

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département d'Agronomie



MEMOIRE
En vue de l'obtention du
Diplôme de MASTER
En Biologie
Spécialité : Microbiologie fondamentale

Thème

La phagothérapie contre les infections aux bactéries multirésistantes

Présenté par

Hassani Sarah et Lakehal Narimen

Soutenu le : 30/ 06 / 2022, devant le jury composé de :

Président	Barka Mohamed Salih	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Rebiahi Sid Ahmed	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	Tefiani Choukri	MCA	Université de Tlemcen

REMERCIEMENTS

Tous d'abord nous remercions le bon Dieu tout puissant pour son aide et pour nous avoir donné la patience et la volonté pour réussir ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent plus particulièrement à notre encadrant le Professeur REBIAHI Sid Ahmed qui a bien accepté de diriger ce mémoire. Nous lui disons « Merci » pour son aide, ses encouragements continus, sa patience et ses judicieux conseils tous le long de ce mémoire.

Nous aimerions témoigner notre gratitude à monsieur le Professeur BARKA Mohamed Salih et à monsieur le Professeur TEFIANI Chouhri d'avoir bien voulu consacrer leur temps pour examiner et porter un jugement sur notre travail.

Nous remercions les enseignants du département de Biologie qui ont assuré notre formation universitaire.

Nous exprimons toute notre admiration à nos familles, nos amis et tous nos proches qui nous ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé durant tout le parcours de nos études.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

À mes chers parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mon frère, et toute ma famille je leur adresse mes plus chaleureux remerciements pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

Ma collègue HASSANI Sarah avec qui j'ai partagé la réalisation de ce projet

Mes chères amies et tous mes collègues avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur

Tous ceux que j'aime et qui partagent une place dans mon cœur

Lakehal Narimen

DEDICACES

Je m'incline devant Dieu tout puissant qui m'a ouvert la porte du savoir et m'a aidé à la franchir.

Je dédie ce modeste travail :

À Mes chers parents pour m'avoir toujours soutenu et encouragé par leur présence et leur conseil, pour leurs sacrifices, leur amour que Dieu les gardes et les protèges

À mes frères et À tous les membres de ma famille, petits et grands. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

À mon binôme, LAKEHAL Narimen avec laquelle j'ai partagé la réalisation de ce projet

À mes chères amies. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Hassani Sarah

I. LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AM : Amoxicilline

ANSES : l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et de travail

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

AZ : Aztréonam

BLSE : Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

BMR : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques

BREX : Bactériophage Exclusion

CD : Cluster de différenciation

CE : Céfixime

CMH : Complexe majeur d'hystocompatibilité

crARN : CRISPR-ARN

CRE : Entérobactéries productrices des carbapénèmase

CRISPR-Cas: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats- CRISPR Associated)

DLC : Domaine de liaison a la paroi cellulaire

EAD : Domaine Enzymatiquement Actif

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EHEC : E. coli entérohémorragique

EHEC : E. coli entérohémorragique

EPA : Environmental Protection Agency

EPS : substance polymère extracellulaire

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

FDA: Food and Drug Administration

G : Gentamicine

Glu-HMC : glucose-HMC

Gmr : glucose-modifier restriction

GRAS: generally recognized as safe

HMC : hydroxyméthylcytosines

ICTV : Comité International de Taxonomie des Virus

IFN : Interféron

IL : Interleukines

im : intramusculaire

ip : intrapéritonéales

IPI : protéine interne I

iv : intraveineuse

kDa: KiloDalton

L'EMA : Agence Européenne des Médicaments

LPS : Lipopolysaccharides

LyD : bactériophages déficients en lyse

m³ : mètre cube

MDS : Modification-Dependent Systemes

ml: millilitre

NK : Natural killer

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Org+: Organisme

PAS : Phage-Antibiotic Synergy

PFU : Phages Formant Unité

pH : potentiel hydrogène

PLR : Protéine de Liaison au Récepteur

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la métiline

SASPs: Small, acid-soluble spore proteins

sc : sous-cutanée

SPL : Staphage Lysate

SPL : Staphage Lysate

SXT : Cotrimoxazole

TE : Tétracycline

Th : T helper

TMD : Domaine Transmembranaire

TNF : facteur de nécrose tumorale

URSS : Union des Républiques socialistes soviétiques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Premières photographies des bactériophages actifs contre <i>Escherichia coli</i> publiées en 1942.....	4
Figure 2: Articles consacrés au bactériophage et à la phagothérapie. Publiés dans les revues internationales entre 1967 et 2011.....	6
Figure 3: Échelle chronologique des grandes étapes de découverte et d'utilisation de la phagothérapie	8
Figure 4: Schéma accompagné de légendes des composantes d'un bactériophage.....	10
Figure 5: Morphologie des principaux groupes de bactériophages. D'après et avec autorisation d'Ackermann.....	11
Figure 6: Représentation schématique des 3 familles de bactériophages composant l'ordre des <i>Caudovirales</i>	12
Figure 7: Le processus de «tunnélisation» de la paroi bactérienne	16
Figure 8: Représentation schématique et simplifiée des cycle lytiques et lysogéniques.....	19
Figure 9: Représentation schématique du cycle chronique et pseudolysogénique	20
Figure 10: Interaction «tuer le vainqueur»	22
Figure 11: Relation phages - bactéries : cas déclarés au cours d'une épidémie de choléra.....	23
Figure 12: Coévolution des bactéries et phages en ce qui concerne la modification des lipopolysaccharides (LPS) de la bactérie	24
Figure 13: Coévolution des bactéries et phages en ce qui concerne la modification des récepteurs de surface.....	25
Figure 14: Évolution du phage par rapport à l'hydrolyse de l'exopolysaccharide bactérien (EPS).....	25
Figure 15: Évolution du phage contre le système CRISPR/Cas.....	26
Figure 16: Coévolution des bactéries et phages par rapport au système restriction/modification.....	27
Figure 17: Suspension commerciale de bactériophages thérapeutiques.Boîte contenant 5 flacons de 10 ml .Spécificité antistaphylococque . Istitus Eliava (Géorgie).....	31
Figure 18: Suspension commerciale de bactériophages thérapeutiques. Boîte contenant 8 flacons de 20 ml .Spécificité antistaphylocoque.S o c i é t é M i c r o G e n (Russie).....	31
Figure 19: Développement et structure d'un biofilm bactérien.....	44

Figure 20: Schéma de la dégradation du biofilm bactérien par une enzyme dépolymérase phagique (la glycanase).....	46
Figure 21: Illustration de l'effet synergique observé par Comeau <i>et al.</i> , entre antibiotiques et bactériophages	47
Figure 22: Résistance aux phages contre la virulence ou la résistance aux antibiotiques	49
Figure 23: Utilisation de phages comme véhicule de livraison pour une petite toxine de protéine de spore soluble dans l'acide (SASP)	67
Figure 24: Production d'un vaccin phagique via la technologie de l'ADN recombinant	70
Figure 25: Tests préliminaires de l'action curative d'un traitement par bactériophages ciblant <i>Ralstonia solanacearum</i>	72
Figure 26: Exemples de deux produits commerciaux pour des applications agroalimentaires ciblant <i>Listeria monocytogenes</i>	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des bactériophages	13
Tableau 2: Exemples de quelques bactériophages et leurs hôtes spécifiques.....	28
Tableau 3: Comparaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie	32
Tableau 4: Quelques études de phagothérapie humaine réalisées dans l'ex - Union soviétique	63
Tableau 5: Essais cliniques modernes de phagothérapie réalisée en vertu de la réglementation de l'EMA ou de la FDA américaine	64

TABLE DES MATIÈRES

I. Liste des abreviations

II. Liste des figures

III. Liste des tableaux

Introduction	1
1 Histoire de la phagothérapie	3
1.1 La naissance de la phagothérapie	3
1.2 L'abandon de la phagothérapie.....	3
1.2.1 L'émergence d'opposants et de critiques	3
1.2.2 La découverte d'antibiotiques, la seconde guerre mondiale et la guerre froide...	4
1.3 Le retour de la phagothérapie	5
1.4 La phagothérapie d'aujourd'hui	6
2 Les bactériophages.....	9
2.1 Définition.....	9
2.2 Les caractéristiques des bactériophages	9
2.3 Structure des bactériophages	10
2.4 Clasifficassion	11
2.5 Les cycles de reproduction phagiques	13
2.5.1 Le cycle lytique	14
2.5.2 Les étapes du cycle lytique.....	14
2.5.3 Le mécanisme de lyse bactérienne	16
2.5.4 Le cycle lysogenique	18
2.5.5 Le cycle chronique	19
2.5.6 Le cycle pseudolysogénique.....	20
2.6 Localisation des bactériophages dans la nature	20
2.7 Interaction phages-bacteries	21
2.8 La coévolution phages-bactéries.....	23
2.9 Phages et leur bactéries cibles	28
3 La phagothérapie.....	30
3.1 Définition.....	30
3.2 Les phages les plus employés en phagothérapie.....	30
3.3 Comparaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie	31

3.4	Combinaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie	33
3.5	Les Modalités d'application des phages.....	34
4	Pharmacologie.....	36
4.1	La pharmacocinétique.....	36
4.1.1	Absorption.....	36
4.1.2	La distribution	37
4.1.3	Métabolisation.....	38
4.1.4	Élimination	38
4.2	Pharmacodynamique	39
4.2.1	Effets anti-infectieux	39
4.2.2	Interaction avec le système immunitaire	39
4.2.3	Effets des phages sur les cellules de l'immunité innée	39
4.2.4	Effets sur les cellules de l'immunité adaptative.....	40
4.3	Conséquences	42
5	Avantages et inconvénients.....	43
5.1	Avantages	43
5.1.1	Spécificité des bactériophages.....	43
5.1.2	L'action bactéricide.....	43
5.1.3	La croissance rapide et exponentielle des phages	43
5.1.4	Pas de réplication de phage sans bactérie cible.....	44
5.1.5	Destruction du biofilm par les bactériophages.....	44
5.1.6	Association synergique des bactériophages avec les antibiotiques.....	46
5.1.7	Peu d'effets secondaires	47
5.1.8	Le coût.....	47
5.1.9	Bactériophage contre les bactéries résistantes	48
5.2	Inconvénients.....	49
5.2.1	La Phago-résistance.....	49
5.2.2	Problème d'inactivation par le système immunitaire	50
5.2.3	Risque du choc septique	51
5.2.4	Spécificité.....	52
5.2.5	Inefficacité face aux bactéries intracellulaires	52
5.2.6	Peu d'informations dans l'enseignement médical.....	53

5.2.7	Le risque de recombinaison du génome phagique avec celui des cellules humaines concernant les phages lysogéniques	53
6	Préparation des suspensions phagiques à usage thérapeutique	54
6.1	Où trouver des bactériophages.....	54
6.2	La Préparation des suspensions phagiques à usage thérapeutique	54
6.2.1	Propagation.....	54
6.3	La purification	55
6.4	La numérotation.....	55
6.5	Les contrôles.....	56
6.6	Élevage de phages.....	56
6.7	Le mode d'emploi.....	57
7	Les voies d'administration des phages.....	58
7.1	Administration parentérale de bactériophages (Absorption par injection).....	58
7.2	Administration orale de phages	59
7.3	Administration locale de phages.....	60
7.4	Administration de phage otique.....	60
7.5	Administration de phages dentaires.....	61
7.6	Inhalation de bactériophages	61
7.7	Quelques précautions nécessaires à certaines voies	61
7.8	Les essais cliniques de la phagothérapie chez les humains	62
8	Perspectives et d'autre utilisations des bactériophages	65
8.1	Nouvelles technologie bactériophage.....	65
8.1.1	Exploitation du protéome phagique (les lysines)	65
8.1.2	Prophages modifiés	66
8.1.3	Technologie « Phage display ».....	66
8.1.4	Technologie SASP	67
8.1.5	Modification du profil de liaison de l'hôte	68
8.2	La phagothérapie d'un autre coté	68
8.2.1	Espoir pour les maladies dégénératives.....	68
8.2.2	Thérapeutique du cancer	68
8.2.3	Vaccins à base de phages	69
8.3	Utilisation non thérapeutique des phages	70
8.3.1	Utilisation en agriculture.....	70

8.3.2	Utilisation vétérinaire	72
8.3.3	Utilisation en agro-alimentaire	73
	Conclusion.....	76
	Références bibliographiques	78

Introduction

Avec la découverte des antibiotiques le problème des infections bactériennes semblait être résolu à jamais. Or la riposte des bactéries a été à la fois progressive et continue aboutissant au phénomène de résistance et générant par conséquent de multiples échecs thérapeutiques.

Si aucune mesure n'est prise, le Groupe spécial de coordination inter-institutions des Nations Unies sur la résistance aux antimicrobiens (IACG) prévient que les maladies résistantes aux médicaments pourraient être responsables de 10 millions de décès chaque année d'ici à 2050 et causer des dommages économiques aussi catastrophiques que la crise financière mondiale de 2008-2009. D'ici à 2030, la résistance aux antimicrobiens pourrait faire basculer jusqu'à 24 millions de personnes dans l'extrême pauvreté (**Organisation mondiale de la santé, 2019**). Tout aussi inquiétant est le fait que de nouveaux antibiotiques ne sont pas développés à un rythme suffisant pour remplacer les médicaments qui deviennent moins efficaces (**Spellberg et al., 2004**).

Cette situation impose la recherche de nouvelles alternatives, parmi ces dernières certaines sont offertes par un antagonisme naturel, il s'agit de l'exploration de la phagothérapie contre ces bactéries qui ne cessent de collectionner les mécanismes de résistances. Cette thérapie ancienne a été délaissée au profit de l'utilisation des antibiotiques, l'enjeu économique est considérablement important et jusqu'à présent le marché des antibiotiques domine les traitements

Les bactériophages (phages) façonnent l'écologie et l'évolution bactérienne depuis des millions d'années, La capacité des phages non seulement à cibler et détruire une bactérie spécifique, souligne leur rôle potentiel dans le traitement des maladies infectieuses. Les phages sont aussi écologiquement sûrs (c'est-à-dire inoffensifs pour l'homme, les plantes et les animaux) (**Kutateladze et Adamia, 2010**).

Contrairement aux antibiotiques qui peuvent altérer même la flore normale de l'organisme. Cette thérapie représente également un grand espoir pour des milliers de patients atteints de telles infections mortelles.

Ainsi l'objectif de ce travail a été de lever certaines appréhensions sur les phages et la phagothérapie, il s'agit de faire un état des lieux sur cette thématique en mettant l'accent sur leur isolement et leur préparation, leur mode d'action, leur pharmacologie.

L'utilisation de nouvelles technologies des phages apporte différentes solutions qui peuvent dépasser de loin le domaine clinique jusqu'à atteindre des domaines tels que l'agroalimentaire et l'agronomie.

1 Histoire de la phagothérapie

1.1 La naissance de la phagothérapie

La découverte de la phagothérapie revient à Frederick Twort et à Félix D'Hérelle, tandis qu'en (1896), Ernest Hankin a rapporté la première mise en évidence des bactériophages spécifiques à *Vibrio cholerae* (**Hankin, 1896**). En (1917), le microbiologiste franco-canadien Félix D'Hérelle a analysé *in vitro* les selles de patients atteints de dysenterie bacillaire et a observé des plages claires sur gélose, il a constaté que cette plage claire correspond à une lyse bactérienne pouvant être due à un agent filtrant ayant une activité antibactérienne qu'il a appelé plus tard bactériophage (**D'Hérelle, 1917**).

Deux ans plus tôt, l'anglais Frederick Twort avait effectué les mêmes observations mais sans pouvoir définir s'il s'agissait d'un virus ou d'un composé chimique (**Twort, 1915**). Depuis décembre 1918 D'Hérelle a proposé l'utilisation de bactériophages comme traitement de la dysenterie bacillaire (**D'Hérelle, 1918**). Il a mené par la suite, les premiers essais de phagothérapie chez l'animal. Après, il a étendu ses recherches sur les humains. Et c'est en (1919) qu'il a relaté ses toutes premières tentatives de « phagothérapie » chez des enfants victimes de dysenterie bacillaire à l'hôpital Necker de Paris et cinq enfants furent traités avec succès (**Kabeshima, 1920 ; Dublanquet, 2009**). La phagothérapie est née. Les premiers succès ont fait l'objet d'une véritable « mondialisation de la phagothérapie ». Elle a été utilisée pour le traitement de la peste en Égypte en (1925) (**D'Hérelle, 1925**), et du choléra en Inde en (1926) (**Morison, 1935**).

En (1933) un élève de Félix D'Hérelle, appelé Georgi Eliava, a créé le premier important centre de phagothérapie en Géorgie à Tbilissi « l'institut du bactériophage » (**Dublanquet, 2009**).

1.2 L'abandon de la phagothérapie

1.2.1 L'émergence d'opposants et de critiques

Malgré les premiers succès et la commercialisation de formulations développées par l'institution de Félix D'Hérelle à Paris ou la société Eli Lilly aux États Unis, il y a eu quelques déceptions, faisant naître les premiers doutes (**Dublanquet, 2009**). Ce qui a fait que la phagothérapie a été critiquée pendant les années 1930 à cause de l'absence de normes dans la préparation des phages, en plus de l'absence de standardisation des préparations phagiques et des critères de purification, ce qui n'a pas donné la possibilité de comparer les résultats des différents travaux sur la phagothérapie (**Eaton et Bayne-Jones, 1934 ; Abedon et al., 2011**).

Aussi, la nature virale mal connue à l'époque avant l'invention du microscope électronique, avec l'émergence de certains chercheurs tel que Bordet et Cuicia qui ont nié l'hypothèse de D'Hérelle et ont déclaré que le succès de cette méthode est dû à un phénomène enzymatique et que les bactériophages n'existent pas, jusqu'à l'observation et la photographie du premier bactériophage actif contre *Escherichia coli* (Figure 1) par Ruska en 1940 après l'invention du microscope électronique (**Dublanchet, 2009**).

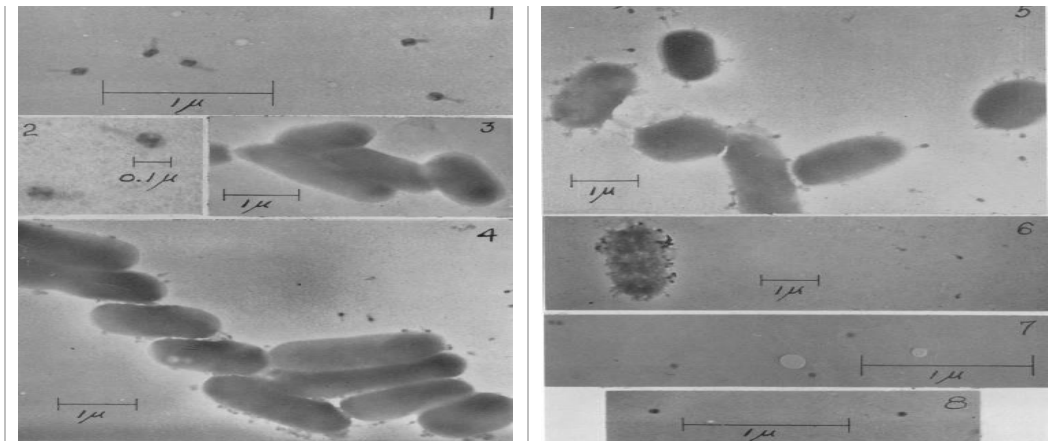


Figure 1 : Premières photographies des bactériophages actifs contre *Escherichia coli* publiées en 1942 (Luria et Anderson, 1942).

1.2.2 La découverte d'antibiotiques, la seconde guerre mondiale et la guerre froide

L'avènement des antibiotiques, en particulier la pénicilline en 1928 et la seconde guerre mondiale, ont conduit à la fin de l'utilisation et de la recherche sur les bactériophages, et à l'abandon de la phagothérapie (**Dublanchet et Fruciano, 2008**). En effet, les antibiotiques présentaient des avantages par rapport aux bactériophages du fait de leur facilité d'utilisation, de leur large spectre d'activité, et de leur potentiel de stabilité de production (**Summers, 2001**).

En plus, des besoins énormes en traitements anti-infectieux générés par la guerre qui était le promoteur de l'âge d'or de l'antibiothérapie. Suivie par l'émergence de grandes sociétés pharmaceutiques qui produisent des antibiotiques. L'abandon total de la phagothérapie dans les années 80 par les pays de l'Europe de l'Ouest, sera marqué par la destruction des collections de bactériophage de l'institut Pasteur de Paris et de Lyon (**Dublanchet et Fruciano, 2008**).

Mais à la sortie de la seconde guerre mondiale, seuls les pays situés en Europe de l'Est ont poursuivi l'utilisations de la phagothérapie (**Abedon et al., 2011**) car les antibiotiques des industries pharmaceutiques de l'Ouest ont été interdits pour eux pendant la guerre froide (**pirnay et al., 2012**).

1.3 Le retour de la phagothérapie

La fin de la guerre froide et des régimes communistes de l'Est, l'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (**pirnay et al., 2012**), et surtout le rythme insuffisant du développement de nouveaux antibiotiques par les grandes industries pharmaceutiques au monde pour substituer les antibiotiques qui sont devenus moins utiles. Et la faible probabilité de disponibilité de nouveaux antibiotiques pour la prochaine décennie (**Sulakvelidze et al., 2001**). Cela a été l'acteur du retour et du regain d'intérêt pour la phagothérapie par les thérapeutes occidentaux, ce qui est expliqué par l'augmentation de nombre de publications qui porte sur l'étude des bactériophages depuis les années 2000 (**pirnay et al., 2012**) (Figure 2).

Cependant, les travaux qui ont marqué le début de la renaissance de la thérapie par les phages en occident, étaient illustrés par l'utilisation de phages préparés en Union des Républiques socialistes soviétiques (URSS) en (1970) au Pakistan pour le traitement du choléra dans de nombreuses expérimentations parrainées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Monsur et al., 1970 ; Marcuk et al., 1971**).

Ces expériences ont conclu que les antibiotiques sont plus efficaces contre le choléra mais la sélectivité du phage anticholérique permet de baisser le nombre de la plupart des vibrions sans affecter la flore intestinale normale et sans la moindre toxicité sur le patient. Une autre série d'articles a été publiée par la suite sur cette thérapie par les phages qui portait sur le traitement de la diarrhée (chez les souris et certains animaux de ferme infectés par *Escherichia coli*), ces études ont conclu que la phagothérapie peut être utilisée en thérapie et aussi en prophylaxie (**Smith et Huggins, 1982, 1983 ; Smith et al., 1987a ; Smith et al., 1987b**) (Figure3).

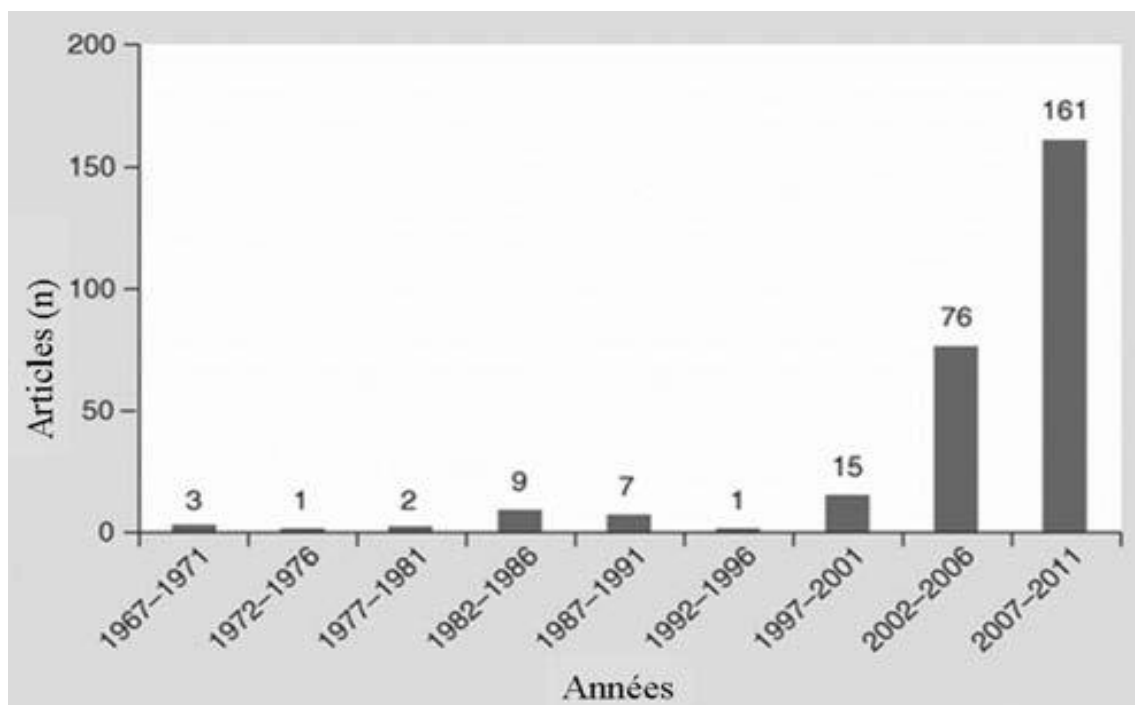


Figure 2 : Articles consacrés au bactériophage et à la phagothérapie. Publiés dans les revues internationales entre 1967 et 2011 (Ravat *et al.*, 2015).

1.4 La phagothérapie d'aujourd'hui

Le traitement par phagothérapie est appliqué pour le contrôle des infections bactériennes par plusieurs pays dont la Pologne, la Géorgie et la Russie depuis près d'un siècle. Et aujourd'hui, d'autres pays de l'Europe de l'Ouest, tel que la France, la Belgique, la Suisse ont décidé de s'y joindre pour le traitement des brûlures par le projet « Phagoburn » et même les États-Unis (Reardon, 2014).

L'Institut Hirszfeld d'immunologie et de thérapie expérimentale à Wrocław présente un centre de phagothérapie qui fournit pour ses patients des traitements expérimentaux contre plusieurs bactéries infectieuses. Depuis les données publiées par ce centre de phagothérapie, 35 à 50 % des patients ont obtenu des résultats positifs. Cependant, le centre n'a aucun traitement contre *Borrelia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori* et *Haemophilus influenza*, ni *Chlamydia spp.* (Cisek, 2017).

Tandis qu'à Tbilissi en Géorgie au niveau du centre Eliava Phage Therapy, la phagothérapie est utilisée dans le traitement des infections provoquées par de nombreux pathogènes bactériens tels que *Enterococcus faecalis* de sérovars variés, *E. coli* de différents antigènes, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, différentes espèces de *Staphylococcus* et autre (Cisek, 2017).

Actuellement, le centre offre pour les patients du monde entier des traitements locaux pour ceux qui peuvent voyager en Géorgie ou un traitement à distance pour les patients qui peuvent bénéficier d'une phagothérapie mais qui ne peuvent pas voyager. Le centre envoie pour eux des colis de phages avec les recommandations nécessaires adaptées à leur traitement (*Treatments, 2021*).

La clinique offre des traitements pour les maladies de voies respiratoires supérieures et inférieures, gastros intestinales, les infections bactériennes de la peau et des tissus mous, les infections résistantes aux antibiotiques [*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), Entérobactéries productrices des carbapénèmase (CRE), bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)], les infections nosocomiales, et l'intolérance aux antibiotiques (allergie), en plus d'une utilisation expérimentale dans les troubles du spectre autistique, en prophylaxie post-opératoires, etc (*Specialties, 2021*).

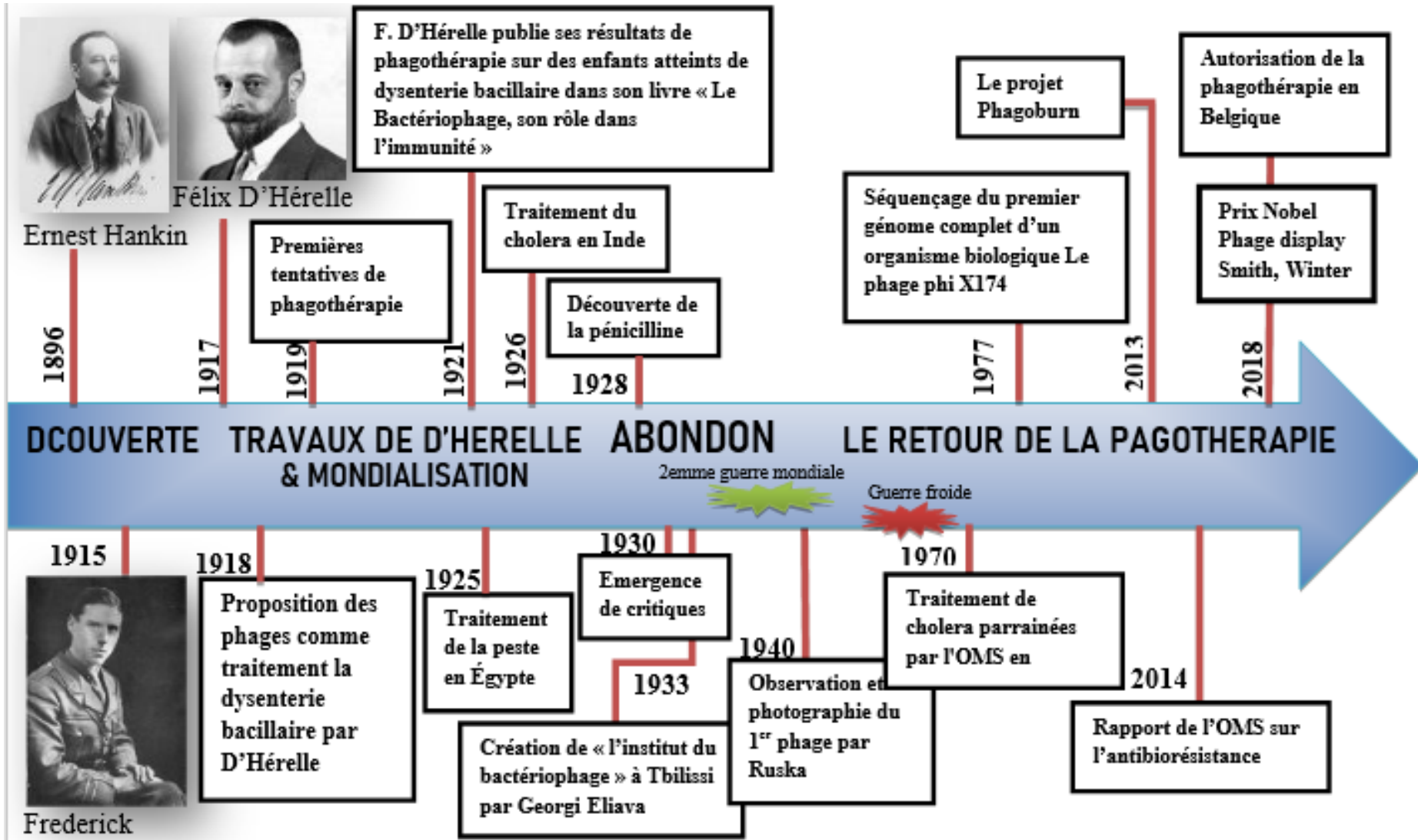


Figure 3 : Échelle chronologique des grandes étapes de découverte et d'utilisation de la phagothérapie

2 Les bactériophages

2.1 Définition

Le terme bactériophage a été employé pour la première fois par le chercheur franco-canadien Felix D'Hérelle pour désigner « le microbe tueur de microbe » qu'il a découvert (**D'Hérelle, 1919**). Ce terme est divisé en deux parties, Bactério et phage. Provenant des deux mots grec « baktêria » qui veut dire bâton, en raison de la forme en batonnets des premières bactéries observées) et « phagos » qui veut dire mangeur, donc bactériophage signifie littérairement mangeur de bactéries (**Souza et al., 2006**).

Les bactériophages ou phages sont des virus prédateurs de bactéries depuis des milliards d'années, ils représentent la biomasse la plus importante de la planète. Leur apparition revient à celle des toutes premières bactéries, ils sont dix à cent fois plus nombreux que les bactéries (**D'Hérelle, 1917**). Ces virus infectent les bactéries avec une très grande spécificité, ils sont présents partout dans la nature, un litre d'eau de mer contient environ 10^{10} particules de phages et leur nombre sur Terre est estimé à 10^{30} (**Bergh et al., 1989**).

2.2 Les caractéristiques des bactériophages

Les bactériophages sont des entités biologiques composés d'acide nucléique et de protéines. Leur taille est comprise entre 25 et 200 nanomètres, visibles uniquement au microscope électronique (**Dufour et Debarbieux, 2017**). Ce sont comme tous les virus, des parasites obligatoires car ils ont besoin de la machinerie cellulaire de la bactérie hôte pour se développer et produire une descendance (**Prevel et Dufour, 2016**). Parmi les milliers de bactériophages décrit jusqu'à présent et les centaines d'espèces connues, il est estimé que cela ne présente que 10% des phages existants (**Ackermann, 2009**). Chaque bactériophage est spécifique seulement à une espèce bactérienne voire à quelques souches de cette espèce, et il existe plusieurs phages spécifiques à chaque bactérie (**Prevel et Dufour, 2016**).

Les bactériophages sont dotés d'un système d'arrimage spécifique, d'un ADN qui est probablement aussi adapté à l'ADN de l'hôte bactérien. Cela interdit aux phages d'affecter les autres espèces présentes dans le milieu (**Dublanchet, 2009**). Ils jouent un rôle écologique très important notamment dans le renouvellement des populations bactériennes, leur régulation (phages lytiques) et leur évolution (phages tempérés), dans la mobilisation de substrats issus de la destruction bactérienne (**Faruque, Islam et al., 2005 ; Faruque, Naser et al., 2005**). Ils ont même une influence sur les paramètres physico-chimiques des écosystèmes, le cycle du carbone et jusqu'au changement climatique de la planète (**Díaz-Múnoz et Koskella, 2014**).

2.3 Structure des bactériophages

Les bactériophages sont morphologiquement variables mais la plupart présentent des éléments identiques à la (figure 4).

- ✓ **La tête ou capsid** : c'est une coque de nature protéique de forme icosaédrique. Elle renferme le matériel génétique viral, généralement un ADN double brin.
- ✓ **La queue ou le collier** : est une structure qui peut être contractile ou non, sur laquelle ils sont connectés généralement six fibres caudales.
- ✓ **Les fibres caudales** : portent à leurs extrémités des récepteurs spécifiques à des sites de fixation présents au niveau de la surface des cellules bactériennes (**Ackermann, 2005**).

