phages virulents, appelé « cycle lytique » ; nous utiliserons donc le phage T4 comme modèle dans notre étude [46].

5.1 Cycle chronique : Les phages filamenteux

Chez les phages filamenteux la durée d'un cycle de réplication typique varie entre 10 et 15 minutes. Le phage se fixe sur la membrane de la bactérie à partir du pili sexuel bactérien et injecte son ADN dans la bactérie. L'ADN viral introduit dans la cellule bactérienne est converti de simple brin à double brin puis répliqué et transcrit en ARNm , les ribosomes bactériens traduisent ensuite les ARNm en protéines de la capsid virale, qui s'insèrent ensuite dans la membrane bactérienne, et s'assemblent entre elles en entourant un nouveau brin d'ADN viral, tout en traversant la membrane bactérienne jusqu'à être totalement excrétées sous forme de nouveaux virions. Cette invasion ne détruit généralement pas les bactéries et n'est donc pas intéressante en ce qui concerne la phagothérapie [47] .

5.2 Cycle lysogénique : Les phages tempérés

Après la reconnaissance de la bactérie par le phage ce dernier commence la pénétration dans la cellule bactérienne, le génome du phage tempéré s'insère dans celui de la bactérie et devient une partie intégrante de celle-ci (prophage). La réplication de ce matériel génétique a ainsi lieu en même temps que celui de la bactérie. Celle-ci, dont le chromosome bactérien a été envahi, transmet ensuite lors de sa division ce nouveau patrimoine génétique à sa descendance [41]. Cet état « silencieux » demeure jusqu'à ce qu'à un moment donné, le cycle lysogénique s'active en cycle lytique et que le génome du phage s'excise du chromosome bactérien. Ce changement d'état est relativement rare (1/100 000) [41], mais sa fréquence est augmentée lors d'un stress, induit par exemple par des rayons ultra-violets, des rayons X ou des substances chimiques comme des oxydants.

5.3 Cycle lytique : Les Phages virulents

Un cycle lytique complet prend quelques minutes à maximum une heure pour se réaliser. Les phages virulents ou lytiques possèdent la capacité de se multiplier selon leur propre rythme, et indépendamment de la divisions bactériennes. La reproduction d'un tel phage permet d'engendrer simultanément plusieurs dizaines de virus tous identiques. À côté de cela, la réplication bactérienne ne permet, dans les conditions optimales, de générer que deux bactéries filles toutes les demi-heures chez les espèces bactériennes à développement rapide. Cette réplication dichotomique bactérienne n'est pas en mesure de résister à une lyse par les dizaines, et même les centaines de bactériophages produits lors de leur réplication. Une colonie bactérienne entière même abondante est ainsi rapidement détruite par le nombre de bactériophages à croissance exponentielle[41].

Le phage T4, dirigé contre la bactérie *Escherichia coli* est le modèle qui a fait l'objet de multiples études pendant de très nombreuses années [21].

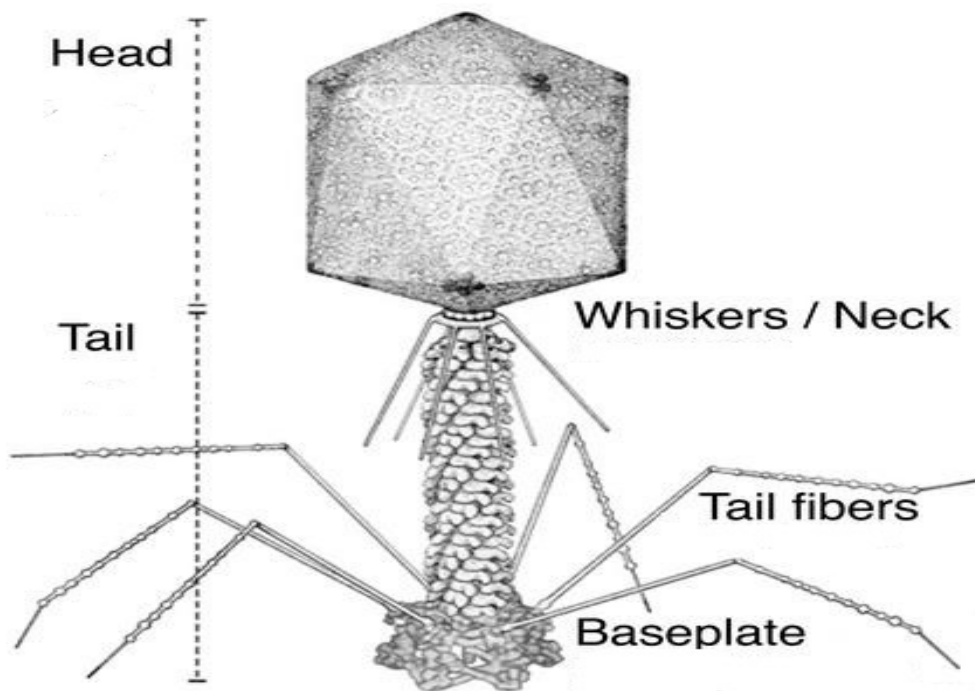


Figure 18 : Le phage T4 [48]

Le phage T4 virulent appartenant à la famille des Myoviridae, se compose d'une tête (Head) comportant une capsid polyédrique et un ADN double brin, et d'une queue (Tail) sur laquelle se situent entre autres des éléments essentiels à l'arrimage du phage sur une bactérie : des fibres (Tail fibers), des crochets et une plaque basale (Baseplate) [48]

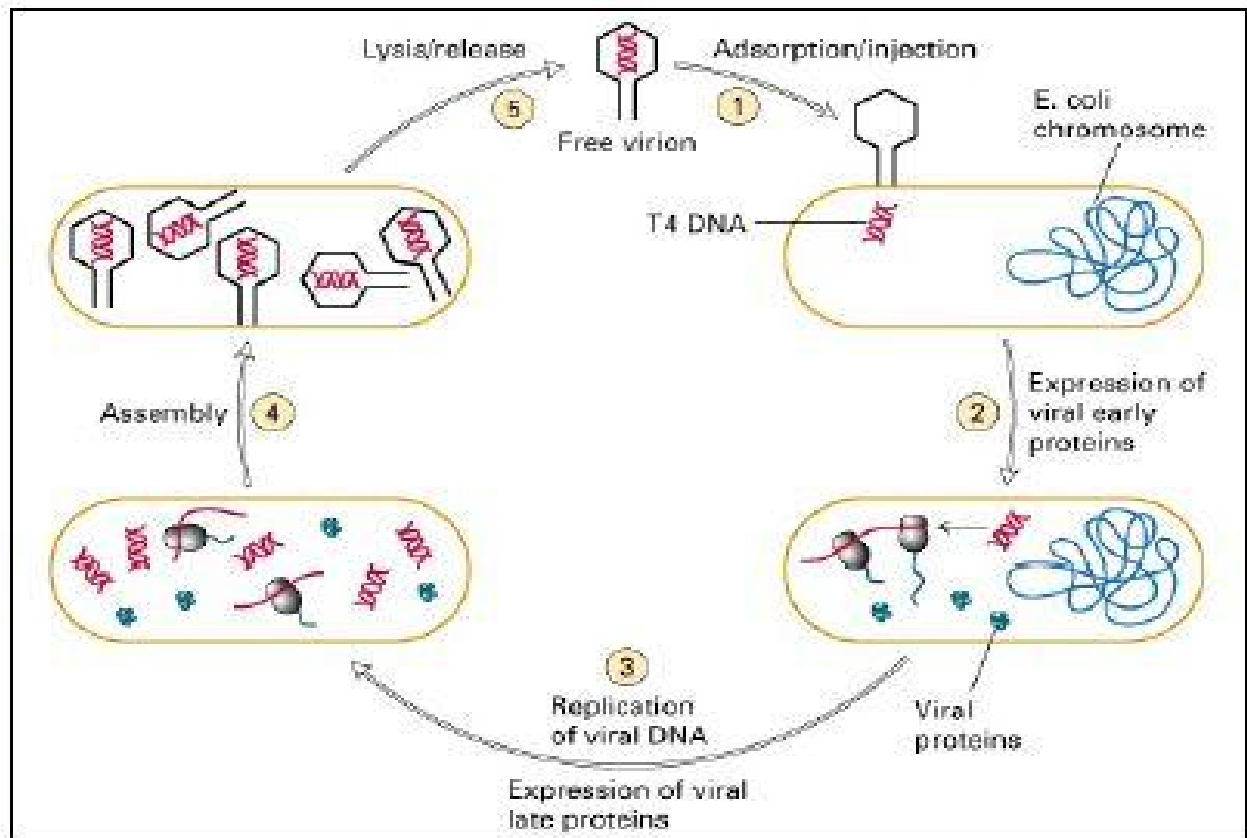


Figure 19 : Schéma du cycle lytique du phage T4

6. LA VIRULENCE

La virulence d'un phage est sa faculté de pouvoir se développer aux dépens d'une bactérie sensible, et son degré de virulence est strictement proportionnel à l'intensité de sa multiplication [49].

Félix d' HERELLE prouve que parmi les bactériophages provoquant la dissolution d'une même souche bactérienne, il existe des différences considérables d'activité, variable d'une race à l'autre [50].

La ou les races de bactériophage auxquelles on fait appel pour la thérapeutique doivent être dotées d'un maximum de virulence pour chacune des souches bactériennes à l'égard desquelles elles ont été sélectionnées. La préparation thérapeutique la plus efficace sera celle qui en réunira le plus grand nombre et les plus aptes à lyser rapidement et complètement une souche bactérienne donnée .[51]

De cette notion de virulence découle l'idée d'isoler des races pures de phages particulièrement actifs, ce qui est fait en utilisant une méthode analogue à celle découverte par KOCH pour l'isolement des bactéries : chaque "plage" étant issue d'un corpuscule unique sur gélose, il suffit de la "repiquer" à l'aide d'un fil de platine dans une émulsion de la bactérie sensible. Le procédé d'isolement par plages a été surtout employé par BAIL et ses collaborateurs qui ont les premiers attiré l'attention sur la possibilité de mélange de races de bactériophages dans un filtrat pourtant actif sur une seule espèce. [52]

Pour pratiquer l'isolement par la méthode des plages, il est indispensable d'opérer de la manière suivante : Inoculer une émulsion dense, (250 millions de bactéries par centimètre cube), avec une quantité très petite de la suspension brute de bactériophages, telle que l'étalement immédiat sur gélose ne donne qu'un très petit nombre de plages. Si l'on introduit trop de bactériophage, plusieurs peuvent se fixer sur la même bactérie et la plage serait formée de corpuscules qui ne proviendraient pas d'un corpuscule unique. De plus, pour l'isolement, l'emploi de boîtes de Pétri est à rejeter : il faut utiliser des tubes de gélose inclinée, que l'on place verticalement aussitôt après l'étalement: on est ainsi certain qu'il ne restera pas de liquide à la surface du milieu, liquide où se ferait un début de développement des corpuscules, ce qui rendrait l'isolement illusoire [24].

7. L'INTERACTION BACTERIE-PHAGE

La résistance de la bactérie

La loi naturelle de la résistance se manifeste également pour la bactérie attaquée par un bactériophage : la bactérie est susceptible de résister et peut acquérir l'immunité vis-à-vis du corpuscule bactériophage qui l'attaque [53]. Un bactériophage doué de virulence extrême dissout totalement et définitivement la bactérie sensible pourvu que les conditions les plus favorables à cette lyse se trouvent réunies [50].

Si les conditions favorables ne sont pas réalisées, ou même si elles ne sont pas maintenues, la culture qui a subi la lyse peut se troubler à nouveau par le développement de bactéries résistantes : ce sont les " cultures secondaires " [54].

Et c'est là qu'apparaît toute l'importance du point de vue de la Phagothérapie, des modifications apportées au milieu par l'emploi antérieur ou simultané d'antiseptique, de vaccins, de sérums. [55]

- ◆ Si c'est le bactériophage qui l'emporte, le milieu où s'est produite la bactériophagie reste indéfiniment limpide : c'est une suspension pure de bactériophages.
- ◆ Si les bactéries parviennent à acquérir la résistance, le milieu se trouble de nouveau par suite d'un développement de bactéries résistantes : on a alors une culture secondaire. "

Les cultures secondaires résultent d'un phénomène de sélection non pas de bactéries naturellement douées de résistance, mais de certaines bactéries possédant une aptitude à l'acquisition de la résistance. Dans une émulsion donnée, le nombre de bactéries aptes à l'acquisition de la résistance est d'autant plus grand que la virulence du Bactériophage est moindre [53].

La résistance acquise par la bactérie peut être soit totale, soit relative :

- Si elle est totale : La résistance acquise par une bactérie ne se manifeste pas seulement vis-à-vis de la race du Bactériophage au contact de laquelle la résistance a été acquise, mais aussi vis-à-vis des autres races. [54]
- Lorsqu'elle est relative, cette résistance peut être vaincue par une autre race de Bactériophage [56].

Conséquences :

Il est nécessaire que s'établisse un état d'équilibre entre la résistance des bactéries et la virulence des corpuscules bactériophages. Si, par suite de circonstances quelconques, cet équilibre ne se réalise pas, l'un ou l'autre des deux antagonistes se trouve éliminé [53]. Ceci est fondamental du point de vue des inoculations de Bactériophage dans un but thérapeutique. En effet, quand on inocule à un malade un Bactériophage, il faut être absolument certain que cette suspension de corpuscules ne donnera pas de culture secondaire bactérienne [55].

8. PREPARATION DES PHAGES A USAGE THERAPEUTIQUE

8.1 Les suspensions phagiques

Les phages sont ubiquitaires, il est facile de trouver des phages dans l'environnement. Un moyen simple est par exemple de récupérer un échantillon d'eaux usées, riches en phages de toutes espèces et de le traiter pour n'en récupérer que les bactériophages, ces eaux usées étant fortement chargées en bien d'autres microorganismes.

Cet échantillon d'eaux résiduaires doit ensuite être centrifugé et décanté, de manière à éliminer les grosses particules, puis le surnageant de la décantation doit être filtré (filtre de 0,2 μm) pour éliminer les bactéries. On obtient ainsi une préparation contenant une grande quantité de phages.

Il faut ensuite déterminer si le ou les bactériophages recherchés, c'est-à-dire celui ou ceux dirigés contre une bactérie donnée, sont présents dans la préparation obtenue. Pour cela on ajoute une suspension contenant la bactérie ciblée à la préparation et on incube le mélange pendant quelques heures à 35°C et sous agitation douce (pour la plupart des phages recherchés). À l'issue de cette incubation, si un ou plusieurs phages se sont propagés au détriment des bactéries, il s'agit alors des virus recherchés. En effet, chaque phage dirigé contre la bactérie aura réalisé plusieurs cycles de propagation, augmentant fortement le nombre de particules virales. Il faut enfin centrifuger de nouveau et filtrer pour éliminer les débris bactériens. Ces tests peuvent aussi être réalisés en plaçant une goutte de la préparation dans une boîte de pétri avec une gélose contenant la bactérie étudiée. Si l'on observe un les plages de lyse après incubation, la préparation contenait bien le ou les bactériophages correspondants à la bactérie étudiée. [56]

8.2 Purification des phages

De manière à isoler les bactériophages d'intérêt, il faut tout d'abord diluer en série la préparation précédemment réalisée, puis étaler les différentes préparations diluées en boîte de Pétri sur des géloses comportant les bactéries étudiées réparties de manière homogène en surface. Après incubation, de multiples plages de lyse vont se former sur la gélose. À chaque plage de lyse correspond un clone de bactériophage et l'aspect des plages diffère selon le bactériophage impliqué dans le processus de lyse. On prélève alors une ou plusieurs plages que l'on propage dans un bouillon bactérien (comme réalisé à l'étape précédente de propagation) de sorte d'obtenir une quantité suffisante de clones et de bien les adapter à la bactérie étudiée. Cette étape peut être réalisée plusieurs fois (généralement 2 à 3 fois). Il est ensuite nécessaire d'éliminer les bactéries restantes ainsi que les débris de lyse bactérienne. Plusieurs méthodes existent pour cela : centrifugation et filtration, précipitation des phages à l'aide de polyéthylène glycol ou chromatographie d'affinité. [57]

Aujourd'hui, les suspensions peuvent être débarrassées de leurs endotoxines grâce à une technique par chromatographie d'affinité consistant à passer les suspensions sur des colonnes qui retiennent les endotoxines mais également, dans le même temps, les phages non désirés, en particulier les phages tempérés. Le ligand est une protéine dérivée des bactériophages. [41]

Il est possible de tester la présence d'endotoxines dans les suspensions après purification par des tests simples *in vitro*, comme le test LAL (Lysat d'Amœbocytes de Limule).