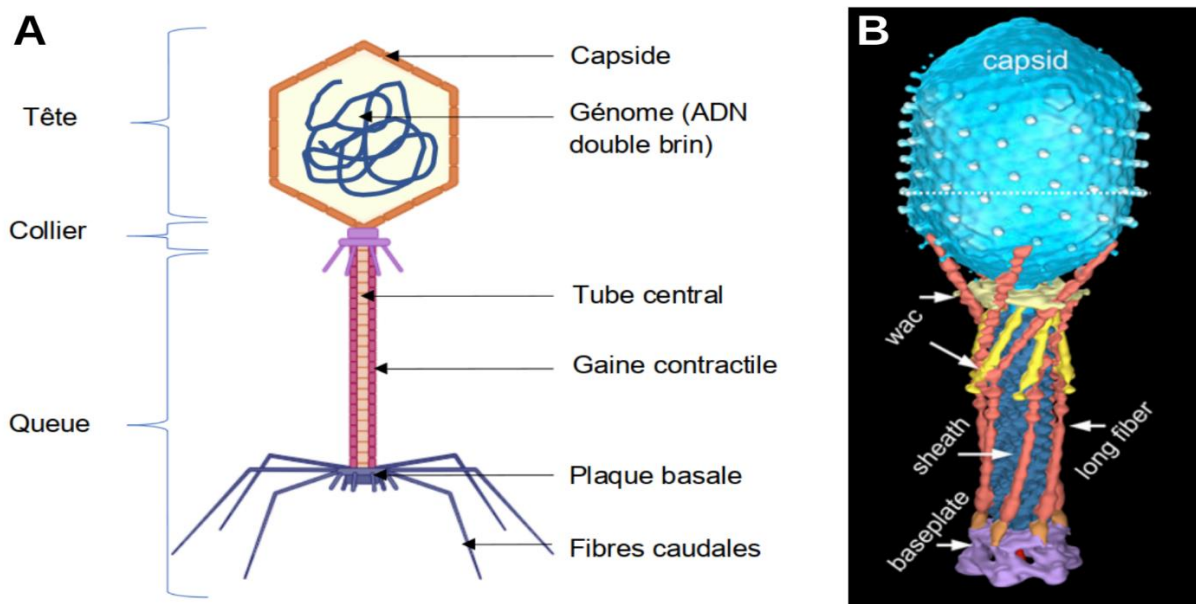


Figure 4 : Schéma accompagné de légendes des composantes d'un bactériophage (Gontier, 2021).

Il existe des bactériophages qui présentent d'autres morphologies (Figure 5) et ils sont caractérisés par l'absence de queues, ils constituent des phages **icosaédriques** avec ou sans membrane lipidique, des phages **filamenteux** ou bien **pléomorphes**, avec des génomes à (ADN ou à ARN) simple ou double brin (**Ofir et Sorek, 2005 ; Ackermann, 2007**).

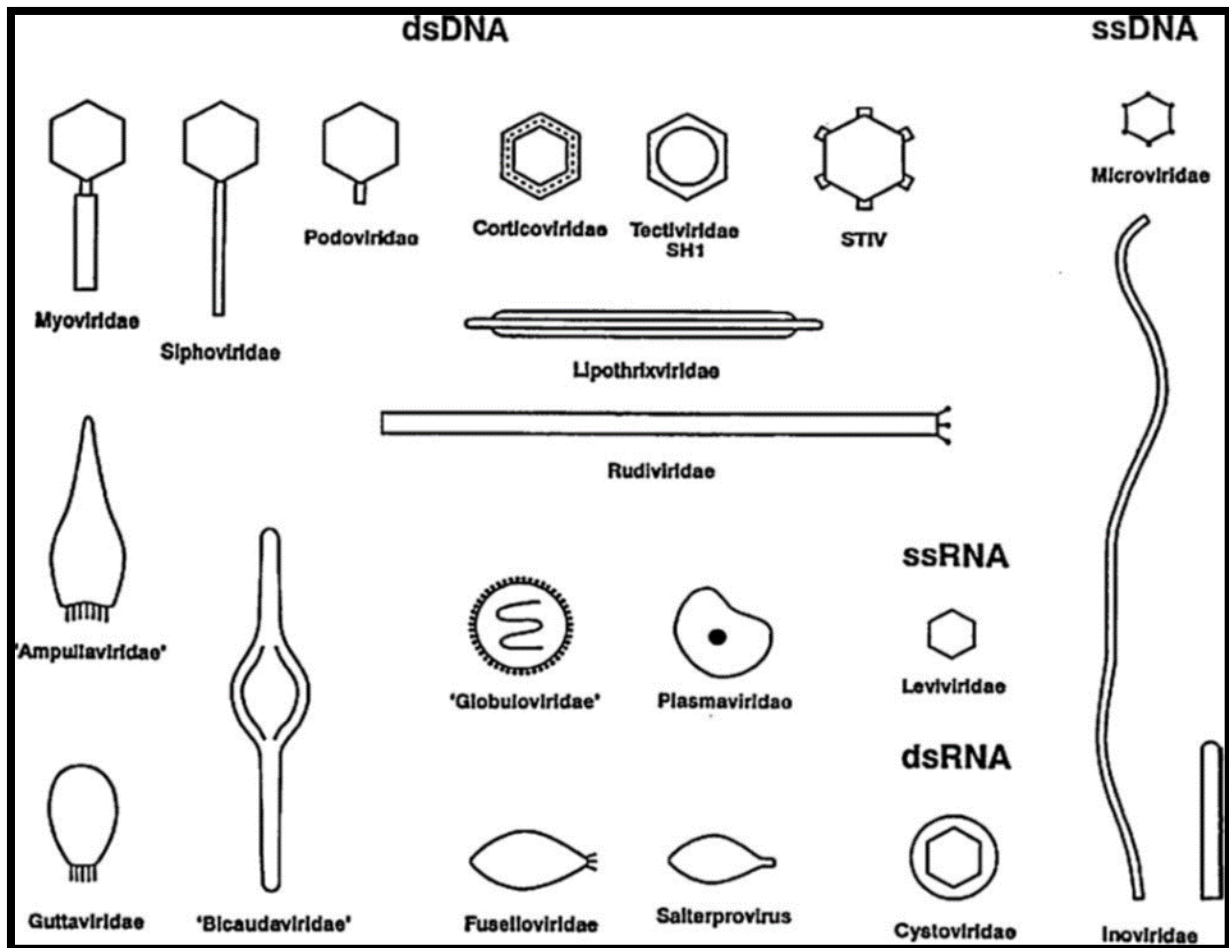


Figure 5 : Morphologie des principaux groupes de bactériophages. D'après et avec autorisation d'Ackermann (Ackermann, 2007)

2.4 Clasifficassion

La classification des bactériophages est similaire à celle des autres virus, et elle est établie par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) (Ackermann et Prangishvili, 2012). En revanche les phages sont classés selon plusieurs critères tel que la morphologie de chaque virus c'est-à-dire la symétrie et les particularités de la capsid (hélicoïdale, icosaédrique ou complexe), le type d'acide nucléique qu'ils renferment (ADN ou ARN, simple ou double brin) et la présence ou l'absence d'une enveloppe (Dublanche, 2017a).

Selon l'ICTV, les bactériophages sont regroupés dans dix familles (Ackermann et Prangishvili, 2012), dont 95% appartiennent à l'ordre des *Caudovirales*, qui présentent une structure dite « à symétrie binaire » ou « caudée », cet ordre rassemble trois familles : les *Myoviridae*, les *Podoviridae* et les *Siphoviridae* (Dublanche, 2017a).

Avec une taille de 25 à 800 nanomètres sur l'axe tête-queue (Figure 6). Les 5% restants des phages sont répartis dans 7 autres familles isolées qui ne font pas partie de l'ordre des *Caudovirales* (Ackermann et Prangishvili, 2012 ; Dublanche, 2017a).

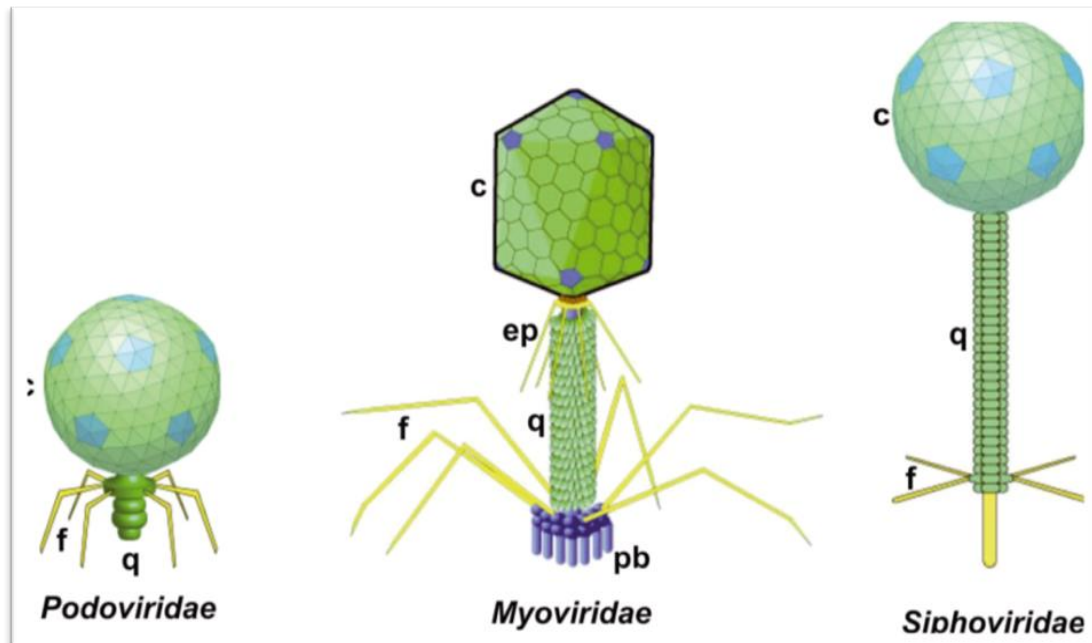


Figure 6: Représentation schématique des 3 familles de bactériophages composant l'ordre des *Caudovirales*. c=capside, f=fibres de queue, q=queue, pb=plateforme basale, ep=fibres secondaires. D'après (Hulo *et al.*, 2011).

Ces 7 autres familles présentent une structure à symétrie non binaire qui peut être soit cubique, soit hélicoïdale, soit complexe (Dublanche, 2017a) (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des bactériophages d'après (Hanlon, 2007 ; Ackermann et Prangishvili, 2012)

Ordre	Famille	Morphologie	Acide nucleique
<i>Caudoviridale</i>	<i>Myoviridae</i>	Capside icosaédrique + queue	queue contractile
	<i>Siphoviridae</i>		Longue queue non contractile
	<i>Podoviridae</i>		Queue courte et non contractile
	<i>Tectiviridae</i>	Capside icosaidrique avec vésicule interne lipoproteique	ADN double brin
	<i>Corticoviridae</i>	Capside icosaédrique avec couche lipidique	AND double brin
	<i>Plasmaviridae</i>	Pléomorphe, enveloppe, lipides, pas de capsid	ADN double brin
	<i>Inoviridae</i>	En forme de tige à symétrie hélicoïdale	ADN simple brin
	<i>Microviridae</i>	capsid icosaédrique	ADN simple brin
	<i>Cystoviridae</i>	Capsid icosaédrique + enveloppe lipidique	ARN double brin
	<i>Leviviridae</i>	Capsid quasi-icosaédrique	ARN simple brin

2.5 Les cycles de reproduction phagiques

En plus des critères de classification cités précédemment, les bactériophages se distinguent aussi selon leurs virulence et leurs cycles de reproduction. Ils peuvent avoir plusieurs types de cycles de reproduction, suivant leur information génétique et l'état métabolique des cellules infectées. Il existe quatre types de cycles de reproduction (lytiques, lysogéniques, pseudolysogéniques et chroniques). Cependant, les cycles les plus rencontrés sont : le cycle lytique et lysogénique. Les deux autres cycles sont plus rarement rencontrés (**Pietila et al., 2014**).

2.5.1 Le cycle lytique

La durée du cycle lytique est habituellement moins de 30 minutes alors que le processus de division bactérienne se déroule généralement au bout d'une heure environ. La lyse des populations bactériennes (action bactéricide) est alors plus rapide que leurs capacités de se multiplier. Par ailleurs, chaque phage est doté d'une grande spécificité, il est capable d'infecter une espèce bactérienne ou plusieurs souches au sein de cette même espèce grâce à son système d'arrimage spécifique, et de son ADN adapté à l'ADN de l'hôte bactérien (**Dublanchet, 2009**) (Figure 8).

2.5.2 Les étapes du cycle lytique

le cycle lytique comprend plusieurs phases :

La reconnaissance (arrimage) : c'est-à-dire fixation du phage sur la bactérie grâce à des récepteurs spécifiques (**Dublanchet, 2009**). Cette interaction se fait par les protéines de liaison au récepteur du bactériophage (PLR), placées au niveau des extrémités des fibres caudales. La nature de ces récepteurs protéiques est variable selon les caractéristiques de l'enveloppe de l'espèce bactérienne hôte, de cette manière le phage reconnaît spécifiquement un ou plusieurs composants exposés à la surface de l'hôte (**Dowah et Clokie, 2018**).

L'adsorption : comprend l'injection du génome à l'intérieur de la bactérie hôte. Chez les bactéries à Gram négatif les lipopolysaccharides (LPS) jouent le rôle de récepteur initial (**Bertozi Silva et al., 2016**), et les acides téichoïques constituent les récepteurs primaires, des bactéries à Gram positif (**Hayes et al., 2018**). Les protéines de membrane externe, telles que (les porines et certains systèmes de sécrétion, dont les récepteurs de sidérophores et de vitamines) permettent un ancrage irréversible du bactériophage et l'injection du génome au sein de la bactérie hôte (**Bertozi Silva et al., 2016**). Les capsules, les exo-polysaccharides, les fibres, les flagelles, et les pili peuvent aussi servir de récepteurs (**Pires et al., 2016**).

D'autres bactériophages utilisent des enzymes de dépolymérisation pour dégrader les motifs glucidiques pariétaux, perforant ainsi l'enveloppe bactérienne complexe. Pour faciliter l'accès à la membrane bactérienne où se situent les récepteurs protéiques (**Pires et al., 2016**). Et l'injection de l'ADN phagique dans le cytoplasme de la bactérie, se fait généralement par le biais de certaines molécules contractiles du fourreau, qui se comporte ainsi comme une seringue (**Dublanchet, 2009**) (figure 7).

La réplication du génome phagique : une fois le génome viral est présent au niveau du cytoplasme de la bactérie, l'ADN du phage est modifié chimiquement pour conférer une protection contre l'attaque des enzymes de restriction et les nucléases de la cellule hôte (Fischetti, 2005), et il détourne la machinerie métabolique de la bactérie hôte à son profit. une endonucléase réalise la fragmentation de l'ADN bactérien en de nombreux fragments inactifs, puis le génome viral utilise les réserves d'énergie de la bactérie et les ribosomes de l'hôte pour sa traduction et la synthèse des éléments nécessaires à la fabrication de nouvelles particules virales. Tous ces constituants viraux sont ensuite assemblés (Dublanche, 2009).

L'Assemblage et l'encapsidation : l'assemblage des phages caudés (*Caudoviridale*) diffère d'une famille à l'autre, chez les *myoviridae* (queue contractile), et les *siphoviridae* (queue flexible non contractile) la capsid et la queue sont assemblées séparément et sont ensuite connectées pour former la particule virale. tandis que chez les *podoviridae*, les protéines de queue se fixent à la capsid après son assemblage. Pour les trois familles, d'abord il ya formation d'une procapsid vide dotée d'une porte d'entrée grâce à « la protéine portale » responsable du passage de l'ADN au niveau d'un sommet unique de l'icosaèdre. Ensuite, viens le rôle d'une « terminase » qui coopère avec « la portale » pour former un moteur moléculaire puissant, capable de véhiculer et condenser le génome viral au niveau de la capsid par le biais de l'énergie d'hydrolyse de l'ATP (Ponchon *et al.*, 2005 ; Oliveira *et al.*, 2013). Puis l'encapsidation est accompagnée d'une réorganisation des sous-unités protéiques de la capsid provoquant l'expansion de cette dernière, ce qui aboutit donc à l'acquisition de sa taille définitive (Preux *et al.*, 2013). Cette étape est finie par la fermeture de la procapsid phagique par les protéines formant le connecteur ou le site d'attachement de la queue (Tavares *et al.*, 2012).

La libération : après l'assemblage des virions produits au sein de la bactérie cible, il ya éclatement de la bactérie et libération des phages dans le milieu (Dublanche, 2009). Ce phénomène aboutit à la lyse bactérienne, grâce à des holines et à des endolysines qui perforent la membrane (Debarbieux, 2010). Chaque cycle lytique est accompagné de la production de 50 à 100 clones du phage original. le cycle lytique a donc un rôle d'amplification considérable. Le nombre total de phages produits est par conséquent plus important que le nombre de bactéries (inoculum) (Dublanche, 2009).

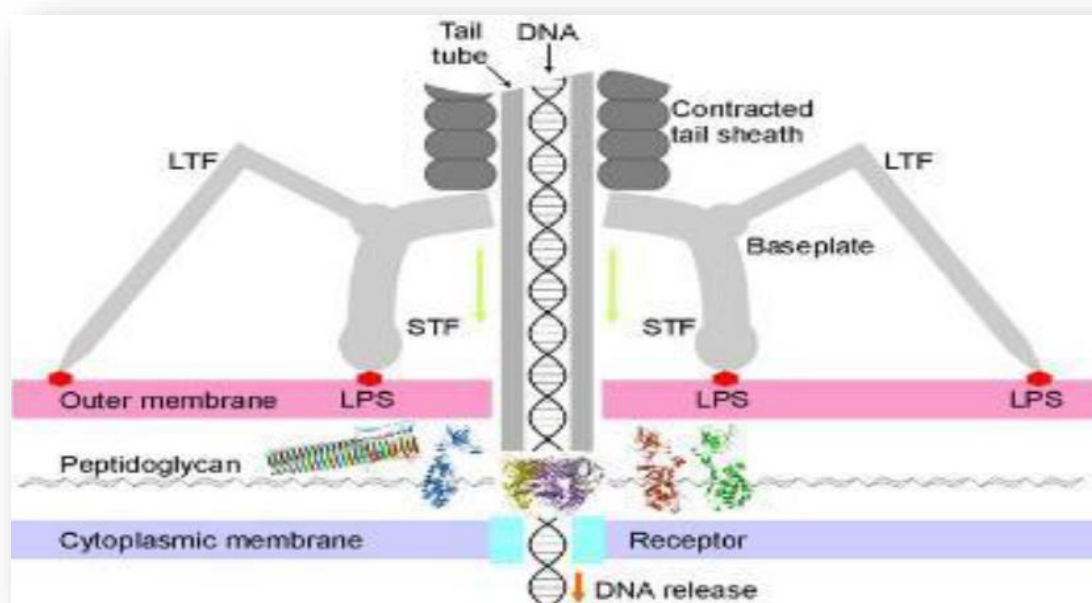


Figure 7 : Le processus de « tunnélisation » de la paroi bactérienne (Magin, 2019).

2.5.3 Le mécanisme de lyse bactérienne

Le phénomène de lyse bactérienne s'effectue à la fin du cycle d'infection des phages lytiques pour la libération des virions descendants. Dans ce contexte, certains phages utilisent des protéines uniques « les amurines » afin d'inhiber la synthèse du peptidoglycane (Woznica *et al.*, 2015). Tandis que la majorité des phages utilisent des systèmes de lyse à deux composants pour détruire la paroi bactérienne, ces systèmes impliquent deux protéines : les holines, et les endolysines, agissant tous les deux de façon synergique, pour provoquer la lyse cellulaire. Ensemble, ils constituent les systèmes holine-lysine (Loessner, 2005 ; Drulis-Kawa *et al.*, 2015).

Les **holines** sont impliquées dans le processus de déclenchement de la lyse bactérienne. Leur rôle est la perforation de la membrane cytoplasmique de l'hôte et la coopération avec les endolysines pour permettre leur accès au peptidoglycane bactérien. Ce sont les holines qui déterminent le temps de lyse bactérienne en agissant à un instant précis, ils contrôlent l'accessibilité des muréines bactériennes aux endolysines phagiques et synchronisent ainsi l'activité du système holine-lysine avec les événements de la phase tardive du cycle lytique (Dewey *et al.*, 2010 ; Shi *et al.*, 2012).

Il existe trois classes d'holines. Chaque holine a au moins un domaine transmembranaire (TMD) hydrophobe ainsi qu'un domaine hydrophile C-terminal. **La classe I** : comprend les protéines qui ont plus de 95 résidus d'acides aminés de longueur. Ces holines ont trois TMD. Les holines appartenant à cette classe sont représentées par la protéine hol15 du bactériophage p68 de *Staphylococcus aureus* et la protéine S105 du phage k S d'*Escherichia coli*. **La classe II** : comprend les protéines qui ont une longueur de 65 à 95 résidus d'acides aminés et elles ont deux TMD. Les holines appartenant à cette classe sont représentées par la protéine lambdaïde du phage 21 S et la protéine hol3626 du bactériophage A3626 de *Clostridium perfringens*. **La classe III** : ne forment qu'un seul TMD et elle est représentée par l'holine du phage ACP26F (Takáč *et al.*, 2005 ; Pang *et al.* , 2009 ; Dewey *et al.*, 2010 ; Seal *et al.*, 2011 ; Shi *et al.*, 2012).

L'holine la plus étudiée est l'holine S105 du phage k S, elle localise la membrane plasmique de l'hôte et, à un moment donné, elle forme des lésions létales (trous) dans la bicouche lipidique (Dewey *et al.*, 2010). Le diamètre moyen des trous membranaires est supérieur à 340 nm (To et Young, 2014).

Les endolysines phagiques sont des enzymes protéiques responsables de la dégradation de la paroi cellulaire (Wang *et al.*, 2000). elles sont utilisées par les phages lytiques pour hydrolyser le peptidoglycane des bactéries. De plus les endolysines exercent des activités (d'endopeptidase, d'amidase, de glycosidase ou de transglycosylase lytique) pour lyser les cellules bactériennes par destruction de la muréine (Donovan *et al.*, 2008 ; Nelson *et al.*, 2012 ; Linden *et al.*, 2015). Elle agissent à la fin du cycle lytique et favorisent la libération des virions descendants. Les endolysines dirigées contre les bactéries à Gram-négatif ont des structures différentes de celles ciblant les bactéries à Gram-positif, reflétant les différences entre les cibles enzymatiques (Schmelcher *et al.*, 2012).

Les bactéries à Gram-négatif sont entourées par la membrane externe et par conséquent, l'accès à la paroi cellulaire est restreint de l'extérieur. Ainsi, les endolysines ciblant les bactéries Gram-négatives sont de petites protéines globulaires composées d'un seul domaine, appelé domaine enzymatiquement actif (EAD) (Schmelcher *et al.*, 2012), alors que les endolysines dirigées contre les bactéries à Gram-positif possèdent également un domaine de liaison à la paroi cellulaire (DLC) (López et García, 2004 ; Loessner, 2005 ; Borysowski *et al.*, 2006).

2.5.4 Le cycle lysogénique

Le cycle lysogénique, est le cycle de reproduction des phages tempérés. Au cours de ce cycle phagique, ces phages intègrent leur ADN dans l'ADN de la cellule hôte.

Les cellules bactériennes deviennent donc « lysogènes » et l'ADN phagique se réplique alors simultanément avec celui de la bactérie hôte et ainsi il sera transmis à la descendance (**Ranquet *et al.*, 2005**). Un phage pareil possède un équipement enzymatique particulier (intégrase) qui assure l'insertion de son génome dans celui de l'hôte bactérien (**Debarbieux, 2010**). Ce génome phagique peut rester quiescent tel d'un « agent dormant » pendant très longtemps dans le génome bactérien, dans ce cas il est dit « prophage » (**Dublanchet *et al.*, 2009**). Dans certains cas le prophage devient capable de rompre les cycles lysogéniques et déclencher occasionnellement des cycles lytiques. Cela dépend des caractéristiques de l'hôte et de l'influence de différents stimuli (**Debarbieux, 2010**). Lorsqu'une population de cellules lysogènes est soumise par exemple à un stress tel un traitement avec des agents mutagènes ou une exposition à la lumière ultraviolette. (**Ranquet *et al.*, 2005**) (Figure 8). Certains phages tempérés tel que Mu peuvent basculer entre la lysogénie et la croissance lytique sous l'influence d'une température élevée et d'une phase stationnaire (**Ranquet *et al.*, 2005**).

Le prophage active la synthèse d'une protéine répresseur qui bloque la transcription de ses propres gènes ainsi que ceux des bactériophages étroitement apparentés. La présence d'un prophage peut donc conférer à la bactérie hôte une sorte « d'immunité » (**Brüssow *et al.*, 2004**). Dans ce contexte, cette bactérie lysogène ne peut pas être nouvellement infectée par des phages similaires à celui qu'elle contient grâce à cette immunité, mais elle peut l'être par d'autres bactériophages tempérés et dans ce cas elle est appelée bactérie polylysogène (**Dufour *et al.*, 2016**).

Lorsqu'un prophage échappe à la régulation par le répresseur, son ADN est libéré, ce qui lui permet de se lancer dans un cycle lytique. Cependant, l'excision de l'ADN du prophage est dans la plupart du temps imprécise et les gènes bactériens adjacents à l'ADN du prophage peuvent être incorporés dans l'ADN du phage infectieux puis transférés aux cellules hôtes suivantes (**Brüssow *et al.*, 2004**). Les phages peuvent ainsi conférer de nouvelles propriétés à la bactérie hôte, bénéfiques ou non (gènes de virulence par ex) (**Dublanchet *et al.*, 2009**). Ce processus est connu sous le nom de **transduction** et est responsable du transfert horizontal de gènes d'une cellule bactérienne à une autre (**Brüssow *et al.*, 2004**).

Des exemples de gènes de virulence comprennent ceux de l'attachement à l'hôte, de l'invasion et de la survie ainsi que la production de toxines tel que la neurotoxine de *Clostridium botulinum*, la toxine diphtérique de *Corynebacterium diphtheriae*, les toxines de Shiga trouvées dans *Escherichia coli* O157 et la toxine cholérique de *Vibrio cholerae* (Brüssow *et al.*, 2004).

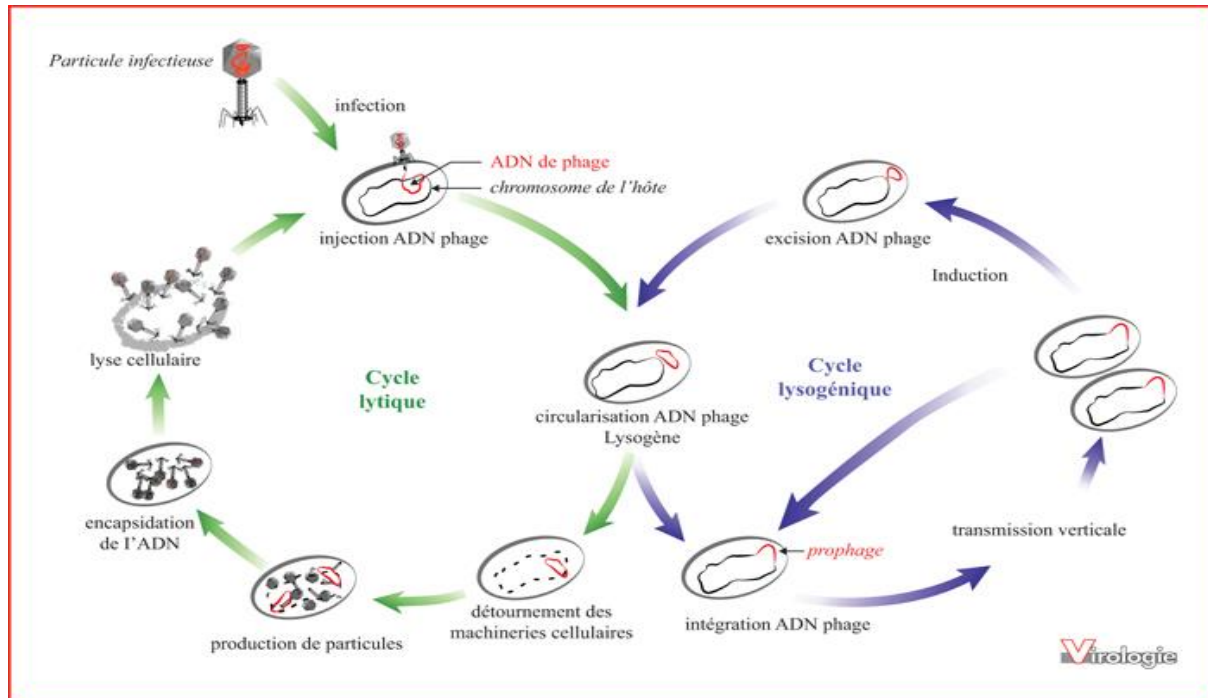


Figure 8 : Représentation schématique et simplifiée des cycles lytiques et lysogéniques.
(Touchon *et al.*, 2017).

2.5.5 Le cycle chronique

Le cycle chronique est un cycle non lytique, qui est proche du cycle lytique mais qui diffère de celui-ci à l'étape de relargage des virions dans le milieu extérieur. Les virions produits lors d'un cycle chronique sont excrétés à travers la membrane sans que la bactérie ne soit lysée (Debarbieux *et al.*, 2013). Les particules virales sont, en effet, excrétées par bourgeonnement ou extrusion. Les cellules infectées continuent de se diviser et de transmettre le virus à la descendance. Ce cycle phagique est utilisé par certains bactériophages, dont le célèbre bactériophage filamenteux M13 (Dufour *et al.*, 2016) (Figure 9).

2.5.6 Le cycle pseudolysogénique

Le cycle pseudolysogénique est un état de non choix entre le cycle lytique et le cycle lysogénique (Los et Wegrzyn, 2012). Dans lequel lorsqu'un bactériophage pseudolysogène injecte son matériel génétique au sein de la bactérie hôte ne s'intègre pas dans le chromosome bactérien mais n'enclenche pas de cycle lytique non plus (Clokier *et al.*, 2011).

Le génome viral reste donc quiescent sous forme extrachromosomique dans la cellule hôte comme un plasmide. Par conséquent, sa transmission à la descendance sera asymétrique en raison qu'il ne soit pas répliqué, et est transmis à une seule des cellules filles. Jusqu'à l'apparition d'une condition favorable au déclenchement d'un cycle lytique ou lysogénique (Clokier *et al.*, 2011). Lors d'une condition de croissance défavorable pour l'hôte, un manque de nutriments ou un stress chimique par exemple, cela conduit soit à l'immobilisation par intégration dans le chromosome bactérien (cycle lysogénique), soit à la dispersion via un cycle lytique (Dufour *et al.*, 2016) (Figure 9).

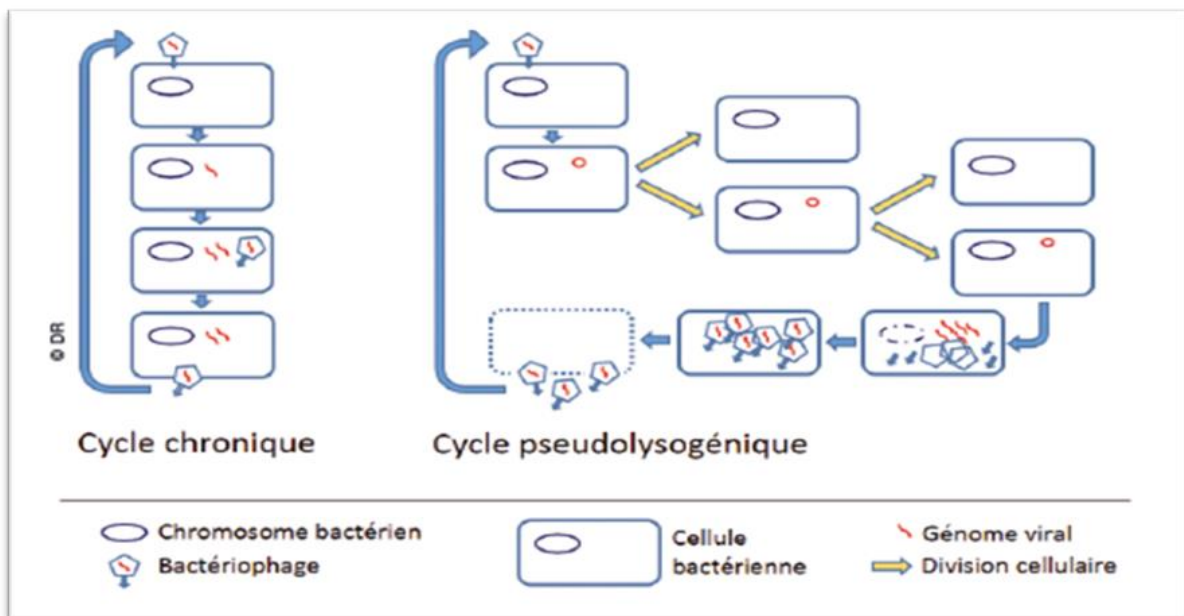


Figure 9 : Représentation schématique du cycle chronique et pseudolysogénique .
(Dufour *et al.*, 2016).

2.6 Localisation des bactériophages dans la nature

Les bactériophages sont quasi abondants dans la nature, notamment dans les écosystèmes microbiens les plus vastes comme les océans aux plus réduits tel que le tube digestif d'un insecte minuscule (Rohwer, 2003).

Leur abondance est évaluée entre 10^{30} et 10^{32} (Weinbauer, 2004). Pour des milieux liquides, on dénombre en moyenne 10^7 phages par ml et jusqu'à 10^9 pour les sédiments (Souza *et al.*, 2006).

En effet, les phages se trouvent partout où leurs bactéries hôtes se trouvent avec un ratio [bactériophages/bactéries] variable selon l'environnement et les outils d'estimation. Ils infectent les bactéries des océans, des lacs d'eau douce et salée, ils sont présents au sein des différents compartiments des vertébrés comme : l'intestin, la cavité buccale, la peau et les poumons. y compris chez les insectes, en particulier ceux qui hébergent des bactéries symbiotiques (LePage *et al.*, 2017 ; Shkoporov et Hill, 2019).

Ils sont même associés aux bactériomes des plantes au niveau de leur rhizosphère, leur racines ou bien leur parties aériennes (Koskella, 2019 ; Koskella et Taylor, 2018). Pour chaque bactérie connue, il existe au moins un phage identifié (en moyenne 10 à 100). En effet les phages sont présents même dans les milieux hostiles tel que les déserts (Souza *et al.*, 2006), et dans la neige vierge (Arloing et Chavanne, 1925). Nous-mêmes « les humains » on héberge des quantités considérables au niveau de la peau, des muqueuses, et surtout au sein de notre tube digestif, dans lequel plus de 100 phages différents sont identifiés (Faruque, Islam *et al.*, 2005 ; Faruque, Naser *et al.*, 2005).

2.7 Interaction phages-bactéries

Les bactériophages et les bactéries sont des protagonistes qui ont coexisté et interagissent ensemble depuis l'apparition de la vie sur cette planète par des relations étroites assurant un équilibre permanent entre les deux (Williams, 2013) (Figure 10). Leurs interactions sont de plusieurs types : les interactions des phages virulents par exemple sont de type prédateur-proie impliquant la lyse cellulaire, les bactériophages filamenteux sont produits et secrétés sans que la cellule hôte soit lysée, leur interaction est donc de type parasitaire. Alors que les bactériophages tempérés peuvent avoir à la fois des interactions de type prédateur-proie en phase lytique et des interactions parasitaires en phase lysogénique, voire même des interactions mutualistes lorsque les valeurs sélectives de la bactérie lysogène et de son prophage sont mutuellement augmentées (Edlin *et al.*, 1977 ; Wang *et al.*, 2010).

Les phages lytiques sont responsables d'au moins 50% de la mortalité bactérienne journalière à l'échelle de la planète, de ce fait ils participent à la régulation et au renouvellement des populations bactériennes (Faruque, Islam *et al.*, 2005 ; Faruque, Naser *et al.*, 2005).