En présence d'endotoxines, les amœbocytes, cellules contenues dans l'hémolymph de limule (*Limulus polyphemus*), sécrètent une protéine transformant cette hémolymph en gel. Lors d'incorporation d'hémolymph de limule dans une suspension de phages, ce changement d'état de l'hémolymph permet donc de caractériser la présence d'endotoxines.

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour tester la présence des endotoxines (pyrogènes) dans les suspensions phagiques tel le test sur l'œil de lapin. [41]

8.3 Numération des clones

Cette étape permet de connaître la quantité de bactériophages obtenus et ainsi être certain que cette quantité sera suffisante d'un point de vue thérapeutique. On mesure le titre de phages (le nombre de phages lytiques par unité de volume) en nombre d'Unité Formant Plages par millilitre (UFP/ml). [41]

8.4 Contrôle

Cette étape est surtout importante lorsqu'on est en présence d'une préparation de phages dont on ne connaît pas les caractéristiques. Elle permet de déterminer l'activité et le nombre de particules virales actives. [57]

9. LE PHENOMENE DE LA BACTERIOPHAGIE

La découverte du phénomène de Bactériophagie a permis de reconnaître et d'étudier trois facteurs organiques principaux qui sont susceptibles de modifier et même d'annihiler la production de ce phénomène. Ces facteurs organiques sont capables de modifier d'une manière égale l'évolution de la guérison, le pH, taux de la glycémie, et les propriétés anti-phages du sérum sanguin.

9.1 Rôle du pH

Félix d'HERELLE prouve que la lyse bactérienne nécessite un pH optimal alcalin le plus souvent (vers 7,6 - 7,8) [58], observation vérifiée par E. SCHEIDEGGER [59].

Le pH optimum varie :

- Avec l'espèce bactérienne en expérience.
- Avec la race du bactériophage qui lui est opposée.
- Avec la composition du milieu où se produit le phénomène[54].

Alors, l'acidité du milieu diminue ou inhibe la virulence du Bactériophage, inversement, l'alcalinité d'un milieu favorise la bactériophagie[60].

9.2 Rôle du sucre

Félix d'HERELLE prouve que les sucres fermentescibles par la bactérie en cause inhibent partiellement ou totalement la bactériophagie. La majorité des races de Bactériophages testés expérimentalement sont très sensibles à l'action des ions H libres.

Avec une inoculation minime de bactériophage, la bactérie commence à se développer, attaque les sucres, et le milieu s'acidifie avant que la quantité de bactériophages qui se régénère en cours d'action soit suffisante pour que la dissolution des bactéries ait le temps de se produire. En un mot, la limite d'acidité incompatible avec le phénomène se trouve atteinte avant que l'action du bactériophage ait pu se produire [58] .

In vivo, quand on a à traiter une infection bactérienne évoluant sur un terrain hyperglycémique, il faudra donc faire baisser le taux de la glycémie pour le ramener à la normale avec d'autant plus d'urgence et d'efficacité dans le même temps où la virulence bactérienne soit exacerbée par l'hyperglycémie [61].

L' hyper - virulence microbienne provoquée par toute augmentation du taux de la glycémie notamment dans l'infection staphylococcique, augmente considérablement le travail lytique à fournir par le Bactériophage, puisque le nombre des bactéries assaillantes croît constamment en même temps que cette lyse est gênée par l'acidification du milieu par la fermentation du sucre due à l'activité microbienne. Ceci est en rapport avec le rôle joué par le diabète dans l'infection, mais le plus souvent l'attention n'est tenue en éveil que par le diabète vrai et surtout par la glycosurie et en conséquence le dosage de la glycémie est la seule méthode qui permette de poser avec certitude le diagnostic de diabète, conjointement au dosage de l'hémoglobine "glyquée". La précision du dosage initial de la glycémie est donc d'une importance aussi grande que la répétition de ce dosage au cours des soins donnés à un malade infecté [62].

Seule l'insuline est capable de transformer heureusement la situation (le plus rapide, le plus efficace et le plus précis), un régime alimentaire quantitatif bien dosé étant, de toute évidence, un adjuvant indispensable.

Cette notion est très importante, car le caractère récidivant des infections (par exemple les furonculoses récidivantes), en l'absence de sérum ayant des propriétés anti - phages est très souvent l'apanage d'hyperglycémies pures même légères auxquelles on a l'habitude de ne pas accorder le moindre intérêt. L' hyperglycémie pure est, aussi bien que le diabète confirmé, une cause réelle de récides quand elle n' est pas judicieusement et patiemment traitée [62].

9.3 Rôle des corps chimiques et des antiseptiques

Seules les bactéries vivantes et normales sont passibles du phénomène de bactériophagie. Le phénomène ne se produit pas lorsque se trouve dans le milieu une quantité suffisante d'antiseptique ou d'un corps quelconque susceptible d'affecter l'état de la bactérie. [58] Félix D' HERELLE étudie, outre le pH et le taux de sucre, différentes variations du milieu et leurs effets sur la bactériophagie : Les colloïdes électronégatifs n'exercent par eux - même aucune action sur la bactériophagie. Les matières colorantes: fluorescéine, bleu de méthylène, rouge neutre ne gênent en rien le phénomène, sauf si le colorant est aussi antiseptique. Ainsi la fuchsine empêche la bactériophagie. Donc, si le colorant n'exerce aucune action nocive sur la bactérie, la bactériophagie est normale. Parmi les corps chimiques qui détruisent le bactériophage :

- Les acides ou les bases fortes
- Le Fluorure De Sodium
- Le Cyanure De Potassium
- Le Sulfate De Cuivre
- L'alcool
- L'acétone
- Le Chloroforme
- Les Acides Lactique Et Oxalique
- L'acide Phénique
- Le Formol Et Ses Dérivés
- La Glycérine
- Les Essences de girofle ou de thym inhibent la bactériophagie dans les milieux qui en sont saturés.[65]

➤ **Sérum sanguin anti-phages**

C'était en 1928 que André RAIGA – CLEMENCEAU découvrit pendant le traitement d'anthrax de la nuque que le sérum du patient possède un pouvoir anti-phage malgré la sensibilité absolue de la bactérie vis-à-vis le bactériophage utilisé pendant le traitement

En 1928, L'habitude d'observer régulièrement la régression des foyers infectieux traités par le Bactériophage ce fut l'échec un jour chez un patient qui présente un foyer staphylococcique dont le germe était parfaitement sensible à la race de bactériophage utilisé. Le siège du foyer (anthrax de la nuque) ne comportait pas de gravité particulière, le malade n'étant pas diabétique alors le terrain ne pouvait être représenté que par le malade lui-même et être la cause de l'échec actuel du traitement. C'est Ce phénomène anti-phage spontané de certains sérums humains (ce sérum possédait le pouvoir d'inhiber le phénomène de bactériophagie par des anticorps dirigés contre les phages) [63].

➤ **Mise en évidence du pouvoir anti-phage**

Le principe consiste à comparer la production du phénomène de bactériophagie en présence du sérum du malade, avec un témoin.

Si l'expérience est conduite au moyen d'une culture microbienne en suspension dans du bouillon, c'est l'estimation du degré de turbidité des tubes de culture entre eux qui permet la comparaison. Si la culture est étalée sur la gélose d'une boîte de Pétri, on assiste au développement des " plages " de culture du Bactériophage et il suffit alors de les compter.

La méthode la plus précise de recherche des propriétés anti -phages du sérum sanguin est celle que l'on conduit sur milieu solide, car se trouvent éliminées toutes les appréciations sur le degré de turbidité des tubes de culture qui peuvent donner lieu à des discussions, tandis que la numération des " plages " de Bactériophage ne peut faire naître aucune contestation, sauf dans le cas où elles sont trop nombreuses et elles deviennent alors confluentes, mais alors la discussion n' a aucun intérêt puisque la multiplication des plages révèle une absence sub - totale ou totale d' action antiphagique [51].

10. PHAGOGRAMME : ETUDE DE LA SENSIBILITE

Phagogramme ou Bactériophagogramme permet d'étudier la sensibilité d'une bactérie aux phages. Dans le but de sélectionner le phage ou les phages (cocktail phagiques) les plus actifs pour traiter une infection.

La bactérie, qui a été isolée chez le patient, est ensemencée sur une gélose de boîte de Pétri. Les phages de la phagothèque peuvent alors être testés : il suffit de déposer une goutte (5 μ l) de chaque suspension phagiques (équivalent des disques de papier buvard de l'antibiogramme). Après incubation de dix-huit à vingt-quatre heures, la présence ou non et l'importance de la plage claire témoignent de l'activité lytique du dépôt et de son importance [41] .

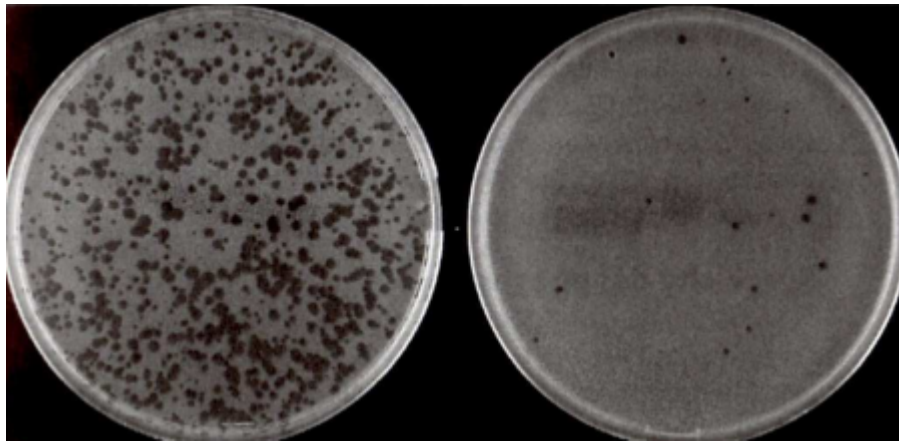


Figure 20 : Phagogramme [41]

Dans ces deux boîtes de Pétri un même bactériophage a été testé. On remarque un titre phagiques plus élevé dans la boîte de Pétri de gauche que dans celle de droite, observable par un nombre nettement plus important de plages claires à gauche qu'à droite. Les plages claires apparaissent en foncé (gris noir) sur cette photo, on peut conclure que le phage de gauche est plus adapté pour l'utilisation thérapeutique que celle de droite. [41].

➤ Les qualités indispensables

La bactérie, dont la sensibilité a été mise en évidence par le phagogramme, doit en outre être jeune (l'infection dans le foyer de laquelle le prélèvement a été réalisé doit être récente), vivante et normale. C'est pour cette cause que les infections aiguës sont plus aisément et plus rapidement curables que celles lentes ou chroniques.

Il s'ensuit donc qu'une guérison sera plus rapidement et plus complètement obtenue si la phagothérapie est appliquée le plus précocement possible, c'est - à - dire le plus tôt après l'apparition des premiers symptômes infectieux.[65]

11. TRAITEMENT DES INFECTIONS A BIOFILM

Aujourd'hui plus de 65 % des infections recensées chez l'homme dans les pays développés sont causées ou entretenues par des biofilms. Plus de 80 % des infections bactériennes sont chroniques à cause de ces biofilms. Parmi ces infections, les plus courantes sont les infections urinaires, pulmonaires et dentaires, ainsi que de nombreuses maladies nosocomiales liées à l'usage de matériel médical contaminé par des biofilms (cathéters, prothèses cardiaques, matériel orthopédique, ...) [64].

Grâce à la biofilm les bactéries qu'il héberge échappent aux défenses immunitaires de l'hôte et aux thérapeutiques antimicrobiennes, et notamment antibiotiques. Les antibiotiques vont détruire les bactéries circulantes, supprimant ainsi les symptômes, mais ne pourront pas atteindre celles enchâssées dans le biofilm. Sans traitement efficace, le biofilm va alors servir de nid à partir duquel les infections vont récidiver. La seule thérapeutique actuellement efficace est le retrait chirurgical de la zone de biofilm.

L'utilisation des bactériophages peut être indiquée lors de présence de biofilms, puisqu'ils seraient capables d'en détruire la matrice. Une fois ce biofilm éliminé, les bactéries qui s'y protégeaient sont de nouveau exposées aux antimicrobiens et peuvent alors être détruites par les phages. [64]

12. TRAITEMENT CURATIF

Les bactériophages sont utilisés dans l'éradication de plusieurs types d'infections, dans notre travail on va se limiter sur le traitement de quelques infections.

12. 1 Les infections digestives

Pour les maladies intestinales, l'ingestion de Bactériophage doit se faire loin des repas, et dans un excipient alcalin, car les bactériophages sont sensibles à l'acidité gastrique.

Dans le cas de la fièvre typhoïde, maladie à la fois intestinale et septicémique, il semble que la voie digestive et la voie intra -veineuse doivent être associées[50].

Le traitement a consisté dans le cas de la fièvre typhoïde en une injection intraveineuse d'une dose unique de 5 à 10 cm³ de typhi – phage, diluée dans 250 à 500 cm³ de sérum physiologique. L'injection était faite très lentement, de telle sorte que la totalité du liquide s'écoulât entre 30 ou 40 minutes[50].

12.2 Les infections urinaires

Les infections urinaires sont généralement causées par des germes coliformes. D'origine intestinale et de localisation urinaire, *Escherichia Coli* peut être efficacement combattu par le Bactériophage introduit par voie digestive et par voie vésicale ou urétéro – rénale.

Le pH des urines doit être recherché et alcaliniser (10 à 25 g de bicarbonate de soude per os pendant les 4 ou 5 jours précédant le traitement).

Dans les cystites simples, instiller dans la vessie 20ml de Coli - phage dilué dans 80 ml d'eau bouillie préalablement refroidie à 38°C environ, car le Bactériophage est détruit à une température voisine de 60°C.

Dans les pyélites, pyélonéphrites, le Coli - phage doit être instillé pur dans le bassinnet du rein malade. Quelques centimètres cubes suffisent. Félix d ' HERELLE a observé que dans certains cas, chez l'homme les urines étaient réinfectées quatre à cinq jours après chaque instillation : dans ces cas, l'examen prostatique révélait un foyer à partir duquel se produisait la réinfection vésicale. Dans de tels cas, intervention chirurgicale à part, il n'y a guère d'autres moyens que d'avoir recours à l'injection intraveineuse.

Avant toute tentative thérapeutique, il faut s'assurer bien entendu de l'absence de lésion anatomique grave de l'appareil urinaire ou de calcul.[65]

12.3 ORL : Oto-rhino-laryngologie

Les angines sont des affections qui peuvent être causées par des germes divers, streptocoques particulièrement. Des bactériophages ont été sélectionnés contre la presque totalité des souches de streptocoques, staphylocoques, entérocoques et pyocyaniques isolés.

Dans les angines érythémateuses, le succès est à peu près constant ; la muqueuse reprend son aspect normal en quelques heures après le début du traitement.

L'application peut se faire par pulvérisation, gargarisme ou badigeonnage sur la muqueuse vernissée ou tuméfiée et sur les amygdales. Dans le cas d'angine phlegmoneuse, la technique est un peu plus compliquée : il convient d'inoculer un rhino-phage au sein du phlegmon

Au moyen d'une seringue munie d'une fine aiguille, il inocule quelques gouttes du bactériophage thérapeutique dans le phlegmon. Après quelques heures, le phlegmon commence à se résorber en même temps que disparaissent les autres symptômes [65].

Les angines diphtériques ne sont pas justiciables du traitement par bactériophagie provoquée, puisque nous ne connaissons pas de bactériophage capable de provoquer in vitro la lyse de *Corynebacterium diphtheriae* (On peut alors utiliser du Chlorure de magnésium qui présente l'intérêt de dissoudre les membranes qui étouffent les malades, mais là n'est pas notre propos).

Le traitement des otites aiguës ou chroniques par des instillations et des lavages avec le Bactériophage s'est montré particulièrement efficace et a réussi à guérir bien des cas dans lesquels les antiseptiques avaient échoué[60].

12.4 Plaies infectées

De nos jours, la phagothérapie est de plus en plus utilisée pour répondre aux défis croissants posés par les bactéries multirésistantes, fréquentes dans les plaies chroniques.

Sur les plaies suppurées, il suffit d'appliquer des pansements imbibés de Bactériophages. [65]

12.5 Ostéomyélites

Dans l'ostéomyélite aiguë, le bactériophage précocement employé (dès le début de l'atteinte osseuse, à la phase septicémique) s'est nettement révélé comme capable de s'opposer à la mortification et à la séquestration du territoire osseux par injection intraveineuse de staphy - phage .Traitée dès son début par bactériophagie provoquée, il suffit de quelques semaines pour la guérir sans qu'il y ait besoin d'avoir recours, dans la grande majorité des cas, à l'intervention chirurgicale. En cas de foyer suppurant, l'instillation locale sera appliquée. Actuellement, dans cette maladie comme dans bien d'autres on n'a le plus souvent recours au bactériophage qu'après des mois ou des années, alors que le malheureux, mutilé par des opérations répétées, est arrivé à la limite de résistance, et dans de telles conditions, on obtient encore des guérisons, le traitement par bactériophagie provoquée est toujours le traitement spécifique, il détruit le microbe, cause de l'infection, il faut donc y avoir recours, dès les premiers symptômes, alors que les bactéries présentent un maximum de sensibilité, où le milieu organique n'entrave pas encore le phénomène.[65]

13. SYNERGIE PHAGE-ANTIBIOTIQUE

L'addition à des cultures bactériennes de faibles doses d'antibiotiques qui bloquent la division cellulaire comme les céphalosporines, augmente de façon significative la production de phages. On observe ce phénomène chez plusieurs types des phages virulents. Par exemple l'addition de céfotaxime, une céphalosporine de troisième génération, à une culture d'*Escherichia coli* uropathogène, à dose non létale pour les bactéries, a augmenté de plus de 7 fois la production du phage ϕ MFP. Ces antibiotiques augmentent le volume bactérien par leur blocage de la division cellulaire, permettant ainsi une surproduction de phages, et accélèrent la lyse de la bactérie par les phages.

Ces deux facteurs provoquent une propagation plus rapide de l'infection phagiques. Ce phénomène appelé la « synergie phages-antibiotiques » (PAS en anglais) .Ce phénomène est mis en évidence avec des antibiotiques de la famille des β - lactames et des quinolones dans divers systèmes bactéries-phages.

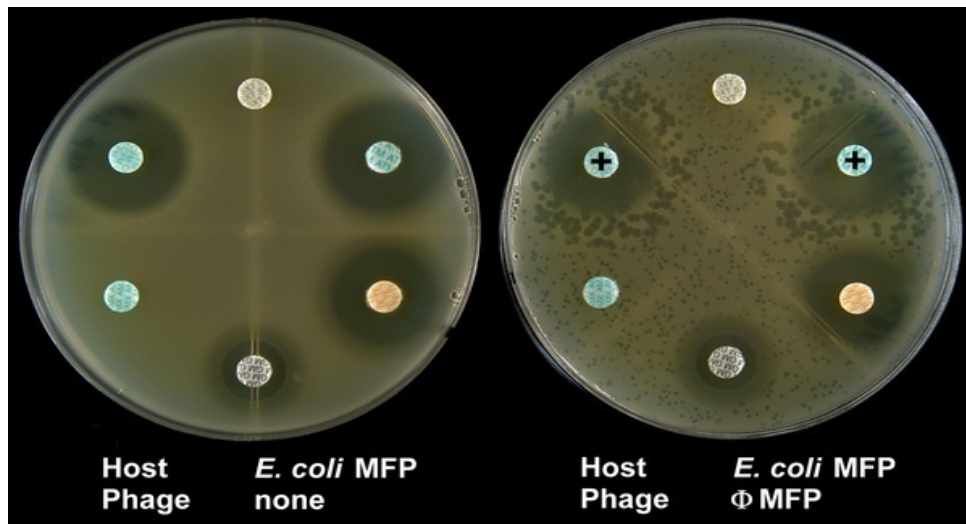
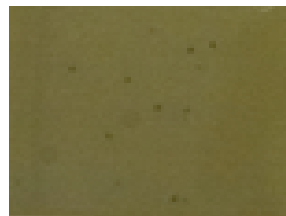


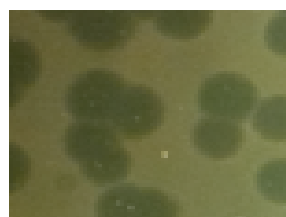
Figure 21: Effet PAS du phage Φ MFP sur le MFP de *E. coli* sur des plaques de gélose Luria-Bertani. [89]

Seuls les disques contenant les antibiotiques b-lactame aztréonam et céfixime (indiqués par les symboles «+») ont produit de grandes plaques de phages à proximité. La gentamicine et la tétracycline n'ont donné aucun effet PAS. Cette souche hôte était résistante à la fois à l'amoxicilline et au triméthoprim / sulfaméthoxazole. [89]



**Host
Phage
Cefotaxime (CTX)**

**MFP
 Φ MFP
0 ng/mL**



**Host
Phage
Cefotaxime (CTX)**

**MFP
 Φ MFP
50 ng/mL**

Figure 22: Tailles de plaque de phage Φ MFP sur MFP *E. coli* avec et sans 50 ng / mL de céfotaxime (CTX) dans des plaques de gélose Luria. [89]

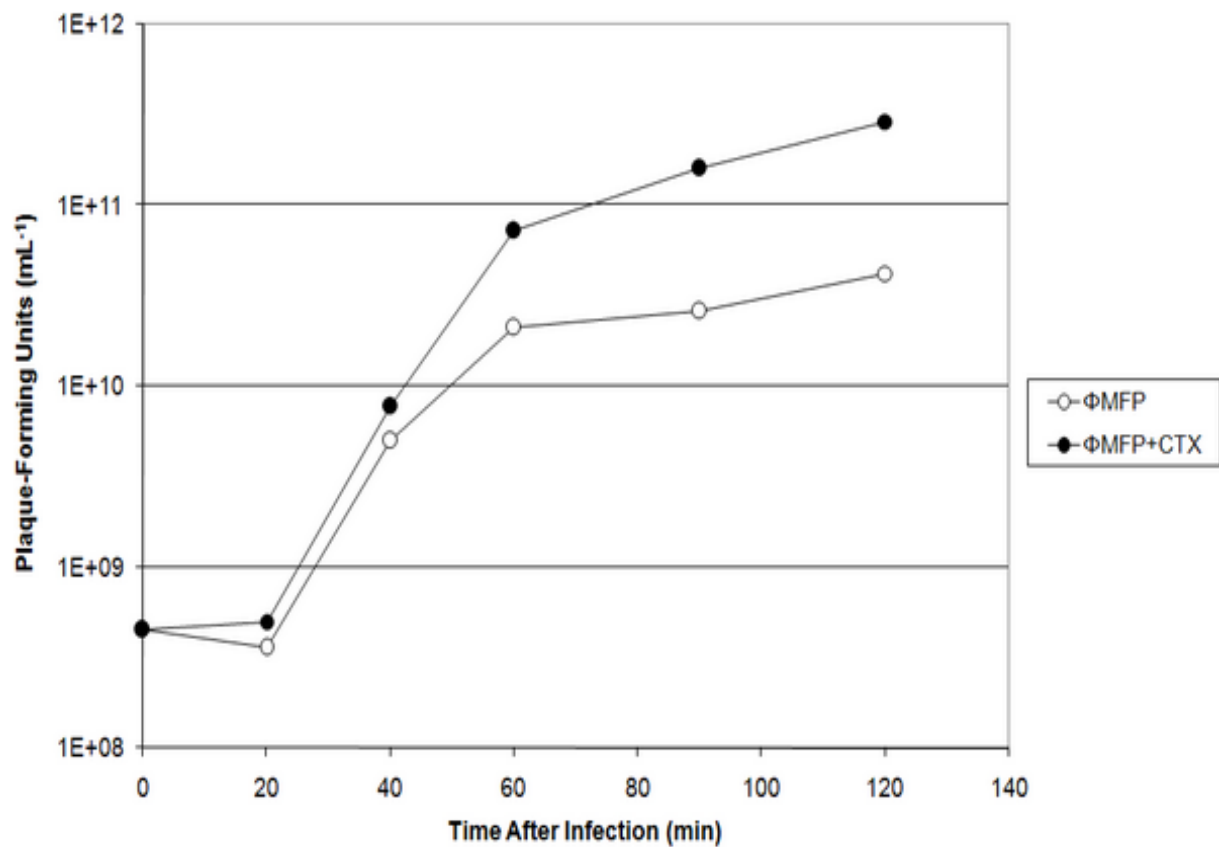


Figure 23: Augmentation du titre de phage en présence de la céphalosporine céfotaxime [89]

La souche de *E. coli* MFP a été infectée par le phage wMFP dans du milieu liquide de Luria complété au moment de l'infection avec 20 ng / ml de céfotaxime, ou non traité. La multiplicité d'infection était de l'ordre de 5. [89]

14. LES LIMITES DE LA PHAGOTHERAPIE [66]

- L'absence de réglementations pharmaceutiques adaptées :

On considère un produit « médicament » s'il s'agit de « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » .

Si l'on applique cette définition, les bactériophages sont tout à fait aptes à être considérés en tant que médicaments. Néanmoins ces considérations ne sont pas encore effectives et la réglementation demeure floue.

- Inefficacité face aux bactéries intracellulaires
- les problèmes administratifs d'exportation/importation du fait de la nature virale des phages ne facilitent pas les échanges de préparations
- Les contraintes actuelles pour breveter les bactériophages empêchent l'existence d'une propriété individuelle les concernant. Il n'y a donc pas de possibilité de tirer suffisamment de profits pour les laboratoires pharmaceutiques :

Le manque d'investissement de la part des industries pharmaceutiques provient également de la constatation qu'en phagothérapie, une petite dose de phages et une faible fréquence d'administration sont généralement suffisantes, la production ne rapporterait donc pas autant que les bénéfices réalisés actuellement grâce aux antibiotiques. D'un point de vue légal, un bactériophage est un agent thérapeutique difficile à encadrer d'un brevet pour deux raisons les phages et leur utilisation thérapeutique ont été décrits il y a maintenant bien longtemps ; il ne s'agit donc pas d'un nouveau produit ni d'une thérapie innovante. Or, un brevet encadre des éléments novateurs. Pour valider ce critère il faudrait proposer une nouvelle niche particulière de phages jamais décrite auparavant ;

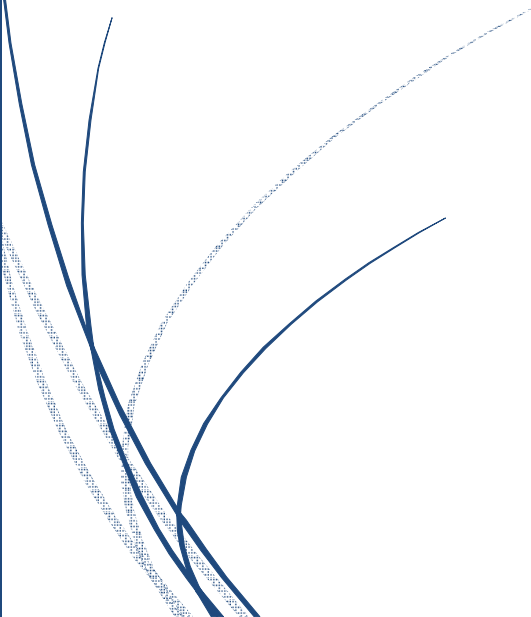
Si un phage jamais décrit auparavant était proposé, il serait nécessaire de séquencer totalement son génome et de breveter cette séquence précise. Or il existe habituellement de nombreux autres phages aux génomes quasi similaires à quelques nucléotides près, et ces autres phages, bien que proches génétiquement et physiologiquement, ne seraient pas protégés par le brevet déposé auparavant. Les industriels n'auraient donc plus qu'à utiliser ces autres phages plutôt que celui breveté pour éviter les problèmes de brevet. De plus, une mise à jour des phages étant nécessaire pour suivre l'évolution bactérienne, l'obligation de présenter une séquence génomique précise auprès de l'office des brevets serait incompatible avec cette mise à jour.[67]

- Manquait souvent des informations à propos des méthodes employées ou des doses choisies, ou ces informations n'étaient pas indiquées de façon claire.
- Concernant les préparations de phages, les principales erreurs étaient l'absence d'élimination des endotoxines dans les préparations virales, et la mauvaise ou l'absence de contrôle de la viabilité des phages après ajout de substances stérilisantes aux préparations

A thick dark blue vertical bar is on the left. A medium blue arrow points to the right, starting from the bar and positioned below the 'Partie pratique' header.

Partie pratique :

*Perception de la phagothérapie-
larvothérapie chez les prescripteurs
et les patients au maroc*



1. INTRODUCTION

A travers notre étude bibliographique on a montré que la phagothérapie et la larvothérapie sont deux thérapies anciennes et passablement oubliées que de nombreux scientifiques tentent de remettre au goût, et surtout aux critères scientifiques et réglementaires. Ces thérapies sont à la fois riches et victimes d'un incroyable passé de traitements et de recherches.

Au vu des différents avantages que présente ces « médicaments intelligents », leur pouvoir bactéricides efficaces, l'élimination de la bactérie, les tissus morts et nécrosé pour la larvothérapie, le très faible nombre d'effets secondaires, etc. Justifie indéniablement leurs positionnements comme des alternatives crédibles à l'antibiothérapie ou en utilisation conjointe.

Dans notre pays, la réhabilitation des deux thérapies nécessitent cependant encore quelques étapes avant de pouvoir être effective dont l'étude de la perception des patients d'un côté et les prescripteurs de l'autre côté, pour la larvothérapie et la phagothérapie est primordiale comme une étape vers l'introduction de ces deux techniques.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Les questionnaires

La perception de la phagothérapie et la larvothérapie chez les prescripteurs et les patients marocains sont étudiées grâce à deux questionnaires, le premier s'adresse aux patients et le deuxième s'adresse aux prescripteurs (les médecins) ainsi ce dernier est rédigé et présenté sous deux formes :

- Un questionnaire sous forme papier remplis manuellement par le prescripteur directement sur place.
- L'autre est sous forme numérique formulé par « Google Forms » remplis en ligne par les prescripteurs.

Le questionnaire destiné aux patients est présenté en deux langues, la langue française et la langue arabe, ce qui confère la rédaction du questionnaire selon la langue choisi par le patient. Le questionnaire des prescripteurs est rédigé uniquement en français.

Les questionnaires sont composés en majorité de questions fermées dichotomiques, le choix de réponses est restreints à « Oui » ou « Non », elles présentent l'avantage de simplifier le questionnement et le traitement statistique ainsi de pouvoir administrer le questionnaire plus rapidement afin d'obtenir un maximum de volontaire et afin de faciliter le travail de l'enquête.

L'utilisation du logiciel Sphinx-Plus version 5 nous a permis le bon traitement des résultats.

➤ Présentation du questionnaire destiné aux prescripteurs :

Le questionnaire est constitué principalement de deux parties :

-Première partie est consacré à la spécialité du prescripteur (Généraliste, spécialiste et Médecin universitaire) et le nombre des années d'exercices.

-Deuxième partie s'attache à la perception et l'acceptabilité du prescripteur pour la larvothérapie et phagothérapie.

❖ Questionnaire en format papier



Université Mohammed V-Rabat

Faculté de médecine et de la Pharmacie

QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PRESCRIPTEURS

Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre de mon travail de recherche de fin de formation doctorat en pharmacie au niveau de la faculté de médecine et de la pharmacie -Rabat. Il s'agit d'une étude d'acceptabilité des prescripteurs et des patients les traitements à base des larves (Larvothérapie) et des bactériophages (Phagothérapie).

Je vous prie d'accepter d'avance mes remerciements de l'aide que vous voudriez bien m'apporter en participant à cette étude, en remplissant ce questionnaire et en me le rendant le plus rapidement possible. Sachant qu'il vous est garanti, le respect de vos droits quant à l'autodétermination, au traitement juste et équitable, et à l'anonymat .je vous sollicite de bien vouloir répondre aux questions avec franchise et responsabilité et cocher un X dans la case qui convient.

INFORMATIONS SUR LE PRESCRIPTEUR :

☐ Médecin généraliste	☐ Médecin spécialiste	☐ Médecin universitaire
--	--	--

Années d'exercice :	☐ < 5ans	☐ < 10ans	☐ < 20 ans	☐ < 30 ans
---------------------	---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

QUESTIONNAIRE :

	Oui	Non
Connaissez-vous le traitement par Larvothérapie et Phagothérapie ?	☐	☐
Seriez-vous prêt à prescrire ce type de traitement ?	☐	☐
Si OUI :		
☐ En routine		
☐ Comme alternative en cas d'infection multi-résistante		
Seriez-vous prêt à convaincre vos patients retissant ?	☐	☐
Seriez-vous prêt à conseiller vos camarades prescripteurs pour la prescription de ces traitements ?	☐	☐

❖ **Questionnaire en format numérique adressé aux prescripteurs par internet (Google Forms).**

The image shows a Google Forms interface in a web browser. The browser's address bar displays the URL: https://docs.google.com/forms/d/16NyXh7zyIkKpM_NsANGGYi09QFty_qoM2ZGX/. The form's title bar is green and contains the text 'Formulaire sans titre' and an 'ENVOYER' button. The main content area has a green header with the title 'QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PRESCRIPTEURS' and a sub-header 'QUESTIONS RÉPONSES 14'. The text of the questionnaire is as follows:

Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre de mon travail de recherche de fin de formation doctorat en pharmacie au niveau de la faculté de médecine et de la pharmacie -Rabat. Il s'agit d'une étude LA PERCEPTION DE LA PHAGOTHERAPIE ET LARVOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS ET LES PRESCRIPTEURS AU MAROC, traitements à base des larves (Larvothérapie) et des bactériophages (Phagothérapie).