Dans la nature, la capacité d'infection et de multiplication d'un phage dépend de sa capacité à **garder son caractère infectieux dans l'environnement** (suite à la stabilité et à la résistance de sa capsid), mais aussi de la densité **des bactéries sensibles**. Pour qu'un phage soit capable de se multiplier, il faut que la densité de bactéries dépasse un seuil critique appelé « seuil de répliation ». En dessous de ce seuil, la probabilité d'infection devient trop faible ce qui rend le phage incapable de s'amplifier (**Winter et al., 2010 ; De Paepe et al., 2014**).

Par conséquent les bactériophages qui se reproduisent le plus sont ceux associés aux espèces bactériennes les mieux adaptées, dont leur densité dépasse le seuil de répliation. Ce sont eux qui assurent les cycles de renouvellement des populations bactériennes les plus abondantes et les bien adaptées, ce concept est désigné par l'expression « tuer le vainqueur » (**Winter et al., 2010 ; De Paepe et al., 2014**).

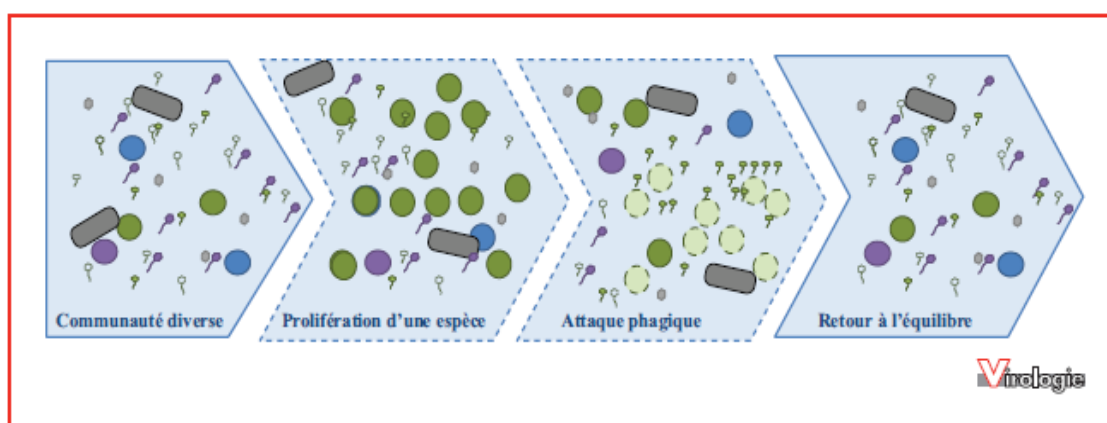


Figure 10 : Interaction « tuer le vainqueur ». **Étape 1**, L'écosystème est en état d'équilibre dynamique : la densité des bactéries est au-dessous du seuil de répliation. Les bactéries ne sont pas infectées, malgré la grande densité des phages (10 fois plus abondants que les bactéries à la surface des océans). **Étape 2**, une espèce bactérienne proliférante (vert) se fait attaquée (infectée) par les phages suite à son dépassement du seuil de répliation. L'équilibre est modifié, et l'espèce verte « gagne ». **Étape 3**, les phages se reproduisent au sein de cette espèce et finissent par la lysé (vert clair, contour en pointillés). Le gagnant est tué. **Étape 4**, Le système revient à l'équilibre. Suite au retour de la densité bactérienne au-dessous du seuil de répliation (**De Paepe et al., 2014**).

Ceci est expliqué par l'apparition et l'arrêt d'une épidémie de choléra suite à la modification de l'équilibre entre les populations de *Vibrio cholerae* et celles de leurs phages spécifiques (**Faruque, Islam et al., 2005 ; Faruque, Naser et al., 2005**).

La faible quantité de bactériophages dans les eaux provoque une explosion démographique chez les vibriens, et la densité bactériennes dépassent donc le seuil infectant, permettant à l'épidémie de se déclencher. De la même manière, l'accroissement des populations phagiques réduit les populations bactériennes faisant ainsi décroître puis disparaître l'épidémie (Faruque, Islam *et al.*, 2005 ; Faruque, Naser *et al.*, 2005) (Figure 11).

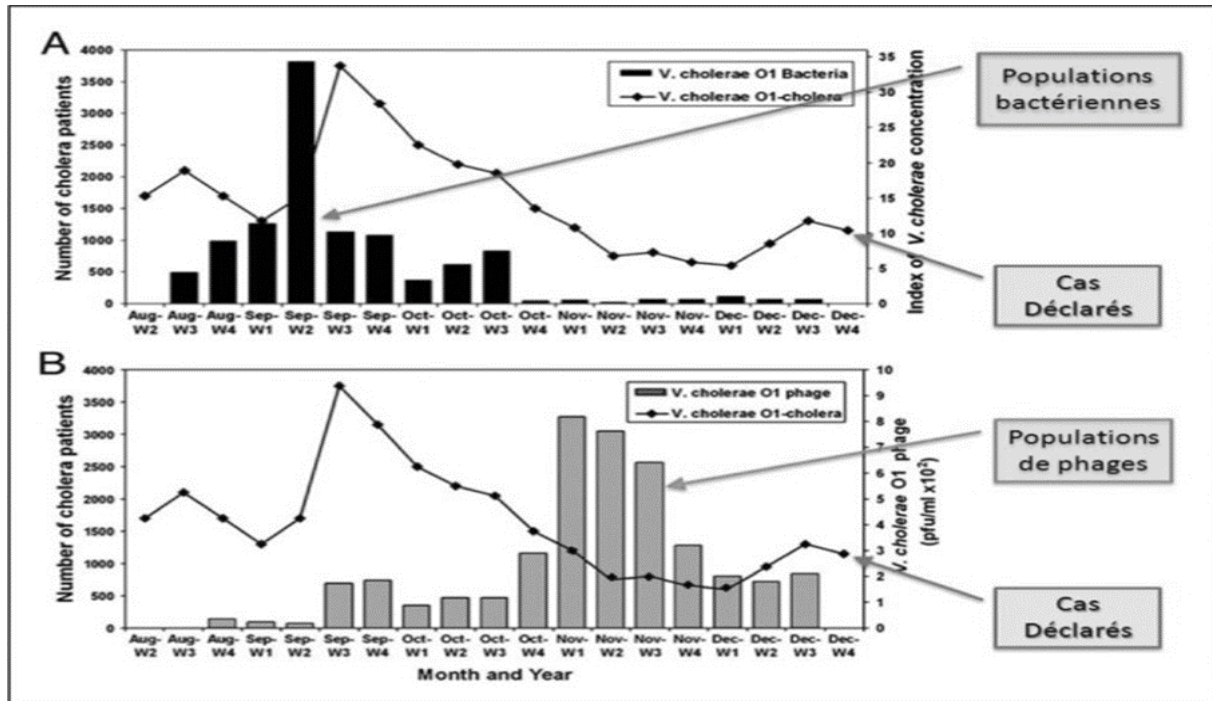


Figure 11 : Relations phages – bactéries : cas déclarés au cours d'une épidémie de choléra (Ravat *et al.*, 2015).

2.8 La coévolution phages-bactéries

La coévolution entre les bactéries et leur phages spécifique repose sur des dynamiques évolutives complexes suite au développement de la résistance bactérienne aux phages et la capacité des phages à la contourner (Labrie *et al.*, 2010). De ce fait, les bactéries peuvent développer plusieurs stratégies de défense contre les attaques des bactériophages. Cela est effectué par une variété de mécanismes dont les plus abondants sont : la modification des récepteurs, le système restriction/modification par la dégradation des génomes phagiques non modifiés, le CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR Associated) qui à l'aide des nucléases CAS, guidées par les ARNs détruisent les génomes phagiques entrants, les systèmes d'infection abortive (Labrie *et al.*, 2010), le système BREX (Bactériophage Exclusion) utilisant la méthylation de l'ADN de la cellule hôte pour l'autoprotection et la distinction entre le soi le non-soi et l'inhibition de la

réplication de génome phagique qui manque de méthylation dans un site précis (**Goldfarb et al., 2015**).

En réponse à ces mécanismes de défense, les bactériophages sont capables à leur tour d'adopter des stratégies pour contourner les défenses de l'hôte, en utilisant par exemple d'autres récepteurs bactériens ou des mécanismes anti-restriction ou anti-CRISPR, etc (**Meyer et al., 2016 ; Pawluk et al., 2018**) (Figures 12, 13, 14, 15, 16). En raison de l'évolution de certains gènes de phage qui bloquent le système de défense bactérienne CRISPR-CAS, rendant les phages insensibles à cette défense (**Bondy-Denomy et al., 2013 ; Rauch et al., 2017**). Par conséquent, la fréquence des phages augmentée entraîne une chute de la population bactérienne susceptible et ainsi de suite. Ce processus de coévolution entre (infection, résistance et contournement) nommé « course aux armements » génère et maintient la grande diversité de mutations dans les populations de bactéries et de bactériophages (**Koskella, 2019**).

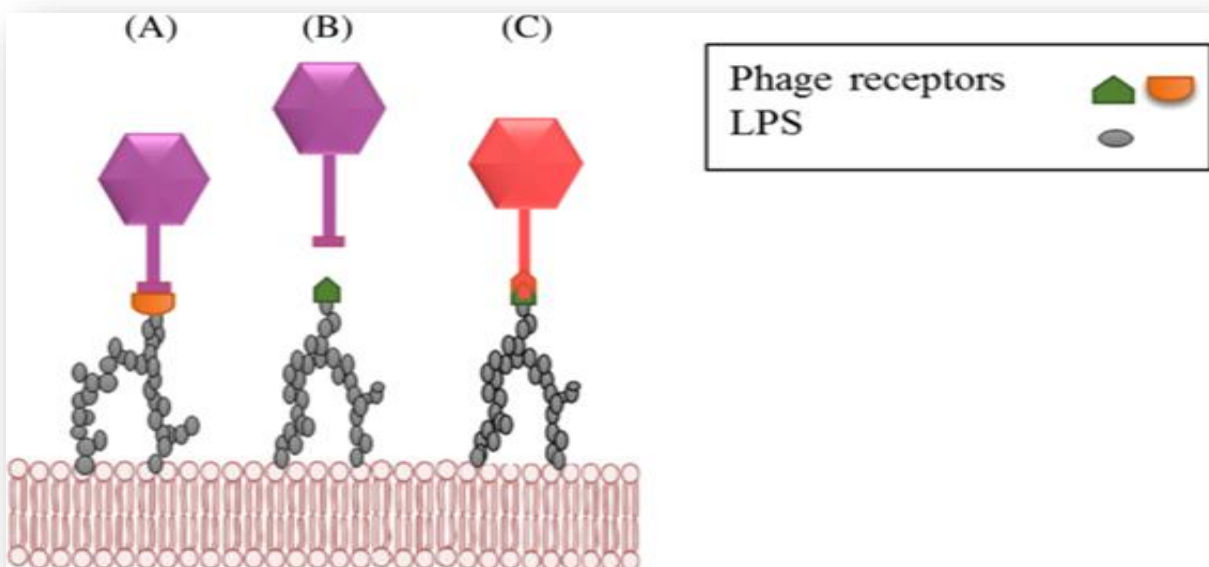


Figure 12 : Coévolution des bactéries et phages en ce qui concerne la modification des lipopolysaccharides (LPS) de la bactérie. A, adhérence normale du phage sur le LPS bactérien. **B,** le phage ne peut pas adhérer en raison du LPS modifié. **C,** évolution de phage par rapport au LPS bactérien modifié (**Rehman et al., 2019**).

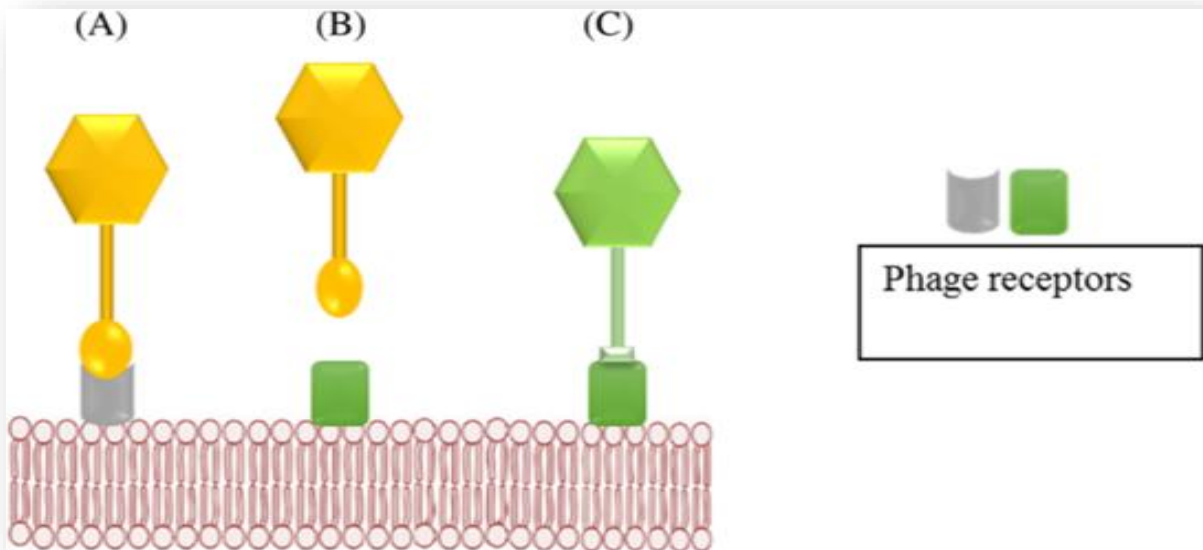


Figure 13 : Coévolution des bactéries et phages en ce qui concerne la modification des récepteurs de surface. **A**, le phage se fixe sur la surface de la cellule bactérienne par reconnaissance de récepteurs. **B**, les bactéries deviennent résistantes au phage en modifiant le récepteur de surface que le phage ne peut pas reconnaître. **C**, le phage s'adapte et devient capable de se lier au récepteur modifié (Rehman *et al.*, 2019).

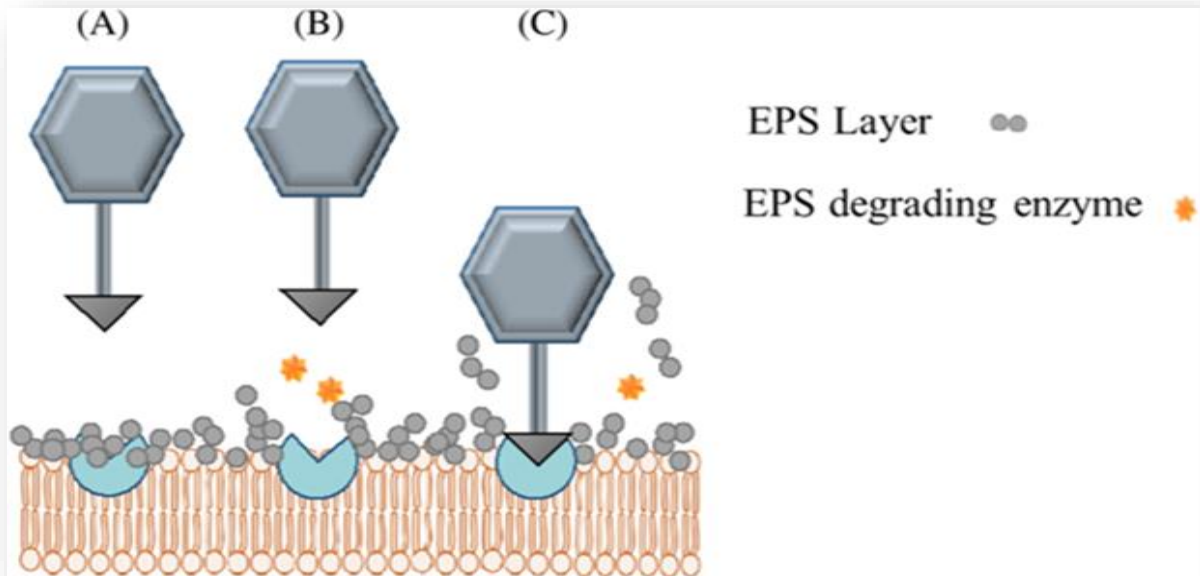


Figure 14 : Évolution du phage par rapport à l'hydrolyse de l'exopolysaccharide bactérien (EPS). **A**, phage incapable d'infecter les bactéries en raison de l'EPS ou de la capsule. **B**, le phage muté produit des enzymes dépolymérisantes qui hydrolysent les EPS exposé sur les récepteurs. **C**, le phage se fixe sur la surface bactérienne via un récepteur exposé (Rehman *et al.*, 2019).

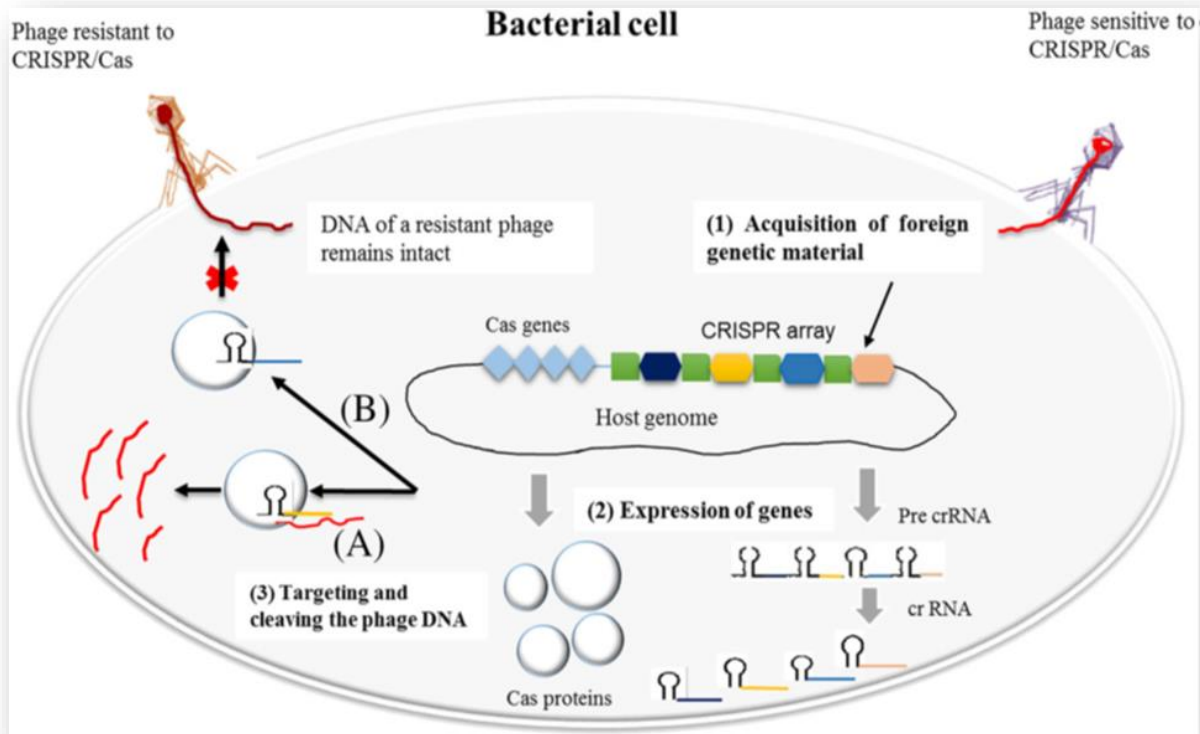


Figure 15: Évolution du phage contre le système CRISPR/Cas. **A**, Immunité bactérienne CRISPR/Cas. **B**, résistance du phage à CRISPR/Cas. Le système CRISPR/Cas cible l'ADN étranger entrant dans la cellule bactérienne et entraîne le clivage de l'ADN étranger. À l'étape **1**, le matériel génétique étranger est enregistré dans le système CRISPR en tant que séquence d'insertion. À l'étape **2**, les crARN (CRISPR-ARN) précurseurs sont transcrits en une seule molécule et convertis en crARN guide mature individuel. À l'étape **3**, crARN guide les nucléases associées à CRISPR pour éliminer le matériel génétique étranger. CRISPR, regroupant de courtes répétitions palindromiques régulièrement espacées; Cas, associé CRISPR (Rehman *et al.*, 2019).

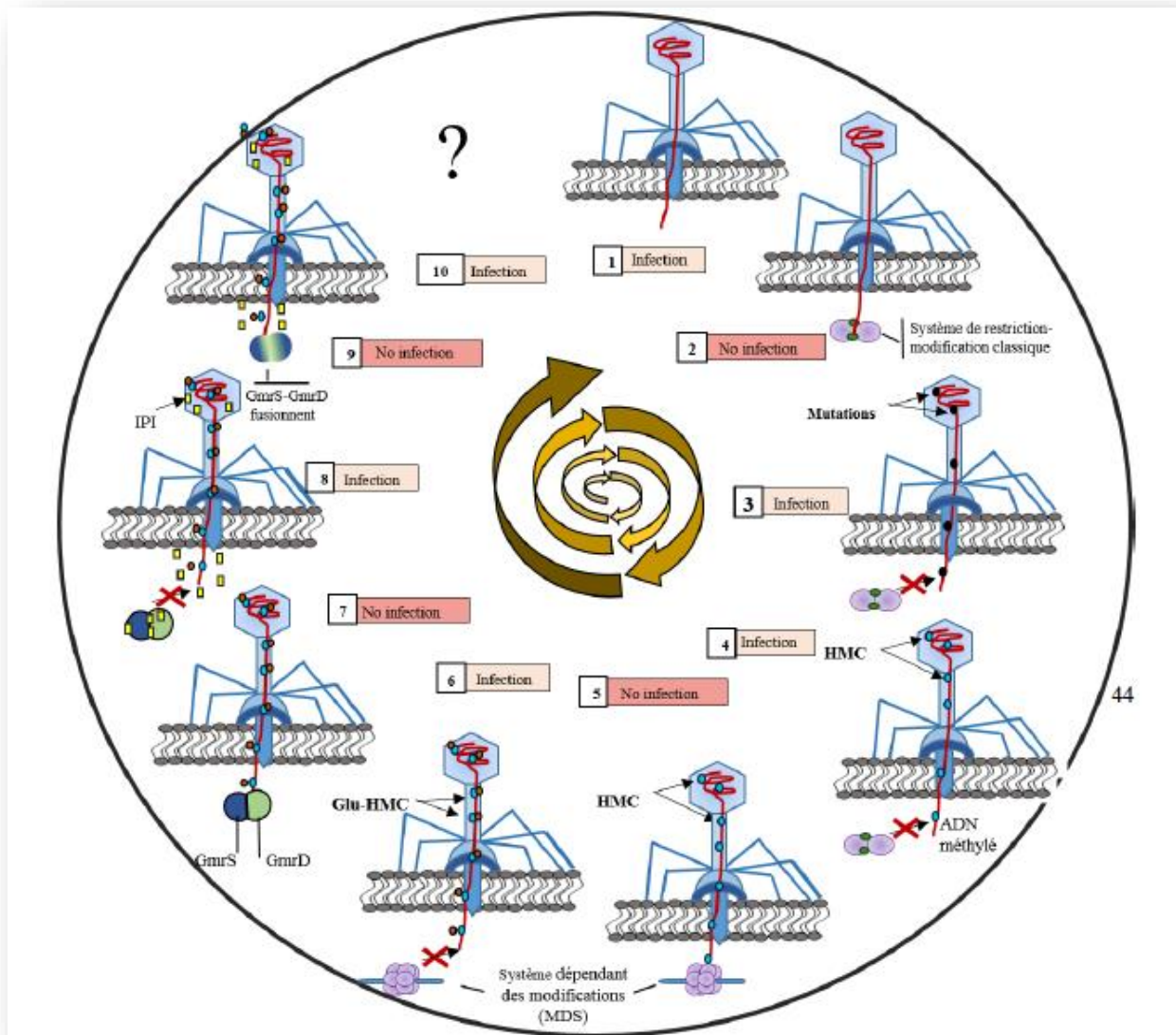


Figure 16 : Coévolution des bactéries et phages par rapport au système restriction/modification. 1, infection d'une bactérie par un phage. 2, La bactérie résistante synthétise des nucléases pour dégrader l'ADN phagique. 3-4 modification du génome phagique par des mutations ou par méthylation des résidus cytosine en d'hydroxyméthylcytosines (HMC), pour s'échapper à la reconnaissance par les nucléases bactériennes. 5, acquisition de la bactérie d'un système (MDS) «Modification-Dependent Systems» ciblant les ADN avec HMC. 6, pour échapper aux MDS le phage utilise la glucosylation des HMC en Glu-HMC « glucose-HMC ». 7, la bactérie développe des Gmr « glucose-modified restriction » pour cliver les ADN avec Glu-HMC et ainsi de suite. 8, Le phage sécrète une protéine interne I (IPI) pour inhiber l'action des Gmr et restaurer l'infection. 9, La fusion des deux sous unités des Gmr stoppe l'action des IPI, l'ADN du phage est clivé et le cycle infectieux est interrompu. 10, la suite des mécanismes de co-évolution restent en cours de recherche (Magin, 2019).

2.9 Phages et leur bactéries cibles

les bactériophages présentent une très grande spécificité de l'hôte, la très grande majorité des bactériophages caractérisés sont spécifiques d'une espèce bactérienne et le plus souvent d'un nombre restreint de souches au sein de cette espèce. Des exceptions existent, comme le **bactériophage P1**, de *E. coli K12* capable d'infecter certaines souches de *Shigella* et *Salmonella* (Yarmolinsky et Sternberg, 1998), le **bactériophage EcS1** spécifique à des souches faisant partie de trois espèces distinctes : *Shigella spp.*, *Salmonella enterica*, *E. coli* (Saad *et al.*, 2018) ou bien quelques bactériophages de *Sphaerotilus natans* capables d'infecter aussi *Pseudomonas aeruginosa* et *E. coli* (Jensen *et al.*, 1998). Cependant, aucun bactériophage capables d'infecter à la fois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif n'est décrit, le plus probable à cause de leur organisation membranaire très différente. Par contre, il existe plusieurs phages spécifiques à chaque bactérie (Prevel et Dufour, 2016). Le tableau 2 rassemble plusieurs exemples de bactériophages et leur bactéries cibles.

Tableau 2 : Exemples de quelques bactériophages et leur hôtes spécifiques (Rehman *et al.*, 2019)

Bacteriophage	Hôte spécifique	Source
Bacteriophage phiLLS	<i>Escherichia coli</i> de type (Bacterie Multi Résistante aux antibiotiques = BMR)	(Amarillas <i>et al.</i> , 2017)
Six bactériophages, BFSE16, BFSE18, PaDTA1, PaDTA9, PaDTA10, et PaDTA11	<i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium ATCC 14028</i>	(Gouvêa <i>et al.</i> , 2016)
Bactériophage phiE142 (Myoviridae)	<i>E. coli O157:H7</i> de type BMR et <i>S. enterica</i>	(Amarillas, Chaidez, González-Robles, et León-Félix, 2016)
Bactériophage phiC119 (Siphoviridae family)	<i>E. coli O157:H7</i> de type BMR	(Amarillas, Chaidez, González-Robles, Lugo Melchor <i>et al.</i> , 2016)
Bactériophage vB_EcoM-UFV13 (UFV13)	<i>Trueperella pyogenes</i>	(da Silva Duarte <i>et al.</i> , 2018)

Phages AS-D et AS-E	<i>Aeromonas salmonicida</i>	(Duarte <i>et al.</i> , 2018)
Phage vB_SmaM_PSM (PSM-1)	<i>Shewanella marisflavi</i>	(Li <i>et al.</i> , 2017)
Bactériophages vB_VspS_VS-ABTNL-1 (PVS-1), vB_VspS_VS-ABTNL-2 (PVS-2) et vB_VspS_VS-ABTNL-3 (PVS-3)	<i>Vibrio splendidus</i>	(Li <i>et al.</i> , 2016)
Phage PVA1 (<i>Podoviridae</i>) and phage PVA2 (<i>Myoviridae</i>)	<i>Vibrio alginolyticus</i>	(Zhang <i>et al.</i> , 2015)
phages VP-1, VP-2 et VP-3	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	(Mateus <i>et al.</i> , 2014)
Phage SH-Ab15519	<i>Acinetobacter baumannii</i>	(Hua <i>et al.</i> , 2018)
Phage PAXYB1 (famille des <i>Podoviridae</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Yu <i>et al.</i> , 2017)
Bactériophage AZ1 (<i>Siphoviridae</i>)	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> multiresistante	Jamal <i>et al.</i> , 2017)
phages SA-BHU1, SA-BHU2, SA-BHU8, SA-BHU15, SA-BHU21, SA-BHU37, et SA-BHU47	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistante à la Methicillin	(Kishor <i>et al.</i> , 2016)
Bacteriophage pSs-1 (famille des <i>Myoviridae</i>)	<i>S. flexneri</i> et <i>S. sonnei</i> strains	(Jun <i>et al.</i> , 2016)
phage T4 et phage lambda	<i>E.coli</i>	(Rydosz <i>et al.</i> , 2016)
phage S16	<i>Salmonella typhimurium</i>	(Denyes <i>et al.</i> , 2017)

3 La phagothérapie

3.1 Définition

Le terme phagothérapie fut apparu en (1926) provenant des deux mots grec « phagos » et « therapeia ». Pour désigner l'utilisation de bactériophages afin de traiter et de guérir des infections provoquées par les bactéries. La phagothérapie est un traitement spécifique dirigé contre des maladies bactériennes en utilisant des phages. Elle met à profit le caractère destructif et spécifique de tel ou tel phage lytique vis à vis d'une bactérie pathogène. Mais il convient de noter que le mot phagothérapie avait un autre sens en (1912) où Fernand Boivin l'a utilisé dans sa thèse comme traitement modifiant la manière de se nourrir. Par opposition à D'Hérelle qui attribua au terme une signification tout à fait différente. Bien qu'il existe un terme plus exact « la bactériophagothérapie » il est très peu utilisé en raison de sa longueur. De même, la phagothérapie peut être également remplacée par l'expression « thérapie phagique » (à l'instar de « phagotherapy » des Anglo-saxons) (**D'Hérelle, 1926 ; Errafy, 2016**).

3.2 Les phages les plus employés en phagothérapie

Malgré l'existence de très nombreux phages dans la nature, les phages strictement lytiques appartenant généralement à l'ordre des *Caudoviridae* plus précisément aux deux familles des *Myoviridae* et *Siphoviridae* sont les plus employés (**Ackermann et Prangishvili, 2012 ; Dublanche et Patey, 2015**), et sont consensuellement préférés à des fins de phagothérapie (**Monteiro et al., 2019**). Employés soit à partir de collections de bactériophages lytiques ou bien de suspensions commerciales prêtes à l'emploi (Figure 17, 18) (**Le et al., 2014 ; Schmerer et al., 2014**).

En revanche, les phages tempérés ont été évités en raison de leur capacité inhérente à assurer le transfert de gènes entre bactéries par transduction spécialisée, un évènement qui peut augmenter la virulence bactérienne, par exemple en favorisant la résistance aux antibiotiques (**Monteiro et al., 2019**).

Mais aujourd'hui, les progrès des technologies de séquençage et de la biologie synthétique offrent de nouvelles opportunités pour explorer l'utilisation des phages tempérés pour la thérapie contre les infections bactériennes avec la création de variants lytiques et sur mesure (**Monteiro et al., 2019**).

Des résultats encourageants ont été rapportés à partir de l'utilisation de ces phages et de leurs variants lytiques, ces variants par exemple peuvent réduire la résistance aux phages et la libération d'endotoxines/toxines et même disséminer la sensibilité aux antibiotiques par l'intégration de ces phages dans les génomes bactériens. Mais des résultats négatifs ont également été décrits, une approche prudente de la phagothérapie tempérée doit être toujours nécessaire (Monteiro *et al.*, 2019).



Figure 17 : Suspension commerciale de bactériophages thérapeutiques. Boîte contenant 5 flacons de 10 ml. Spécificité antistaphylocoque. Institut Eliava (Géorgie). © A. Dublanchet (Dublanchet et Patey, 2015).



Figure 18 : Suspension commerciale de bactériophages thérapeutiques. Boîte contenant 8 flacons de 20 ml Spécificité antistaphylocoque. Société MicroGen (Russie). © A. Dublanchet (Dublanchet et Patey, 2015).

3.3 Comparaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie

Il existe de nombreuses différences entre les bactériophages et les antibiotiques. **Premièrement**, les phages sont les entités vivantes les plus abondantes sur la planète et sont des ennemis naturels des bactéries. Ils se multiplient aussi naturellement et par conséquent sont « écologiquement purs ». La plupart des antibiotiques, en revanche, sont synthétiques ou semi-synthétiques dans leur production. **Deuxièmement**, la gamme d'hôte de phages est beaucoup plus étroite que celle des antibiotiques : la plupart des phages sont spécifiques à une espèce bactérienne et beaucoup ne sont capables de lyser que quelques souches spécifiques au sein d'une espèce. L'avantage d'une gamme étroite est que le phage n'affecte pas la microflore normale du corps, alors que les antibiotiques à large spectre détruisent toutes les bactéries de la microflore (Babalova *et al.*, 1968 ; Slopek *et al.*, 1983 ; Chanishvili, 2009).

Troisièmement, la vaste application d'antibiotiques peut affecter l'organisme humain lui-même, les antibiotiques à large spectre les plus couramment utilisés ont souvent des effets secondaires. En revanche, aucun effet secondaire grave suite à l'application de phages n'a été décrit malgré une utilisation de plusieurs décennies pour la thérapie humaine (**Babalova et al., 1968 ; Slopek et al., 1983 ; Chanishvili, 2009**).

La concentration d'un antibiotique introduit dans l'organisme humain diminue avec le temps (élimination naturelle des médicaments du corps), alors que les phages continuent à se multiplier, et diminuent dès que les cellules bactériennes sont éliminées. (**Kutateladze et Adamia, 2010**). Une comparaison plus globale est résumée dans le tableau suivant (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie (Kutateladze et Adamia, 2010 ; Dublanchet, 2014 ; Dublanchet et Patey, 2015 ; Ravat et al., 2015 ; Kortright et al., 2019).

	La phagothérapie	L'antibiothérapie
Origine	Utilise des phages naturels ou bien modifiés génétiquement	Utilise des antibiotiques Synthétiques ou semi synthétiques
Le mode d'action	Les phages s'attaquent à leurs bactéries cibles au niveau du foyer de l'infection et disparaissent en suite avec leurs bactéries cibles.	Les antibiotiques vont être métabolisés <i>in vivo</i> et selon les tissus sont diffusés de manières différentes
	Pénétration et destruction des biofilms	Peu efficace contre les biofilms
	Perturbe beaucoup/tous les processus bactériens	Interrompt généralement un processus bactérien
Activité	Bactéricide	Bactériostatique ou Bactéricide
Utilisation clinique	Nécessite l'identification de la bactéries cibles	Identification minimale des bactéries
	Délai plus long entre le diagnostic et le traitement	Peu de temps entre le diagnostic et le traitement
Dosage	Auto-amplification tant que les bactéries cibles sont présentes	Dosage constant pour maintenir les concentrations inhibitrices
Pharmacologie	Les phages présentent une pharmacocinétique moins connue	Les antibiotiques ont une pharmacocinétique très bien connue et se caractérise par un mode d'administration bien précisé (dose, rythme, durée)
La spécificité d'action	Très grande spécificité d'action (actif seulement sur une espèce bactérienne)	Moins spécifique (peut affecter la flore normale)

	précise)	
Effets indésirables	Les effets indésirables sont rares.	Nombreux effets indésirables (digestifs, allergiques, neurologiques, rénaux, cardiaques, tendineux, etc.)
Impact environnemental	Aucun risque pour les phages naturels « écologiquement purs » Les phages modifiés génétiquement peuvent présenter un risque potentiel	Le risque est important pour les antibiotiques (spectre large affectant les flores commensales + emploi massif dans les élevages)
Résistance	Résistance inévitable, mais le phage peut coévoluer pour infecter des bactéries résistantes	Résistance inévitable
	Les mutants résistants peuvent entraîner une diminution de la valeur adaptative via une virulence réduite ou sensibilité aux antibiotiques	Résistance souvent accompagnée de mutations compensatoires
Production et coût	Les bactériophages naturels sont peu coûteux : à la portée des pays de faibles ressources Phages modifiés génétiquement : coût important	Mise sur le marché d'un nouvel antibiotique longue et coûteuse investissement important (désintérêt actuel de l'industrie pharmaceutique)
Indications	Les indications pour la phagothérapie ne sont pas bien définies et la standardisation pour leur utilisation est absente	Prescription pour l'antibiothérapie est standardisée, avec des normes et des indications établies et référentiels
Procédé industriel	Rapide	Long
Réglementations	Exige de nouvelles réglementations pour la production et la fabrication	Réglementations pour la production et la fabrication en place

3.4 Combinaison entre l'antibiothérapie et la phagothérapie

Les phages ne peuvent pas toujours substituer les antibiotiques dans certains cas lors des infections à germe intracellulaire, les antibiotiques sont irremplaçables, et les phages aussi ne sont pas remplaçables dans le cas d'infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques, ils sont plutôt le seul choix dans de telles situations. Cependant, l'utilisation des deux antibactériens dans le cadre d'une thérapie combinée semble très avantageuse (**Ravat et al., 2015**). Car en principe deux pressions sélectives suffisamment différentes sont susceptibles d'être plus efficaces que l'une ou l'autre seule (**Torres-Barceló et Hochberg, 2016**).

Huff et al., en (2004) ont étudié l'efficacité des antibiotiques, d'un traitement par phage et d'une combinaison des deux dans un essai, sur *E. coli* chez des poulets à griller. Le traitement de référence, l'enrofloxacin (fluoroquinolone), a réduit la mortalité de 68% à 3% chez les oiseaux, tandis que le traitement par phage seul a réduit la mortalité à 15%. Une thérapie combinée de phage et d'enrofloxacin n'a entraîné aucune mortalité (**Huff et al., 2004**). De même, **Oechslin et al., en (2017)**, ont observé que le phage en combinaison avec la ciprofloxacine entraînait une réduction 10 000 fois plus importante de la charge bactérienne par rapport au traitement par phage ou ciprofloxacine seul chez les rats atteints d'endocardite expérimentale due à *P. aeruginosa*. De plus, ils ont noté que cette combinaison particulière de phages et d'antibiotiques entraînait une destruction synergique de *P. aeruginosa* à la fois *in vitro* et *in vivo* (**Oechslin et al., 2017**).

Donc ces deux antimicrobiens peuvent ne pas être des concurrents, mais bien des agents complémentaires, et d'un point de vue clinique, l'utilisation d'une thérapie combinée phage-antibiotique peut améliorer ou prolonger la durée de vie de l'arsenal antibiotique disponible (**Ravat et al., 2015 ; Luong et al., 2020**), mais cela nécessite d'abord l'ajout de la phagothérapie comme arme supplémentaire dans l'arsenal de la lutte contre les infections bactériennes (**Ravat et al., 2015**).

3.5 Les Modalités d'application des phages

Ils existent plusieurs considérations clés à prendre pour augmenter l'efficacité, assurer une meilleure utilisation et une application sécurisée de la phagothérapie. D'abord l'espèce bactérienne responsable de l'infection doit être identifiée (**Gill et Hayman, 2010**). La sélection des composants de queue de coq de phage pour la préparation thérapeutique est une procédure clé pour prévenir l'émergence d'une résistance bactérienne des phages dans certains cas (**Goodridge, 2010**). La fréquence de la résistance bactérienne aux phages est significativement plus faible (10^{-7} à 10^{-8} par cellule) par rapport à celle des antibiotiques (la fréquence de mutation pour un gène spécifique est de 10^{-5} par cellule) (**Merril et al., 2006**).

Cependant, l'apparition de mutants résistants aux phages est possible. Comme les récepteurs de phages sur la paroi cellulaire sont très spécifiques à différents phages, Donc pour l'éviter, il est recommandé que la suspension phagique soit un cocktail contenant au minimum 3 phages différents spécifique à cette souche bactérienne (**Dublanchet, 2009 ; Ravat *et al.*, 2015**), car il est pratiquement impossible pour la bactérie de muter de telle sorte qu'elle serait résistante au cocktail contenant plusieurs phages différents. Ainsi, la construction du "bon" cocktail est essentielle pour atteindre l'efficacité maximale de la phagothérapie. De plus, étant donné que la formation d'une résistance aux antibiotiques peut passer par des mécanismes différents, l'application simultanée d'antibiotiques et de phages doit diminuer encore plus l'apparition de mutations qui provoquent la résistance (**Kutateladze et Adamia, 2010**).

La quantité de phages en solution doit être aussi suffisante, c'est-à-dire il faut qu'elle dépasse le seuil de 10^5 PFU/ml (pFU = phages formant unité). Ainsi que les préparations de phages à usage thérapeutique doivent suivre un certain nombre de bonnes pratiques de laboratoire, et pharmaceutiques et elle ne doit contenir ni cytokines, ni endotoxines, ni phages tempérés, etc. L'administration de phages doit être au contact de la bactérie, et pour les préparations destinées à traiter les infections du tube digestif, il faut donc protéger le produit du pH acide de l'estomac, soit en le modifiant, soit en utilisant des vecteurs qui véhiculent les phages toute au long de la cavité gastrique (**Ravat *et al.*, 2015**).

4 Pharmacologie

Au début de la découverte des capacités thérapeutiques des bactériophages, avant même que la nature exacte de ces virus ne soit connue. Les premières études pharmacologiques se sont heurtées aux limites scientifiques de l'époque. Pourtant, il leur est peut-être possible d'en savoir plus sur ces virus et d'utiliser ces connaissances pour affiner les outils de traitement. La pharmacologie est la science des médicaments. Elle comprend la pharmacodynamique, et la pharmacocinétique (Touitou, 2011).

4.1 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une substance dans l'organisme en fonction du temps, après son administration jusqu'à son élimination, elle se divise en quatre phases : (Chups, 2006).

L'absorption : la substance passe du milieu extérieur vers la circulation sanguine.

La distribution : la substance se retrouve dans la circulation systémique sous forme libre ou sous forme liée et va migrer dans les différents tissus.

Le métabolisme : la substance est transformée par le système enzymatique de l'organisme.

L'élimination : la substance inchangée ou transformée lors de la métabolisation est éliminée de l'organisme.

D'après Sulakvelidze *et al.*, en (2001), peu d'études explorent la pharmacocinétique des préparations thérapeutiques de phages.

4.1.1 Absorption

Lors de la phase d'absorption, les molécules doivent pouvoir traverser les membranes biologiques pour atteindre la circulation systémique. Il peut s'agir de la paroi de l'estomac ou de l'intestin, de la peau, de diverses muqueuses, etc.

Quelques travaux ont mis en évidence la présence de phage dans la circulation sanguine (phagémie). Le passage du phage à travers la barrière gastro-intestinale, est appelé « translocation phagique ». La durée de ce dernier varie d'une étude à l'autre (Sulakvelidze *et al.*, 2001 ; Górski *et al.*, 2006).

En (1958), **Keller et Engley** ont observé que les phages introduits dans le tube digestif des souris étaient retrouvés cinq minutes après dans le sang, bien que la quantité de phages récupérés à partir du sang était variable entre chaque souris. Une autre étude, menée par **Hoffmann** en (1965), a montré que l'administration par voie intra-rectale de bactériophages permettait une phagémie élevée chez les animaux, aussi élevée que lors d'injection intramusculaire et qu'ils sont obtenus plus rapidement (cinq minutes en intra-rectale contre quinze minutes en intramusculaire pour obtenir le même pic de phagémie) (**Górski et al., 2006**).

Chez l'homme, très peu d'études ont été menées. En (1987), **Weber Dabrowska** a observé la présence de phages dans la circulation sanguine chez les patients au 10^{ème} jour de traitement oraux par phagothérapie contre diverses infections. Par ailleurs, il a été montré que la translocation des phages chez les sujets malades était plus élevée que chez les sujets sains. La perméabilité de la barrière intestinale est plus importante chez les malades et permet donc un passage des microorganismes plus importants (**Górski et al., 2006**).

4.1.2 La distribution

Il a été démontré pour la première fois par les travaux **d'Appelmans en (1921)**, que les phages injectés par voie intraveineuse disparaissaient du sang en deux heures. Cela signifie qu'il existe une possibilité de mouvement de particules virales du sang vers un autre compartiment. La question est maintenant de savoir où sont dispersées ces particules (**Appelmans, 1921**). En plus, des études russes menées par Bogovazova en (1991) et (1992) sont rapportées par l'équipe de Sulakvelidze a montré qu'après administration orale de phages à des animaux de laboratoire, on les retrouvait au bout de 2 à 4 heures dans le sang et au bout de 10 heures dans divers organes comme le foie, rein ou rate (**Sulakvelidze et al., 2001**).

Selon l'équipe de Górski, une possible liaison entre des bactériophages et des érythrocytes est décrite par certains auteurs mais controversée par d'autres (**Górski et al., 2006**). D'autre part, grâce aux travaux du groupe de Dubos, il a été montré que des phages injectés par voie intrapéritonéale à des souris, saines ou présentant une encéphalite causée par *Shigella dysenteriae* dans la circulation systémique se propagent jusqu'au cerveau et qu'un grand nombre de phages sont présents au site d'infection. En conséquence, les phages se propagent dans différents organes du corps, en particulier dans les organes où se situe l'infection bactérienne ciblée (**Dubos et al., 1943**).

Cependant, Skurnik et Strauch affirment que certaines parties de l'organisme ne permettraient pas une bonne diffusion des bactériophages jusqu'à la zone d'infection (**Skurnik et Strauch, 2006**).

4.1.3 Métabolisation

En (1933), l'inhibition *in vitro* de l'action des phages lors de mise en contact avec du sang, du pus, de la bile ou de la salive, a été mise en évidence par Evans (**Evans, 1933**).

Devant la réussite des traitements observées *in vivo*, certains scientifiques ont alors supposé que les réussites thérapeutiques observées n'étaient pas dues au pouvoir bactéricide des bactériophages, mais aux débris bactériens présents au sein des suspensions susceptibles de stimuler le système immunitaire adaptatif ou à l'introduction de protéines (la capsid des phages étant elle-même de nature protéique) et même d'induire une réponse immunitaire innée (**Krueger et Scribner, 1941**).

La métabolisation des phages peut être leur inactivation, dans le cas où ils interagissent avec le système immunitaire, ou au contraire une activation s'ils se répliquent *in situ* (**Abedon et al., 2011**)

4.1.4 Élimination

De nombreuses études ont démontré que les phages ont été éliminés dans l'urine ou les fèces. Par exemple, des expériences de Smith et Huggins ont démontré la présence de phages dans les matières fécales après leur administration par voie orale à des veaux (**Smith et al., 1987b**), ou des expériences ultérieures de Bruttin et Brüssow ont démontré l'administration orale de phages T4 à des humains cette fois-ci (**Bruttin et Brüssow, 2005**).

Cette élimination se produit après que le phage persiste plus ou moins dans le corps pendant une plus longue période de temps (jusqu'à plusieurs jours) (**Sulakvelidze et al., 2001**). Au cours de ses travaux, le groupe de Merrill a réussi à sélectionner des phages mutants *in vivo* qui présentaient une persistance accrue en raison des mécanismes d'échappement du système immunitaire et qui montraient également une meilleure efficacité thérapeutique (**Merrill et al., 1996**).

4.2 Pharmacodynamique

4.2.1 Effets anti-infectieux

Bull *et al.*, se sont intéressés à la dynamique des populations de bactériophages au sein de l'organisation, et ont développé des modèles mathématiques théoriques pour la décrire (**Payne *et al.*, 2000 ; Payne et Jansen, 2001 ; Kasman *et al.*, 2002 ; Bull *et al.*, 2002 ; Weld *et al.*, 2004 ; Levin et Bull, 2004**).

De plus, Kasman *et al* ont confirmé les informations avancées par Wiggins et Alexander. Premièrement, ils ont montré que l'interaction entre les bactériophages et les bactéries, comme tous les virus, est due à une collision aléatoire entre ces deux éléments. Ainsi, débutait une phagothérapie trop tôt, c'est-à-dire alors qu'il n'y a encore qu'une faible population bactérienne au niveau du site d'infection, ne permettrait pas aux phages de se propager et ceux-ci seront éliminés de l'organisme avant même le début du traitement (**Kasman *et al.*, 2002**).

4.2.2 Interaction avec le système immunitaire

La recherche a établi que les phages diffusant dans un organisme étaient reconnus comme des intrus par le système immunitaire de cet organisme. De plus, Il est prouvé que les protéines, en particulier celles sous forme d'assemblage particulière, sont généralement hautement immunogènes lorsqu'elles sont introduites dans un organisme. Ainsi, la capsid des bactériophages est naturellement protéique, il est donc raisonnable de s'intéresser à leurs effets immunologiques pouvant être induits par l'introduction d'un bactériophage dans un organisme (**Dublanchet et Patey, 2011**).

4.2.3 Effets des phages sur les cellules de l'immunité innée

4.2.3.1 Effets des phages sur les phagocytes

La première description de l'influence des phages sur les phagocytes a été rapportée par Felix D'Hérelle, qui a étudié l'effet de phages dirigés contre *Shigella* sur les « leucocytes » de cochons. Après incubation, de phages avec des bactéries et des leucocytes pendant 10 minutes, l'indice phagocytaire des cellules a nettement augmenté par rapport au témoin (y compris les bactéries et les leucocytes uniquement) (**Kabéshima, 1920**). De plus une étude menée chez le cobaye a démontré que le phage T5 n'affectait pas la phagocytose d'*Escherichia coli* par les granulocytes. Le phage adsorbé aux bactéries pouvait rester actif jusqu'à la phagocytose des bactéries par les granulocytes (**Kniotek, 2004**).

Cependant, des travaux des mêmes auteurs ont montré que le phage T2 peut réduire la phagocytose bactérienne (par les granulocytes) de diverses espèces bactériennes, dont *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Mycobacterium tuberculosis*, chez les chevaux (**Kniotek, 2004**).

Górski et al., en (2012), ont rapporté que certains phages diminuent la phagocytose des monocytes contre les bactéries. La phagocytose bactérienne par les granulocytes (également appelés polynucléaires) augmente, diminue ou ne change pas, en raison de type de phage, de bactérie et la dose utilisée.

De plus, Le groupe de Weber-Dabrowska a également découvert que l'administration de phages accélèrent le renouvellement des neutrophiles entraîne une augmentation des formes immatures et parallèlement une diminution des formes matures (**Weber-Dabrowska et al., 2002**).

4.2.3.2 Effets sur les lymphocytes NK

Très peu d'études ont porté sur les lymphocytes NK (Natural killer). Ainsi les bactériophages peuvent avoir un impact sur les cellules NK. En effet, une étude a révélé que le nombre de cellules NK était réduit chez certains patients, après 49 à 84 jours d'ingestion de bactériophage par voie intra-rectale. En revanche, il n'y avait pas de changement dans le nombre de cellules tueuses naturelles avec l'administration topique ou orale (**Górski et al., 2012**).

4.2.3.3 Effets sur les cellules dendritiques

Pour les cellules dendritiques, une activité phagocytaire réduite de ces cellules a été mise en évidence après administration orale de phage. Cela aurait pour effet de limiter leur rôle dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative (**Górski et al., 2006**).

4.2.4 Effets sur les cellules de l'immunité adaptative

4.2.4.1 Réponse immunitaire à médiation humorale

Lorsqu'il s'agit d'une exposition primaire à un phage, l'hôte dit « naïf » ou « non immun », ne présente qu'une faible concentration d'anticorps anti-phages (**Jerne, 1956**). Une étude de **Jerne** en (1956) rapporte que les anticorps anti-phages neutralisants sont produits en titres élevés après l'administration systémique de phages à des animaux (**Méndez et al., 2004**).

Il a également été rapporté qu'aucune augmentation des titres d'anticorps n'a été observée après l'administration d'une phagothérapie orale aux patients par opposition à la thérapie intraveineuse (**Górski et al., 2012**).

Encore une fois, cette réponse immunitaire était différente pour chaque phage, et certains phages se sont également révélés très peu immunogènes (**Méndez et al., 2004**).

4.2.4.2 Réponse immunitaire à médiation cellulaire

Lors de la pénétration d'un virus dans l'organisme, une réponse immunitaire à médiation cellulaire (reposant sur les lymphocytes T) se met en place. Dans le cas des phages, peu de données existent dans la littérature sur cette immunité cellulaire (**Méndez et al., 2004**). Dans leurs expériences, le groupe de Gorski a découvert qu'une préparation purifiée de phage T4 inhibait l'activation et la prolifération des lymphocytes T humains (**Górski et al., 2006**).

4.2.4.3 Effet des phages sur les cytokines

La régulation qui affecte la production de cytokines dépend également en fonction du phage testés et de l'infections étudiée (**Górski et al., 2012**). Des scientifiques ont observé une augmentation de certaines cytokines après inoculation de préparation des phages. Par exemple, selon Zimecki, l'administration d'une préparation purifiée de phage contre *Staphylococcus aureus* entrainera la production d'interleukine 6 (IL-6) activée dans des splénocytes cultivés *in vitro* (**Zimecki et al., 2003**).

D'autres travaux démontrent une diminution de la concentration de certaines cytokines dans l'organisme. Les travaux de Kumari et son équipe montrent par exemple une diminution du IL-1b, du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et d'IL-10 sérique et pulmonaire chez des souris traitées avec des phages contre l'infection à *Klebsiella pneumoniae* (**Kumari et al., 2010**). Cette diminution des cytokines IL-6 et TNF- α induite par l'administration de suspension de bactériophages a également été observée par l'équipe de Debarbieux alors qu'elle travaillait sur les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*. (**Debarbieux et al., 2010**).

4.3 Conséquences

La majorité des observations décrites sur les interactions avec le système immunitaire résultent d'études *in vitro* qui varient selon plusieurs paramètres : la nature et la dose des phages et son mode d'administration, le type et le site d'infection. De plus, il faut garder en mémoire que, malgré l'étape de purification il y a toujours une petite quantité de débris bactériens dans une suspension phagique, qui peuvent interagir avec le système immunitaire ainsi que les fragments de lyse bactérienne provoqués par la phagothérapie. L'intérêt des phénomènes immunologiques associés à la phagothérapie dans l'organisme n'est pas nettement défini. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre les effets des phages sur le système immunitaire (**Dublanchet, 2009**).

5 Avantages et inconvénients

5.1 Avantages

5.1.1 Spécificité des bactériophages

Parmi les caractéristiques des bactériophages est leurs spécificités. Le spectre étroit d'un phage sur une espèce bactérienne donnée a pour effet que seule la bactérie concernée est traitée. Cela entraîne donc comme conséquence que les phages n'ont pas d'impact sur la flore commensale et le microbiote intestinal, ce qui évite les effets secondaires dus au déséquilibre de cette flore. De plus, Il existe des phages polyvalents qui peuvent infecter plusieurs souches d'une même espèce bactérienne. L'utilisation d'un cocktail de phages permet également d'augmenter le spectre d'activité phagique. Ensuite, il est conseillé que les préparations contiennent au moins trois phages différents actifs sur la souche bactérienne visée afin de garantir son efficacité (**Ravat, 2015**).

5.1.2 L'action bactéricide

Le cycle répliatif des phages lytiques permet une destruction efficace des bactéries cibles donc ils ont un effet bactéricide. De plus, leur répliation au niveau même du foyer infectieux permet leur amplification augmentant ainsi l'efficacité du traitement. Cette amplification n'est pas retrouvée avec les antibiotiques. Il est nécessaire de renouveler la dose d'antibiotique pour obtenir une concentration en principe actif suffisante pour pallier leur élimination par l'organisme. Par contre aux phages, une seule dose devrait en théorie être suffisante, grâce à leur amplification au niveau du site d'infection, car leur élimination sera compensée par cette multiplication *in situ*. Pour cette raison, les phages sont qualifiés de médicaments «intelligents», autorépliquants et autolimitants, parce qu'ils ne se multiplient qu'en présence des bactéries cibles (**Dublanchet, 2009**).

5.1.3 La croissance rapide et exponentielle des phages

Lorsque le génome du phage pénètre dans une cellule bactérienne, il se reproduit et la lyse par la suite de cette bactérie libère des dizaines de nouveaux virions. La répliation de ce virus ne se fait que dans un laps de temps très court. Plusieurs bactéries sont dissociées simultanément par différents phages, le nombre de virions libérés simultanément est donc d'autant plus important. Cette propagation virale est bien plus productive que la multiplication bactérienne la plus intense et la colonie bactérienne est rapidement dépassée et ravagée par ces attaques (**Pirisi, 2000**).

5.1.4 Pas de réplication de phage sans bactérie cible

Pour se multiplier, les phages ont besoin de cellules bactériennes et les cellules eucaryotes ne peuvent pas être utilisées à cette fin. Sans leur bactérie hôte, les phages sont inactifs et éliminés. Etablir la phagothérapie sur une erreur de diagnostic (pas d'infection par bactéries ou infection par un pathogène autre que celui visé par la phagothérapie) n'aurait donc aucune conséquence sur la sécurité complète, si ce n'est sans efficacité (**Dublanchet et Patey, 2011 ; Loc-Carrillo et Abedon, 2011**).

5.1.5 Destruction du biofilm par les bactériophages

Les biofilms sont des agrégats de bactéries qui présentent des différences phénotypiques par rapport à la forme planctonique (vie libre). Ils adhèrent généralement à un substrat solide et ont une morphologie structurale complexe. Lors de la fixation d'une ou plusieurs bactéries planctoniques sur un substrat, elles forment des colonies avec la sécrétion d'une matrice visqueuse de nature exopolysaccharidique, appelée également substance polymère extracellulaire (EPS). Suivie de l'agrégation des colonies bactériennes pour former une sorte de structure complexe tri-dimensionnelle avec des ouvertures permettant la circulation des fluides tels que le sang (**Lazăr et Chifiriuc, 2010**). Et divers éléments du milieu environnant (Figure 19) (**Balaban *et al.*, 2013**).

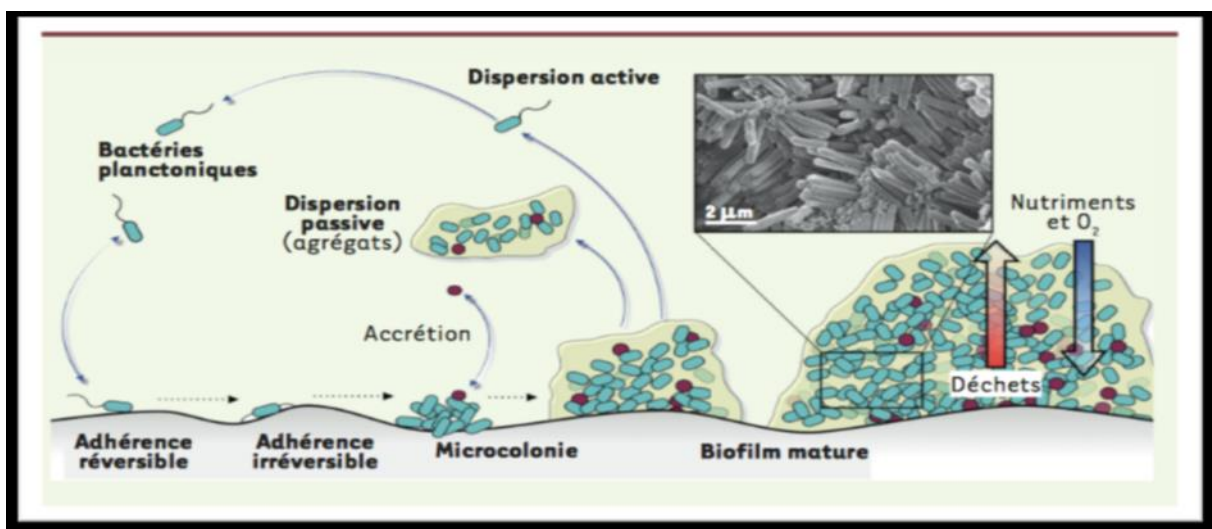


Figure 19 : Développement et structure d'un biofilm bactérien (Lebeaux et Ghigo, 2012). Une photographie de microscopie électronique d'un biofilm d'*E. coli* développé *in vivo* sur cathéter est présentée en insert (© Benjamin Le Quéré, unité de génétique des biofilms, institut Pasteur et Brigitte Arbeille et Claude Lebos, LBCME, faculté de médecine de Tours).

En effet, les phages ont comme particularité la capacité de s'attaquer au biofilm bactérien (Tremblay *et al.*, 2014) suite à l'action des enzymes capables de dégrader l'EPS des biofilms codé par de nombreux phages (K. Hughes *et al.*, 1998 ; Sutherland *et al.*, 2004). L'existence de telles actions enzymatiques était mise en lumière dès (1956) par Adams et Park lors de la découverte d'une enzyme dépolymérase polysaccharidique ou « glycanase » phagique (Adams et Park, 1956). Alors qu'en (1971), Stirm *et al.*, ont montré qu'une dépolymérase liée aux fibres caudales d'un phage a été capable de détruire la capsule polysaccharidique d'un biofilm (Stirm *et al.*, 1971). Après en (1977) Lindberg, a expliqué le mécanisme utilisé par le phage pour pénétrer le biofilm en précisant qu'il doit se fixe sur un site dit « récepteur secondaire », situé à la surface de la capsule polysaccharidique pour qu'une enzyme de digestion du polysaccharide soit libérée, ce qui permet au phage d'accéder à son récepteur spécifique primaire localisé au niveau de la paroi bactérienne (Figure 20) (Lindberg, 1977).

Cette action enzymatique aura également un grand avantage du fait qu'elle permet de se débarrasser de ces bactéries persistantes (K. A. Hughes *et al.*, 1998), de prévenir la formation d'un biofilm voire même d'attaquer les anciens biofilms (Verma *et al.*, 2010). Donc les bactériophages à ce stade représentent des agents de prévention ou d'éradication de biofilm suscité par de nombreux travaux (Abedon, 2011).

De même, l'association de ces phages aux antibiotiques comme le céfotaxime (Ryan *et al.*, 2012) ou la rifampicine permet une action synergique qui s'oppose à l'installation des biofilms de façon plus efficace (Rahman *et al.*, 2011).

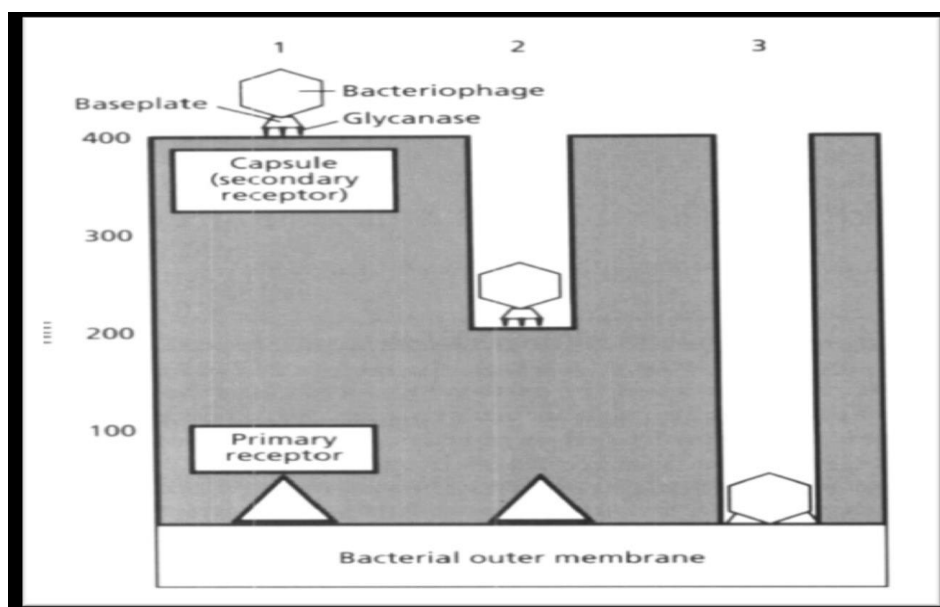


Figure 20 : Schéma de la dégradation du biofilm bactérien par une enzyme dépolymérase phagique (la glycanase) (Hughes *et al.*, 1998). Cette dégradation se déroule en trois étapes : **l'étape 1**, l'enzyme (glycanase) se lie sur des récepteurs de la capsule du biofilm appelés « récepteurs secondaires », il sécrète ensuite son enzyme (ici, la glycanase) **L'étape 2**, l'enzyme dégrade les polymères présents dans le biofilm jusqu'à la découverte de bactéries. **L'étape 3**, une fois la bactérie trouvée, il se fixe sur des récepteurs situés sur la surface cellulaire de la bactérie, appelés « récepteurs primaires ».

5.1.6 Association synergique des bactériophages avec les antibiotiques

L'effet synergique de l'association entre bactériophages et antibiotiques (effet de l'association supérieur à la somme des effets des deux agents utilisés séparément) a été démontré dans de nombreuses études *in vitro* pour différentes classes d'antibiotiques (β -lactamines, fluoroquinolones, aminosides, tétracyclines) et est couramment nommé effet « PAS » dans la littérature (Phage-Antibiotic Synergy) (Figure 21) (Torres-Barceló et Hochberg, 2016).

L'utilisation concomitante de ces deux antimicrobiens permet à l'antibiotique d'agir de façon plus efficace suite à la réduction de la charge bactérienne par le phage, et par conséquent la réduction de la pression de sélection et donc le risque d'apparition de résistances (Ravat *et al.*, 2015).

L'exploitation clinique de cette synergie aurait donc deux avantages, elle permet de diminuer la quantité d'antibiotiques utilisés, ce qui aidera à la gestion d'utilisation d'antibiotiques et d'apparition de résistances, et de donner un second souffle aux antibiotiques contre les agents pathogènes multirésistants grâce aux traitements combinés avec des phages (Torres-Barceló et Hochberg, 2016).

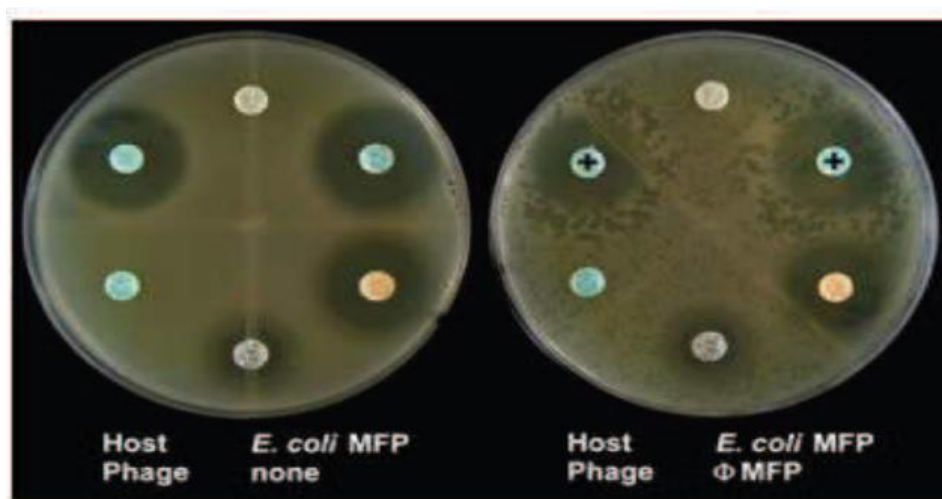


Figure 21 : Illustration de l'effet synergique observé par Comeau *et al.*, entre antibiotiques et bactériophages (Comeau *et al.*, 2007). **A gauche** : diamètres d'inhibition de croissance d'*E. coli* formés en présence de disques imprégnés d'antibiotiques (en l'absence de bactériophages), **A droite** : visualisation de plages de lyse bactérienne par les bactériophages de taille augmentée en cas de synergie entre le bactériophage ϕ MFP et certains antibiotiques (disques contenant de l'aztréonam (AZ) ou de la céfixime (CE) marqués d'un (+) ou de taille normale en présence des autres antibiotiques (gentamicine (G), cotrimoxazole (SXT), tétracycline (TE) ou amoxicilline (AM)).

5.1.7 Peu d'effets secondaires

Les effets secondaires signalés dans la bibliographie sont légers, rares et transitoires, sinon facilement réversibles. Ce sont principalement des troubles gastro-intestinaux, des douleurs hépatiques, de la fièvre ou des maux de tête et l'intensité en est relativement légère (Alisky *et al.*, 1998 ; Dublanchet, 2009). Des symptômes gastro-intestinaux ou allergiques, elles ont été rapportées chez moins de 0,5 % des patients traités (Alisky *et al.*, 1998).

5.1.8 Le coût

C'est l'un des arguments favorables à la phagothérapie. En effet, l'obtention facile de phages dans l'environnement et le faible coût de leur préparation font de la phagothérapie, un traitement peu onéreux en comparaison aux antibiotiques (Elmouatassim, 2017).

5.1.9 Bactériophage contre les bactéries résistantes

L'existence de résistances des bactéries face aux antibiotiques ne restreint en rien l'aptitude des phages à détruire ces bactéries, et c'est bien là l'intérêt principal de la phagothérapie visé actuellement. En effet, d'après Richard Carlton, les mutations offrant aux bactéries la capacité de résister aux antibiotiques ne leur permettent pas de résister aux phages, car elles mettent en jeu des mécanismes distincts (**Carlton, 1999**).

✓ La perte de la résistance aux antibiotiques

Selon de nombreuses études, le développement de résistance aux phages par des bactéries multirésistante (BMR) aux antibiotiques peut induire une réponse collatéralement sensible aux antibiotiques (**German et Misra, 2001**). Par exemple dans une étude, l'infection de *Pseudomonas aeruginosa* par le phage OMKO1 via sa liaison à la pompe d'efflux MexAB/MexXY a entraîné des mutations au niveau du gène codant pour la membrane externe de la porine M faisant partie du complexe de cette pompe, ce qui a empêché son infection par le phage mais a restauré la sensibilité à la ciprofloxacine (**Chan et al., 2016**).

Dans une autre étude d'*Enterococcus faecalis* qui est un pathobionte intestinal humain doté d'une résistance intrinsèque et acquise à de nombreux antibiotiques, dont la vancomycine. L'acquisition de la résistance contre les phages par la bactérie, a conduit à l'apparition de souches mutantes ciblant le feuillet cellulaire caractérisé par la perte de la résistance aux antibiotiques *in vitro* (Figure 22) (**Chatterjee et al., 2019**).