Je vous prie d'accepter d'avance mes remerciements de l'aide que vous voudriez bien m'apporter en participant à cette étude, en remplissant ce questionnaire et en me le rendant le plus rapidement possible. Sachant qu'il vous est garanti, le respect de vos droits quant à l'autodétermination, au traitement juste et équitable, et à l'anonymat, je vous sollicite de bien vouloir répondre aux questions avec franchise et responsabilité et cocher un X dans la case qui convient.

INFORMATIONS SUR LE PRESCRIPTEUR :

- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Médecin spécialiste
- ☐ Médecin universitaire

➤ **Présentation du questionnaire destiné aux patients :**

Le questionnaire des patients est à son tour constitué de deux parties principales :

- Première partie consacrée pour l'âge et le sexe du patient.
- Deuxième partie : la perception de la phagothérapie et larvothérapie chez ce patient.
 - Les questions posées sont tous des questions fermées à réponse unique, ce qui nous a permis de tirer plusieurs patients volontaires ainsi de remplir le questionnaire administré au patient dans une courte durée.



Université Mohammed V-Rabat
Faculté de médecine et de la Pharmacie

QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PATIENTS

Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre de mon travail de recherche de fin de formation doctorat en pharmacie au niveau de la faculté de médecine et de la pharmacie -Rabat .Il s'agit d'une étude pour évaluer l'acceptabilité des médecins prescripteurs et les patients des traitements à bases des larves (Larvothérapie) et par les bactériophages (phagothérapie).

Je vous prie d'accepter d'avance mes remerciements de l'aide que vous voudriez bien m'apporter en participant à cette étude, en remplissant ce questionnaire et en me le rendant le plus rapidement possible. Sachant qu'il vous est garanti, le respect de vos droits quant à l'autodétermination, au traitement juste et équitable, et à l'anonymat .je vous sollicite de bien vouloir répondre aux questions avec franchise et responsabilité et cocher un **X** dans la case qui convient.

INFORMATIONS SUR LE PATIENT :

Sexe :

☐ Homme

☐ Femme

Age :

☐ 15-25ans

☐ 25-35ans

☐ 35-45ans

☐ 45-70ans

☐ >70ans

	Oui	Non
Acceptez-vous que vous soyez traité par des larves (Larvothérapie) et des virus (Phagothérapie) ?	☐	☐
Si NON, accepteriez-vous si ce traitement est prescrit par votre médecin?	☐	☐
Si NON, accepteriez-vous ce traitement s'il représente la seule alternative thérapeutique ?	☐	☐



جامعة محمد الخامس الرباط كلية الطب والصيدلة



إستفتاء موجه للمرضى

هذا الاستفتاء المقدم اليكم قصد تحضير اطروحتي لنيل شهادة دكتوراه الصيدلة بجامعة محمد الخامس - كلية الطب والصيدلة الرباط. والذي يهدف لدراسة مدى قبول الأطباء لوصف الديدان و العاثيات (نوع من الفيروسات) كنوع جديد من العلاج و قبول خضوع المرضى له. تقبلوا مني أسمى عبارات التقدير و الشكر المسبق على كل العون الذي ستقدمونه لي بمشاركتكم في هذه الدراسة, و ذلك بملء هذه الاستمارة و إرجاعها في أقرب وقت. مع تأكيد ضمان عدم كشف هويتكم و احترام خصوصية المعلومات التي تدلون بها. أرجوا منكم الإجابة عن الأسئلة بكل صدق و مسؤولية بوضع العلامة X على الخانة المناسبة .

معلومات عن المريض:

الجنس :

☐ ذكر

☐ انثى

العمر:

☐ 15-25 عام

☐ 25-35 عام

☐ 35-45 عام

☐ 45-70 عام

☐ >70 عام

لا	نعم	
☐	☐	هل تقبل ان تتم معالجتك باستخدام الديدان و العاثيات (نوع من الفيروسات)؟
☐	☐	في حالة الرفض هل تقبل هذا النوع من العلاج اذا وصفه لك طبيبك؟
☐	☐	في حالة الرفض هل تقبل هذا النوع من العلاج كأخر بديل لتداوي؟

➤ La saisie et analyse des données

Dans notre étude on a utilisé le logiciel informatique Sphinx Plus Version 5, Sphinx est un logiciel d'enquête et d'analyse des données. Il permet de nous assister dans chacune des quatre grandes étapes de réalisation de notre partie pratique (hors phase de collecte) :

- ✚ La réalisation des questionnaires
- ✚ La saisie des réponses
- ✚ Les traitements quantitatifs des données et l'analyse des données qualitatives
- ✚ La rédaction du rapport d'étude

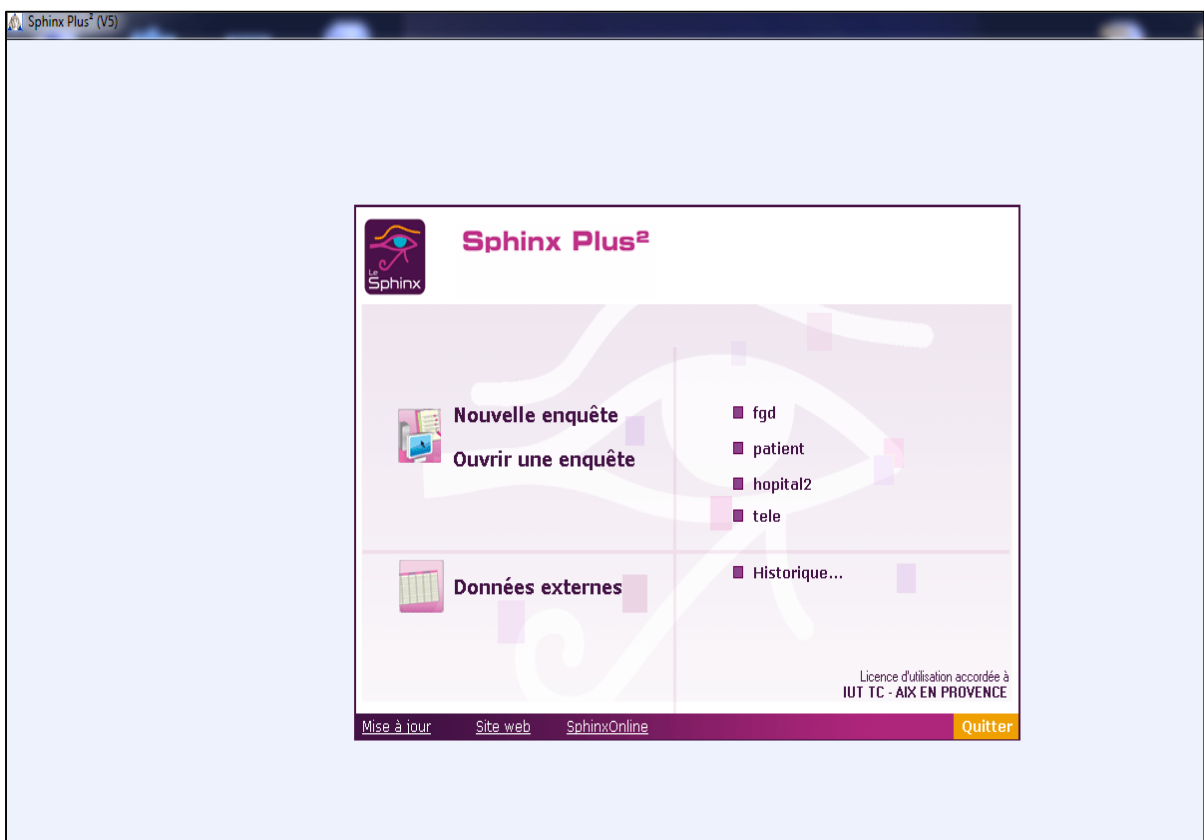


Figure 24 : Logiciel Sphinx plus (1)

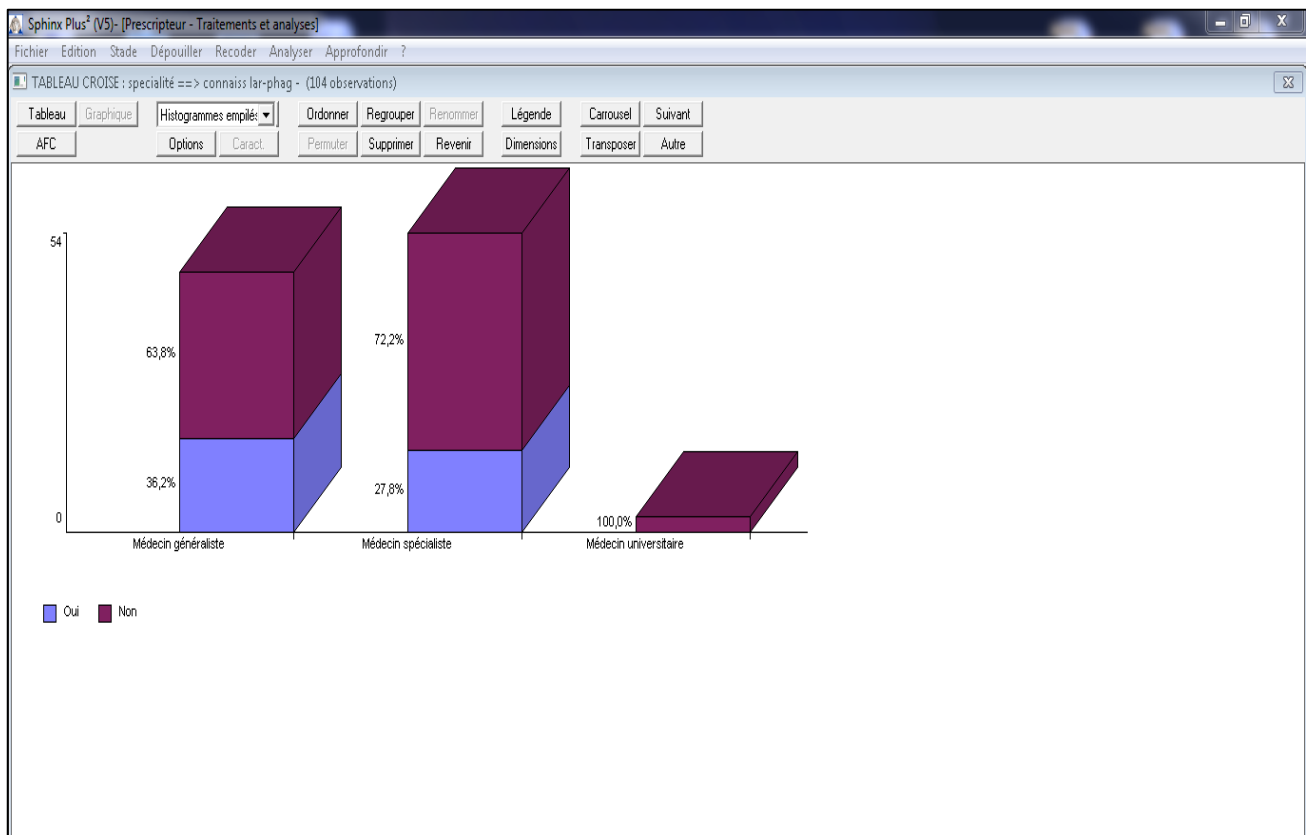


Figure 26 : Logiciel Sphinx Plus (3)

2.2 Etats des lieux, durée et choix du type d'étude

Nous avons décidé de réaliser cette étude descriptive grâce à l'élaboration des questionnaires dont les questions sont bien déterminées, fermé et à choix unique.

Le choix de cette méthode répondait à notre objectif principal qui était d'évaluer au Maroc la perception de la larvothérapie et phagothérapie chez les prescripteurs d'une part et le patient d'autre part. Cette méthodologie, bien que de qualité inférieure à une étude contrôlée randomisée, nous a paru adaptée aux objectifs que nous étions fixés. L'étude est réalisée dans une durée de 5mois dans les régions de Souss-Massa-Drâa, Casablanca-Settat et Rabat-Salé-Zemmour-Zaër.

2.3 Choix des prescripteurs

La larvothérapie et surtout la phagothérapie sont des techniques qui peuvent être appliquées dans plusieurs pathologies et donc dans plusieurs domaines de la médecine, la raison pour laquelle on a choisie a interrogé tous les prescripteurs (les médecins) quelque soient leurs spécialités afin d'évaluer la perception de la larvothérapie et phagothérapie chez le prescripteur marocain.

La majorité des prescripteurs sont questionnés dans les centres hospitaliers que ça soit universitaires ou régionaux, autres médecins sont interrogés en dehors des milieux hospitaliers.

2.4 Choix des patients

Notre étude était adressée à la population adulte, de plus de 15ans venant consulter un médecin dans les centres hospitaliers ou bien en dehors de toute consultation médicale, les sujets concernés sont alors des sujets qui portent des pathologies ou bien des sujets sains.

Nous n'avons pas mis une limite supérieure d'âge et l'étude concerne les deux sexes.

L'entrée dans l'étude se faisait par l'administration directe du questionnaire au patient avec explication de l'étude et le principe des deux thérapeutiques. La langue du questionnaire en arabe ou en français est se faisait selon le choix du patient.

3. RESULTATS

La saisi des résultats obtenus ainsi sont le traitement et l'analyse sont effectuées grâce à un logiciel informatique, le SPHINX PLUS V.5 pour simplifier la présentation des résultats et ainsi l'analyse statistique des données.

3.1. Résultats du questionnaire adressé aux patients

a) Le sexe

La population de notre étude comporte 321 patients dont 62.6% sont des hommes et 37.4% des femmes, les patients répertoriés sont alors en majorité des hommes, avec un sexe ratio de 1.67 (Figure : 27).

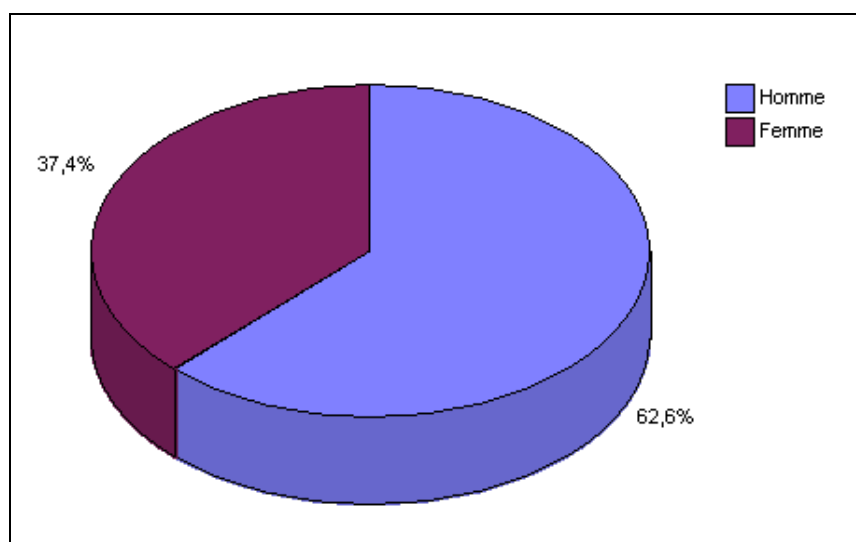


Figure 27 : Distribution de notre échantillon selon le sexe

b) Age

Concernant l'âge moyen de nos patients qui sont répondu et interrogés dans notre étude. On a une nette prédominance des sujets dont la tranche d'âge est comprise entre 25 à 35ans avec un taux qui dépasse 50% suivie de la tranche d'âge 35-45ans (27.7%) puis 15-25ans (17.1%) et enfin 45-70ans (1.9%) (Figure : 28).