✓ La diminution de la virulence suite à la résistance aux phages

De même, cette résistance lorsqu'elle concerne des phages utilisant des facteurs de virulence bactérienne tel que les LPS, elle conduit à la diminution de la virulence à des mutations ponctuelles ou même de grandes délétions chromosomiques dans les gènes de biosynthèse de ces derniers (**Filippov et al., 2011 ; Kim et Ryu., 2011, 2012 ; Seed et al., 2012 ; Le et al., 2014**). De plus cela peut même réduire la résistance aux antibiotiques car il a été démontré que ces facteurs de virulence (la capsule par exemple) offrent un certain degré de résistance aux antibiotiques (figure 22) (**Geisinger et Isberg, 2015**).

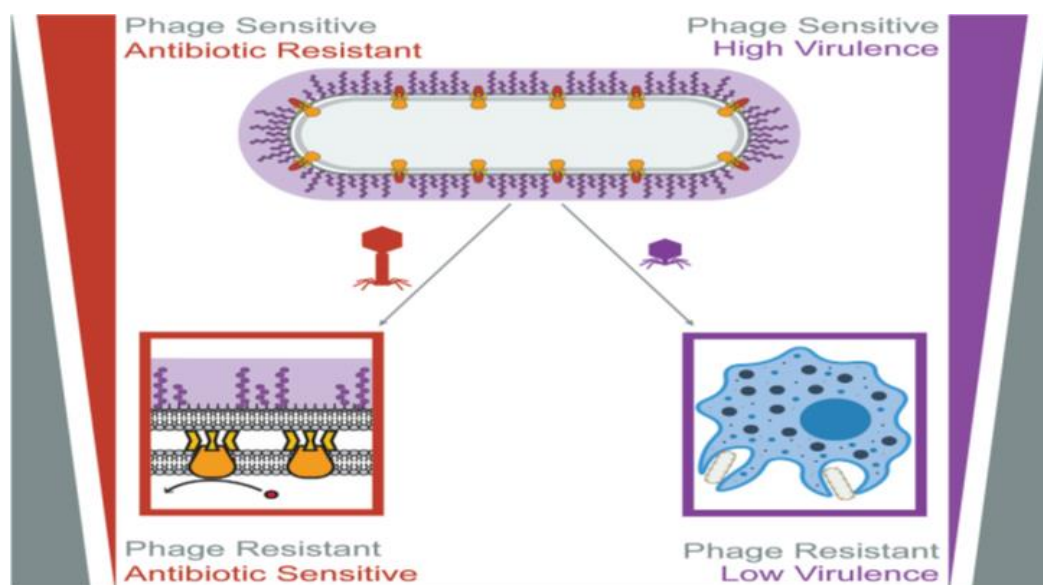


Figure 22 : Résistance aux phages contre la virulence ou la résistance aux antibiotiques (Kortright *et al.*, 2019).

5.2 Inconvénients

5.2.1 La Phago-résistance

La capacité d'un phage à infecter une cellule hôte de manière productive dépend de sa capacité à s'adsorber à la cellule, insérer son matériel génétique (et toute protéine accessoire), maintenir ce matériel génétique sans dégradation pendant que la machinerie de la cellule hôte est convertie en réplique de phage, générer et assembler ses composants en virions matures, et lyser la cellule pour libérer sa descendance. Chacune de ces étapes peut être bloquée par les mécanismes de résistance sous l'influence des mutations successives ou la physiologie de la cellule hôte pour empêcher le phage à infecter cette souche bactérienne de manière productive (Labrie *et al.*, 2010).

L'acquisition de ces mécanismes de résistances aux phages peut être due à la sélection et mutation et/ou transfert horizontal de gènes et peut être également transférées à la descendance (Weinbauer, 2004).

Par contre, pour résoudre ce problème on peut utiliser des cocktails de phages (Weinbauer, 2004). Ou bien, en utilisant les protéines lytiques des phages telles que les endolysines qui réduisent également les risques d'acquisition de résistance aux phages. Dans ce contexte, des études d'acquisition de résistance chez *S. aureus* ont montré qu'aucune souche de *S. aureus* résistants à l'endolysine n'a été détectée. Il est probable que cela est dû au fait que les endolysines disposent de deux domaines catalytiques, ce qui diminue la possibilité de trouver des bactéries à double mutation (Rodríguez-Rubio *et al.*, 2013).

Sans oublier que les phages eux-mêmes sont mutables et peuvent évoluer en réponse à l'adaptation des bactéries (**Abedon et Thomas-Abedon, 2010**).

5.2.2 Problème d'inactivation par le système immunitaire

L'induction du système immunitaire par les phages est une préoccupation sérieuse en ce qui concerne la phagothérapie (**Rehman et al., 2019**). Les cellules dendritiques du corps ont la capacité d'engloutir les particules phagiques et présenter les antigènes de phages aux cellules T entraînant la stimulation d'immunité à médiation cellulaire et la libération de cytokines (**Rescigno et al., 2001 ; Górski et al., 2012**), ce qui fait que l'interaction des phages avec le système immunitaire eucaryote peut déclencher des réponses immunitaires humorales qui stimulent la production d'anticorps ayant une activité de neutralisation des phages. Et cela révèle la nature immunogène des phages (**Górski et al., 2006 ; Górski et al., 2012 ; Majewska et al., 2015**).

Cette production d'anticorps anti-phages présente donc une limitation majeure à surmonter avant de les utiliser dans les formulations de phages. Chez un hôte mammifère, la présence d'anticorps anti-phages dans le sérum réduit et inhibe, respectivement l'activité des phages. Cela annule les attentes de résultat de la phagothérapie en éliminant les bactériophages du corps (**Hodyra-Stefaniak et al., 2015**).

Pour résoudre ce problème, l'encapsulation de phages dans des liposomes a été proposée pour prolonger le taux de survie et la bio-distribution des phages (**Colom et al., 2015 ; Nieth et al., 2015 ; Singla et al., 2015 ; Singla et al., 2016**).

En effet, l'encapsulation d'un phage peut prolonger la circulation de celui-ci (circuler dans le corps jusqu'à huit fois plus qu'un phage de type sauvage et échapper à l'inactivation par les anticorps neutralisants) (**Singla et al., 2015 ; Chadha et al., 2017**). À titre d'exemple Les formulations liposomales inhalés peuvent être à l'origine d'amélioration des résultats thérapeutiques par la localisation du traitement dans les poumons avec des effets secondaires minimisés (**Cipolla et al., 2014 ; Cipolla, Wu, Chan et al., 2015 ; Cipolla, Wu, Gonda et al., 2015**).

Cependant, **Sulakvelidze *et al.*, en (2001)** ont suggéré que le développement d'anticorps neutralisants ne devrait pas être un problème significatif lors du traitement initial des infections aiguës, car la cinétique d'action des phages se caractérise par une grande vitesse qui dépasse celle de la production d'anticorps neutralisants dans le corps. Néanmoins, les anticorps anti-phages peuvent constituer un obstacle s'ils sont encore présents au moment de l'administration de la seconde cure.

Donc, il a été suggéré qu'il est très important de tester la réponse immunologique de chaque phage, en particulier si une thérapie intraveineuse est envisagée. En revanche, les essais cliniques antérieurs sur les humaines et les animaux n'ont pas entraîné de graves réactions immunologiques au cours de la phagothérapie (**Merril *et al.*, 2006**).

5.2.3 Risque du choc septique

Le processus de lyse cellulaire exercé par les phages peut être à l'origine de la libération d'ADN bactérien, d'endotoxines et de composants bactériens membranaires tels que l'acide lipoteichoïque et le peptidoglycane. Ces protéines sont des pro-inflammatoires à caractère immunogène puissant, ils sont donc capables d'induire des complications chez l'humain tel que le choc septique suite à la libération d'endotoxines, et des réactions immunitaires indirectes, suite à la libération de composants antigéniques (**Monribot *et al.*, 2012 ; Dufour *et al.*, 2017 ; Lucie, 2020**)

Un choc septique peut être interprété par une chute soudaine de circulation sanguine, associée à une augmentation de la température du corps, suite à la présence d'endotoxines dans le sang libérées lors d'une infection bactérienne, pouvant être à l'origine d'un dysfonctionnement cardiaque (**Lucie, 2020**). Bien que cela n'ait pas été observé dans la pratique. (Un groupe de chercheurs a observé *in vitro* une diminution de libération d'endotoxines lors de la phagothérapie par rapport aux antibiotiques (**Merril *et al.*, 1996**).

Pour résoudre ce problème, des bactériophages déficients en lyse (LyD) sont proposés comme une alternative intéressante afin de diminuer le risque de relargage rapide d'endotoxines pendant la phagothérapie (**Matsuda *et al.*, 2005**). Matsuda *et al.*, ont examiné le potentiel des LyD dans le traitement de la péritonite chez la souris. Ils ont utilisé un phage déficient en lyse qui est génétiquement modifié du phage T4 d'*E. coli* c'est le phage (t ambre A3 T4) contenant une mutation au niveau du gène codant pour l'expression d'holine (**Matsuda *et al.*, 2005**).

Par conséquent, lorsqu'il est utilisé dans un modèle expérimental de péritonite murine, il a été démontré que le traitement avec des LyD améliore la survie des animaux par rapport aux autres modalités de traitement. Avec élimination des bactéries sans être lysé et d'une manière qu'ils réduisent la libération d'endotoxines et de cytokines inflammatoires par rapport au traitement basé sur des phages lytiques ou des antibiotiques, lactame – latamoxef (**Matsuda et al., 2005**).

5.2.4 Spécificité

Malgré que la spécificité liée à l'action des bactériophages nous permette de ne pas affecter la flore commensale. Elle présente aussi des difficultés concernant la capacité de les utiliser comme traitements probabilistes (contrairement aux antibiotiques ils ne peuvent pas être prescrits sans savoir quel est l'agent pathogène) (**Dublanchet et Patey, 2015**), ces difficultés sont liées à l'obligation d'isoler et d'identifier la bactérie responsable de l'infection dans le but de trouver le phage approprié (**Dublanchet, 2017a**). Il est donc absolument nécessaire de savoir exactement de quelle espèce bactérienne il s'agit, et elle doit être identifiée et vérifiée *in vitro* par rapport à une banque de phages pour sélectionner le phage le plus efficace pour une application thérapeutique. Afin d'assurer une utilisation réussie des phages thérapeutiques, et cela dépend de la disponibilité des laboratoires de diagnostic compétents (**Gill et Hyman, 2010**).

5.2.5 Inefficacité face aux bactéries intracellulaires

Une caractéristique particulière des infections par certaines bactéries dites intracellulaires telles que *M. tuberculosis* et à *M. avium* est le fait que les organismes résident de manière intracellulaire dans les macrophages et les monocytes de l'hôte et sont capables d'y persister pendant de longues périodes de temps dans une phase latente ou dormante. Ceci pose bien sûr des problèmes pour l'application potentielle des bactériophages pour le traitement de ces infections (**Hanlon, 2007**), en raison de l'incapacité des phages à pénétrer au sein des cellules eucaryotes, donc ils ne peuvent pas être employés pour combattre les pathogènes à multiplication intracellulaire (**Dublanchet et Patey, 2015**).

5.2.6 Peu d'informations dans l'enseignement médical

La phagothérapie est malheureusement absente des programmes d'enseignement au cours des études de médecine, au point que le mot même « phagothérapie » est méconnu par les étudiants et même par les médecins qui ignorent totalement les bactériophages thérapeutiques, qu'ils considèrent avant tout comme simples objets et outils de biologie moléculaire et la génétique. En effet, pour certains, la nature virale et son obtention des eaux sales les rendent suspects (**Dublanche et Patey, 2011**).

5.2.7 Le risque de recombinaison du génome phagique avec celui des cellules humaines concernant les phages lysogéniques

Un petit ensemble d'études suggère que la lysogénie bactérienne peut avoir un impact direct sur les cellules humaines. Par exemple, un rapport a présenté des preuves que des cellules eucaryotes ont été infectées par le phage tempéré d'*E. coli* entérohémorragique (EHEC) (**Bentancor, Bilen et al., 2013**). Le phage tempéré étudié abritait des gènes bactériens codant pour la toxine de Shiga qui ont été exprimés dans des cellules eucaryotes adjacentes, probablement via des voies de traduction secondaires ou en utilisant des voies mitochondriales (**Bentancor, Mejías et al., 2013**). Ce rapport est conformé à un rapport de 1971 décrivant la traduction dans les fibroblastes de mammifères de la β -galactosidase avec des origines présumées de phage tempéré (**Lengeling et al., 2013**).

Il faut donc être prudent lors de l'utilisation des phages tempérés, et les préparations de phages doivent être caractérisées par le séquençage du génome entier pour exclure les gènes qui peuvent poser des problèmes (**Rehman et al., 2019**).

6 Préparation des suspensions phagiques à usage thérapeutique

6.1 Ou trouver des bactériophages

Les bactériophages sont retrouvés là où il y a la présence de bactéries, donc il est facile de trouver des phages dans l'environnement. Tout simplement en récupérant un échantillon d'eaux usées chargé de bactériophages de toutes espèces. Ou bien ils sont obtenus à partir de collections de phages purifiés dont les propriétés sont connues. Ces collections sont appelées phagothèques (**Hamann, 2004**), ou du patient lui-même (exploitation de son « phagobiotte ») (**Chan et al., 2013**).

Toutes les collections existantes en France ont été détruites. Les phagothèques encore existantes sont situées à l'étranger. Au Canada, à l'université de Laval, il existe un centre d'étude et de référence pour les virus bactériens. Elle contient plus de 420 espèces de bactériophages provenant des quatre coins du monde. Il s'agit de l'une des plus importantes collections de phages. A Tbilissi en Géorgie et à Wroclaw en Pologne, on retrouve aussi des phagothèques (**Hamann, 2004**).

6.2 La Préparation des suspensions phagiques à usage thérapeutique

La procédure de préparation de phages thérapeutiques est similaire quel que soit le type de phage. Selon Alain Dublanchet il existe quatre principales étapes pour la préparation de phages à partir d'eaux usées ou d'égouts (**Dublanchet, 2009**).

6.2.1 Propagation

L'échantillon d'eau usée est centrifugé puis décanté de manière à éliminer les grosses particules. Après la récupération de surnageant, il sera filtré grâce à des filtres de 0,2 microns pour éliminer les bactéries puisqu'elles ont une taille supérieure, mais pas les virus (possèdent une taille inférieure), ne seront pas retenus par le filtre. Ainsi une préparation contenant une grande quantité de phage sera obtenue (**Dublanchet, 2017a**).

Ensuite, une suspension contenant la bactérie ciblée est ajoutée aux bactériophages de la préparation pour 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, puis le mélange est incubé pendant quelques heures sous agitation douce à 35°C. Après cette incubation, si la préparation contient un ou plusieurs phages lytiques contre la bactérie que l'on souhaite détruire, alors ils seront propagés en grand nombre (**Dublanchet, 2009 ; Ravat et al., 2015**).

Ces phages auront en effet réalisé plusieurs cycles de réplication augmentant leurs nombres. A l'issue du processus, il suffit d'ajouter quelques gouttes de chloroforme pour détruire les bactéries résiduelles sans détruire les phages. Centrifuger puis filtrer de nouveau pour éliminer les débris bactériens (**Dublanchet, 2009 ; Ravat et al., 2015**). Ainsi, une préparation contenant un ou plusieurs bactériophages actifs contre la bactérie cible sera obtenue. L'efficacité est vérifiée en déposant une goutte de la préparation sur une boîte de Pétri avec une gélose contenant la bactérie étudiée. La présence d'une plage claire à l'endroit du dépôt après incubation signe la lyse bactérienne (**Ravat et al., 2015**).

6.3 La purification

L'objectif est d'isoler chacune des différentes éventuelles variétés de phages, pour cela la préparation obtenue précédemment sera diluée un certain nombre de fois afin d'obtenir une dispersion des phages pour qu'ils soient isolés. Une fois diluée, la préparation sera étalée sur une boîte de Pétri sur des géloses comportant les bactéries étudiées réparties de manière homogène en surface. Après incubation, les bactéries se sont multipliées, créant des colonies visibles sur toute la surface de la gélose, sauf à l'endroit où avait été déposé un bactériophage actif contre la bactérie. Ensuite une plage de lyse correspondant à un clone phagique sera observée, (Un clone est le produit d'une multiplication à l'identique de bactériophages issus d'un même ancêtre) et l'aspect des plages diffère selon le bactériophage impliqué dans le processus de lyse. Suivie par le prélèvement d'une ou plusieurs plages que l'on propage chacune dans un bouillon de la bactérie cible afin d'obtenir une quantité suffisante de clones. Cette étape sera renouvelée deux ou trois fois (**Dublanchet, 2017a**).

Plusieurs méthodes existent et sont nécessaires pour éliminer les bactéries restantes ainsi que les débris de lyse bactérienne : centrifugation et filtration, précipitation des phages à l'aide de polyéthylène glycol ou chromatographie d'affinité (**Abedon et al., 2011**).

6.4 La numérotation

Après l'isolement et la purification, cette étape permet de connaître le nombre de bactériophages actifs obtenus. Il faut que le pouvoir lytique de la suspension soit suffisant. Par convention, il est recommandé d'utiliser des suspensions possédant un titre égal ou supérieur à 10^5 PFU par millilitre (ml). Le titre exprime le nombre de particules phagiques lytiques par unité de volume. De tout temps, mais des titres supérieurs, de 10^7 à 10^9 , peuvent être obtenus et sont préférables (**Dublanchet, 2017a**).

6.5 Les contrôles

Cette étape de contrôle est faite lorsqu'on part de suspensions dont on ne connaît pas les caractéristiques comme pour les préparations commerciales. Par exemple un « phagogramme » peut-être effectué (Le phagogramme est l'équivalent des antibiogrammes mais pour les phages). Elle permet de déterminer l'activité et le nombre de particules virales actives (**Dublanchet, 2017a**).

Le travail préparatoire pour obtenir une suspension de bactériophages thérapeutiques à partir des eaux sales est considérable. Il faut analyser de nombreux échantillons d'eaux usées afin de parvenir à obtenir une suspension fiable. A titre d'exemple, D'Hérelle dans son laboratoire a étudié de nombreux bactériophages pour n'en sélectionner que quelques-uns dans un but thérapeutique : « Dysenteri-phage : environ 200 races isolées, 100 étudiées, parmi ces dernières 15 races types ont été sélectionnées ; leur ensemble est pratiquement actif sur 100% des souches de bacilles dysentériques et paradysentériques. Typhi-phage : environ 600 races isolées, 347 étudiées et 32 choisies comme types ; l'ensemble de ces dernières est actif sur 100% des souches de bacilles typhiques, paratyphiques et salmonella typhique » (**Kuhl et Mazure, 2011**).

6.6 Élevage de phages

Un protocole d'élevage a été développé par Jasim *et al.*, en (1995) pour isoler les phages possédant une virulence accrue dans une population. Le principe de ce protocole est très simple, il est basé sur l'utilisation d'un composé antiviral dérivé de l'extrait de grenade capable de détruire les bactériophages qui se présentes libres en suspension et donc non liés à la surface de la cellule hôte (**Jassim *et al.*, 1995**).

Lorsque cet antiviral est ajouté à un bouillon contenant à la fois les phages et les bactéries hôte, ce composé sélectionnera les phages qui s'adsorbent le plus rapidement, car le virus non lié sera tué. Et la progéniture de cette infection sera transmise grâce à des cycles répétés d'élevage pour produire des virus caractérisés par une virulence renforcée (**Jassim *et al.*, 1995**). Cette technologie a été employée pour produire un bactériophage spécifique des formes L de *Listeria monocytogènes* (**Hibma *et al.*, 1997**).

6.7 Le mode d'emploi

Plusieurs règles d'emploi des bactériophages, On peut imaginer, par analogie avec l'utilisation des antibiotiques. Ils existent deux modes d'emplois des bactériophages :

La phagothérapie probabiliste : Dans le cas d'une situation plutôt urgente, ou le traitement ne peut pas attendre les résultats bactériologiques, on peut envisager le recours à des préparations du commerce. On administrera un cocktail de phages offrant un spectre large. Par exemple, l'institut de Tbilissi produit le Pyophage. Le Pyophage est une suspension d'un mélange d'au moins trente phages ayant une action sur staphylocoque, streptocoque, pyocyanique, colibacille et *Proteus*. On parlera de phagothérapie « prêt à porter » on pourra secondairement, isoler la bactérie afin de s'adapter à la thérapeutique, on parlera de « désescalade » phagique (**Dublanchet, 2009**).

La phagothérapie adaptée : dans ce cas, on identifie la bactérie avant d'administrer le traitement. Une fois la bactérie isolée, 2 situations peuvent alors être envisagées : soit la bactérie est connue et on peut produire une préparation extemporanée de phage (préparée juste avant son emploi) spécifique de la souche à traiter, dans ce cas on peut parler de phagothérapie « sur mesure ». Soit la bactérie est connue mais, pour diverses raisons, la fabrication d'une préparation extemporanée spécifique de la souche à traiter n'est pas possible. On utilisera un produit de commerce le plus proche possible de la souche à traiter : phagothérapie « prêt à porter » (**Ravat et al., 2015**).

7 Les voies d'administration des phages

Les phages doivent être amenés au niveau du site de l'infection pour être actifs ; ils se multiplieront alors et disparaîtront avec les bactéries hôtes. Dans la pratique, de nombreuses voies d'administration ont été utilisées pour un usage interne ou externe. Les phages sont principalement utilisés sous forme liquide (suspensions buvables ou injectables) et sont administrés directement ou au sein de véhicules comme des suppositoires, des ovules, des pansements, en poudre ou en aérosol. En effet, de nombreuses voies d'administration sont possibles selon l'infection concernée : orale, locale, rectale, sous-cutanée, parentérale (intraveineuse ou intramusculaire), par nébulisation ou péritonéale (**Dublanchet, 2017b**).

7.1 Administration parentérale de bactériophages (Absorption par injection)

Les injections surmontent le plus facilement les importantes barrières défensives de l'organisme et se sont révélées être les voies les plus efficaces d'administration systématique de phages. Les injections dans des approches plus modernes de phagothérapie sont couramment utilisées, en particulier dans les modèles animaux précliniques. Ces voies comprennent les voies intrapéritonéales (ip) (**Nakai et al ., 1999 ; Matsuzaki et al ., 2003 ; Capparelli et al ., 2006 ; Pouillot et al ., 2012 ; Semler et al ., 2014 ; Takemura-Uchiyama et al ., 2014**), intramusculaire (im) (**Geier et al ., 1973 ; Smith et Huggins , 1982 ; Barrow et al ., 1998 ; Huff et al ., 2003 ; Prasad et al ., 2011 ; Trigo et al ., 2013**) et sous-cutanée (sc) (**Capparelli et al ., 2007 ; McVay et al ., 2007 ; Pouillot et al ., 2012**) ou l'injection directe dans le sang par voie intraveineuse (iv) (**Uhr et Weissman , 1965 ; Nelstrop et al ., 1968 ; Inchley, 1969 ; Hajek ,1970 ; Taylor et al ., 1997 ; Kim et al ., 2008**). L'administration par voie iv a également été appliquée aux humains (**Ochs et al., 1971 ; Jennes et al., 2017**).

Les injections peuvent être à la fois efficaces et très rapides pour délivrer les bactériophages dans le sang. Les phages actifs sont généralement observés dans la circulation sanguine au cours de la première heure et ont même été observés en moins de 5 minutes (**Sulkin et al., 1957 ; Keller et Zatzman, 1959 ; Bartell et al., 1963 ; Bartell et al., 1965 ; Bogovazova et al., 1991 ; Bogovazova et al., 1992 ; Chhibber et al., 2008**).

Les différences dans le moment de l'accès des phages au compartiment sanguin peuvent dépendre du site d'injection ; cependant, les injections iv, bien sûr, permettent une délivrance immédiate (**McVay, 2007**).

L'arrivée des phages dans le sang a été observée plus tôt après l'injection intrapéritonéale qu'après l'injection intramusculaire ou sous-cutanée. L'injection par voie intrapéritonéale a également entraîné des titres de phage plus élevés que l'injection intramusculaire ou sous-cutanée, en corrélation avec une protection plus efficace des animaux de laboratoire contre la septicémie mortelle (**McVay, 2007**).

Ensemble, ces observations semblent impliquer, sans surprise, que le moins d'obstacles à l'absorption du phage se produit lorsque le phage est administré par injection, bien que certaines voies d'injection (par exemple, la voie iv) présentent moins d'obstacles que d'autres. Alternativement, il est possible d'injecter des phages directement dans les tissus infectés. Dans ce cas, la circulation systémique est contournée et par conséquent, les obstacles de distribution au mouvement des phages sont réduits, tout comme les problèmes concernant la clairance des phages du sang (**Ferry, 2018**).

7.2 Administration orale de phages

L'administration orale de bactériophages s'est avérée efficace dans le traitement des infections gastro-intestinales et dans certains cas des infections systémiques. Le principal problème avec l'administration de bactériophages par voie orale est la stabilité des phages dans l'environnement hautement acide et protéolytiquement actif de l'estomac. La protection des phages contre l'acidité gastrique par des méthodes telles que la micro encapsulation de polymères peut améliorer l'efficacité des phages administrés par voie orale (**Stanford et al., 2010**).

Parmi les diverses voies d'administration, l'administration orale est généralement la plus pratique et la plus susceptible d'être acceptée par les patients, car de nombreux médicaments sont administrés par voie orale. Cependant, l'administration orale de phages n'est pas une voie d'administration efficace des phages dans la circulation systémique, en partie à cause de l'absorption peu fiable des phages par le tractus gastro-intestinal. Par exemple, **Jun et al.**, ont montré que l'injection ip permettait l'apparition de phages actifs dans le sang 3 h plus tôt que l'application orale, le titre maximal de phages dans le sang étant atteint dès 6 h avant que le pic ne soit atteint par le phage administré par voie orale (**Jun et al., 2014**).

L'analyse des rapports expérimentaux disponibles montre qu'environ 20 % seulement des applications orales ont été efficaces chez tous les individus étudiés, tandis que 33 % n'ont abouti à aucune pénétration chez les individus d'un groupe étudié (**Keller et Engley, 1958 ; Hildebrand et Wolochow, 1962 ; Bradley et Watson, 1963 ; Hoffmann, 1965 ; Wolochow**

et al., 1966 ; Geier *et al.*, 1973 ; Smith et Huggins, 1983 ; Weber-Dabrowska *et al.*, 1987 ; Reynaud *et al.*, 1992 ; Nakai *et al.*, 1999 ; Park *et al.*, 2000 ; Chibani-Chennoufi *et al.*, 2004 ; Duerr *et al.*, 2004 ; Bruttin et Brussow, 2005 ; Borie *et al.*, 2008 ; Oliveira *et al.*, 2009 ; Denou *et al.*, 2009 ; Borie *et al.*, 2009 ; Pagava *et al.*, 2011 ; Prasad *et al.*, 2011 ; Letarova *et al.*, 2012 ; McCallin *et al.*, 2013 ; Jaiswal *et al.*, 2014 ; Christiansen *et al.*, 2014 ; Jun *et al.*, 2014).

Les exigences de passage des phages à travers les sucs gastriques peuvent ainsi constituer un obstacle à la délivrance orale des phages, que ce soit vers la délivrance systémique ou vers la délivrance *in situ*. Par conséquent, des neutralisants d'acidité sont souvent appliqués ou conseillés pour améliorer le transfert des phages dans l'estomac (Mieżdzybrodzki *et al.*, 2017).

7.3 Administration locale de phages

L'administration locale de phages s'est avérée très efficace et de nombreuses études sont rapportées dans la littérature, en particulier dans les anciens pays du bloc soviétique de l'Est. (Sulakvelidze *et al.*, 2001 ; Kutter et Sulakvelidze, 2005). L'un des domaines thérapeutiques qui a reçu beaucoup d'attention a été la cicatrisation de plaie. Le développement d'hydrogels et de formulations cicatrisantes imprégnées a augmenté les taux de réussite de la phagothérapie dans les applications topiques. Un exemple de produit commercialement disponible avec succès est le système Phagebioderm® développé par l'Institut Eliava en Géorgie, qui cible *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *Streptococcus spp.* Cette formulation consiste en un cocktail de bactériophages et d'antibiotiques imprégnés dans un système d'hydrogel stable pour application topique (Markoishvili *et al.*, 1999).

De plus l'utilisation de bactériophages lytiques pour réduire la contamination de la peau de poulet par *Salmonella* et *Campylobacter spp.* a récemment été rapporté par Goode et al (Goode *et al.*, 2003).

7.4 Administration de phage otique

Des données complètes d'un essai clinique d'une préparation de bactériophage thérapeutique d'une infection de l'oreille due à une souche de *P. aeruginosa* résistante aux antibiotiques et sensible à un ou plusieurs des six phages présents dans Biophage-PA® (Biocontrol Inc., Royaume-Uni) ont été rapportées récemment (Wright *et al.*, 2009 ; Hawkins *et al.*, 2010).

7.5 Administration de phages dentaires

L'utilisation de bactériophages dans le traitement ou la prévention des infections dentaires a fait l'objet de nombreux articles et dépôts de brevets. L'effet des bactériophages sur la viabilité d'*Enterococcus faecalis* (ATTC 29212) dans les racines dentaires humaines a été évalué par **Paisano et al., en (2004)**.

7.6 Inhalation de bactériophages

L'application des technologies d'inhalation à la phagothérapie a été l'une des avancées les plus récentes dans le domaine. Compte tenu des succès antérieurs de la phagothérapie dans les applications locales et systémiques, l'utilisation de bactériophages pour lutter contre les infections pulmonaires bactériennes semble être une étape logique. Le développement des technologies modernes d'inhalation et de traitement a permis de grandes avancées dans ce domaine. Récemment, des nébuliseurs ont été utilisés pour délivrer des solutions de bactériophages (**Golshahi et al., 2008**).

7.7 Quelques précautions nécessaires à certaines voies

Certaines voies nécessitent cependant quelques précautions :

Les phages sont inactivés par le pH acide de l'estomac. En cas d'utilisation par voie orale on devra donc soit modifier le pH gastrique, soit protéger les phages du contact de l'estomac en utilisant des vecteurs par exemple (**Ravat et al., 2015**).

Certaines protéines des phages sont immunogènes. Dans la circulation sanguine, le contact des phages avec le système immunitaire peut donc être à l'origine de l'apparition d'anticorps anti-bactériophages. En cas d'administration parentérale, une inactivation des phages par ces anticorps est donc possible. Cela implique qu'en théorie on ne pourrait injecter dans la circulation sanguine un type précis de phage qu'une seule fois avant qu'il ne soit reconnu et inactivé par le système immunitaire. L'utilisation a cependant montré que les anticorps neutralisants n'apparaissent pas avant une à deux semaines, ce qui laisse le temps de débiter le traitement ou de traiter une infection aigue (**Dublanchet, 2017a**).

Cet obstacle peut être surmonté en répétant l'administration des phages ou en augmentant leur concentration. Il est aussi possible d'utiliser des phages différents actifs sur la même bactérie car les anticorps produits sont différents d'un phage à l'autre (**Ly-Chatain, 2014**).

Dans certains cas, les phages peuvent constituer des vecteurs, mais, dans le cadre de leur administration, ce sont les phages qui nécessitent des vecteurs afin de moduler leur libération. Plusieurs types de vecteurs sont étudiés actuellement, comme, par exemple, l'hydroxyapatite, le chitosan ou divers biopolymères.

L'encapsulation des phages dans des liposomes est un moyen qui permet de les transporter en évitant leur inactivation par l'organisme (par le pH gastrique ou les anticorps neutralisants notamment) mais qui permettra aussi de les introduire dans les cellules ; les phages pourraient ainsi atteindre les bactéries intracellulaires (**Dublanchet, 2017a**).

7.8 Les essais cliniques de la phagothérapie chez les humains

Avec la reconnaissance croissante de la crise émergente de la résistance aux antibiotiques, plusieurs entreprises ont commencé à chercher des moyens de commercialiser la phagothérapie. Les premières tentatives se sont concentrées sur le travail de longue date des pays européens de l'Est (Tableau 4) (**Bruttin et Brüßow, 2005**).

D'autres essais de phagothérapie ont été réalisés conformément aux normes réglementaires de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou de la Food and Drug Administration (FDA) (Tableau 5) (**Burrowes *et al.*, 2011**).

Tableau 4 : Quelques études de phagothérapie humaine réalisées dans l'ex-Union soviétique

Auteur	Année	Org ⁺ cibles	Maladie	Itinéraire	Succès	Détails
(Markoishvili et al., 2002)	2002	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> staphylocoque	Ulcères et plaies	Phage BioDerme	70%	Guérison associée à la réduction ou l'élimination des organismes cibles chez 22 patients souffrants d'ulcères
(Lazareva et al., 2001)	2001	<i>Proteus</i> staphylocoque streptocoque	Brulures	Comprimé		Pyophage ; Complications septiques réduites, meilleure normalisation de la température, réduction des staphylocoques et des streptocoques et un <i>Proteus</i> avec utilisation de phages
(Perepanova et al., 1995)	1995	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Staphylococcus</i>	Inflammation urogénitale aiguë et chronique		92%, 84%	92 % pour une nette amélioration clinique ; 84% pour la clairance bactériologique
(Militina et Vorotyntseva, 1993)	1993	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	Salmonellose			Les phages, par rapport aux phages et aux antibiotiques combinés ont été examinés avec une combinaison efficace mais pas avec antibiotiques seuls
(Bogovazova et al., 1992)	1992	<i>K. ozaenae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. ozaenae</i> <i>K. rhinoscleromatis</i>				Utilisation de phages adaptés ; le traitement était efficace.
(Sakandelidze et al., 1991)	1991	<i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Proteus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	Allergies infectieuses		86%	Phages uniquement, 86 % de réussite ; antibiotiques uniquement, 48% de réussite ; antibiotiques plus phages, 83 % de réussite

Tableau 5 : Essais cliniques modernes de phagothérapie réalisés en vertu de la réglementation de l'EMA ou de la FDA américaine.

Année	Organisation	Autorité de régulation	Organisme(s) cible(s)	Pays	Références
1995	Exponential Biotherapies Inc.	US FDA † † : Non publié.	ERV	Royaume-Uni	(Sunagar <i>et al.</i> , 1995)
2005	Nestlé	Conseil de la recherche Bangladesh Médical	<i>Escherichia coli</i>	La Suisse	(Sujata, 2010)
2007	Biocontrôle Limité	EMA	<i>P. aeruginosa</i>	Royaume-Uni	(Wright <i>et al.</i> , 2009)
2008	Le centre de soit de la plaie régionale du sud-ouest	FDA	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Etats-Unis	(Rhoads <i>et al.</i> , 2009)

8 Perspectives et d'autres utilisations des bactériophages

8.1 Nouvelles technologies bactériophages

Si la thérapie bactériophage doit jouer un rôle dans la gestion des infections à l'avenir, les entreprises engagées dans la fabrication de produits à base de phages doivent être en mesure de protéger leur propriété intellectuelle. Donc cela a conduit à un certain nombre de brevets concernant des domaines périphériques de la technologie des phages (**Hanlon, 2007**).

8.1.1 Exploitation du protéome phagique (les lysines)

Outre l'utilisation de bactériophages entiers, les produits à base des protéines de phages sont également en cours d'essais expérimentaux pour remplacer les phages intacts (**Lee et al., 2006**). Parmi eux on a les lysines qui sont des enzymes produites au cours du processus d'infection et qui ciblent spécifiquement le peptidoglycane bactérien et facilitent la sortie de la progéniture virale de la cellule. Un certain nombre de groupes ont préconisé l'utilisation de lysines purifiées comme outil thérapeutique plutôt que des phages infectieux (**Loessner, 2005**). A cause des avantages qu'ils présentent par rapport aux antibiotiques, ils possèdent la spécificité d'hôte des phages et n'affectent donc pas négativement la microflore normale et minimisent les possibilités d'émergence de résistance et tuent les agents pathogènes colonisateurs sur les surfaces. Tandis que leur inconvénient majeur est qu'ils sont incapables de pénétrer la membrane externe des cellules Gram-négatives ce qui rend leur activité thérapeutique limitée aux infections Gram positives (**Hanlon, 2007**).

Parmi ces protéines (lysines) : (a) Le lysozyme qui est une protéine phagique, isolée du phage fXo411 qui lyse la paroi cellulaire des bactéries (**Lee et al., 2006**). (b) L'endolysine, une autre protéine utile qui peut fragmenter la paroi cellulaire de la bactérie entraînant la mort des cellules bactériennes (**Rehman et al., 2019**). (c) L'enzyme muralytique isolée du phage K doté d'une activité contre *S. aureus* (**Paul et al., 2011**). (d) La protéine de pointe de la queue du phage P22 dirigée contre *Salmonella enterica* (**Waseh et al., 2010**).

Un certain nombre de bactériophages ont été discutés comme des fenêtres sur l'évolution des génomes microbiens en ce qui concerne leurs matériel génétique et leurs produits géniques (**McKenna et al., 1996 ; Petrov et al., 2010**). Et au lieu d'isoler directement les enzymes des phages, les chercheurs et les biotechnologistes utilisent également le génie génétique et la recombinaison et la technologie de l'ADN pour identifier certains potentiels plus cachés de l'activité antibactérienne des phages (**Rehman et al., 2019**).

8.1.2 Prophages modifiés

Les phages tempérés induisent un état de lysogénie chez un hôte bactérien, où l'ADN viral s'intègre dans l'ADN de l'hôte pour donner naissance à ce qu'on appelle un prophage qui se réplique à mesure que la cellule se réplique. La lyse est un événement peu fréquent ; les prophages sont courants dans les bactéries mais ne sont généralement pas considérés comme appropriés à des fins thérapeutiques. Cependant, l'identification des bactériophages lytiques pour certaines bactéries peut prendre du temps car les phages lytiques de certains agents pathogènes sont relativement rares et difficiles à trouver (**Rapson et al., 2003**).

Étant donné que les prophages sont plus courants chez les bactéries, ils sont plus facilement isolés, certains chercheurs visent à cultiver des bactéries cibles et induire les prophages qu'elles contiennent pour provoquer la lyse, à travers l'introduction d'une mutation au niveau du gène *vir* pour donner naissance à un groupe de phages lytiques permanents, tous capables d'infecter cette bactérie spécifique (**Rapson et al., 2003**).

Les mutants *vir* contiennent généralement une altération dans la région opératrice de l'ADN du phage qui empêche la protéine répresseur de se lier à l'opérateur. Cette altération conduit à la dérépression de la lysogénie, ainsi la transcription et la traduction de l'ADN du phage suivent et la lyse subséquente de l'hôte bactérien. Les phages altérés ont une gamme d'hôtes élargie par rapport au type sauvage et le produit formulé vise en premier lieu le traitement du portage nasal du SARM chez le personnel hospitalier (**Housby, 2006**).

8.1.3 Technologie « Phage display »

Le phage display est une technique de décoration de la capsid d'un phage de l'extérieur avec des peptides ou des protéines, dont le matériel génétique repose à l'intérieur de la capsid ou de la tête du phage, découverte en (1985) par Smith et elle est reconnue par le prix Nobel de chimie en (2018) (**Rami et al., 2017**). « Phage display » a un rôle dans l'administration d'agents thérapeutiques, y compris les gènes, les vaccins et les médicaments. Certaines autres applications de phage display comprennent l'identification d'épitopes (déterminants antigéniques) ciblant les cellules eucaryotes, la conception de nanomatériaux, la recherche et la thérapie contre le cancer, la bio imagerie et bien plus encore (**Barati et al., 2018**).

8.1.4 Technologie SASP

Les endospores de *Bacillus spp.* présentent une profonde résistance à la chaleur, aux radiations et aux produits chimiques et cette résistance est en partie due à la faible teneur en eau du noyau des spores. De plus, l'ADN des spores est protégé des dommages par saturation avec des petites protéines acides solubles de spores (SASPs) pour (small, acid-soluble spore proteins) de **type- α/β** (P. Setlow, 1995 ; B. Setlow et Setlow, 1995a ; B. Setlow et Setlow, 1995b ; P. Setlow, 2006). Il existe trois types de SASP, à savoir, qui ont des poids moléculaires compris entre 5 kDa et 11 kDa. Il a été démontré que les SASP de type α/β agissent comme des protéines de liaison à l'ADN pour protéger l'ADN des dommages, tandis que les SASP de **type- γ** sont utilisées pour fournir des acides aminés pour la croissance (Hackett et Setlow, 1987).

Setlow *et al.*, en (1991) ont montré qu'un gène codant pour une SASP de **type- α/β** pouvait être inséré dans un plasmide sous le contrôle d'un promoteur inductible et que cela faisait prendre à une cellule végétative des caractéristiques de type spore (B. Setlow *et al.*, 1991). Fairhead (Fairhead, 2004a ; Fairhead, 2004b) a utilisé cette technologie pour développer un système antimicrobien qui utilise la spécificité des phages pour cibler les gènes SASP dans les bactéries pathogènes. Les bactériophages sont génétiquement modifiés pour supprimer leur gène de lyse et le remplacer par un gène codant le type- α/β de SASP. Le phage se lie à la bactérie cible spécifique, injecte son ADN et tous les gènes viraux, y compris SASP, sont exprimés (Figure 23). La SASP est toxique pour la cellule bactérienne car elle se lie à l'ADN bactérien de façon irréversible, stoppant toute activité cellulaire, le virus ne se multiplie pas dans la bactérie, mais il a été démontré qu'il produit une mort rapide. Le mécanisme d'action de ce système offre des possibilités limitées d'émergence de résistance et il est développé en tant que produit ciblant le SARM et *C. difficile* (Hanlon, 2007).

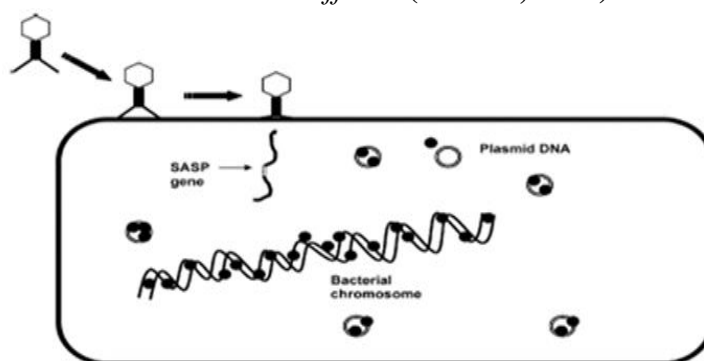


Figure 23 : Utilisation de phages comme véhicule de livraison pour une petite toxine de protéine de spore soluble dans l'acide (SASP) (Hanlon, 2007).

8.1.5 Modification du profil de liaison de l'hôte

Les bactériophages peuvent être manipulés génétiquement pour modifier leur profil de liaison à l'hôte. Le phage filamenteux M13, qui a normalement *E. coli* comme hôte, a été modifié en utilisant des techniques de phage display pour lier *Helicobacter pylori* (Cao *et al.*, 2000). Cette technologie peut avoir une application lorsqu'un phage lytique virulent ne peut pas être trouvé pour une bactérie hôte spécifique (Hanlon, 2007).

8.2 La phagothérapie d'un autre côté

Dans le passé, les bactériophages n'étaient utilisés que comme agents antibactériens, mais à l'ère de la biologie synthétique, les chercheurs ont commencé à réorienter les phages en les utilisant dans d'autres domaines thérapeutiques (Rehman *et al.*, 2019).

8.2.1 Espoir pour les maladies dégénératives

Les bactériophages sont connus pour traverser la barrière hémato-encéphalique pour accéder aux cellules du cerveau où elles fournissent une immunité grâce à leur activité antimicrobienne (Dubos *et al.*, 1943 ; Lehti *et al.*, 2017). Les scientifiques ont manipulé cet aspect de phages pour trouver un remède aux maladies du système nerveux. La méningite bactérienne dans des modèles de souris a été prévenue à l'aide de phages anti-Shiga en injectant des phages dans le cerveau de souris (Dubos *et al.*, 1943).

Des traitements de la maladie d'Alzheimer et les maladies de Parkinson ont été aussi établies en utilisant la plaque potentielle de liaison des bactériophages. Les phages filamenteux M13 ont été conçus pour afficher des anticorps anti- β amyloïdes. Phages qui se lient aux plaques d' α -synucléine et de β -amyloïde favorisant la dégradation et l'élimination des protéines mal repliées présentes dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (Messing, 2016).

8.2.2 Thérapeutique du cancer

La délivrance du gène et son expression ultérieure peuvent être réalisées à l'aide de bactériophages. De telles thérapies anticancéreuses à base de phages étaient à l'étude depuis plusieurs années. Le phage filamenteux F5 a été conçu pour présenter (ErbB2) le récepteur d'un facteur de croissance, pour permettre l'endocytose médiée par le récepteur dans les cellules tumorales du cancer du sein, suivies de la délivrance et de l'expression des gènes de croissance rapporteurs de protéines factorielles (Poul et Marks, 1999). AE37, une protéine dérivée de la protéine du récepteur du facteur de croissance épidermique, a été conjuguée avec la capsid protéique gpD du phage lambda λ F7 (Barati *et al.*, 2018).

De tels phages modifiés ont été utilisés comme un nanomédicament antitumoral efficace qui a considérablement réduit les tumeurs cancéreuses du sein dans des modèles murins. Induction de phage modifié les nanoparticules [λ F7 (gpD : AE37)] pour stimuler le système immunitaire eucaryote à produire les lymphocytes T CD8+, CD4+ IL-4 et IFN γ et faciliter la liaison aux molécules du CMH II. Les particules de phage chimérique ont montré une immunogénicité ainsi qu'une activité antitumorale ciblée (**Barati *et al.*, 2018**). De même, plusieurs autres études ont été menées à l'aide des techniques d'édition du génome pour la livraison de médicaments, de gènes et de protéines dans les cellules de mammifères (**Karimi *et al.*, 2016**).

8.2.3 Vaccins à base de phages

Les particules phagiques avec leur capacité d'induire à la fois des réactions immunitaires à médiation humorales et cellulaires. Ils peuvent agir comme adjuvants efficaces ou des véhicules de nanolivraison pour des vaccins moins immunogènes. Les vaccins de type phage display ne nécessitent pas d'adjuvants car les bactériophages sont intrinsèquement immunogéniques et peuvent agir comme adjuvants naturels. Les vaccins à base de phages possèdent également une mémoire immunologique, l'induction des lymphocytes T suivie de la sécrétion des cytokines T helper (Th1) activent les cellules dendritiques au niveau du microenvironnement tumoral (**Hashemi *et al.*, 2012**). La (Figure 24) explique la synthèse des vaccins phagiques modifiés en utilisant la technique du phage display (**Rehman *et al.*, 2019**).

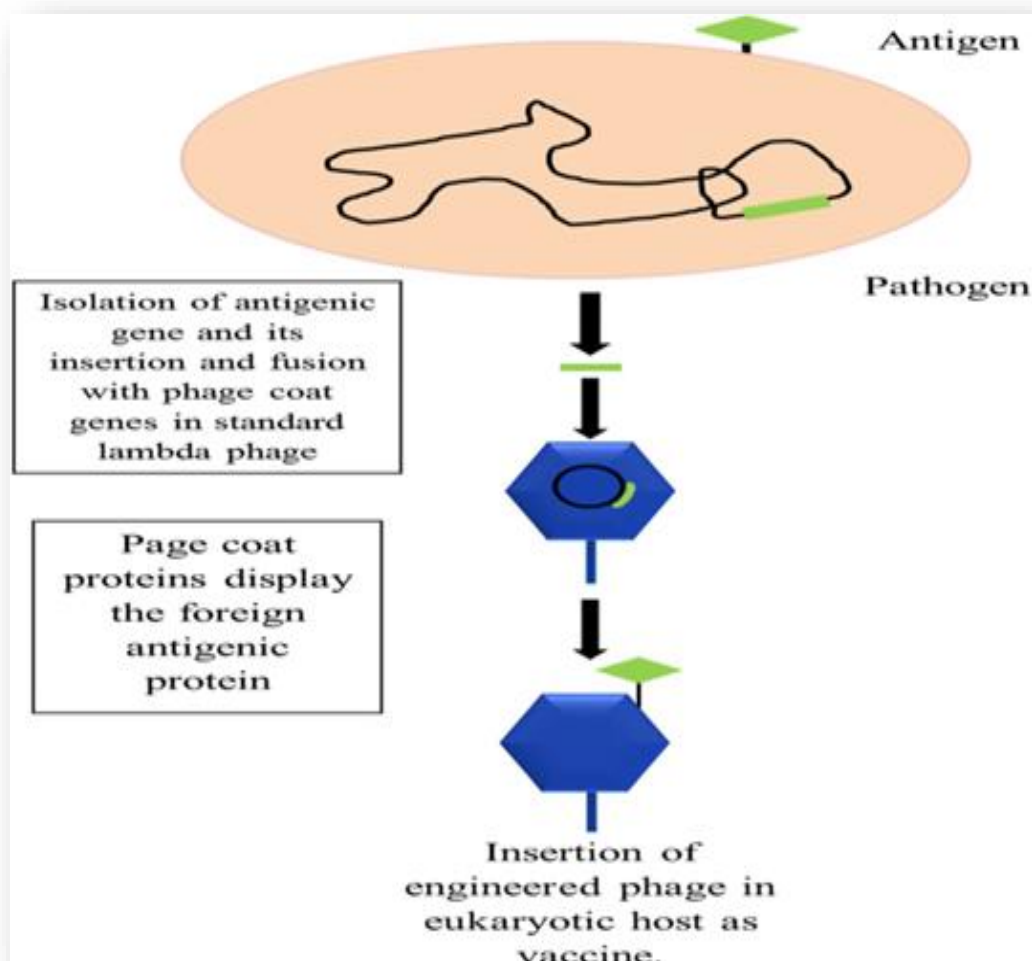


Figure 24 : Production d'un vaccin phagique via la technologie de l'ADN recombinant.

Parfois, une telle conception de phage peut être réalisée sans modification du génome par un processus appelé bio-conjugaison dans lequel la capsid du phage est décorée de molécules spécifiques permettant aux particules de phage d'être utilisées comme support (**Rehman *et al.*, 2019**).

8.3 Utilisation non thérapeutique des phages

8.3.1 Utilisation en agriculture

Les infections bactériennes dans les plantes entraînent de grandes pertes économiques dans l'agriculture (**Kannan *et al.*, 2015**). La gestion des maladies des cultures comprend principalement la sélection de cultivars résistants ou l'utilisation de produits chimiques tels que les métaux lourds et les antibiotiques dans certains pays. De plus, les antibiotiques se propagent par le sol et l'eau et ont des conséquences majeures sur la santé humaine et l'environnement en sélectionnant des bactéries multirésistantes (**Woolhouse *et al.*, 2015 ; Jørgensen *et al.*, 2016**).

Les stratégies de lutte biologique visent à développer des méthodes synthétiques naturelles et durables pour résoudre ces problèmes, connues par les progrès de la lutte biologique contre les insectes ravageurs (**Bianchi et al., 2006**).

Dans le contexte agricole, des préparations de bactériophages contre les bactéries pathogènes de plantes ont été utilisées dès 1924 et représentaient donc des agents de biocontrôle pionniers (**Mallmann et Hemstreet, 1924**). Des essais en serre et sur le terrain contre les principaux agents pathogènes des cultures tels que *Xanthomonas spp.* (y compris *Xylella sp.*), *Erwinia amylovora*, *Streptomyces scabies* ou *Ralstonia solanacearum* ont été démontrés (Figure 25) (**Buttimer et al., 2017**).

De même, un essai de lutte biologique dans un vignoble a été signalé au Texas pour le traitement de l'agent pathogène *Xylella fastidiosa*, qui cause la maladie de Pierce dans les vignes. (**Das et al., 2015**). Ce qui est intéressant, c'est que certaines entreprises sont engagées dans la production de bactériophages, certaines comme Omnilytics (originaire des États-Unis, mais rachetée en (2015) par la société chinoise Phagelux) depuis plus de 15 ans, avec des produits comme AgriPhage dont l'objectif est de protéger les plants de tomates et de poivrons des attaques d'agents pathogènes. *Xanthomonas pestris* et *Pseudomonas syringae*, en même temps en agriculture conventionnelle et biologique (**Żaczek et al., 2015**).

En (2019), la même entreprise a débuté la commercialisation d'une préparation de bactériophages contre *Erwinia amylovora*, une bactérie responsable du « feu bactérien », l'une des maladies les plus problématiques aujourd'hui en Europe pour les pommiers et poiriers. Les bactériophages en agriculture aux États-Unis ont le statut de GRAS (*generally recognized as safe*) ce qui simplifie grandement leur réglementation auprès de *Food and Drug Administration* (FDA) (**Christiansen et al., 2014**).

Notons également la commercialisation en Grande-Bretagne par *APS Biocontrol* d'une approche de contrôle post-récolte qui assure la protection des pommes de terre ensachées contre les bactéries d'altération. Cette société a connu un succès commercial considérable au Royaume-Uni (plus de 40 % des pommes de terre de supermarché traités avec les bactériophages), et elle est en train de mettre au point un produit contre *Pseudomonas sp.* Pour le traitement des salades emballées et des raisins secs. Il est à noter que les préparations de bactériophages d'*APS Biocontrol* ont été homologués comme « auxiliaires technologiques », sans étiquetage ni test de toxicité, contrairement aux produits classés comme biocides utilisables en plein champ (**Christiansen et al., 2014**).



Figure 25 : Tests préliminaires de l'action curative d'un traitement par bactériophages ciblant *Ralstonia solanacearum*. A) Plant de tomates flétri sept jours après l'inoculation de *R. solanacearum*. B) Plant de tomates en bonne santé suite à l'inoculation conjointe de *R. solanacearum* et de bactériophages. Expériences menées sous serre au centre de recherche PVBMT à l'île de La Réunion (communication personnelle de C. Torres-Barceló). La barre d'échelle représente 10 cm (Ansaldi *et al.*, 2018).

8.3.2 Utilisation vétérinaire

Dans les élevages, l'utilisation des phages est envisagée afin de limiter les apports en antibiotiques et autres composés chimiques susceptibles de se retrouver dans les produits finis. Les applications se font par voie orale, en intramusculaire ou en topique mais nécessitent de prendre en compte leurs limites. Le pH acide du système digestif ou l'établissement d'une réponse immunitaire peuvent interférer avec la survie des phages. Comme pour la thérapie humaine, les méthodes d'encapsulation sont donc envisagées (Hussain *et al.*, 2015). Il est ainsi possible de traiter l'animal vivant et réduire les populations pathogènes avant leur entrée dans la chaîne alimentaire (Raya *et al.*, 2006).

En aquaculture, les tests sont effectués en ajoutant directement des phages dans l'eau du bassin lorsque des infections de la peau et des écailles sont détectées, par imprégnation des aliments ou par injection (Nakai and Park, 2002).

A titre d'exemple, un traitement par l'alimentation (environ 10^7 PFU/ Poisson) d'un bassin de 200 m³ (120000 poissons) a permis de réduire chaque jour de 5% le taux de mortalité, durant deux semaines. De plus, en aquaculture la thérapie par les phages présente plusieurs avantages tels que : premièrement, la possibilité d'isoler des phages lytiques directement des eaux d'élevage où une infection bactérienne spécifique prédomine. Deuxièmement, l'apparition et la persistance des phages dans les organes internes des poissons (ex. les reins) immédiatement après l'administration par voie orale ou dans l'eau et troisièmement la difficulté pour les poissons de produire des anticorps neutralisant les phages, que ce soit dans des conditions expérimentales ou naturelles, à l'inverse des mammifères (**Nakai et Park, 2002**).

Dans les élevages européens, après l'interdiction des antibiotiques utilisés comme stimulateurs de croissance, l'intérêt pour les bactériophages s'est accru. Les essais de contrôle des agents pathogènes de la truite arc-en-ciel et du saumon, en particulier *Flavobacterium psychrophilum*, sont certainement à la pointe de la technologie en pisciculture dans les pays nordiques. CUSTUS® YRS, un produit récemment approuvé pour la vente par une société norvégienne, agit également comme auxiliaire technologique pour le contrôle de *Yersinia ruckeri*, un pathogène du saumon très problématique en aquaculture (**Christiansen et al., 2014**).

Un très net intérêt est également manifesté dans la filière aviaire, qui repose sur des cocktails contre *Salmonella* ou *Clostridium perfringens* commercialisés en Europe par Intralytix (**Wernicki et al., 2017**).

Aux Etats-Unis, on trouve un produit, le Staphage Lysate (SPL)®, commercialisé par les laboratoires Delmont, indiqué dans le traitement de la dermatite du chien à *Staphylococcus intermedius* (**Dublanchet, 2017a**).

8.3.3 Utilisation en agro-alimentaire

Dans l'industrie agro-alimentaire, les bactériophages complètent l'arsenal des outils de contrôle de la sécurité alimentaire. Ils aident à limiter la croissance des agents pathogènes lors de la transformation et/ou sur les surfaces en contact avec les aliments.

Le meilleur exemple est *Listeria monocytogenes*, qui a une haute priorité dans les industries alimentaires des produits laitiers, de la viande et du poisson (**Hagens et Loessner, 2014**).

Depuis (2007), deux cocktails de bactériophages anti-*listeria* sont disponibles et ont bénéficié d'une approbation conjointe par les autorités sanitaires américaines (FDA), canadiennes (Environmental Protection Agency [EPA]) et plus tard l'Autorité sanitaire européenne (European Food Safety Authority [EFSA]) (**Carter et al., 2012**).

Ces produits (ListShield™, société Intralytix et PhageGuard Listex™, société *Micreos Food Safety*) (Figure 26) sont actuellement implémentés par les grands groupes agroalimentaires dans les processus de production et le conditionnement d'aliments à risque, lorsqu'ils participent à la maîtrise du risque de contamination. Ces produits sont utilisés comme aide technologique, en plus des bonnes pratiques de fabrication et d'hygiène. En Europe, il n'existe toujours pas de position officielle unifiée, mais néanmoins les ministères de la santé danois et suisse ont émis un avis officiel autorisant l'utilisation de la préparation ListexP100 comme additif dans la production alimentaire (**Carter et al., 2012**).

Sur le même principe, la société Intralytix fabrique également le produit Eco-Shield autorisé aux États-Unis et au Canada (FDA, 2010), ciblant *Escherichia coli* O157:H7 responsable de colites hémorragiques graves (**Carter et al., 2012**).

Enfin, il convient de mentionner la dynamique des travaux en cours dans le contrôle d'autres agents pathogènes d'origine alimentaire tels que les salmonelles, les shigelles et les espèces de *Campylobacter jejuni*. Cependant, l'interaction entre bactériophages et bactéries dans les plateformes d'aliments traités (dont la complexité physico-chimique peut être très variable selon l'aliment considéré) est un paramètre important à prendre en compte : certaines matrices immobilisent les phages après insertion, limitant ainsi leur activité contre les pathogènes en cas de réinfection (**Del Rio et al., 2019**).

Ces points ont notamment été soulignés par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et de travail (ANSES) dans une introduction en 2014 (2013-SA-0111). Dans les industries agroalimentaires, les travaux s'élargissent aujourd'hui au biocontrôle par les bactériophages des flores indésirables responsables de la production d'amines biogènes (**Del Rio et al., 2019**) ou déviations organoleptiques pendant la fermentation. On s'attend donc à ce que les bactériophages dégradent la flore productrice de bioamines, voire la flore d'altération dans les industries laitières et viticoles (**Jørgensen et al., 2013 ; Ladero et al., 2016 ; Philippe et al., 2017 ; Philippe et al., 2018**).



Figure 26 : Exemples de deux produits commerciaux pour des applications agroalimentaires ciblant *Listeria monocytogenes* (Ansaldi et al., 2018).

Conclusion

Au terme de ce travail, il ressort que l'utilisation de la phagothérapie est prometteuse et apporte de véritables solutions surtout face à des bactéries multirésistantes. A l'heure actuel nous ne pouvons pas se passer complètement des antibiotiques mais l'association de ces molécules aux phages pourrait avoir un effet synergique contre les maladies infectieuses. Cet effet peut s'élargir pour atteindre la forme sessile des bactéries.

Outre l'amplification de l'efficacité de la combinaison antibiotiques-phages cette dernière préserve les molécules antibiotiques disponible du phénomène de résistance.

La résistance aux phages peut dans certaines situations restaurer la sensibilité aux antibiotiques ou diminuer la virulence des bactéries.

L'utilisation de la phagothérapie présente un certain nombre d'avantages :

Toxicité sélective ; Accessibilité dans l'environnement ; Action bactéricide ; Faible coût de production ; Peu d'effets secondaire.

Bien que la résistance des bactéries aux phages soit une réalité, les phages ne restent pas figés et développent de nouvelles stratégies pour contourner les défenses de l'hôte

L'ensemble de ces données nous incite à élaborer une stratégie nationale spécifique à l'utilisation des phages. Ainsi certaines actions sont fortement recommandées :

Création de laboratoires dédiés à la recherche sur les phages.

Adaptation de la réglementation nationale sur l'application de la phagothérapie

Production en Algérie de phages et création d'un soucier nationale.

Vulgarisation l'utilisation de la phagothérapie dans nos hôpitaux.

Sensibilisation et formation de l'ensemble des acteurs de la santé (Cliniciens, administrateurs, microbiologistes) à l'existence de la phagothérapie comme moyen de lutte contre les maladies infectieuses.

Utilisation des phages spécialement contre les bactéries responsables d'échec thérapeutique.

En perspectives de ce travail il serait fort intéressant d'explorer les produits à base des protéines de phages, et de chercher des solutions sur mesure permettant la production par les techniques de génie génétique.

Références bibliographiques

Abedon, S. T. (2011). Bacteriophages and biofilms: ecology. *Phage Therapy, Plaques*, in *Biofilms: Formation, Development and Properties*, William C. Bailey, Nova Science Publishers New York. 1-58.

Abedon, S. T., Kuhl, S. J., Blasdel, B. G., & Kutter, E. M. (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, *1*(2), 66–85.

Abedon, S., & Thomas-Abedon, C. (2010). Phage Therapy Pharmacology. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *11*(1), 28-47.

Ackermann H. W. (2009). Phage classification and characterization. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *501*, 127–140.

Ackermann, H. W. (2007). 5500 Phages examined in the electron microscope. *Archives of virology*, *152*(2), 227-243.

Ackermann, H. W., & Prangishvili, D. (2012). Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Archives of virology*, *157*(10), 1843–1849.

Adams, M. H., & Park, B. H. (1956). An enzyme produced by a phage-host cell system. II. The properties of the polysaccharide depolymerase. *Virology*, *2*(6), 719–736.

Alisky, J., Iczkowski, K., Rapoport, A., & Troitsky, N. (1998). Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *The Journal of infection*, *36*(1), 5–15.

Amarillas, L., Chaidez, C., González-Robles, A., & León-Félix, J. (2016). Complete genome sequence of new bacteriophage phiE142, which causes simultaneously lysis of multidrug-resistant *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica*. *Standards in genomic sciences*, *11*, 89.

Amarillas, L., Chaidez, C., González-Robles, A., Lugo-Melchor, Y., & León-Félix, J. (2016). Characterization of novel bacteriophage phiC119 capable of lysing multidrug-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *PeerJ*, *4*, e2423.

- Amarillas, L., Rubí-Rangel, L., Chaidez, C., González-Robles, A., Lightbourn-Rojas, L., & León-Félix, J. (2017). Isolation and Characterization of phiLLS, a Novel Phage with Potential Biocontrol Agent against Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Frontiers in microbiology*, 8, 1355.
- Ansaldi, M., Boulanger, P., Brives, C., Debarbieux, L., Dufour, N., Froissart, R., Gandon, S., Le Hénaff, C., Petit, M. A., Rocha, E., & Torres-Barceló, C. (2020). Les applications antibactériennes des bactériophages [Antibacterial applications of bacteriophages]. *Virologie (Montrouge, France)*, 24(1), 23–36.
- Appelmans, R. (1921). Le bacteriophage dans l'organisme. *CR Seances Soc Biol Fil*, 85, 722–724.
- Arloing, F., & Chavanne, F. (1925). Propriétés empêchantes des eaux de l'isère à l'égard de diverses cultures microbiennes. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 257(92).
- Babalova, E. G., Katsitadze, K. T., Sakvarelidze, L. A., Imnaishvili, N., Sharashidze, T. G., Badashvili, V. A., Kiknadze, G. P., Meïpariani, A. N., Gendzekhadze, N. D., Machavariani, E. V., Gogoberidze, K. L., Gozalov, E. I., & Dekanosidze, N. G. (1968). O profilakticheskom znachenii dizenteriiñogo sukhogo bakteriofaga [Preventive value of dried dysentery bacteriophage]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 45(2), 143–145.
- Balaban, N. Q., Gerdes, K., Lewis, K., & McKinney, J. D. (2013). A problem of persistence: still more questions than answers?. *Nature reviews. Microbiology*, 11(8), 587–591.
- Barati, N., Razazan, A., Nicastro, J., Slavcev, R., Arab, A., Mosaffa, F., ... & Behravan, J. (2018). Immunogenicity and antitumor activity of the superlytic λ F7 phage nanoparticles displaying a HER2/neu-derived peptide AE37 in a tumor model of BALB/c mice. *Cancer letters*, 424, 109-116.
- Barrow, P., Lovell, M., & Berchieri, A., Jr (1998). Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 5(3), 294–298.
- Bartell, P. F., Geffen, A., Orr, T., & Blakemore, W. S. (1965). *Staphylococcus* phage-bacterium in vivo interaction. *Nature*, 205, 474–475.

- Bartell, P. F., Thind, I. S., Orr, T., & Blakemore, W. S. (1963). The vivo interaction between *Staphylococcus* bacteriophage and *Staphylococcus aureus*. *The Journal of experimental medicine*, 118(1), 13–26.
- Bentancor, L. V., Bilen, M. F., Mejías, M. P., Fernández-Brando, R. J., Panek, C. A., Ramos, M. V., Fernández, G. C., Isturiz, M., Ghiringhelli, P. D., & Palermo, M. S. (2013). Functional capacity of Shiga-toxin promoter sequences in eukaryotic cells. *PloS one*, 8(2), e57128.
- Bentancor, L. V., Mejías, M. P., Pinto, A., Bilen, M. F., Meiss, R., Rodriguez-Galán, M. C., Baez, N., Pedrotti, L. P., Goldstein, J., Ghiringhelli, P. D., & Palermo, M. S. (2013). Promoter sequence of Shiga toxin 2 (Stx2) is recognized in vivo, leading to production of biologically active Stx2. *mBio*, 4(5), e00501–e513.
- Bergh, Ø., Børsheim, K. Y., Bratbak, G., & Heldal, M. (1989). High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature*, 340(6233), 467-468.
- Bertozzi Silva, J., Storms, Z., & Sauvageau, D. (2016). Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiology Letters*, 363(4), fnw002.
- Bianchi, F. J., Booij, C. J., & Tschardtke, T. (2006). Sustainable pest regulation in agricultural landscapes: a review on landscape composition, biodiversity and natural pest control. *Proceedings. Biological sciences*, 273(1595), 1715–1727.
- Bogovazova, G. G., Voroshilova, N. N., & Bondarenko, V. M. (1991). The efficacy of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in the therapy of experimental *Klebsiella* infection. *Zhurnal microbiology, epidemiology and immunobiology*, (4), 5–8.
- Bogovazova, G. G., Voroshilova, N. N., Bondarenko, V. M., Gorbatkova, G. A., Afanas'eva, E. V., Kazakova, T. B., Smirnov, V. D., Mamleeva, A. G., Glukharev, I., & Erastova, E. I. (1992). Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from *Klebsiella* bacteriophages. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, (3), 30–33.
- Bondy-Denomy, J., Pawluk, A., Maxwell, K. L., & Davidson, A. R. (2013). Bacteriophage genes that inactivate the CRISPR/Cas bacterial immune system. *Nature*, 493(7432), 429–432.

- Borie, C., Albala, I., Sánchez, P., Sánchez, M. L., Ramírez, S., Navarro, C., Morales, M. A., Retamales, A. J., & Robeson, J. (2008). Bacteriophage treatment reduces *Salmonella* colonization of infected chickens. *Avian diseases*, 52(1), 64–67.
- Borie, C., Sánchez, M. L., Navarro, C., Ramírez, S., Morales, M. A., Retamales, J., & Robeson, J. (2009). Aerosol spray treatment with bacteriophages and competitive exclusion reduces *Salmonella enteritidis* infection in chickens. *Avian diseases*, 53(2), 250–254.
- Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B., & Górski, A. (2006). Bacteriophage endolysins as a novel class of antibacterial agents. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 231(4), 366–377.
- Bradley, S. G., & Watson, D. W. (1963). Production of neutralizing antibody by mice injected with actinophage. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)*, 90, 782–787.
- Brüssow, H., Canchaya, C., & Hardt, W. D. (2004). Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(3), 560-602.
- Bruttin, A., & Brüßow, H. (2005). Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(7), 2874–2878.
- Bull, J. J., Levin, B. R., Derouin, T., Walker, N., & Bloch, C. A. (2002). Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC microbiology*, 2, 35.
- Burrowes, B., Harper, D. R., Anderson, J., McConville, M., & Enright, M. C. (2011). Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 9(9), 775-785.
- Buttimer, C., McAuliffe, O., Ross, R. P., Hill, C., O'Mahony, J., & Coffey, A. (2017). Bacteriophages and Bacterial Plant Diseases. *Frontiers in microbiology*, 8, 34.
- Cao, J., Sun, Y., Berglinde, T., Mellgård, B., Li, Z., Mårdh, B., & Mårdh, S. (2000). *Helicobacter pylori*-antigen-binding fragments expressed on the filamentous M13 phage prevent bacterial growth. *Biochimica et biophysica acta*, 1474(1), 107–113.