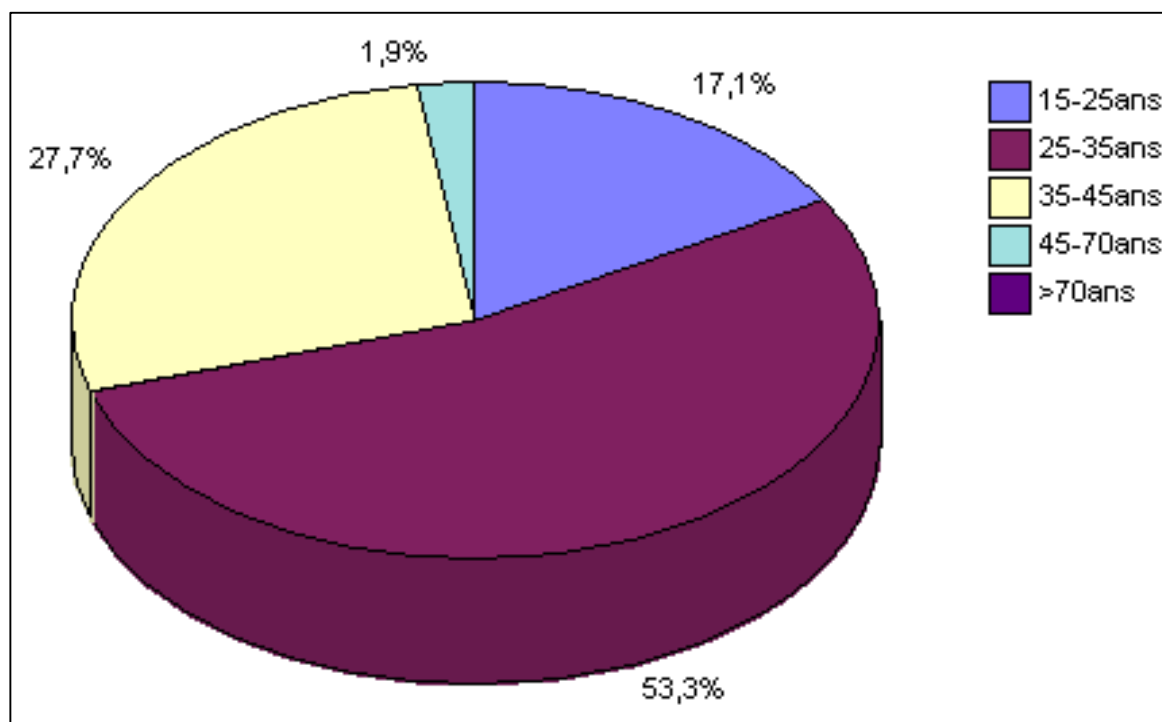


Figure 28 : Distribution des patients selon le paramètre Age

La figure suivante (figure: 28) montre la distribution selon le paramètre âge/sexe, on remarque que le tranche d'âge 25-35ans est la plus représentée dans le groupe des hommes que dans le groupe des femmes suivies de la tranche d'âge 35-45ans.

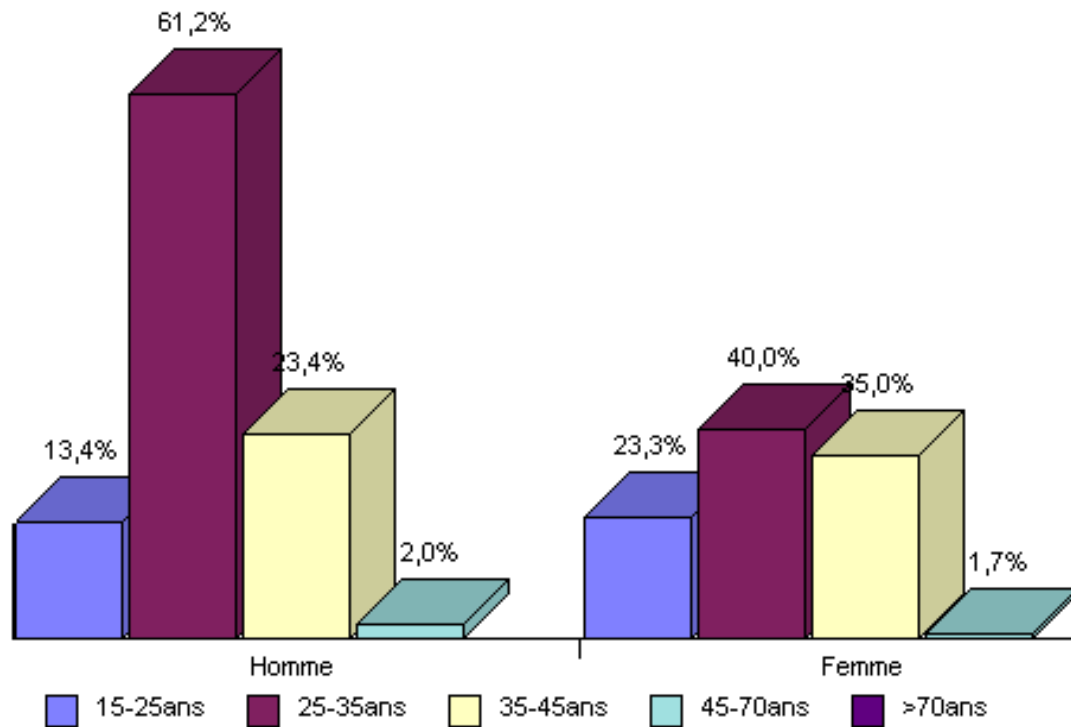


Figure 29: Distribution des patients selon le paramètre sexe/âge

c) L'acceptabilité du traitement par la larvothérapie et phagothérapie

D'après les résultats de notre enquête, il c'était révélé que 66.4% des patients acceptent immédiatement qu'ils soient traités par la phagothérapie et la larvothérapie (Figure : 30) avec une domination très marquée du sexe masculin 68.1% (Figure : 31) .Egalement parmi les patients acceptant la larvothérapie et phagothérapie, 53% des patients sont situées dans une tranche d'âge compris entre 25 et 35ans (Figure : 32).

Cependant, 33.6% du patient seulement qui n'accepte pas d'être soumis sous des virus et des larves pour traiter leur pathologie (Figure : 30).

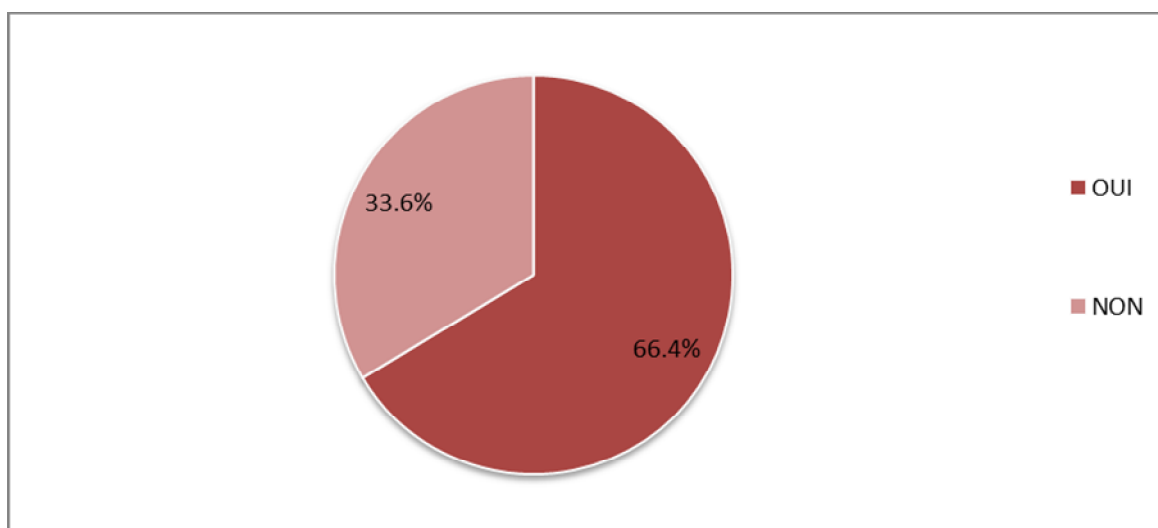


Figure 30 : L'acceptabilité du traitement par la larvothérapie et phagothérapie

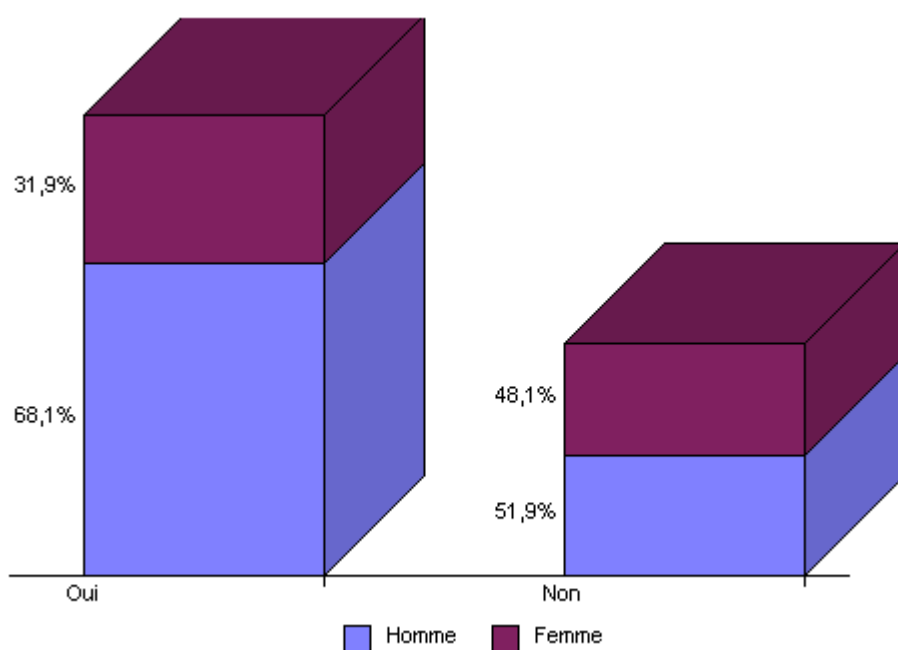


Figure 31 : Acceptabilité du traitement par la phagothérapie et la larvothérapie selon le sexe

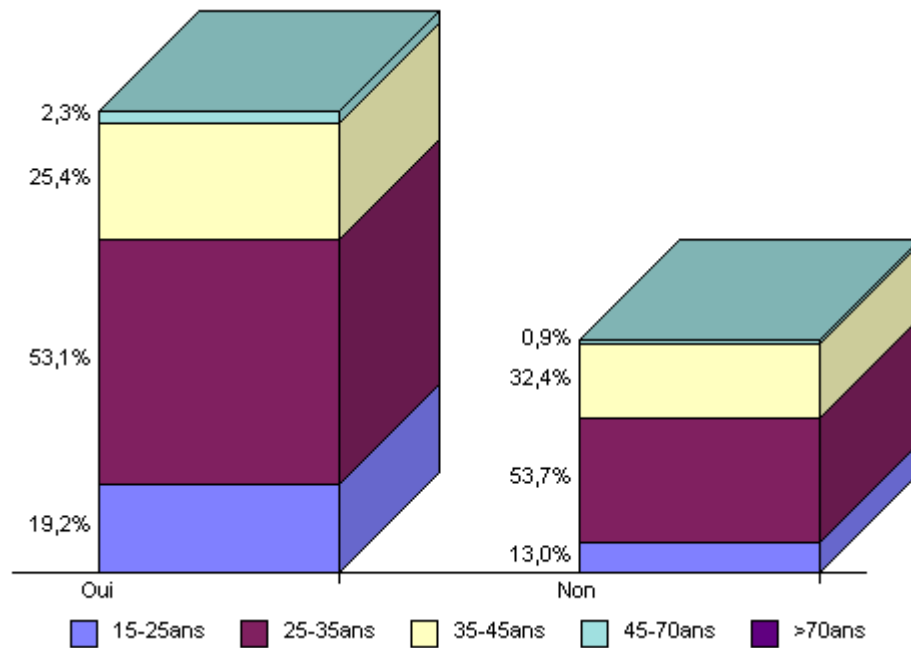


Figure 32 : Acceptabilité du traitement par la phagothérapie et la larvothérapie selon les tranches d'âge

Parmi les patients qui disent « Non » (33.6%) pour la larvothérapie et phagothérapie en premier intention, 77.7% acceptent lorsque le traitement est prescrit par leur médecin traitant et 22.3% refusent ce type de traitement même s'il est prescrit par le médecin (Figure: 33).

Dans les 22.3%, presque la totalité des patients (99.8%) acceptant la larvothérapie et phagothérapie lorsque les deux techniques présentent le dernier choix et la dernière alternative thérapeutique (Figure 34).

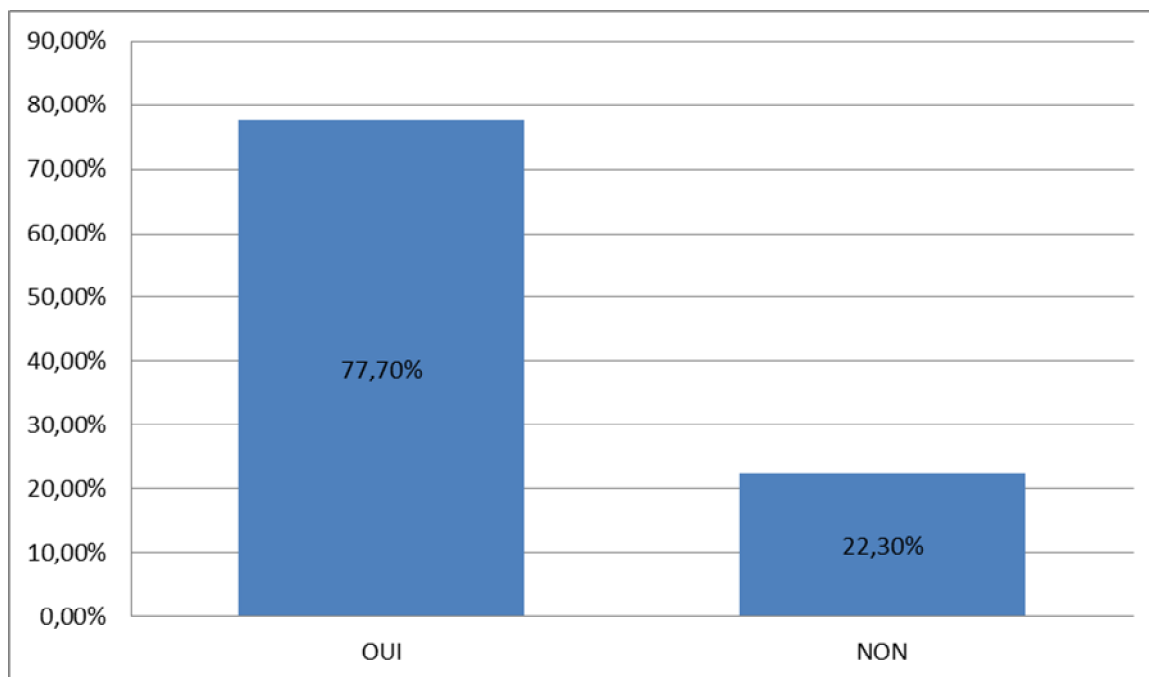


Figure 33 : Taux d'acceptation du traitement si prescription par le médecin

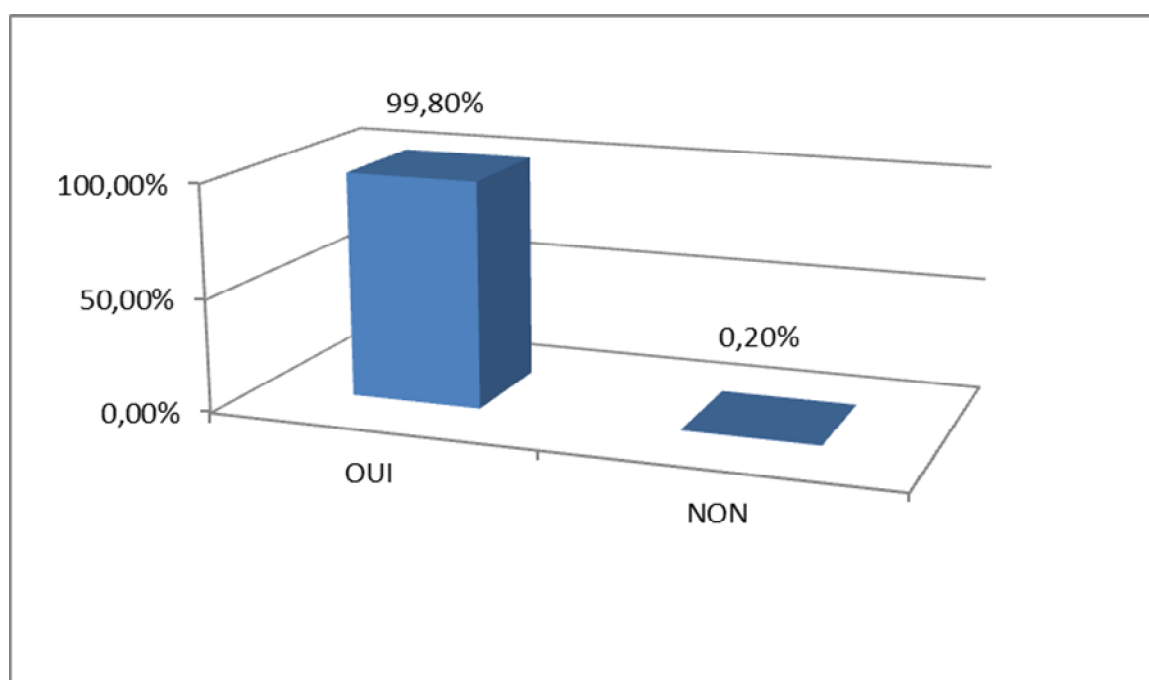


Figure 34 : Acceptabilité du traitement comme étant la dernière alternative thérapeutique

3.2. Résultats du questionnaire adressé aux prescripteurs

a- Distribution des prescripteurs selon la spécialité

Pendant notre étude on a interrogé 103 prescripteurs dans différents milieux hospitaliers, les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les centres hospitaliers régionaux (CHR), etc., ainsi des réunions libres avec des médecins.

Sur les 103 prescripteurs ayant répondu à notre questionnaire, 58% des prescripteurs sont des médecins généralistes, 40% des médecins spécialistes et 2% sont des médecins universitaires. (Figure 35)

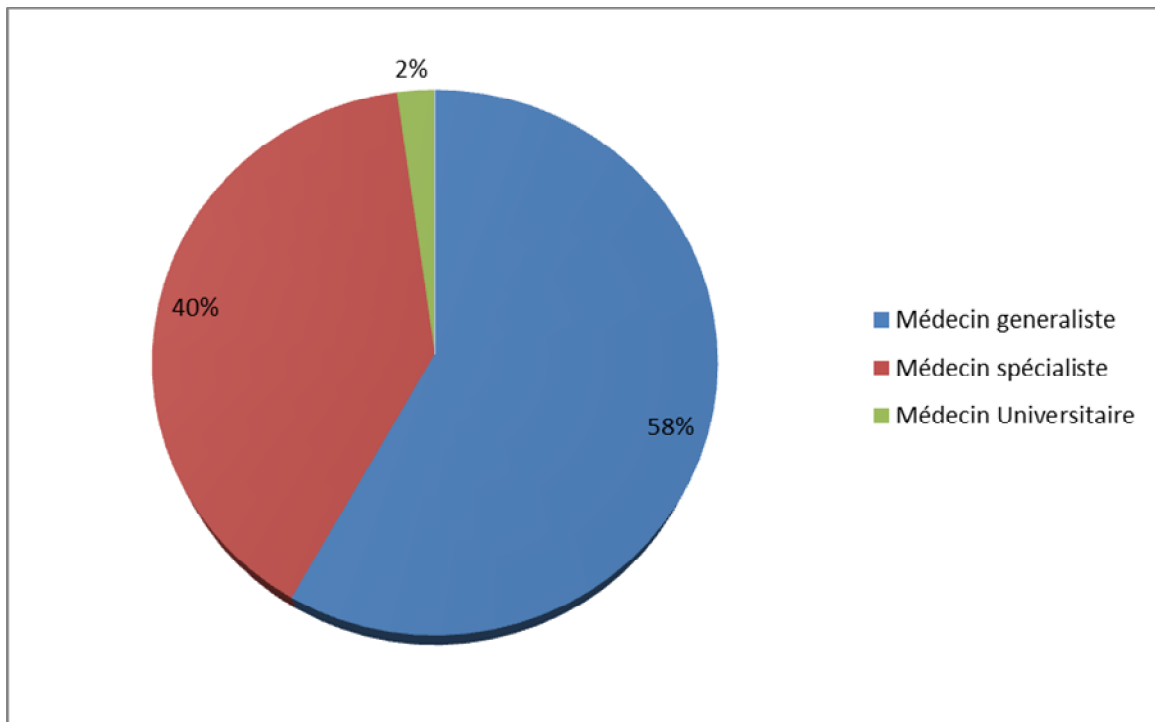


Figure 35 : Distribution des prescripteurs en fonction de leur spécialité

b- Distribution selon le paramètre spécialité /années d'exercices

Sur 58% des médecins généralistes, 56.5% dont le nombre d'années d'exercice est inférieurs à 5ans, 28.3% inférieur à 10ans et 15.2% inférieur à 20ans. Pour les médecins spécialistes, sur 40% on a 69.8% des médecins avec des années d'exercice inférieur à 10ans, 22.6% inférieur à 20ans et 5.7% inférieur à 30ans.

Les médecins universitaires qui présentent 2% dans notre étude ,66.7% sont inférieurs à 5ans d'exercice et 33.3% sont inférieurs à 20ans. (Figure 36)

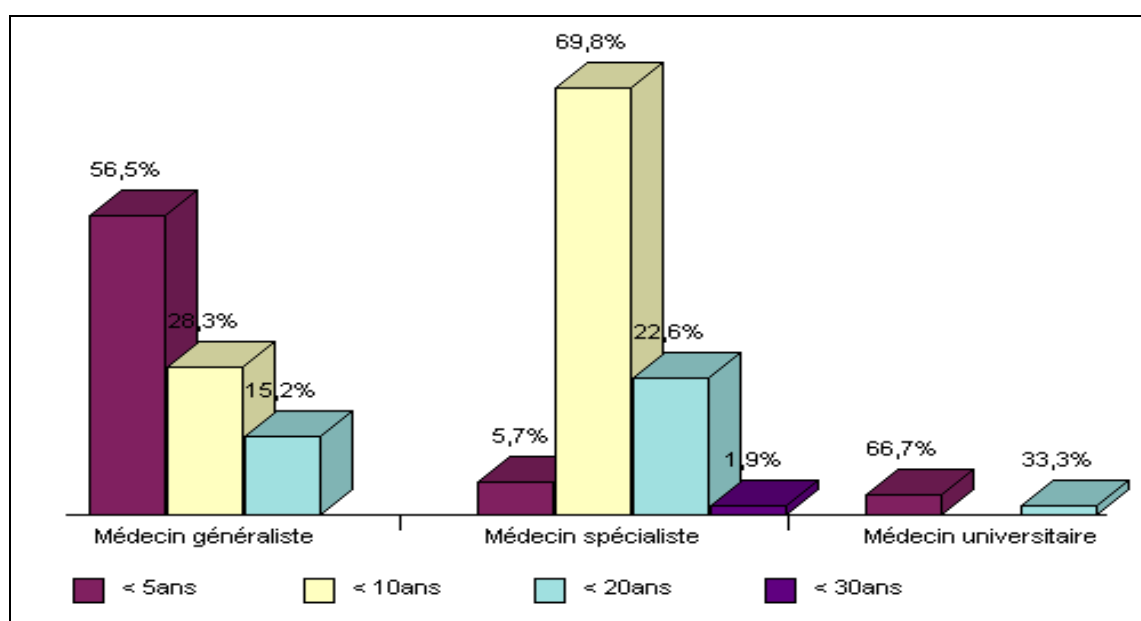


Figure 36: Distribution selon le paramètre Spécialité/Années d'exercices

c- Taux des prescripteurs connaissent la larvothérapie et la phagothérapie

Concernant la connaissance de la larvothérapie et phagothérapie par tous les prescripteurs interrogés pendant notre étude quelle que soit leur spécialité et le nombre d'années d'exercice, on a trouvé que sur 103 prescripteurs, 75% ne connaissant pas ce type de traitement et uniquement 25% du total des médecins qui connaissent la larvothérapie et phagothérapie. (Figure 37).

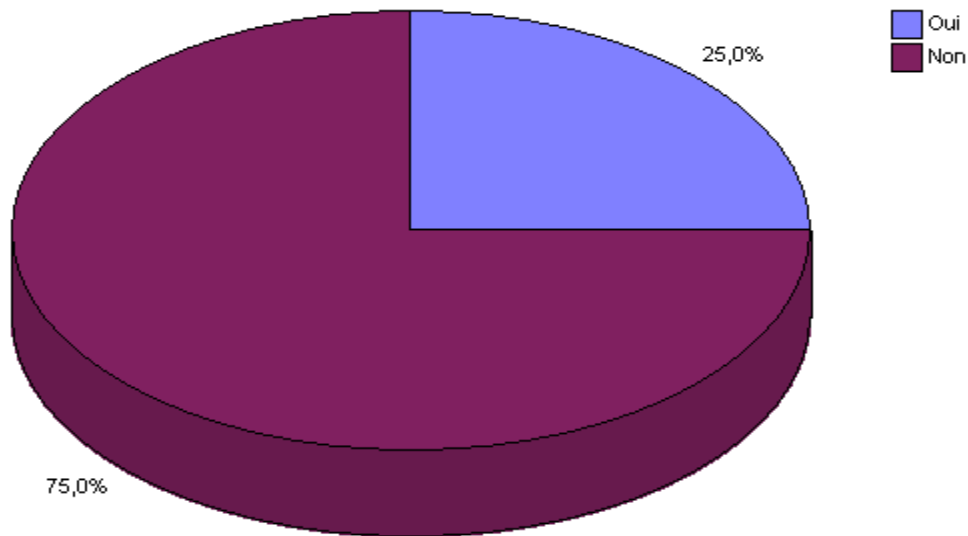


Figure 37 : La connaissance des deux techniques indépendamment de la spécialité du prescripteur

Si on analyse le résultat de l'acceptabilité de la larvothérapie et phagothérapie en fonction de la spécialité du prescripteur on trouve que parmi 75% des prescripteurs qui ne connaissent pas ces deux techniques thérapeutique, 54.3% sont des médecins spécialistes, 41.4% des médecins généralistes et 4.3% sont des médecins universitaires. Pour les prescripteurs qui savent la phagothérapie et larvothérapie (25%) le pourcentage est à peu près égal entre les médecins généralistes (53.1%) et les médecins spécialistes (46.9%) (Figure 38).

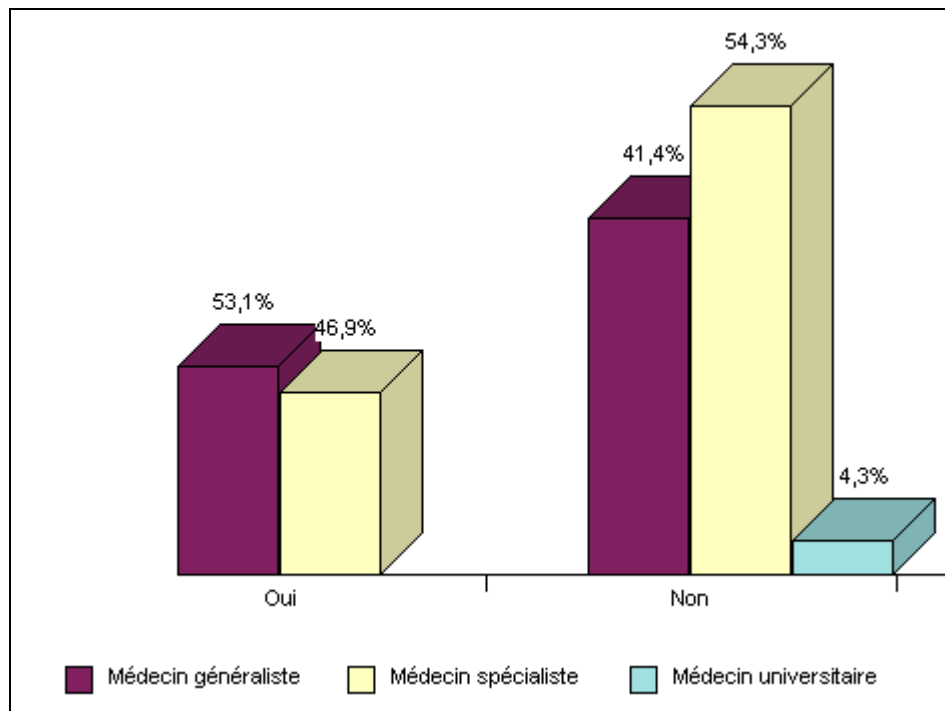


Figure 38 : Connaissance selon la spécialité du prescripteur

d- La prescription de la larvothérapie et phagothérapie par les prescripteurs marocains

Notre étude montre que sur 103 prescripteurs interrogés, 95% sont prêts à prescrire la larvothérapie et phagothérapie, seulement 5% ne désirent pas prescrire ce type de traitement pour leurs patients. (Figure 39), sur 95% des prescripteurs qui sont pour la larvothérapie et phagothérapie, ce sont les médecins spécialistes qui constituent la grande majorité avec un part de 53% (Figure 40).

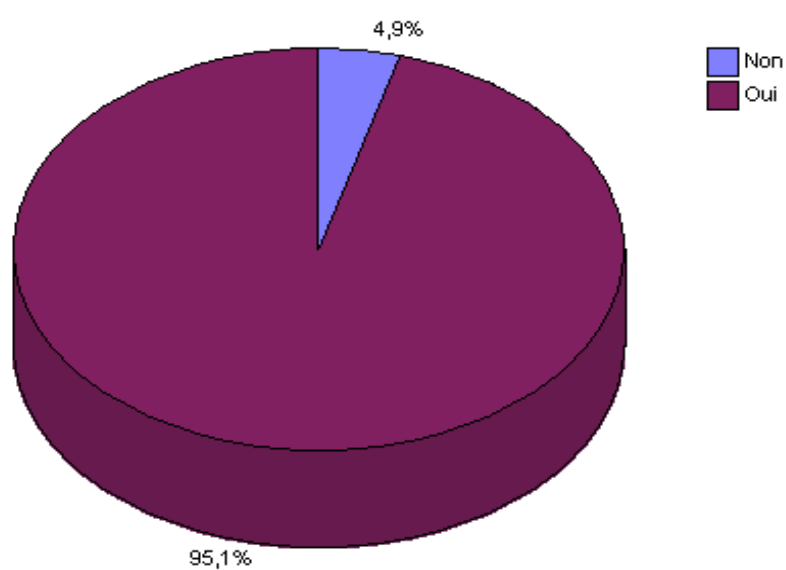


Figure 39 : Résultat d'acceptabilité de prescription des deux techniques par tous les médecins

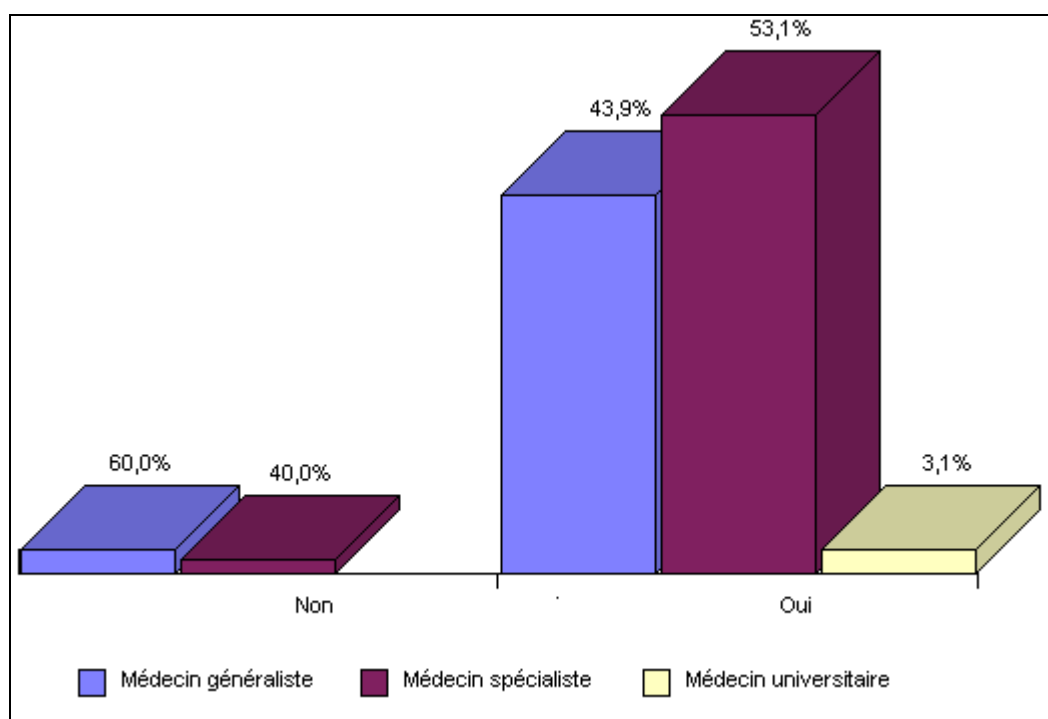


Figure 40: Résultat d'acceptabilité de prescription des deux techniques selon la spécialité

e- Mode de prescription de la larvothérapie et phagothérapie en pratique clinique