- Capparelli, R., Parlato, M., Borriello, G., Salvatore, P., & Iannelli, D. (2007). Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(8), 2765–2773.
- Capparelli, R., Ventimiglia, I., Roperto, S., Fenizia, D., & Iannelli, D. (2006). Selection of an *Escherichia coli* O157:H7 bacteriophage for persistence in the circulatory system of mice infected experimentally. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(3), 248–253.
- Carter, C. D., Parks, A., Abuladze, T., Li, M., Woolston, J., Magnone, J., Senecal, A., Kropinski, A. M., & Sulakvelidze, A. (2012). Bacteriophage cocktail significantly reduces *Escherichia coli* O157: H7 contamination of lettuce and beef, but does not protect against recontamination. *Bacteriophage*, 2(3), 178–185.
- Chadha, P., Katare, O. P., & Chhibber, S. (2017). Liposome loaded phage cocktail: Enhanced therapeutic potential in resolving *Klebsiella pneumoniae* mediated burn wound infections. *Burns*, 43(7), 1532-1543.
- Chan, B. K., Abedon, S. T., & Loc-Carrillo, C. (2013). Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future microbiology*, 8(6), 769–783.
- Chan, B. K., Sistro, M., Wertz, J. E., Kortright, K. E., Narayan, D., & Turner, P. E. (2016). Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific reports*, 6, 26717.
- Chanishvili, N. (2009) A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophages Research. Eliava Institute of Bacteriophages, *Microbiology and Virology*.
- Chatterjee, A., Johnson, C. N., Luong, P., Hullahalli, K., McBride, S. W., Schubert, A. M., Palmer, K. L., Carlson, P. E., Jr, & Duerkop, B. A. (2019). Bacteriophage Resistance Alters Antibiotic-Mediated Intestinal Expansion of Enterococci. *Infection and immunity*, 87(6), e00085-19.
- Chhibber, S., Kaur, S., & Kumari, S. (2008). Therapeutic potential of bacteriophage in treating *Klebsiella pneumoniae* B5055-mediated lobar pneumonia in mice. *Journal of medical microbiology*, 57(Pt 12), 1508–1513.

- Chibani-Chennoufi, S., Sidoti, J., Bruttin, A., Kutter, E., Sarker, S., & Brüssow, H. (2004). In vitro and in vivo bacteriolytic activities of *Escherichia coli* phages: implications for phage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(7), 2558–2569.
- Christiansen, R. H., Dalsgaard, I., Middelboe, M., Lauritsen, A. H., & Madsen, L. (2014). Detection and quantification of *Flavobacterium psychrophilum*-specific bacteriophages in vivo in rainbow trout upon oral administration: implications for disease control in aquaculture. *Applied and environmental microbiology*, 80(24), 7683–7693.
- Chups. (2006). *Pharmacologie - DCEM1 In : Faculté de médecine Pierre et Marie Curie*. Consulté le 14/7/13, à l'adresse <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
- Cipolla, D., Wu, H., Chan, H. K., & Gonda, I. (2015). Novel inhaled liposomal ciprofloxacin formulations for personalized therapy. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 28(A 13).
- Cipolla, D., Wu, H., Gonda, I., & Chan, H. K. (2014). Aerosol Performance and Long-Term Stability of Surfactant-Associated Liposomal Ciprofloxacin Formulations with Modified Encapsulation and Release Properties. *AAPS PharmSciTech*, 15(5), 1218-1227.
- Cipolla, D., Wu, H., Gonda, I., & Chan, H. K. (2015). Aerosol Performance and Stability of Liposomes Containing Ciprofloxacin Nanocrystals. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 28(6), 411-422.
- Cisek, A. A., Dąbrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyżewski, Z. (2017). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Current microbiology*, 74(2), 277–283.
- Clokie, M. R., Millard, A. D., Letarov, A. V., & Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, 1(1), 31-45.
- Colom, J., Cano-Sarabia, M., Otero, J., Cortés, P., Maspoch, D., & Llagostera, M. (2015). Liposome-Encapsulated Bacteriophages for Enhanced Oral Phage Therapy against *Salmonella spp.* *Applied and Environmental Microbiology*, 81(14), 4841-4849.

- Comeau, A. M., Tétart, F., Trojet, S. N., Prère, M. F., & Krisch, H. M. (2007). Phage-Antibiotic Synergy (PAS): beta-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PloS one*, 2(8), e799.
- D'Hérelle, F. (1917). Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *CR Acad Sci* (165), 373-5.
- D'Hérelle, F. (1918). Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysentérie bacillaire. *Comptes Rendus Académie Sci*, 167, 970-972.
- D'Hérelle, F. (1919). Sur le microbe bactériophage. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 82, 1237.
- D'Hérelle, F. (1925). Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. *La presse Médicale*, 33, 1393.
- D'Hérelle, F. (1926). Le bactériophage et son comportement. Masson.
- da Silva Duarte, V., Dias, R. S., Kropinski, A. M., da Silva Xavier, A., Ferro, C. G., Vidigal, P., da Silva, C. C., & de Paula, S. O. (2018). A T4virus prevents biofilm formation by *Trueperella pyogenes*. *Veterinary microbiology*, 218, 45–51.
- Das, M., Bhowmick, T. S., Ahern, S. J., Young, R., & Gonzalez, C. F. (2015). Control of Pierce's Disease by Phage. *PloS one*, 10(6), e0128902.
- De Paepe, M., Leclerc, M., Tinsley, C. R., & Petit, M. A. (2014). Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health ?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4.
- Debarbieux, L. (2010). Attaquer les bactéries avec des virus. *La Recherche*, 42-5.
- Debarbieux, L., Leduc, D., Maura, D., Morello, E., Criscuolo, A., Grossi, O., Balloy, V., & Touqui, L. (2010). Bacteriophages can treat and prevent *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *The Journal of infectious diseases*, 201(7), 1096–1104.
- Debarbieux, L., Saussereau, E., & Maura, D. (2013). La phagothérapie : cauchemar pour la bactérie et rêve pour le médecin?. *Biologie Aujourd'hui*, 207(3), 181-190.

- Del Rio, B., Sánchez-Llana, E., Redruello, B., Magadan, A. H., Fernández, M., Martín, M. C., Ladero, V., & Alvarez, M. A. (2019). *Enterococcus faecalis* Bacteriophage 156 Is an Effective Biotechnological Tool for Reducing the Presence of Tyramine and Putrescine in an Experimental Cheese Model. *Frontiers in microbiology*, *10*, 566.
- Denou, E., Bruttin, A., Barretto, C., Ngom-Bru, C., Brüßow, H., & Zuber, S. (2009). T4 phages against *Escherichia coli* diarrhea: potential and problems. *Virology*, *388*(1), 21–30.
- Denyes, J. M., Dunne, M., Steiner, S., Mittelviefhaus, M., Weiss, A., Schmidt, H., Klumpp, J., & Loessner, M. J. (2017). Modified Bacteriophage S16 Long Tail Fiber Proteins for Rapid and Specific Immobilization and Detection of *Salmonella* Cells. *Applied and environmental microbiology*, *83*(12), e00277-17.
- Dewey, J. S., Savva, C. G., White, R. L., Vitha, S., Holzenburg, A., & Young, R. (2010). Les trous à l'échelle du micron mettent fin au cycle d'infection par les phages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(5), 2219–2223.
- Díaz-Muñoz, S. L., & Koskella, B. (2014). Bacteria–phage interactions in natural environments. *Advances in applied microbiology*, *89*, 135-183.
- Donovan, D. M., & Foster-Frey, J. (2008). LambdaSa2 prophage endolysin requires Cpl-7-binding domains and amidase-5 domain for antimicrobial lysis of streptococci. *FEMS microbiology letters*, *287*(1), 22–33.
- Dowah, A. S. A., & Clokie, M. R. J. (2018). Review of the nature, diversity and structure of bacteriophage receptor binding proteins that target Gram-positive bacteria. *Biophysical Reviews*, *10*(2), 535-542.
- Drulis-Kawa, Z., Majkowska-Skrobek, G., & Maciejewska, B. (2015). Bacteriophages and Phage-Derived Proteins – Application Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, *22*(14), 1757-1773.
- Duarte, J., Pereira, C., Moreirinha, C., Salvio, R., Lopes, A., Wang, D., & Almeida, A. (2018). New insights on phage efficacy to control *Aeromonas salmonicida* in aquaculture systems: An in vitro preliminary study. *Aquaculture*, *495*, 970-982.

- Dublanchet A. (2017a). *La phagothérapie : Des virus pour combattre les infections : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques*. Favre, 247
- Dublanchet, A. (2009). *Des virus pour combattre les infections : la phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques*. Favre.
- Dublanchet, A. (2014). Qu'est-ce que la phagothérapie ? *Hegel*, N° 4(4), 354-370.
- Dublanchet, A. (2017b). Phagothérapie : des bactériophages pour traiter les infections bactériennes. *EMC-Maladies infectieuses*, 14(1), 1-6.
- Dublanchet, A., & Fruciano, E. (2008). Brève histoire de la phagothérapie. *Médecine et maladies infectieuses*, 38(8), 415-420.
- Dublanchet, A., & Patey, O. (2011). La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation). *Immuno-analyse & ; Biologie Spécialisée*, 26(4), 165-175.
- Dublanchet, A., & Patey, O. (2015). La phagothérapie. *La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXX, 4*, 142-148.
- Dubos, R. J., Straus, J. H., & Pierce, C. (1943). The multiplication of bacteriophage *in vivo* and its protective effect against an experimental infection with *shigella dysenteriae*. *The Journal of experimental medicine*, 78(3), 161–168.
- Duerr, D. M., White, S. J., & Schluesener, H. J. (2004). Identification of peptide sequences that induce the transport of phage across the gastrointestinal mucosal barrier. *Journal of virological methods*, 116(2), 177–180.
- Dufour, N., & Debarbieux, L. (2017). La phagothérapie-Une arme crédible face à l'antibiorésistance. *médecine/sciences*, 33(4), 410-416.
- Dufour, N., Chevallereau, A., & Debarbieux, L. (2016). Les bactériophages : Comment ces virus alliés fonctionnent-ils ? *Biofutur*, 373, 31-34.
- Dufour, N., Delattre, R., Ricard, J. D., & Debarbieux, L. (2017). The Lysis of Pathogenic *Escherichia coli* by Bacteriophages Releases Less Endotoxin Than by β -Lactams. *Clinical Infectious Diseases*, 64(11), 1582-1588.

- Eaton, M. D., & Bayne-Jones, S. (1934). Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *Journal of the American Medical Association*, 103(23), 1769-1776.
- Edlin, G., Lin, L., & Bitner, R. (1977). Reproductive fitness of P1, P2, and Mu lysogens of *Escherichia coli*. *Journal of Virology*, 21(2), 560-564.
- Elmoutassim, Z. (2017). *Phagothérapie : des virus pour combattre les infections* (N°95). Université Mohammed V-Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie –Rabatane.
- Errafyg, A. (2016). Rôle de la phagothérapie dans le traitement des infections bactériennes (Doctoral dissertation).
- Evans, A. C. (1933). Inactivation of anti-*Streptococcus* bacteriophage by animal fluids. *Public Health Reports*, 48, 411–426.
- Fairhead H. (2004b). Small acid-soluble proteins and uses thereof. *Patent number US*, 20040097705.
- Fairhead, H. (2004a). Antimicrobial compositions and uses thereof. *Patent number WO*, 113375.
- Faruque, S. M., Islam, M. J., Ahmad, Q. S., Faruque, A. S. G., Sack, D. A., Nair, G. B., & Mekalanos, J. J. (2005). Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(17), 6119-6124.
- Faruque, S. M., Naser, I. B., Islam, M. J., Faruque, A. S. G., Ghosh, A. N., Nair, G. B., Sack, D. A., & Mekalanos, J. J. (2005). Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(5), 1702-1707.
- Ferry, T., Leboucher, G., Fevre, C., Herry, Y., Conrad, A., Josse, J., Batailler, C., Chidiac, C., Medina, M., Lustig, S., Laurent, F., & Lyon BJI Study Group (2018). Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention ("DAIR") With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection?. *Open forum infectious diseases*, 5(11), ofy269.

- Filippov, A. A., Sergueev, K. V., He, Y., Huang, X. Z., Gnade, B. T., Mueller, A. J., Fernandez-Prada, C. M., & Nikolich, M. P. (2011). Bacteriophage-resistant mutants in *Yersinia pestis*: identification of phage receptors and attenuation for mice. *PloS one*, 6(9), e25486.
- Fischetti, V. A. (2005). Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives. *Trends in Microbiology*, 13(10), 491-496.
- Geier, M. R., Trigg, M. E., & Merrill, C. R. (1973). Fate of bacteriophage lambda in non-immune germ-free mice. *Nature*, 246(5430), 221–223.
- Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS pathogens*, 11(2), e1004691.
- German, G. J., & Misra, R. (2001). The TolC protein of *Escherichia coli* serves as a cell-surface receptor for the newly characterized TLS bacteriophage. *Journal of molecular biology*, 308(4), 579–585.
- Gill, J. J., & Hyman, P. (2010). Phage choice, isolation, and preparation for phage therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*, 11(1), 2–14.
- Goldfarb, T., Sberro, H., Weinstock, E., Cohen, O., Doron, S., Charpak-Amikam, Y., Afik, S., Ofir, G., & Sorek, R. (2015). BREX is a novel phage resistance system widespread in microbial genomes. *The EMBO journal*, 34(2), 169–183.
- Golshahi, L., Seed, K. D., Dennis, J. J., & Finlay, W. H. (2008). Toward modern inhalational bacteriophage therapy: nebulization of bacteriophages of *Burkholderia cepacia* complex. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 21(4), 351–360.
- Gontier, M. (2021, 17 septembre). *Les bactériophages, de leur découverte à leurs utilisations*. Planet-Vie. Consulté le 23 juin 2022, à l'adresse <https://planetvie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/les-bacteriophages-de-leur-decouverte-a-leurs-utilisations>
- Goode, D., Allen, V. M., & Barrow, P. A. (2003). Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. *Applied and environmental microbiology*, 69(8), 5032–5036.

- Goodridge L. D. (2010). Designing phage therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology*, 11(1), 15–27.
- Górski, A., Międzybrodzki, R., Borysowski, J., Dąbrowska, K., Wierzbicki, P., Ohams, M., Korczak-Kowalska, G., Olszowska-Zaremba, N., Łusiak-Szelachowska, M., Kłak, M., Jończyk, E., Kaniuga, E., Gołaś, A., Purchla, S., Weber-Dąbrowska, B., Letkiewicz, S., Fortuna, W., Szufnarowski, K., Pawełczyk, Z., Rogóż, P., ... Kłosowska, D. (2012). Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Advances in virus research*, 83, 41–71.
- Górski, A., Wazna, E., Dabrowska, B. W., Dabrowska, K., Switała-Jeleń, K., & Miedzybrodzki, R. (2006). Bacteriophage translocation. *FEMS immunology and medical microbiology*, 46(3), 313–319.
- Gouvêa, D. M., Mendonça, R. C. S., Lopez, M. E. S., & Batalha, L. S. (2016). Absorbent food pads containing bacteriophages for potential antimicrobial use in refrigerated food products. *LWT-Food Science and Technology*, 67, 159-166.
- Hackett, R. H., & Setlow, P. (1987). Cloning, nucleotide sequencing, and genetic mapping of the gene for small, acid-soluble spore protein gamma of *Bacillus subtilis*. *Journal of Bacteriology*, 169(5), 1985-1992.
- Hagens, S., & Loessner, M. J. (2014). Phages of *Listeria* offer novel tools for diagnostics and biocontrol. *Frontiers in microbiology*, 5, 159.
- Hájek P. (1970). The elimination of bacteriophages phiX 174 and T2 from the circulating blood of newborn precolostral pigs. *Folia microbiologica*, 15(2), 125–128.
- Hamann, J. (2004). Phages A la page. Une Nouvelle vie pour la collection de virus Félix d'Hérelle. Au Fil des évènements. Université LAVAL
- Hankin, M. E. (1896). L'action bactericide des eaux de la Jumna et du Gange sur le microbe du choléra. *Ann. Inst. Pasteur*, 10, 511–523.
- Hanlon G. W. (2007). Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *International journal of antimicrobial agents*, 30(2), 118–128.

- Hashemi, H., Pouyanfar, S., Bandehpour, M., Noroozbabaei, Z., Kazemi, B., Saelens, X., & Mokhtari-Azad, T. (2012). Immunization with M2e-Displaying T7 Bacteriophage Nanoparticles Protects against Influenza A Virus Challenge. *PLoS ONE*, 7(9), e45765.
- Hawkins, C., Harper, D., Burch, D., Anggård, E., & Soothill, J. (2010). Topical treatment of *Pseudomonas aeruginosa* otitis of dogs with a bacteriophage mixture: a before/after clinical trial. *Veterinary microbiology*, 146(3-4), 309–313.
- Hayes, S., Vincentelli, R., Mahony, J., Nauta, A., Ramond, L., Lugli, G. A., Ventura, M., van Sinderen, D., & Cambillau, C. (2018). Functional carbohydrate binding modules identified in evolved dits from siphophages infecting various Gram-positive bacteria. *Molecular Microbiology*, 110(5), 777-795.
- Hénaff, C., Petit, M. A., Rocha, E., & Torres-Barceló, C. (2020). Les applications antibactériennes des bactériophages [Antibacterial applications of bacteriophages]. *Virologie (Montrouge, France)*, 24(1), 23–36.
- Hibma, A. M., Jassim, S. A., & Griffiths, M. W. (1997). Infection and removal of L-forms of *Listeria monocytogenes* with bred bacteriophage. *International journal of food microbiology*, 34(3), 197–207.
- Hildebrand, G. J., & Wolochow, H. (1962). Translocation of bacteriophage across the intestinal wall of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 109, 183–185.
- Hodyra-Stefaniak, K., Miernikiewicz, P., Drapała, J., Drab, M., Jończyk-Matysiak, E., Lecion, D., Kaźmierczak, Z., Beta, W., Majewska, J., Harhala, M., Bubak, B., Kłopot, A., Górski, A., & Dąbrowska, K. (2015). Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate *in vivo*. *Scientific Reports*, 5(1).
- Hoffmann, M. (1965). Animal experiments on the mucosal passage and absorption viremia of T3 phages after oral, tracheal and rectal administration. *Central journal for bacteriology, parasitology, infectious diseases and hygiene*. 1. Dept. Medical-hygienic bacteriology, virus research and parasitology. *originals*, 198(4), 371–390.

- Housby N. (2006). Phage : la technologie Novolytics. In Applications des bactériophages : applications actuelles et potentielles en biotechnologie, agriculture et médecine. Londres, Royaume-Uni : Birkbeck College.
- Hua, Y., Luo, T., Yang, Y., Dong, D., Wang, R., Wang, Y., Xu, M., Guo, X., Hu, F., & He, P. (2018). Phage Therapy as a Promising New Treatment for Lung Infection Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Mice. *Frontiers in Microbiology*, 8.
- Huff, W. E., Huff, G. R., Rath, N. C., Balog, J. M., & Donoghue, A. M. (2003). Evaluation of aerosol spray and intramuscular injection of bacteriophage to treat an *Escherichia coli* respiratory infection. *Poultry science*, 82(7), 1108–1112.
- Huff, W. E., Huff, G. R., Rath, N. C., Balog, J. M., & Donoghue, A. M. (2004). Therapeutic efficacy of bacteriophage and Baytril (enrofloxacin) individually and in combination to treat colibacillosis in broilers. *Poultry science*, 83(12), 1944–1947.
- Hughes, K. A., Sutherland, I. W., & Jones, M. V. (1998). Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology*, 144(11), 3039-3047.
- Hughes, K., Sutherland, I., Clark, J., & Jones, M. (1998). Bacteriophage and associated polysaccharide depolymerases – novel tools for study of bacterial biofilms. *Journal of Applied Microbiology*, 85(3), 583-590.
- Hulo, C., De Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic acids research*, 39(suppl_1), D576-D582
- Hussain, M. A., Liu, H., Wang, Q., Zhong, F., Guo, Q., & Balamurugan, S. (2015). Use of encapsulated bacteriophages to enhance farm to fork food safety. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2801–2810.
- Inchley C. J. (1969). The activity of mouse Kupffer cells following intravenous injection of T4 bacteriophage. *Clinical and experimental immunology*, 5(1), 173–187.

Jaiswal, A., Koley, H., Mitra, S., Saha, D. R., & Sarkar, B. (2014). Comparative analysis of different oral approaches to treat *Vibrio cholerae* infection in adult mice. *International journal of medical microbiology: IJMM*, 304(3-4), 422–430.

Jamal, M., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M. A., Hussain, T., Ali, M., & Das, C. R. (2017). Isolation and characterization of a bacteriophage and its utilization against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*-2995. *Life Sciences*, 190, 21-28.

Jaomanjaka, F., Ballestra, P., Dols-lafargue, M., & Le Marrec, C. (2013). Expanding the diversity of oenococcal bacteriophages: insights into a novel group based on the integrase sequence. *International journal of food microbiology*, 166(2), 331–340.

Jassim, S. A., Denyer, S. P., Stewart, G. S. A. B. (1995). Virus breeding. *International Patent Application number WO 9523848*

Jennes, S., Merabishvili, M., Soentjens, P., Pang, K. W., Rose, T., Keersebilck, E., Soete, O., François, P. M., Teodorescu, S., Verween, G., Verbeken, G., De Vos, D., & Pirnay, J. P. (2017). Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury-a case report. *Critical care (London, England)*, 21(1), 129.

Jensen, E. C., Schrader, H. S., Rieland, B., Thompson, T. L., Lee, K. W., Nickerson, K. W., & Kokjohn, T. A. (1998). Prevalence of broad-host-range lytic bacteriophages of *Sphaerotilus natans*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and environmental microbiology*, 64(2), 575–580.

Jerne N. K. (1956). The presence in normal serum of specific antibody against bacteriophage T4 and its increase during the earliest stages of immunization. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)*, 76(3), 209–216.

Jørgensen, P. S., Wernli, D., Carroll, S. P., Dunn, R. R., Harbarth, S., Levin, S. A., So, A. D., Schlüter, M., & Laxminarayan, R. (2016). Use antimicrobials wisely. *Nature*, 537(7619), 159-161.

Jun, J. W., Giri, S. S., Kim, H. J., Yun, S. K., Chi, C., Chai, J. Y., Lee, B. C., & Park, S. C. (2016). Bacteriophage application to control the contaminated water with *Shigella*. *Scientific reports*, 6, 22636.

- Jun, J. W., Shin, T. H., Kim, J. H., Shin, S. P., Han, J. E., Heo, G. J., De Zoysa, M., Shin, G. W., Chai, J. Y., & Park, S. C. (2014). Bacteriophage therapy of a *Vibrio parahaemolyticus* infection caused by a multiple-antibiotic-resistant O3:K6 pandemic clinical strain. *The Journal of infectious diseases*, 210(1), 72–78.
- Kabéshima, T. (1920). Thérapie expérimentale des porteurs de germes. *CR Acad Sci, Paris*, 170, 71.
- Kabeshima, T., (1920). Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit "microbe filtrant bactériophage" de d'Hérelle. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 83, 219–21.
- Kannan, V.R., Bastas, K.K., & Devi, R.S. (2015). Scientific and Economic Impact of Plant Pathogenic Bacteria.
- Kannan, V.R., Bastas, K.K., & Devi, R.S. (2015). Scientific and Economic Impact of Plant Pathogenic Bacteria. ed. *Sustainable approaches to controlling plant pathogenic bacteria*. First ed. CRC Press, 370-92.
- Karimi, M., Mirshekari, H., Moosavi Basri, S. M., Bahrami, S., Moghoofei, M., & Hamblin, M. R. (2016). Bacteriophages and phage-inspired nanocarriers for targeted delivery of therapeutic cargos. *Advanced drug delivery reviews*, 106(Pt A), 45–62.
- Kasman, L. M., Kasman, A., Westwater, C., Dolan, J., Schmidt, M. G., & Norris, J. S. (2002). Overcoming the phage replication threshold: a mathematical model with implications for phage therapy. *Journal of virology*, 76(11), 5557–5564.
- Keller, R., & Engley, F. B., Jr (1958). Fate of bacteriophage particles introduced into mice by various routes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 98(3), 577–580.
- Keller, R., & Zatzman, M. L. (1959). Studies on the factors concerned in the disappearance of bacteriophage particles from the animal body. *The Journal of Immunology*, 83(2), 167-172.
- Kim, K. P., Cha, J. D., Jang, E. H., Klumpp, J., Hagens, S., Hardt, W. D., Lee, K. Y., & Loessner, M. J. (2008). PEGylation of bacteriophages increases blood circulation time and reduces T-helper type 1 immune response. *Microbial biotechnology*, 1(3), 247–257.

- Kim, M., & Ryu, S. (2011). Characterization of a T5-like coliphage, SPC35, and differential development of resistance to SPC35 in *Salmonella enterica* serovar typhimurium and *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, 77(6), 2042–2050.
- Kim, M., & Ryu, S. (2012). Spontaneous and transient defence against bacteriophage by phase-variable glucosylation of O-antigen in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Molecular microbiology*, 86(2), 411–425.
- Kishor, C., Mishra, R. R., Saraf, S. K., Kumar, M., Srivastav, A. K., & Nath, G. (2016). Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model. *The Indian journal of medical research*, 143(1), 87–94.
- Kniotek, M., Ahmed, A. M. A., Dabrowska, K., Switala-Jelen, K., Opolski, A., & Gorski, A. (2004). Bacteriophage interactions with T cells and platelets. *Immunology*, 189-193.
- Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., & Turner, P. E. (2019). Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell host & microbe*, 25(2), 219–232.
- Koskella B. (2019). New approaches to characterizing bacteria-phage interactions in microbial communities and microbiomes. *Environmental microbiology reports*, 11(1), 15–16.
- Koskella, B., & Taylor, T. B. (2018). Multifaceted Impacts of Bacteriophages in the Plant Microbiome. *Annual Review of Phytopathology*, 56(1), 361-380.
- Krueger, A.P., & Scribner, E.J. (1941). The Bacteriophage, its nature and its therapeutic use. *Journal of the American Medical Association*, 116, 2160–2167.
- Kuhl, S. J., & Mazure, H. (2011). D'Hérelle. Preparation of therapeutic bacteriophages, Appendix 1 from: *Le Phénomène de la Guérison dans les maladies infectieuses*: Masson et Cie, 1938, Paris—OCLC 5784382. *Bacteriophage*, 1(2), 55-65.
- Kumari, S., Harjai, K., & Chhibber, S. (2010). Evidence to support the therapeutic potential of bacteriophage Kpn5 in burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* in BALB/c mice. *Journal of microbiology and biotechnology*, 20(5), 935–941.
- Kutateladze, M., & Adamia, R. (2010). Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends in biotechnology*, 28(12), 591–595.

- Kutter, E., & Sulakvelidze, A. (2005). *Bacteriophages: biology and applications*. New York: CRC Press, 1–46.
- Labrie, S. J., Samson, J. E., & Moineau, S. (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, 8(5), 317–327.
- Ladero, V., Gómez-Sordo, C., Sánchez-Llana, E., Del Rio, B., Redruello, B., Fernández, M., Martín, M. C., & Alvarez, M. A. (2016). Q69 (an *E. faecalis*-Infecting Bacteriophage) As a Biocontrol Agent for Reducing Tyramine in Dairy Products. *Frontiers in microbiology*, 7, 445.
- Lazăr, V., & Chifiriuc, M. C. (2010). Architecture and physiology of microbial biofilms. *Roumanian archives of microbiology and immunology*, 69(2), 95–107.
- Lazareva, E. B., Smirnov, S. V., Khvatov, V. B., Spiridonova, T. G., Bitkova, E. E., Darbeeva, O. S., Maïskaia, L. M., Parfeniuk, R. L., & Men'shikov, D. D. (2001). Effektivnost' primeneniia bakteriofagov v kompleksnom lechenii bol'nykh s ozhogovoï travmoï [Efficacy of bacteriophages in complex treatment of patients with burn wounds]. *Antibiotiki i khimioterapiia = Antibiotics and chemoterapy [sic]*, 46(1), 10–14.
- Le, S., Yao, X., Lu, S., Tan, Y., Rao, X., Li, M., Jin, X., Wang, J., Zhao, Y., Wu, N. C., Lux, R., He, X., Shi, W., & Hu, F. (2014). Chromosomal DNA deletion confers phage resistance to *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific reports*, 4, 4738.
- Lebeaux, D., & Ghigo, J. M. (2012). Infections associées aux biofilms-Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale?. *médecine/sciences*, 28(8-9), 727-739.
- Lee, C. N., Lin, J. W., Chow, T. Y., Tseng, Y. H., & Weng, S. F. (2006). A novel lysozyme from *Xanthomonas oryzae* phage ϕ Xo411 active against *Xanthomonas* and *Stenotrophomonas*. *Protein expression and purification*, 50(2), 229-237.
- Lehti, T. A., Pajunen, M. I., Skog, M. S., & Finne, J. (2017). Internalization of a polysialic acid-binding *Escherichia coli* bacteriophage into eukaryotic neuroblastoma cells. *Nature Communications*, 8(1).
- Lengeling, A., Mahajan, A., & Gally, D. L. (2013). Bacteriophages as pathogens and immune modulators?. *mBio*, 4(6), e00868-13.

- LePage, D. P., Metcalf, J. A., Bordenstein, S. R., On, J., Perlmutter, J. I., Shropshire, J. D., Layton, E. M., Funkhouser-Jones, L. J., Beckmann, J. F., & Bordenstein, S. R. (2017). Prophage WO genes recapitulate and enhance Wolbachia-induced cytoplasmic incompatibility. *Nature*, 543(7644), 243-247.
- Letarova, M., Strelkova, D., Nevolina, S., & Letarov, A. (2012). A test for the "physiological phagemia" hypothesis-natural intestinal coliphages do not penetrate to the blood in horses. *Folia microbiologica*, 57(1), 81–83.
- Levin, B. R., & Bull, J. J. (2004). Population and evolutionary dynamics of phage therapy. *Nature reviews. Microbiology*, 2(2), 166–173.
- Li, Z., Li, X., Zhang, J., Wang, X., Wang, L., Cao, Z., & Xu, Y. (2016). Use of phages to control *Vibrio splendidus* infection in the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Fish & Shellfish Immunology*, 54, 302-311.
- Li, Z., Song, Y., Wang, X., Zhang, J., Wang, L., Li, X., & Xu, Y. (2017). Using Phage PSM-1 to Control *Shewanella marisflavi* Infection in Juvenile Sea Cucumber, *Apostichopus japonicus*. *Journal of the World Aquaculture Society*, 48(1), 113-121.
- Lindberg, A. A. (1977). Bacterial surface carbohydrates and bacteriophage adsorption. *Surface carbohydrates of the prokaryotic cell*, 289-356.
- Linden, S. B., Zhang, H., Heselpoth, R. D., Shen, Y., Schmelcher, M., Eichenseher, F., & Nelson, D. C. (2015). Biochemical and biophysical characterization of PlyGRCS, a bacteriophage endolysin active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied microbiology and biotechnology*, 99(2), 741–752.
- Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111–114.
- Loessner, M. J. (2005). Bacteriophage endolysins — current state of research and applications. *Current Opinion in Microbiology*, 8(4), 480-487.
- López, R., & García, E. (2004). Recent trends on the molecular biology of pneumococcal capsules, lytic enzymes, and bacteriophage. *FEMS microbiology reviews*, 28(5), 553–580.
- Łoś, M., & Węgrzyn, G. (2012). Pseudolysogeny. *Advances in virus research*, 82, 339–349.

- Lucie A. (2020). Le bactériophage au service de notre santé : phagothérapie, production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques par “ Phage display ” et utilisation diagnostique en tant que détecteur de bactéries. *Sciences du Vivant [q-bio]*. dumas-02938084
- Luong, T., Salabarria, A. C., & Roach, D. R. (2020). Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going?. *Clinical therapeutics*, 42(9), 1659–1680.
- Luria, S. E., & Anderson, T. F. (1942). The identification and characterization of bacteriophages with the electron microscope. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 28(4), 127-130.
- Ly-Chatain, M. H. (2014). The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Frontiers in microbiology*, 5, 51.
- Magin, V. (2019). Exploitation du potentiel des bactériophages dans le traitement des surfaces en contact avec l'eau, contaminées par un biofilm de *P. aeruginosa* (Doctoral dissertation, Ecole nationale supérieure Mines-Télécom Atlantique Bretagne Pays de la Loire).
- Majewska, J., Beta, W., Lecion, D., Hodyra-Stefaniak, K., Kłopot, A., Kaźmierczak, Z., Miernikiewicz, P., Piotrowicz, A., Ciekot, J., Owczarek, B., Kopciuch, A., Wojtyna, K., Harhala, M., Małosa, M., & Dąbrowska, K. (2015). Oral Application of T4 Phage Induces Weak Antibody Production in the Gut and in the Blood. *Viruses*, 7(8), 4783-4799.
- Mallmann, W., & Hemstreet. C. (1924). Isolation of an inhibitory substance from plants. *Agric Res*, 28, 599-602.
- Marcuk, L. M., Nikiforov, V. N., Scerbak, J. F., Levitov, T. A., Kotljaro, R. I., Naumsina, M. S., Davydov, S. U., Monsur, K. A., Rahman, M. A., Latif, M. A., Northrup, R. S., Cash, R. A., Hug, I., Dey, C. R., & Phillips, R. A. (1971). Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera. *Bulletin of the World Health Organization*, 45(1), 77–83.
- Markoishvili, K., Djavakhishvili, N., Goderdzishvili, M., Meipariani, A., Chavchanidze, Z., Tsitlanadze, G., & Katsarava, R. (1999). PhageBioDerm-new prospects for treatment of wounds and trophic ulcers. *Exp Clin Med*, 2, 83-84.

- Markoishvili, K., Tsitlanadze, G., Katsarava, R., Morris, J. G., Jr, & Sulakvelidze, A. (2002). A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly (ester amide) s and impregnated with bacteriophages and antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *International journal of dermatology*, 41(7), 453–458.
- Mateus, L., Costa, L., Silva, Y., Pereira, C., Cunha, A., & Almeida, A. (2014). Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture. *Aquaculture*, 424-425, 167-173.
- Matsuda, T., Freeman, T. A., Hilbert, D. W., Duff, M., Fuortes, M., Stapleton, P. P., & Daly, J. M. (2005). Lysis-deficient bacteriophage therapy decreases endotoxin and inflammatory mediator release and improves survival in a murine peritonitis model. *Surgery*, 137(6), 639-646.
- McCallin, S., Alam Sarker, S., Barretto, C., Sultana, S., Berger, B., Huq, S., Krause, L., Bibiloni, R., Schmitt, B., Reuteler, G., & Brüßow, H. (2013). Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virology*, 443(2), 187–196.
- McKenna, R., Bowman, B. R., Ilag, L. L., Rossmann, M. G., & Fane, B. A. (1996). Atomic structure of the degraded procapsid particle of the bacteriophage G4: induced structural changes in the presence of calcium ions and functional implications. *Journal of molecular biology*, 256(4), 736–750.
- McVay, C. S., Velásquez, M., & Fralick, J. A. (2007). Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(6), 1934–1938.
- Méndez, J., Audicana, A., Cancer, M., Isern, A., Llaneza, J., Moreno, B., Navarro, M., Tarancón, M. L., Valero, F., Ribas, F., Jofre, J., & Lucena, F. (2004). Assessment of drinking water quality using indicator bacteria and bacteriophages. *Journal of water and health*, 2(3), 201–214.
- Merril, C. et al. (2006) Phage therapy. In *The Bacteriophages* (Calendar, R., ed.), pp. 725–741, Oxford University Press.