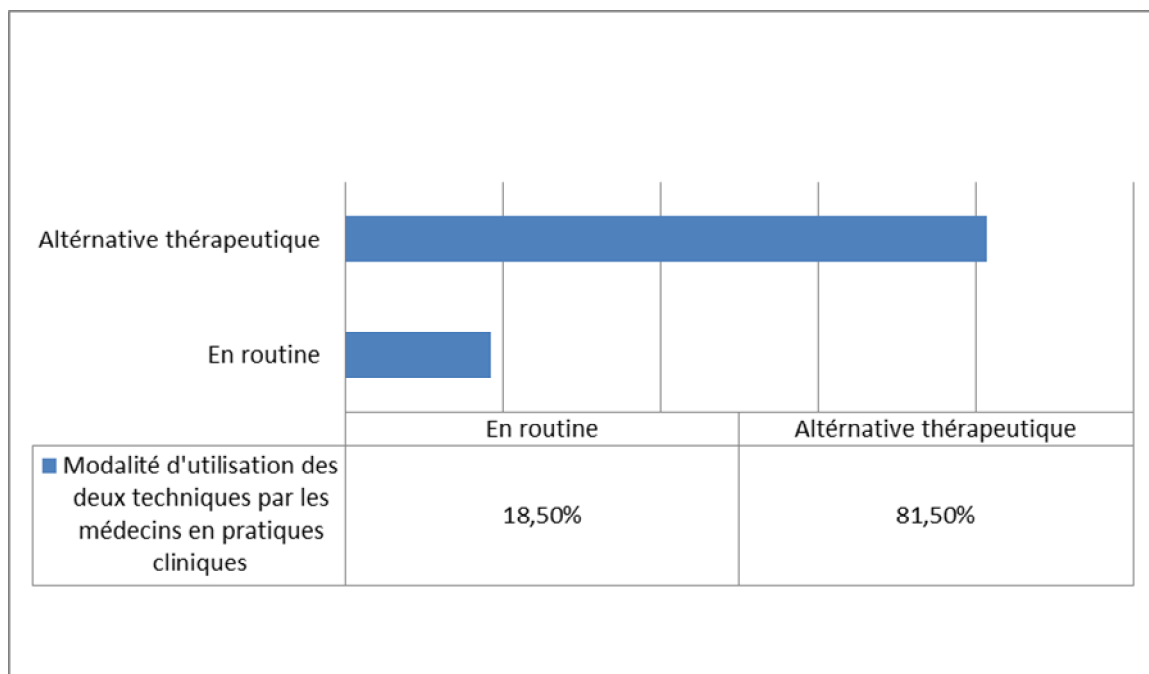


Figure 41 : Modalité d'utilisation des deux techniques par les médecins en pratiques cliniques

Lorsqu'on a interrogé les prescripteurs qui acceptent l'utilisation des larves et les bactériophages en thérapeutique au Maroc sur la modalité d'utilisation de ces deux techniques c'est-à-dire soit l'utilisation en routine ou bien comme des alternatives thérapeutiques, on a trouvé que 81.5% des médecins demandent ce type de traitement seulement comme alternatives thérapeutique et 18.5% des prescripteurs acceptent l'utilisation de la larvothérapie et phagothérapie en routine dans la pratique clinique. (Figure 41).

Les prescripteurs et leur pouvoir de convaincre leurs patients retissant et ainsi conseiller la larvo et phagothérapie à leurs camarades prescripteurs

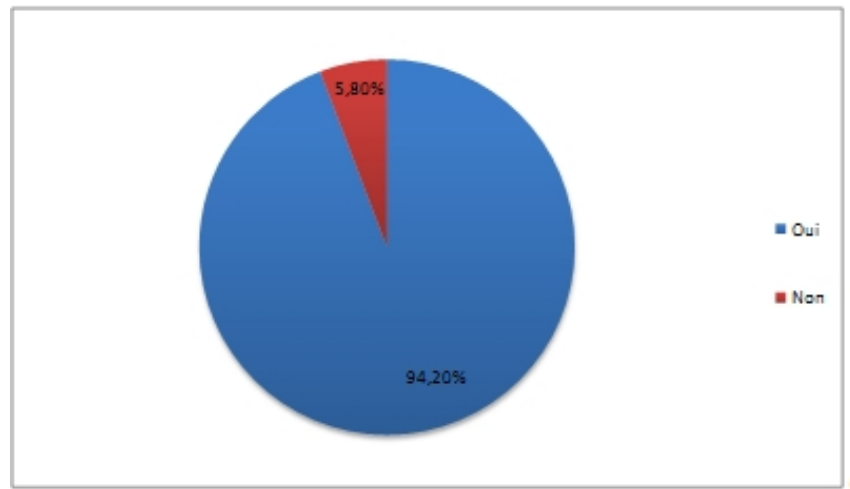


Figure 42 : Les prescripteurs et leurs acceptabilités à convaincre leurs patients retissant

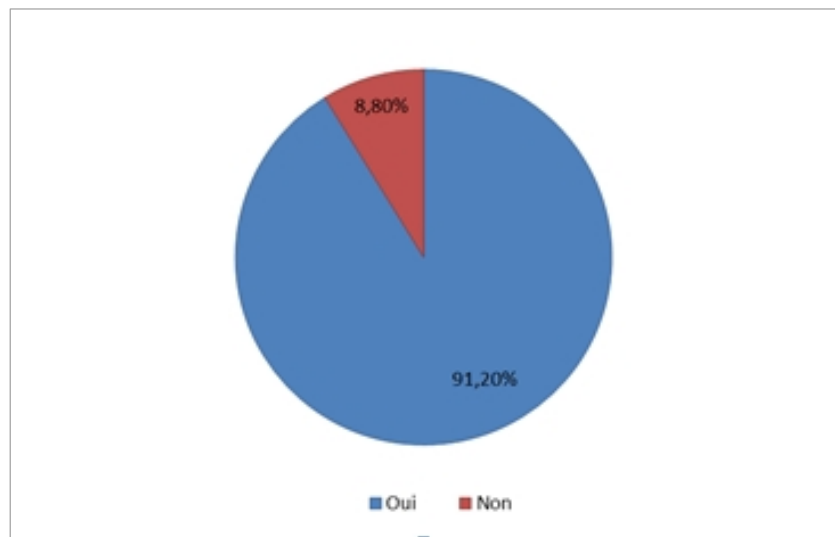


Figure : 43 Les prescripteurs acceptant de conseiller la Larvothérapie et phagothérapie à leurs confrères

La majorité des prescripteurs acceptant de convaincre leurs patients retissant (94.2%) (Figure 42), ainsi que 91% des prescripteurs sont prêts à conseiller la larvothérapie et la phagothérapie à leurs camarades prescripteurs (Figure 43).

4. DISCUSSION

À notre connaissance, aucune étude pareille n'a été réalisée au Maroc. L'étude que nous avons menée et que nous présentons dans ce travail, montre que 75% du prescripteurs ne connaissant pas la larvothérapie et la phagothérapie, ainsi 95% du prescripteurs acceptant de manipuler et prescrire ce type de traitement, l'acceptabilité de ces deux traitements par les médecins est donc excellente. Les prescripteurs sont en majorité acceptés ce traitement au Maroc comme étant une alternative thérapeutique pour faire face aux contraintes qui sont aujourd'hui devant les thérapeutiques conventionnels surtout la résistance bactérienne.

Près de 58% des prescripteurs dans notre étude était des médecins généralistes.

56.5% des médecins généralistes ont inférieur à 5 ans d'années d'exercices dans le milieu professionnel.

En revanche les médecins spécialistes interrogés qui constituent dans notre étude 40%, 69.8% ont des années d'exercices inférieurs à 10ans.

Notre étude montre que 75% des prescripteurs interrogés dans notre étude ne connaissent pas le traitement par les bactériophages (phagothérapie) et le traitement par les larves (larvothérapie). Les prescripteurs spécialistes (Médecins spécialistes) sont les plus concerné avec un taux qui dépasse 50%. Ce taux important du manque de connaissances de ces deux techniques chez les prescripteurs au Maroc peut être interprété essentiellement par trois éléments principaux :

En premier lieu, l'absence des deux techniques dans les pratiques thérapeutiques, deuxièmement ,manque des cours qui traitent ces techniques dans l'enseignement médical marocain surtout pour la larvothérapie et en dernier lieu l'absence de la mise à jour au profit des prescripteurs et les professionnels de santé en général dans le cadre de la formation continue.

Au Maroc, malgré l'importance du sujet, aucune étude n'a été réalisée à l'échelle nationale sur l'ampleur du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques. En milieu hospitalier, les résultats de quelques études ont montré que l'utilisation de l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique pour le traitement des infections urinaires présentaient un taux de résistance de *E. Coli* compris entre 50% et 70%. En ville, la croissance de l'antibiorésistance de ce germe lors des infections communautaires est considérée aussi comme un phénomène inquiétant puisque les taux de résistance restent très élevés[68]

Alors l'émergence du phénomène de résistance bactérienne au Maroc est probablement le facteur majeur qui pousse presque la totalité des prescripteurs marocains dans notre étude à accepter la prescription des deux techniques pour leurs patients, ceci peut être vérifié par la question suivante qui interroge le prescripteur sur la modalité de prescription, en routine ou comme alternative thérapeutique c'est-à-dire après l'échec des moyens thérapeutiques classiques, on a trouvé alors que les prescripteurs en majorité (78%) ont la tendance à prescrire les deux techniques que dans les impasses thérapeutiques telle que le pied diabétique surinfecté par des germes résistant en stade d'amputation .

94% des prescripteurs marocains sont prêts à convaincre leurs patients retissant, et 91% acceptants de conseiller les deux techniques pour leurs confrères prescripteurs.

Ces données positifs nous permettent de suggérer comment les deux thérapeutiques peuvent facilement être intégrées parmi dans l'arsenal thérapeutique au Maroc et leurs émergences rapides en pratiques cliniques dans notre payé.

Un résultat très intéressant que révélé notre étude, c'est que la grande majorité des patients marocains acceptant avec un taux de 66.5%, le traitement par la larvothérapie et phagothérapie avec une sex-ratio de 2.19 et la tranche d'âge 25-35ans représente seule 53.1% de cette population ce qui montre que la population jeune et masculine est plus courageuse pour être soumis sous ce type de traitement. Malgré ces résultats, la majorité des patients qui refusent le traitement par les deux techniques acceptent ce traitement lorsqu'il est prescrit par son médecin et la totalité s'ils agissent de la dernière alternative thérapeutique. Le rôle du prescripteur est alors primordial pour encourager les patients d'accepter ce traitement en cas de refus par l'explication de son efficacité sur le plan clinique et les effets indésirables qui sont presque nuls.

Pendant notre étude lorsqu'on interroge les médecins sur la connaissance de la larvothérapie et phagothérapie, notre étude est considérée surtout chez les prescripteurs qui ne sont jamais entendus parler des deux techniques, comme une amorce pour la recherche et la formation continue et une nouvelle mise à jour concernant les nouvelles thérapeutiques telle que la larvothérapie et phagothérapie malgré l'ancienneté des deux thérapeutiques.

Le professeur Pascal TOUSSAINT, Service de dermatologie Hôpital d'Instruction des Armées R. Picqué Bordeaux, réalise une étude de l'acceptabilité de la larvothérapie par les patients dans son service de dermatologie. La larvothérapie a été proposée à 28 patients porteurs d'ulcères de jambe:[69]

- 24 accords immédiats
- 2 refus immédiats
- 2 refus après réflexion

Des questionnaires rétrospectifs permettent d'évaluer la perception initiale de la larvothérapie, sur 22 questionnaires ils ont récupéré 12 réponses [69]

- Sexe : 8 femmes/4 hommes
- Age moyen : 77 ans
- Connaissance du traitement ?
 - Vague notion : 3/12 (par la presse)
 - Quelle a été votre première réaction ?
 - Peur : 0
 - Angoisse : 0
 - Effroi : 0
 - Intérêt : 3/12
 - Curiosité : 4/12
 - J'étais prêt (e) à tout pour guérir : 11/12
 - Désintérêt : 0
 - Quelles étaient vos craintes
 - Idée de faire partie d'une « expérimentation médicale » : 5/12
 - Crainte d'avoir mal : 4

- Aucune crainte : 3
- Peur d'avoir des « larves » sur ma peau : 1
- Pourquoi accepter la larvothérapie :
 - je fais une confiance aveugle à l'équipe médicale : 8/12
 - Pour accélérer la cicatrisation : 6/12
 - On m'avait dit du bien de ce traitement: 3/12
 - J'avais trop mal, il fallait essayer n'importe quoi: 3/12
 - On m'avait dit que je n'aurais plus mal avec ce traitement: 2/12
 - J'ai voulu tester une nouvelle technique: 1/12
- Avez-vous eu suffisamment d'information sur l'utilisation des larves?
 - Oui: 12/12
- A posteriori, quelle information auriez vous aimé recevoir?
 - plus de précisions sur le risque de douleurs
 - j'aurais aimé parler avec des malades qui ont eu ce traitement »
- En cas de nouvel ulcère, seriez-vous prêt à un nouveau traitement par larves?
 - Oui: 12/12

Dans le milieu clinique, l'évaluation de la perception de la larvothérapie et la phagothérapie chez les patients avec des pathologies qui sont cibles des deux techniques, permettent d'évaluer mieux la perception des deux techniques, essentiellement à cause de l'état physiologique et psychique du patient qui joue un rôle important dans l'acceptabilité du patient pour ce traitement, ainsi cette étude aussi montre l'importance de la relation soignant/malade dans la décision des patients, pourtant le succès des deux techniques sur le plan clinique est le meilleur indice de réémergence des deux techniques comme il est montré ici dans cette étude puisque après la larvothérapie la totalité des patients acceptant de renouveler cette technique en cas de nouvel ulcère.



Conclusion

5. CONCLUSION

La phagothérapie et la larvothérapie avec la mouche *Lucilia sericata* sont deux techniques anciennes prouvées leurs efficacités dans le passé et aujourd'hui dans quelques pays développés, elles ont été abandonnées essentiellement au profit de l'antibiothérapie. Aujourd'hui les deux techniques commencent à être réintégrées dans plusieurs pays développés ainsi l'industrialisation de la production des bactériophages et les larves à cause de leur efficacité incroyable dans la prise en charge de plusieurs pathologies telles que le pied diabétique et les infections à germe multirésistantes.

Au Maroc, d'une part, les prescripteurs manquent de connaissances à propos des deux thérapeutiques, ce qui exige un système de formation et de qualification des prescripteurs pour les pratiques liées aux deux thérapeutiques, toutefois notre étude a montré que ces prescripteurs sont prêts à prescrire la larvothérapie et phagothérapie pour leurs patients. D'autre part les patients marocains sont en majorité acceptés ce traitement avec une confiance à leur prescripteur, ce qui révèle l'importance de la relation soignant/patient dans l'acceptabilité de ce type de traitement.

Cependant, un système de formation et de qualification des prescripteurs pour la manipulation des bactériophages et les larves de la *Lucilia sericata* est primordial et impératif pour une meilleure prise en charge de plusieurs pathologies des patients marocains.

Cette étude peut être considérée de plus comme une vraie amorce vers l'introduction de la larvothérapie et la phagothérapie dans notre pays.

Enfin devant l'anxiété justifiée du monde médical au sujet des antibiotiques et des mutations bactériennes sous leur action, ainsi que de leur coût, il apparaît que la thérapie par les bactériophages et les larves, se présente comme l'issue la plus logique vers laquelle le doit s'orienter la thérapeutique anti –bactérienne.



Résumés

RESUME

Titre : Etude de la perception de la phagothérapie et la larvothérapie chez les patients et les prescripteurs au Maroc

Auteur : IBNOURRAS Salah

Mots clés : Larvothérapie, Phagothérapie, Bactériophage, *Lucilia sericata*, Resistance bactérienne

La larvothérapie et la phagothérapie, deux techniques très anciennes, qui sont perdus au cours du temps leurs places dans les thérapeutiques actuelles à cause des avancées médicales surtout avec l'arrivée des antibiotiques. Le développement des infections bactériennes multirésistantes, dont les infections nosocomiales qui touchent généralement les patients fragilisés par d'autres maladies sous-jacentes, est un véritable enjeu de santé publique et nécessite la mise au point de nouvelles thérapies. Parmi les différents traitements envisagés, la phagothérapie et larvothérapie apparaissent comme deux options intéressantes.