- Merril, C. R., Biswas, B., Carlton, R., Jensen, N. C., Creed, G. J., Zullo, S., & Adhya, S. (1996). Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(8), 3188-3192.
- Merril, C.R., Scholl, D., Adhya, S. (2006). Phage therapy. In: Calendar R (ed) The bacteriophages. Oxford University Press, *New York*, pp 725–741
- Messing, J. (2016). Phage M13 for the treatment of Alzheimer and Parkinson disease. *Gene*, 583(2), 85-89.
- Meyer, J. R., Dobias, D. T., Medina, S. J., Servilio, L., Gupta, A., & Lenski, R. E. (2016). Ecological speciation of bacteriophage lambda in allopatry and sympatry. *Science*, 354(6317), 1301-1304.
- Międzybrodzki, R., Kłak, M., Jończyk-Matysiak, E., Bubak, B., Wójcik, A., Kaszowska, M., Weber-Dąbrowska, B., Łobocka, M., & Górski, A. (2017). Means to Facilitate the Overcoming of Gastric Juice Barrier by a Therapeutic Staphylococcal Bacteriophage A5/80. *Frontiers in microbiology*, 8, 467.
- Miliutina, L. N., & Vorotyntseva, N. V. (1993). Current strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiia= Antibiotics and chemotherapy [sic]*, 38(1), 46-53.
- Monribot, A., Delattre, R., Dufour, N., D'humieres, C., Pons-Kerjean, N., Bataille, J. (2021). Les bactériophages en pratique clinique : suivez le guide ! De l'approvisionnement à l'administration.
- Monsur, K. A., Rahman, M. A., Huq, F., Islam, M. N., Northrup, R. S., & Hirschhorn, N. (1970). Effect of massive doses of bacteriophage on excretion of vibrios, duration of diarrhoea and output of stools in acute cases of cholera. *Bulletin of the World Health Organization*, 42(5), 723–732.
- Monteiro, R., Pires, D. P., Costa, A. R., & Azeredo, J. (2019). Phage Therapy: Going Temperate?. *Trends in microbiology*, 27(4), 368–378.
- Morison, J. (1935). Bacteriophage in cholera. *Transactions of the royal Society of Tropical Medicine*, 28, 563.

- Nakai, T., & Park, S. C. (2002). Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture. *Research in microbiology*, 153(1), 13–18.
- Nakai, T., Sugimoto, R., Park, K. H., Matsuoka, S., Mori, K., Nishioka, T., & Maruyama, K. (1999). Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garvieae* infection in yellowtail. *Diseases of aquatic organisms*, 37(1), 33–41.
- Nelson, D. C., Schmelcher, M., Rodriguez-Rubio, L., Klumpp, J., Pritchard, D. G., Dong, S., & Donovan, D. M. (2012). Endolysins as antimicrobials. *Advances in virus research*, 83, 299–365.
- Nelstrop, A. E., Taylor, G., & Collard, P. (1968). Studies on phagocytosis. I. Antigen clearance studies in rabbits. *Immunology*, 14(3), 325–337.
- Nieth, A., Verseux, C., Barnert, S., Süß, R., & Römer, W. (2015). A first step toward liposome-mediated intracellular bacteriophage therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(9), 1411-1424.
- Ochs, H. D., Davis, S. D., & Wedgwood, R. J. (1971). Immunologic responses to bacteriophage phi-X 174 in immunodeficiency diseases. *The Journal of clinical investigation*, 50(12), 2559–2568.
- Oechslin, F., Piccardi, P., Mancini, S., Gabard, J., Moreillon, P., Entenza, J. M., Resch, G., & Que, Y. A. (2017). Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence. *The Journal of infectious diseases*, 215(5), 703–712.
- Ofir, G., & Sorek, R. (2018). Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell*, 172(6), 1260–1270.
- Oliveira, A., Sereno, R., Nicolau, A., & Azeredo, J. (2009). The influence of the mode of administration in the dissemination of three coliphages in chickens. *Poultry science*, 88(4), 728–733.
- Oliveira, L., Tavares, P., & Alonso, J. C. (2013). Headful DNA packaging : Bacteriophage SPP1 as a model system. *Virus Research*, 173(2), 247-259.

Organisation mondiale de la santé. (2019, 29 avril). Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens. Consulté le 26 juin 2022, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>

Pagava, K. I., Gachechiladze, K. K., Korinteli, I. A., Dzuliashvili, M. G., Alavidze, Z. I., Hoyle, N., & Metskhvarishvili, G. D. (2011). *Georgian medical news*, (196-197), 101–105.

Paisano, A. F., Spira, B., Cai, S., & Bombana, A. C. (2004). In vitro antimicrobial effect of bacteriophages on human dentin infected with *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. *Oral microbiology and immunology*, 19(5), 327–330.

Pang T., Savva, C. G., Fleming, K. G., Struck, D. K., Young, R. (2009). Structure of the lethal phage pinhole. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 18966–18971.

Park, S. C., Shimamura, I., Fukunaga, M., Mori, K. I., & Nakai, T. (2000). Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossicida*, as a candidate for disease control. *Applied and environmental microbiology*, 66(4), 1416–1422.

Paul, V. D., Rajagopalan, S. S., Sundarrajan, S., George, S. E., Asrani, J. Y., Pillai, R., Chikkamadaiah, R., Durgaiyah, M., Sriram, B., & Padmanabhan, S. (2011). A novel bacteriophage Tail-Associated Muralytic Enzyme (TAME) from Phage K and its development into a potent antistaphylococcal protein. *BMC microbiology*, 11, 226.

Pawluk, A., Davidson, A. R., & Maxwell, K. L. (2018). Anti-CRISPR: discovery, mechanism and function. *Nature reviews. Microbiology*, 16(1), 12–17.

Payne, R. J., & Jansen, V. A. (2001). Understanding bacteriophage therapy as a density-dependent kinetic process. *Journal of theoretical biology*, 208(1), 37–48.

Payne, R. J., Phil, D., & Jansen, V. A. (2000). Phage therapy: the peculiar kinetics of self-replicating pharmaceuticals. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 68(3), 225–230.

Perepanova, T. S., Darbeeva, O. S., Kotliarova, G. A., Kondrat'eva, E. M., Maïskaia, L. M., Malysheva, V. F., ... & Grishkova, N. V. (1995). The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases. *Urologiia i nefrologiia*, (5), 14-17.

- Petrov, V. M., Ratnayaka, S., Nolan, J. M., Miller, E. S., & Karam, J. D. (2010). Genomes of the T4-related bacteriophages as windows on microbial genome evolution. *Virology journal*, 7, 292.
- Philippe, C., Jaomanjaka, F., Claisse, O., Laforgue, R., Maupeu, J., Petrel, M., & Le Marrec, C. (2017). A survey of oenophages during wine making reveals a novel group with unusual genomic characteristics. *International journal of food microbiology*, 257, 138–147.
- Philippe, C., Krupovic, M., Jaomanjaka, F., Claisse, O., Petrel, M., & le Marrec, C. (2018). Bacteriophage GC1, a Novel Tectivirus Infecting *Gluconobacter Cerinus*, an Acetic Acid Bacterium Associated with Wine-Making. *Viruses*, 10(1), 39.
- Pietilä, M. K., Demina, T. A., Atanasova, N. S., Oksanen, H. M., & Bamford, D. H. (2014). Archaeal viruses and bacteriophages: comparisons and contrasts. *Trends in microbiology*, 22(6), 334-344.
- Pires, D. P., Oliveira, H., Melo, L. D. R., Sillankorva, S., & Azeredo, J. (2016). Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(5), 2141-2151.
- Pirisi A. (2000). Phage therapy-advantages over antibiotics? *The Lancet*, 356, 1418.
- Pirnay, J. P., Verbeken, G., Rose, T., Jennes, S., Zizi, M., Huys, I., ... & De Vos, D. (2012). Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virology*, 7(4), 379-390.
- Ponchon, L., Mangenot, S., Boulanger, P., & Letellier, L. (2005). Encapsidation and transfer of phage DNA into host cells : From in vivo to single particles studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1724(3), 255-261.
- Pouillot, F., Chomton, M., Blois, H., Courroux, C., Noelig, J., Bidet, P., Bingen, E., & Bonacorsi, S. (2012). Efficacy of bacteriophage therapy in experimental sepsis and meningitis caused by a clone O25b:H4-ST131 *Escherichia coli* strain producing CTX-M-15. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(7), 3568–3575.
- Poul, M. A., & Marks, J. D. (1999). Targeted gene delivery to mammalian cells by filamentous bacteriophage. *Journal of Molecular Biology*, 288(2), 203-211.

- Prasad, Y., Arpana, Kumar, D., & Sharma, A. K. (2011). Lytic bacteriophages specific to *Flavobacterium columnare* rescue catfish, *Clarias batrachus* (Linn.) from columnaris disease. *Journal of environmental biology*, 32(2), 161–168.
- Preux, O., Durand, D., Huet, A., Conway, J. F., Bertin, A., Boulogne, C., Drouin-Wahbi, J., Trévarin, D., Pérez, J., Vachette, P., & Boulanger, P. (2013). A Two-State Cooperative Expansion Converts the Procapsid Shell of Bacteriophage T5 into a Highly Stable Capsid Isomorphous to the Final Virion Head. *Journal of Molecular Biology*, 425(11), 1999-2014.
- Prevel, R., & Dufour, N. (2016). Potentialités des bactériophages pour l'infectiologie moderne [Potential use of bacteriophages in modern infectiology]. *La Revue de medecine interne*, 37(10), 657–660.
- Rahman, M., Kim, S., Kim, S. M., Seol, S. Y., & Kim, J. (2011). Characterization of induced *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-26 and its anti-biofilm activity with rifampicin. *Biofouling*, 27(10), 1087–1093.
- Rami, A., Behdani, M., Yardehnavi, N., Habibi-Anbouhi, M., & Kazemi-Lomedasht, F. (2017). An overview on application of phage display technique in immunological studies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(7), 599-602.
- Ranquet, C., Toussaint, A., de Jong, H., Maenhaut-Michel, G., & Geiselman, J. (2005). Control of bacteriophage mu lysogenic repression. *Journal of molecular biology*, 353(1), 186–195.
- Rapson, M. E., Burden, F. A., Glancy, L. P., Hodgson, D. A., & Mann, N. H. (2003). Bacteriophages useful for therapy and prophylaxis of bacterial infections. *Patent WO03080823*.
- Rauch, B. J., Silvis, M. R., Hultquist, J. F., Waters, C. S., McGregor, M. J., Krogan, N. J., & Bondy-Denomy, J. (2017). Inhibition of CRISPR-Cas9 with Bacteriophage Proteins. *Cell*, 168(1-2), 150–158.e10.
- Ravat, F., Jault, P., & Gabard, J. (2015). Bactériophages et phagothérapie : utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of burns and fire disasters*, 28(1), 13–20.

- Raya, R. R., Varey, P., Oot, R. A., Dyen, M. R., Callaway, T. R., Edrington, T. S., Kutter, E. M., & Brabban, A. D. (2006). Isolation and characterization of a new T-even bacteriophage, CEV1, and determination of its potential to reduce *Escherichia coli* O157:H7 levels in sheep. *Applied and environmental microbiology*, 72(9), 6405–6410.
- Reardon S. (2014). Phage therapy gets revitalized. *Nature*, 510(7503), 15–16.
- Rehman, S., Ali, Z., Khan, M., Bostan, N., & Naseem, S. (2019). The dawn of phage therapy. *Reviews in Medical Virology*, e2041.
- Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., Rotta, G., Bonasio, R., Granucci, F., Kraehenbuhl, J. P., & Ricciardi-Castagnoli, P. (2001). Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunology*, 2(4), 361-367.
- Reynaud, A., Cloastre, L., Bernard, J., Laveran, H., Ackermann, H. W., Licois, D., & Joly, B. (1992). Characteristics and diffusion in the rabbit of a phage for *Escherichia coli* 0103. Attempts to use this phage for therapy. *Veterinary microbiology*, 30(2-3), 203–212.
- Rhoads, D. D., Wolcott, R. D., Kuskowski, M. A., Wolcott, B. M., Ward, L. S., & Sulakvelidze, A. (2009). Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *Journal of wound care*, 18(6), 237-243.
- Rodríguez-Rubio, L., Martínez, B., Rodríguez, A., Donovan, D. M., Götz, F., & García, P. (2013). The Phage Lytic Proteins from the *Staphylococcus aureus* Bacteriophage vB_SauS-phiIPLA88 Display Multiple Active Catalytic Domains and Do Not Trigger Staphylococcal Resistance. *PLoS ONE*, 8(5), e64671.
- Rohwer F. (2003). Global phage diversity. *Cell*, 113(2), 141.
- Ryan, E. M., Alkawareek, M. Y., Donnelly, R. F., & Gilmore, B. F. (2012). Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of *Escherichia coli* biofilms *in vitro*. *FEMS immunology and medical microbiology*, 65(2), 395–398.
- Rydosz, A., Brzozowska, E., Górska, S., Wincza, K., Gamian, A., & Gruszczynski, S. (2016). A broadband capacitive sensing method for label-free bacterial LPS detection. *Biosensors & bioelectronics*, 75, 328–336.

- Saad, A. M., Askora, A., Soliman, A. M., Nariya, H., Kawasaki, T., Fujie, M., Shimamoto, T., & Yamada, T. (2018). Full genome sequence of a polyvalent bacteriophage infecting strains of *Shigella*, *Salmonella*, and *Escherichia*. *Archives of virology*, 163(11), 3207–3210.
- Sakandelidze, V. M. (1991). The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergoses. *Vrachebnoe delo*, (3), 60-63.
- Schmelcher, M., Donovan, D. M., & Loessner, M. J. (2012). Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future microbiology*, 7(10), 1147–1171.
- Schmerer, M., Molineux, I. J., & Bull, J. J. (2014). Synergy as a rationale for phage therapy using phage cocktails. *PeerJ*, 2, e590.
- Seal, B. S., Fouts, D. E., Simmons, M., Garrish, J. K., Kuntz, R. L., Woolsey, R., Schegg, K. M., Kropinski, A. M., Ackermann, H. W., & Siragusa, G. R. (2011). *Clostridium perfringens* bacteriophages phiCP39O and phiCP26F: genomic organization and proteomic analysis of the virions. *Archives of virology*, 156(1), 25–35.
- Seed, K. D., Faruque, S. M., Mekalanos, J. J., Calderwood, S. B., Qadri, F., & Camilli, A. (2012). Phase variable O antigen biosynthetic genes control expression of the major protective antigen and bacteriophage receptor in *Vibrio cholerae* O1. *PLoS pathogens*, 8(9), e1002917.
- Semler, D. D., Goudie, A. D., Finlay, W. H., & Dennis, J. J. (2014). Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 4005–4013.
- Setlow, B., & Setlow, P. (1995a). Binding to DNA protects alpha/beta-type, small, acid-soluble spore proteins of *Bacillus* and *Clostridium* species against digestion by their specific protease as well as by other proteases. *Journal of Bacteriology*, 177(14), 4149-4151.
- Setlow, B., & Setlow, P. (1995b). Small, acid-soluble proteins bound to DNA protect *Bacillus subtilis* spores from killing by dry heat. *Applied and Environmental Microbiology*, 61(7), 2787-2790.
- Setlow, B., Hand, A. R., & Setlow, P. (1991). Synthesis of a *Bacillus subtilis* small, acid-soluble spore protein in *Escherichia coli* causes cell DNA to assume some characteristics of spore DNA. *Journal of Bacteriology*, 173(5), 1642-1653.

Setlow, P. (1995). Mechanisms for the prevention of damage to dna in spores of *Bacillus* species. *Annual Review of Microbiology*, 49(1), 29-54.

Setlow, P. (2006). Spores of *Bacillus subtilis*: their resistance to and killing by radiation, heat and chemicals. *Journal of Applied Microbiology*, 101(3), 514-525.

Shkoporov, A. N., & Hill, C. (2019). Bacteriophages of the Human Gut: The “Known Unknown” of the Microbiome. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 195-209.

Singla, S., Harjai, K., Katare, O. P., & Chhibber, S. (2015). Bacteriophage-Loaded Nanostructured Lipid Carrier: Improved Pharmacokinetics Mediates Effective Resolution of *Klebsiella pneumoniae*-Induced Lobar Pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 212(2), 325-334.

Singla, S., Harjai, K., Raza, K., Wadhwa, S., Katare, O., & Chhibber, S. (2016). Phospholipid vesicles encapsulated bacteriophage: A novel approach to enhance phage biodistribution. *Journal of Virological Methods*, 236, 68-76.

Skurnik, M., & Strauch, E. (2006). Phage therapy: facts and fiction. *International journal of medical microbiology: IJMM*, 296(1), 5–14.

Slopek, S., Durlakowa, I., Weber-Dabrowska, B., Kucharewicz-Krukowska, A., Dabrowski, M., & Bisikiewicz, R. (1983). Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 31(3), 267–291.

Smith, H. W., & Huggins, M. B. (1982). Successful treatment of experimental *Escherichia coli* infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics. *Journal of general microbiology*, 128(2), 307–318.

Smith, H. W., & Huggins, M. B. (1983). Effectiveness of phages in treating experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves, piglets and lambs. *Journal of general microbiology*, 129(8), 2659–2675.

Smith, H. W., Huggins, M. B., & Shaw, K. M. (1987a). Facteurs influençant la survie et la multiplication des bactériophages chez les veaux et dans leur environnement. *J Gen Microbiol* 133(5):1127–1135. doi:10.1099/00221287-133-5-1127.

- Smith, H. W., Huggins, M. B., & Shaw, K. M. (1987b). Le contrôle de la diarrhée expérimentale à *Escherichia coli* chez les veaux au moyen de bactériophages. *J Gen Microbiol*, 133(5), 1111–1126.
- Souza, V., Espinosa-Asuar, L., Escalante, A. E., Eguiarte, L. E., Farmer, J., Forney, L., ... & Elser, J. J. (2006). An endangered oasis of aquatic microbial biodiversity in the Chihuahuan desert. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6565-6570.
- Specialties*. (2021, 24 juillet). Eliava Phage Therapy Center. Consulté le 12 mai 2022, à l'adresse <https://eptc.ge/specialties/>
- Spellberg, B., Powers, J. H., Brass, E. P., Miller, L. G., & Edwards Jr, J. E. (2004). Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clinical infectious diseases*, 38(9), 1279-1286.
- Stanford, K., McAllister, T. A., Niu, Y. D., Stephens, T. P., Mazzocco, A., Waddell, T. E., & Johnson, R. P. (2010). Oral delivery systems for encapsulated bacteriophages targeted at *Escherichia coli* O157:H7 in feedlot cattle. *Journal of food protection*, 73(7), 1304–1312.
- Stirm, S., Bessler, W., Fehmel, F., & Freund-Mölbart, E. (1971). Bacteriophage particles with endo-glycosidase activity. *Journal of virology*, 8(3), 343–346.
- Sujata S. (2010). *Step by step management of burns*. McGraw-Hill Medical, New York City, NY, USA
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., & Morris, J. G., Jr (2001). Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(3), 649–659.
- Sulkin, S. E., Finkelstein, R. A., & Rosenblum, E. D. (1957). Effect of zymosan on bacteriophage clearance. *Science (New York, N.Y.)*, 125(3251), 742–743.
- Sunagar, R., Patil, S. A., & Chandrakanth, R. K. (2010). Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Research in microbiology*, 161(10), 854-860.
- Sutherland, I. W., Hughes, K. A., Skillman, L. C., & Tait, K. (2004). The interaction of phage and biofilms. *FEMS microbiology letters*, 232(1), 1–6.

- Takáč, M., Witte, A., & Bläsi, U. (2005). Functional analysis of the lysis genes of *Staphylococcus aureus* phage P68 in *Escherichia coli*. *Microbiology (Reading, England)*, 151(Pt 7), 2331–2342.
- Takemura-Uchiyama, I., Uchiyama, J., Osanai, M., Morimoto, N., Asagiri, T., Ujihara, T., Daibata, M., Sugiura, T., & Matsuzaki, S. (2014). Experimental phage therapy against lethal lung-derived septicemia caused by *Staphylococcus aureus* in mice. *Microbes and infection*, 16(6), 512–517.
- Tavares, P., Zinn-Justin, S., & Orlova, E. V. (2012). Genome gating in tailed bacteriophage capsids. *Viral Molecular Machines*, 585-600.
- Taylor, R. P., Sutherland, W. M., Martin, E. N., Ferguson, P. J., Reinagel, M. L., Gilbert, E., Lopez, K., Incardona, N. L., & Ochs, H. D. (1997). Bispecific monoclonal antibody complexes bound to primate erythrocyte complement receptor 1 facilitate virus clearance in a monkey model. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)*, 158(2), 842–850.
- To, K. H., & Young, R. (2014). Probing the structure of the S105 hole. *Journal of bacteriology*, 196(21), 3683–3689.
- Torres-Barceló, C., & Hochberg, M. E. (2016). Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends in microbiology*, 24(4), 249–256.
- Touchon, M., Moura de Sousa, J. A., & Rocha, E. P. (2017). Embracing the enemy: the diversification of microbial gene repertoires by phage-mediated horizontal gene transfer. *Current opinion in microbiology*, 38, 66–73.
- Touitou, Y. (2011). *Pharmacologie*. Elsevier Masson .380 p.
- Treatments*. (2021, 1 novembre). Eliava Phage Therapy Center. Consulté le 12 mai 2022, à l'adresse <https://eptc.ge/treatments/>
- Tremblay, Y. D., Hathroubi, S., & Jacques, M. (2014). Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique [Bacterial biofilms : their importance in animal health and public health]. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche vétérinaire*, 78(2), 110–116.

- Trigo, G., Martins, T. G., Fraga, A. G., Longatto-Filho, A., Castro, A. G., Azeredo, J., & Pedrosa, J. (2013). Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(4), e2183.
- Twort, F. (1915). An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *The Lancet*, 186(4814), 1241-1243.
- Uhr, J. W., & Weissman, G. (1965). Intracellular distribution and degradation of bacteriophage in mammalian tissues. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 94, 544–550.
- Verma, V., Harjai, K., & Chhibber, S. (2010). Structural changes induced by a lytic bacteriophage make ciprofloxacin effective against older biofilm of *Klebsiella pneumoniae*. *Biofouling*, 26(6), 729–737.
- Wang, I. N., Smith, D. L., & Young, R. (2000). Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. *Annual review of microbiology*, 54, 799–825.
- Wang, X., Kim, Y., Ma, Q., Hong, S. H., Pokusaeva, K., Sturino, J. M., & Wood, T. K. (2010). Cryptic prophages help bacteria cope with adverse environments. *Nature communications*, 1, 147.
- Waseh, S., Hanifi-Moghaddam, P., Coleman, R., Masotti, M., Ryan, S., Foss, M., MacKenzie, R., Henry, M., Szymanski, C. M., & Tanha, J. (2010). Orally administered P22 phage tailspike protein reduces *Salmonella* colonization in chickens: prospects of a novel therapy against bacterial infections. *PloS one*, 5(11), e13904.
- Weber-Dabrowska, B., Dabrowski, M., & Slopek, S. (1987). Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 35(5), 563–568.
- Weber-Dabrowska, B., Zimecki, M., Mulczyk, M., & Górski, A. (2002). Effect of phage therapy on the turnover and function of peripheral neutrophils. *FEMS immunology and medical microbiology*, 34(2), 135–138.
- Weinbauer M. G. (2004). Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS microbiology reviews*, 28(2), 127–181.

- Weld, R. J., Butts, C., & Heinemann, J. A. (2004). Models of phage growth and their applicability to phage therapy. *Journal of theoretical biology*, 227(1), 1–11.
- Wernicki, A., Nowaczek, A., & Urban-Chmiel, R. (2017). Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. *Virology journal*, 14(1), 179.
- Williams H. T. (2013). Phage-induced diversification improves host evolvability. *BMC evolutionary biology*, 13, 17.
- Winter, C., Bouvier, T., Weinbauer, M. G., & Thingstad, T. F. (2010). Trade-Offs between Competition and Defense Specialists among Unicellular Planktonic Organisms: the “Killing the Winner” Hypothesis Revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(1), 42-57.
- Wolochow, H., Hildebrand, G. J., & Lamanna, C. (1966). Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: effect of microbial size and concentration. *The Journal of infectious diseases*, 116(4), 523–528.
- Woolhouse, M., Ward, M., van Bunnik, B., & Farrar, J. (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1670), 20140083.
- Woźnica, W. M., Bigos, J., & Łobocka, M. B. (2015). Liza komórek bakteryjnych w procesie uwalniania bakteriofagów – kanoniczne i nowo poznane mechanizmy [Lysis of bacterial cells in the process of bacteriophage release--canonical and newly discovered mechanisms]. *Postepy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, 69, 114–126.
- Wright, A., Hawkins, C. H., Anggård, E. E., & Harper, D. R. (2009). A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 34(4), 349–357.
- Yarmolinsky, M. B., & Sternberg, N. (1998). Bacteriophage P. *The bacteriophages*, 1, 291-438. Springer US.

Yu, X., Xu, Y., Gu, Y., Zhu, Y., & Liu, X. (2017). Characterization and genomic study of “phiKMV-Like” phage PAXYB1 infecting *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports*, 7(1).

Żaczek, M., Weber-Dąbrowska, B., & Górski, A. (2015). Phages in the global fruit and vegetable industry. *Journal of applied microbiology*, 118(3), 537–556.

Zhang, J., Cao, Z., Li, Z., Wang, L., Li, H., Wu, F., Jin, L., Li, X., Li, S., & Xu, Y. (2015). Effect of Bacteriophages on *Vibrio alginolyticus* Infection in the Sea Cucumber, *Apostichopus japonicus* (Selenka). *Journal of the World Aquaculture Society*, 46(2), 149-158.

Zimecki, M., Weber-Dabrowska, B., Łusiak-Szelachowska, M., Mulczyk, M., Boratyński, J., Poźniak, G., Syper, D., & Górski, A. (2003). Bacteriophages provide regulatory signals in mitogen-induced murine splenocyte proliferation. *Cellular & molecular biology letters*, 8(3), 699–711.

ملخص: العلاج بالعاثيات ضد العدوى بالبكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة

يستخدم العلاج بالعاثيات العائية، وهي فيروس محدد ولا يصيب سوى البكتيريا المضيفة، لعلاج أو منع العدوى البكتيرية. تتواجد العاثيات، الأعداء الطبيعيين للبكتيريا في العديد من النظم البيئية الدقيقة، حيث تلعب دورًا مهمًا ولا تزال معروفة جزئيًا. علاوة على ذلك، من خلال قوتهم المبيدة للجراثيم، لديهم خصائص أخرى مثيرة للاهتمام يمكن أن تكون موضوعًا للتطبيقات المستقبلية. استخدمت العاثيات لسنوات عديدة في البيولوجيا الجزيئية، وتستخدم الآن في صناعة الأغذية والزراعة. ومع ذلك، في الطب البشري، لا يُسمح حاليًا باستخدام العلاج بالعاثيات لأنه تم التخلي عنه تدريجيًا بعد الحرب العالمية الثانية، ومع اكتشاف المضادات الحيوية، استمر استخدام العلاج بالعاثيات فقط في دول الاتحاد السوفياتي السابق. أدت مقاومة المضادات الحيوية ونقص المضادات الحيوية الجديدة وزيادة عدد المرضى في مأزق علاجي إلى عودة العلاج بالعاثيات كبديل أو مكمل للمضادات الحيوية. تشهد حاليًا عودة ظهور المنشورات العلمية حول هذا الموضوع. يهتم الباحثون والشركات مرة أخرى بعلاج العاثيات، وقد تم إجراء العديد من التجارب السريرية في السنوات الأخيرة لجمع معلومات موثوقة حول علاج العاثيات. يتمثل التحدي في هذه التجارب في الإجابة على العديد من الأسئلة حول تصنيع الأدوية ومراقبتها وجودتها وفعاليتها وأمانها أو طريقة إعطاء العاثيات لجعل العلاج متاحًا للمرضى في النهاية.

الكلمات المفتاحية: العاثيات - العلاج بالعاثيات - المضادات الحيوية - الالتهابات - البكتيريا - المقاومة

Résumé : la phagothérapie contre les infections aux bactéries multirésistantes

La phagothérapie utilise des bactériophages, un virus spécifique et n'infecte que les bactéries hôtes, pour traiter ou prévenir les infections bactériennes. Les bactériophages, ennemis naturels des bactéries, sont présents dans de nombreux micro-écosystèmes, où ils jouent un rôle important et sont encore partiellement connus. De plus, par leur pouvoir bactéricide, ils présentent d'autres propriétés intéressantes qui pourraient faire l'objet d'applications futures. Utilisés depuis de nombreuses années en biologie moléculaire, les phages sont aujourd'hui utilisés dans l'industrie agroalimentaire et l'agriculture. En médecine humaine, cependant, la phagothérapie n'est actuellement pas autorisée car a été progressivement abandonnée après la seconde guerre mondiale. Avec la découverte des antibiotiques, la phagothérapie n'a continué à être utilisée que dans les pays de l'ex-Union soviétique. La résistance aux antibiotiques, la pénurie de nouveaux antibiotiques et l'augmentation du nombre de patients en impasse thérapeutique ont conduit au retour de la phagothérapie comme alternative ou complément aux antibiotiques. Actuellement nous assistons à un regain d'importance en matière de publications scientifiques sur ce sujet. Les chercheurs et les entreprises s'intéressent à nouveau à la phagothérapie, et plusieurs essais cliniques ont été mis en place, ces dernières années pour recueillir des informations fiables sur la phagothérapie. L'enjeu de ces essais est de répondre à de nombreuses questions sur la fabrication, le contrôle, la qualité des médicaments, l'efficacité, la sécurité ou le mode d'administration des phages pour enfin rendre le traitement accessible aux patients

Mots clés : Bactériophages - Phagothérapie - Antibiotique - Infections - Bactérie - Résistances.

Abstract: phage therapy against infections with multidrug-resistant bacteria

Phage therapy uses bacteriophages, a specific virus and only infects host bacteria, to treat or prevent bacterial infections. Bacteriophages, natural enemies of bacteria, are present in many micro-ecosystems, where they play an important role and are still partially known. Moreover, through their bactericidal power, they have other interesting properties which could be the subject of future applications. Used for many years in molecular biology, phages are now used in the food industry and agriculture. In human medicine, however, phage therapy is currently not permitted as it was gradually abandoned after the Second World War. With the discovery of antibiotics, phage therapy continued to be used only in the countries of the former Union Soviet. Antibiotic resistance, the shortage of new antibiotics and the increase in the number of patients in therapeutic impasse have led to the return of phage therapy as an alternative or complement to antibiotics. Currently we are witnessing a resurgence in scientific publications on this subject. Researchers and companies are once again interested in phage therapy, and several clinical trials have been set up in recent years to gather reliable information on phage therapy. The challenge of these trials is to answer many questions about the manufacture, control, quality of drugs, efficacy, safety or mode of administration of phages to finally make the treatment accessible to patients.

Keywords: Bacteriophages – Phagotherapy – Antibiotic – Infections – Bacteria – Resistance

ملخص: العلاج بالعاثيات ضد العدوى بالبكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة

يستخدم العلاج بالعاثيات العاثية، وهي فيروس محدد ولا يصيب سوى البكتيريا المضيفة، لعلاج أو منع العدوى البكتيرية. تتواجد العاثيات، الأعداء الطبيعيين للبكتيريا في العديد من النظم البيئية الدقيقة، حيث تلعب دورًا مهمًا ولا تزال معروفة جزئيًا. علاوة على ذلك، من خلال قوتهم المبيدة للجراثيم، لديهم خصائص أخرى مثيرة للاهتمام يمكن أن تكون موضوعًا للتطبيقات المستقبلية. استخدمت العاثيات لسنوات عديدة في البيولوجيا الجزيئية، وتستخدم الآن في صناعة الأغذية والزراعة. ومع ذلك، في الطب البشري، لا يُسمح حاليًا باستخدام العلاج بالعاثيات لأنه تم التخلي عنه تدريجيًا بعد الحرب العالمية الثانية، ومع اكتشاف المضادات الحيوية، استمر استخدام العلاج بالعاثيات فقط في دول الاتحاد السوفياتي السابق. أدت مقاومة المضادات الحيوية ونقص المضادات الحيوية الجديدة وزيادة عدد المرضى في مأزق علاجي إلى عودة العلاج بالعاثيات كبديل أو مكمل للمضادات الحيوية. نشهد حاليًا عودة ظهور المنشورات العلمية حول هذا الموضوع. يهتم الباحثون والشركات مرة أخرى بعلاج العاثيات، وقد تم إجراء العديد من التجارب السريرية في السنوات الأخيرة لجمع معلومات موثوقة حول علاج العاثيات. يتمثل التحدي في هذه التجارب في الإجابة على العديد من الأسئلة حول تصنيع الأدوية ومراقبتها وجودتها وفعاليتها وأمانها أو طريقة إعطاء العاثيات لجعل العلاج متاحًا للمرضى في النهاية.

الكلمات المفتاحية: العاثيات - العلاج بالعاثيات - المضادات الحيوية - الالتهابات - البكتيريا - المقاومة

Résumé : la phagothérapie contre les infections aux bactéries multirésistantes

La phagothérapie utilise des bactériophages, un virus spécifique et n'infecte que les bactéries hôtes, pour traiter ou prévenir les infections bactériennes. Les bactériophages, ennemis naturels des bactéries, sont présents dans de nombreux micro-écosystèmes, où ils jouent un rôle important et sont encore partiellement connus. De plus, par leur pouvoir bactéricide, ils présentent d'autres propriétés intéressantes qui pourraient faire l'objet d'applications futures. Utilisés depuis de nombreuses années en biologie moléculaire, les phages sont aujourd'hui utilisés dans l'industrie agroalimentaire et l'agriculture. En médecine humaine, cependant, la phagothérapie n'est actuellement pas autorisée car a été progressivement abandonnée après la seconde guerre mondiale, Avec la découverte des antibiotiques, la phagothérapie n'a continué à être utilisée que dans les pays de l'ex-Union soviétique. La résistance aux antibiotiques, la pénurie de nouveaux antibiotiques et l'augmentation du nombre de patients en impasse thérapeutique ont conduit au retour de la phagothérapie comme alternative ou complément aux antibiotiques. Actuellement nous assistons à un regain d'importance en matière de publications scientifiques sur ce sujet. Les chercheurs et les entreprises s'intéressent à nouveau à la phagothérapie, et plusieurs essais cliniques ont été mis en place, ces dernières années pour recueillir des informations fiables sur la phagothérapie. L'enjeu de ces essais est de répondre à de nombreuses questions sur la fabrication, le contrôle, la qualité des médicaments, l'efficacité, la sécurité ou le mode d'administration des phages pour enfin rendre le traitement accessible aux patients

Mots clés : Bactériophages - Phagothérapie - Antibiotique - Infections - Bactérie - Résistances.

Abstract: phage therapy against infections with multidrug-resistant bacteria

Phage therapy uses bacteriophages, a specific virus and only infects host bacteria, to treat or prevent bacterial infections. Bacteriophages, natural enemies of bacteria, are present in many micro-ecosystems, where they play an important role and are still partially known. Moreover, through their bactericidal power, they have other interesting properties which could be the subject of future applications. Used for many years in molecular biology, phages are now used in the food industry and agriculture. In human medicine, however, phage therapy is currently not permitted as it was gradually abandoned after the Second World War. With the discovery of antibiotics, phage therapy continued to be used only in the countries of the former Union Soviet. Antibiotic resistance, the shortage of new antibiotics and the increase in the number of patients in therapeutic impasse have led to the return of phage therapy as an alternative or complement to antibiotics. Currently we are witnessing a resurgence in scientific publications on this subject. Researchers and companies are once again interested in phage therapy, and several clinical trials have been set up in recent years to gather reliable information on phage therapy. The challenge of these trials is to answer many questions about the manufacture, control, quality of drugs, efficacy, safety or mode of administration of phages to finally make the treatment accessible to patients.

Keywords: Bacteriophages – Phagothérapie – Antibiotic – Infections – Bacteria – Resistance.