Au Maroc, notre travail montre des résultats très importants concernant la perception des deux techniques chez les prescripteurs et les patients, les conclusions obtenus montrent que la plupart des patients marocains acceptant le traitement par la larvothérapie et la phagothérapie, mais malheureusement la grande majorité des prescripteurs ne connaissent pas ces deux thérapeutiques, malgré cela presque la totalité des médecins admettent de prescrire ce type de traitement pour leurs patients.

ABSTRACT

Title: Study the perception of phage therapy and maggot therapy of patients and prescribers in Morocco

Author: IBNOURRAS Salah

Key words : Maggot therapy, Phage therapy, Bacteriophage, *Lucilia sericata*, Bacterial resistance

The maggot therapy and the phage therapy, two very old techniques, which are lost during the time their places in the current therapeutics because of the medical advances especially with the arrival of the antibiotics. The development of multidrug-resistant bacterial infections, including nosocomial infections, which generally affect patients who are compromised by other underlying diseases, is a real public health issue and requires the development of new therapies. Among the various treatments envisaged, phage therapy and maggot therapy appear as two interesting options.

In Morocco, our work shows very important results concerning the perception of the two techniques from sides of the prescribers and the patients, the conclusions obtained show that most of the Moroccan patients accept the treatment by the maggot therapy and the phage therapy, but unfortunately the great majority of the prescribers do not know these two therapies, however almost all doctors admit to prescribe this type of treatment for their patients.

ملخص

العنوان : دراسة تصور العلاج بالعائيات والعلاج باليرقات لدى المرضى والأطباء في المغرب

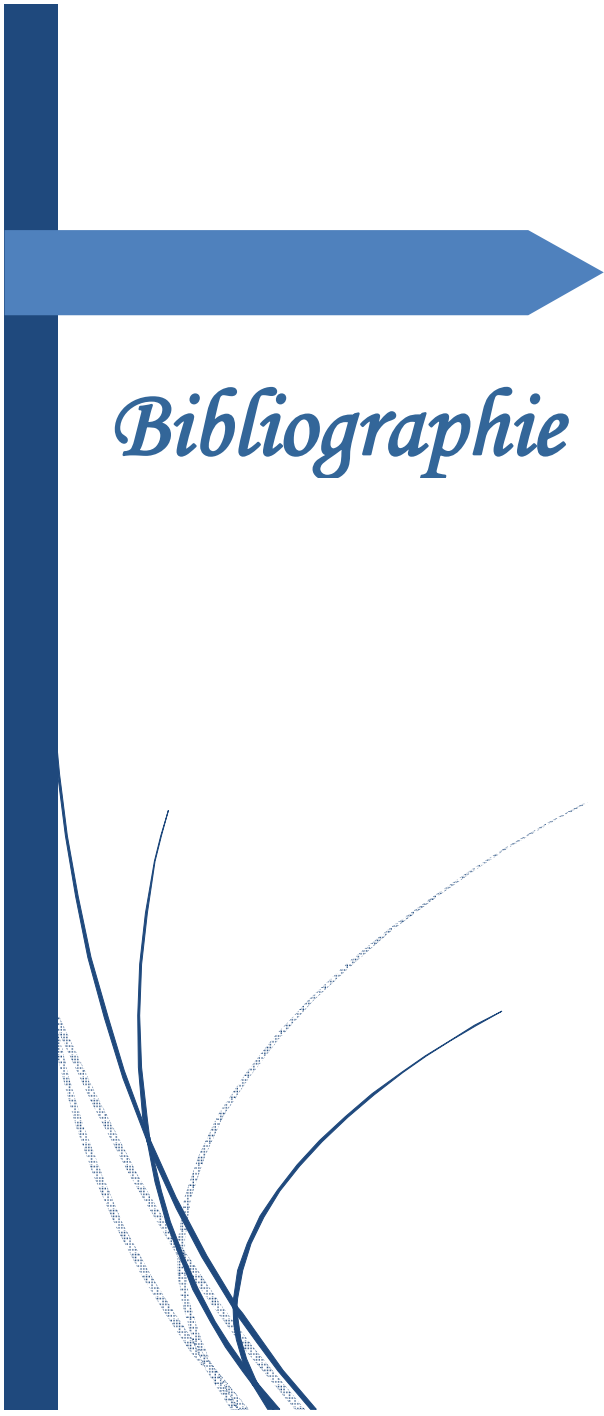
الكاتب : ابن الراس صالح

الكلمات الأساسية : العلاج باليرقات , العلاج بالعائيات , عائية , *Lucilia sericata*, المقاومة البكتيرية

العلاج باليرقات والعلاج بالعائيات، وهما تقنيات قديمة جدا، والتي فقدت خلال الوقت أماكنها في العلاجات الحالية بسبب التقدم الطبي وخاصة مع وصول المضادات الحيوية .

إن تطور العدوى البكتيرية المقاومة للأدوية المتعددة، بما في ذلك عدوى المستشفيات ، والتي تؤثر على المرضى خاصة الذين يعانون من أمراض أخرى مصاحبة، هي قضية صحية عمومية حقيقية وتتطلب تطوير علاجات جديدة .ومن بين العلاجات المختلفة المتوخاة، يظهر العلاج بالعائيات و العلاج باليرقات كخيارين مثيرين للاهتمام.

في المغرب يظهر عملنا نتائج مهمة جدا فيما يتعلق بتصور هذين العلاجين من طرف الأطباء والمرضى ، و الإستنتاجات التي تم الحصول عليها تظهر أن معظم المرضى المغاربة يقبلون العلاج بالعائيات و العلاج باليرقات ، ولكن للأسف الغالبية العظمى من الواسفين لا تعرف هذين العلاجين، ومع ذلك فإن تقريبا جميع الأطباء يقبلون بوصف هذا النوع من العلاج لمرضاهم.



Bibliographie

1. **ansm.sante.fr.**
2. **Michelle L. Marineau PhD, A.M.T.H.A.K.M.S.A.a.L.J.E.M., FACP, FIDSA,** *Maggot Debridement Therapy in the Treatment of Complex Diabetic Wounds.*
3. **Robinson, W.a.V.H.N.,** *The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds.* Bone Joint Surg Am 15, 1933: p. 409-412.
4. **Nigam, Y., et al.,** *Maggot Therapy: The Science and Implication for CAM Part I—History and Bacterial Resistance.* Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2006. **3**(2): p. 223-227.
5. **Wollina U, K.K., Herold C, Looks A. J** *Biosurgery in wound healing - the renaissance of maggot therapy.* Eur Acad Dermatol Venereol 2000: p. 14:285-9.
6. **Win Fleischmann, M.G., Ronald Sherman,** *MAGGOT THERAPY - A Handbook of Maggot-Assisted Wound Healing.* THIEME.
7. **Wooldridge, J., L. Scrase, and R. Wall,** *Flight activity of the blowflies, Calliphora vomitoria and Lucilia sericata, in the dark.* Forensic Sci Int, 2007. **172**(2-3): p. 94-7.
8. **Prete, P.E.,** *Growth effects of Phaenicia sericata larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy.* Life Sci, 1997. **60**(8): p. 505-10.
9. **Chambers L, W.S., Brown AP, Philips D, Hall M et al.,** *Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva Lucilia sericata used for the clinical debridement of non healing wounds. .* Br J Dermatol 2003: p. 14-23.
10. **B.D.,** *Skeletal muscular mechanisms of the larva of Lucilia sericata (Meigen) in relation to feeding habit.* Pan Pac Entomol 1977: p. 53:223-9.
11. **McKeever, D.C.,** *The Classic: Maggots in Treatment of Osteomyelitis: A Simple Inexpensive Method.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 2008. **466**(6): p. 1329-1335.

12. **Sherman, R.A.**, *Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2009. **3**(2): p. 336-344.
13. www.larvotherapie.com.
14. **Mohd Masri, S., Nazni, W.A., Lee, H.L., T. Rogayah, T.A.R. and Subramaniam, S.**, *Sterilisation of Lucilia cuprina Wiedemann maggots used in therapy of intractable wounds*. Institute for Medical Research, Jalan Pahang, 50588 Kuala Lumpur, Malaysia.
15. **A. Parne s, K.M.L.**, *Larval therapy in wound management*
16. **Dominic CW Chan, D.H.F., June YY Leung, NG Patil, Gilberto KK Leung,** *Maggot debridement therapy in chronic wound care*. Hong Kong Med J 2007;13:382-6.
17. **Mariena J.A. van der Plas, C.D., Heleen C.M. Dogterom-Ballering¹, Simone kruithof, Jaap T. van Dissel, and Peter H. Nibbering,** *Synergistic actions of maggot excretions/secretions and antibiotics against biofilm-associated Staphylococcus aureus*.
18. **Wayman, J., et al.**, *The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers*. J Tissue Viability, 2000. **10**(3): p. 91-4.
19. **Dublanchet A, P.**, *La phagothérapie: passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation)*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2011: p. 165–175.
20. **Abedon, S.T., et al.**, *Phage treatment of human infections*. Bacteriophage, 2011. **1**(2): p. 66-85.
21. **Sulakvelidze, A., Z. Alavidze, and J.G. Morris, Jr.**, *Bacteriophage therapy*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(3): p. 649-59.
22. **Bernhardt, T.G., et al.**, *Breaking free: "protein antibiotics" and phage lysis*. Res Microbiol, 2002. **153**(8): p. 493-501.

23. **D' Hérelle 1911 F.** *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1413–1415. , *Sur une épizootie de nature bactérienne sévissant sur les sauterelles au Mexique.* 1911.
24. **F, D.H.,** *Le bactériophage et son comportement.* Masson. . 1926.
25. **D' Hérelle F** (1912). *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 623–625. , *Sur la propagation, dans la République Argentine, de l'épizootie des sauterelles du Mexique.* . 1912.
26. **D.H.F.,** *Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (Bacteriophagum intestinale).* *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 81, 1160-1162. . 1918.
27. **Bergh, O., et al.,** *High abundance of viruses found in aquatic environments.* *Nature*, 1989. **340**(6233): p. 467-8.
28. **D.H.F.,** *Contribution à l'étude de la dysenterie. Nouveaux bacilles dysentériques, pathogènes pour les animaux d'expérience.* *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 76, 425–8. . 1916.
29. **D.H.F.,** *Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques.* *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 165, 373-375. . 1917.
30. **G.O.,** *Évaluation de l'efficacité d'une suspension de bactériophages anti-staphylococciques : corrélation in vitro-in vivo.* *Université de Médecine de Nantes.* . 2006.
31. **D.H.F.,** *Le microbe bactériophage, agent d'immunité dans la peste et le barbone.* *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 172, 99-100. . 1921a.
32. **H.,** *Viruses vs. superbugs - A solution to the antibiotics crisis?* Palgrave Macmillan.
33. **Beckerich A, H.P.a.,** *Le bacteriophage de d'Herelle: Ses applications thérapeutiques.* *Journal of bacteriology*, 8, 163–171.. 1922a.
34. **Bruynoghe R, M.J.,** *Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage.* *Compt Rend Soc Biol*, 85, 1120-1121. . 1921.35. (2001)., C.e.a., *Phages and their application against drug-resistant bacteria.* *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 76, 689–699. . 2001.

36. **S.e.a.**, *Bacteriophage therapy*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45, 649–659. 2001.
37. **S.G.**, *Phage treatment of severe burns*. *British Medical Journal*, 1, 568–569. Siringan P, Connerton PL, Payne RJ, Connerton IF (2011). Bacteriophage-mediated dispersal of *Campylobacter jejuni* biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 77, 3320–3326. . 1970.
38. **P.R.**, **Cholera**. **WHO**, monograph series, n°43, 1019. Projan SJ (2002). New (and not so new) antibacterial targets – from where and when will the novel drugs come? *Current opinion in pharmacology*, 2, 513–522. . 1959.
39. **S.R.**, *Treatment and prophylaxis of cholera with bacteriophage*. *Bulletin of the World Health Organization*, 28, 361–367. . 1963.
40. Inal, *Phage therapy : a reappraisal of bacteriophages as antibiotics*. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2003: p. 237–244.
41. **Dublanchet**, *Des virus pour combattre les infections - la phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques*. Favre. . 2009.
42. **ICTV**, *Virus Taxonomy : 2012 Release* In: *International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2012.
43. **Gilmore**, *Bacteriophages as anti-infective agents : recent developments and regulatory challenges*. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012: p. 533–535.
44. **Calendar**, *The Bacteriophages 2nd edition*. Oxford University Press. . 2006.
45. **Ackermann**, 2003: p. 154, 245–251.
46. **D.H.F.**, *Le bactériophage; son rôle dans l'immunité*. Masson et cie. . 1921b.
47. **Ackermann**, *Bacteriophage observations and evolution*. *Res Microbiol*, 2003. **154**(4): p. 245-51.
48. **Miller, E.S., et al.**, *Bacteriophage T4 genome*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003. **67**(1): p. 86-156, table of contents.

49. **HERELLE, F.d.**, *Sur le microbe Bactériophage*. 1919: p. 82,1237
50. **RICHE., P.G.D.P.-H.**, *Manuel de phagothérapie pratique*. 2013.
51. **CLEMENCEAU, A.R.**, *La Phagothérapie. Principes techniques d'application (4eme partie) Nouvelles archives hospitalières - 4e trimestre 1975 N4*.
52. **BAIL, W.T.e.**, *Wiener Klin. Wochenschr.* 1922 p. 35,169.
53. **d'HERELLE, F.**, *Sur la résistance des bactéries à l'action du microbebactériophage*. . 1902: p. 83 , 97.
54. **HERELLE, F.**, *Le Bactériophage et son comportement*. Éd. Masson & Cie.. 1926.
55. **CLEMENCEAU, A.R.**, *Le Bactériophage et ses applications thérapeutiques*. 1931.
56. **J., B.R.e.M.**, *Au sujet des microbes devenus résistants au principebactériophage*. . 1921 p. 84, 847.
57. **Dublanchet**, *préparer des suspensions à usage thérapeutique*. Dublanchet A (ed) : « *Des virus pour combattre les infections*». 2009: p. 86-94.
58. **d'HERELLE, F.**, *Le Bactériophage - Son rôle dans l'immunité*. Éd. Masson& Cie. 1921.
59. *Studien zum Bakteriophagen problem. Zeitschr. f. Hyg. undinfekt.* . 1923: p. 99, 403.
60. **CLEMENCEAU, A.R.**, *Le Bactériophage et ses applications thérapeutiques*. 1931.
61. **CLEMENCEAU., A.R.**, *La Phagothérapie :Principes techniques d'application (2eme partie) Nouvelles Archives Hospitalières 2e trimestre N2 1975*
62. **CLEMENCEAU, A.R.**, *La Phagothérapie : Principes techniques d'application (3ème partie) Nouvelles Archives Hospitalières 3ème trimestre N3 1975*
63. **RAIGA, A.**, *Une cause d'insuccès du traitement par le bactériophage d'HERELLE*. Journal des Praticiens 1er Déc 1928 N° 48.
64. **Høiby N, B.T., Givskov M, Molin S, Ciofu O** *Antibiotic resistance of bacterial biofilms*. International journal of antimicrobial agents, 2010: p. 35, 322-332.

65. **HERELLE, F.**, *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses*. 1938.
66. **j, A.**, *bacteriophages show promise as antimicrobial agents*. . journal of infection 2013, 1998
67. **Supbiotech., B.e.G.L.r.d.l.p.P.C.-I.M.M.-P.I.**,
[\[http://blogs.supbiotech.fr/2013/01/forum-phagothérapie-2013.html\]](http://blogs.supbiotech.fr/2013/01/forum-phagothérapie-2013.html) (Consultation le 25/10/13). , 2013.
68. **S. Serragui, S.D., F. Mahassine, Y. Cherrah**, *Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc*. Maroc Médical, tome 35 n°3, Septembre 2013, 2013.
69. <http://www.e-plastic.fr/pdf/plaies/larvotherapie>.

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 141

سنة : 2017

دراسة تصور العلاج بالعائيات والعلاج باليرقات لدى المرضى والأطباء في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: صالح ابن الراس

المولد في: 20 ماي 1992 بأولاد تايمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العلاج باليرقات - العلاج بالعائيات - عائية - *Lucilia sericata* -
المقاومة البكتيرية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: سفيان الدراجي

أستاذ في علم الصيدلة السريرية

السيد: محمد بويي

أستاذ في طب الأمراض الجلدية

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة