

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2022

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

TAHRAOUI Kaouthar et BOUGUERROUMI Chahrazed

Thème

**L'utilisation de la thérapie phagique pour
traiter les infections aux bactéries multi-
résistantes**

Soutenu le : 06/07/2022 à 10h00

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme. DJENNADI Katia</i>	<i>MAB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme. HADIDI Lila</i>	<i>MAB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme. GUELLAL Drifa</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements

Tout d'abord nous remercions Allah le tout puissant qui nous a fait ouvrir les portes du savoir et nous a fait sortir de l'ignorance, qui nous a donné la force, la volonté et surtout l'amour de savoir pour poursuivre nos études et effectuer ce travail.

Nos remerciements vont à nos chers parents pour leur soutien moral et matériel durant nos études.

*Au terme de ce modeste travail, nous adressons nos vifs remerciements à notre encadrante **Dr. HADIDI** pour son encadrement exceptionnel et pour son partage de savoir, sa patience.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements à **Dr. GUELLAL** et **Dr. DJENNADI** qui m'ont fait l'honneur de présider le jury et d'examiner ce travail*

*Nous tenons à remercier également **M. MAIZ Yacine** étudiant à l'université de Bouira, pour son aide dans l'élaboration de ce travail.*

Mos sincères remerciements et gratitude à tous nos enseignants de notre cursus scolaire et universitaire.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail, comme preuve de respect, de gratitude et de reconnaissance :
A mes chers parents, pour leur affection, sacrifice, encouragement, éducation, conseils, leur soutien moral et matériel et pour tout ce qu'ils font pour moi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien être et aucune dédicace ne saurait exprimer mes profonds sentiments envers eux.*

*A mon Cher **papa**, l'homme qui croit en moi plus que moi-même, celui qui ne m'a pas coupé les ailes mais plutôt il m'a appris comment voler avec. Merci de m'avoir appris que rien n'est impossible avec la sagesse, la volonté et la patience et de m'avoir donné la chance de prouver mes capacités.*

*A ma chère **maman**, la prunelle de ma vie, la femme qui s'inquiète toujours pour moi, qui a été toujours à mes côtés, la reine qui ne cesse jamais à me donner son meilleure, Merci de faire de moi une personne responsable, sage et confiante en soi, je suis très reconnaissante pour vos sacrifices pour me tracer une vie assez riche en bonheur.*

A mes sœurs et mon petit frère :

*, « **Afaf** » « **Anfal** », ma fierté, mes exemples de volonté et de courage.*

*« **Mohammed Ikbal** », la joie de ma vie.*

*A ma chère nièce « **Mayssem** » qu'Allah la protège*

*A ma moitié adorée « **Amira** » merci d'être toujours là pour moi*

*A ma sœur de cœur « **Nour Elhouda** » pour toujours me soutenir me prend la main et m'offre le bonheur*

*A mes cousines « **Asma** » et « **Taima** » que j'adore*

*A mon binôme avec « **Chahrazed** » qui j'ai partagé tous les moments de stress et de fatigue, mais aussi de fous rires*

*A toute ma familles mes amies « **Bouchra** », « **Liza** », « **Selma** », « **Yasmine** », « **Houda** » qui m'ont aidé de réaliser ce travail, Merci beaucoup*

A toute personne qui m'a appris une lettre et a partagé son savoir avec moi.

*- **Kaouthar**-*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail particulièrement à mes chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qu'ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade.

A mon père « Ibrahim », qui est toujours disponible pour moi et prêt à m'aider, je lui confirme mon attachement et mon profond respect.

A ma merveilleuse mère « Fatima » qui m'a encouragé durant toutes mes études, et qui sans elle, ma réussite n'aura pas eu lieu, que je fasse ou que je dise, je me saurai plus te remercier comme il se doit.

A mes frères : « Sofiane, Walid, Fouad et Mahdi » et A ma sœur: « Ahlem », Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profondes envers vous.

Je vous assure que sans votre aide, vos conseils et vos encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profondes envers vous.

Vos sacrifices, votre soutien moral et matériel, votre gentillesse sans égale, votre profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Je vous assure que sans votre aide, vos conseils et vos encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

A ma chère binôme « Kaouthar » pour les plus beaux souvenirs que je garderai toute ma vie et à toutes sa familles.

A mes chères amies : « Houda, Kahina, Sara, Amira, Meryem, Majda, Chaima, Selma, Numidia, Monia, Yasmine, Liza, Nour Elhouda » et « Fella » en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble ; je vous aime tous et je vous souhaite une carrière pleine de réussite et d'excellence.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Enfin à tous mes amis que je n'ai pas cité et tous ceux qui me connaissent.

- Chahrazed-

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Les bactériophages

I.1.Généralités..... 3

 I.1.1. Définition des phages..... 3

 I.1.2. Découverte des bactériophages 4

I.2.Morphologie et classification..... 4

 I.2.1 Morphologie..... 4

 I.2.2 Classification..... 5

I.3. Les cycles phagiques des bactériophages..... 8

 I.3.1.Cycle lytique.....8

 I.3.2 Cycle tempérés (lysogénique)..... 8

I.4. Propagation des bactériophages..... 9

 I.4.1. Rôles des bactériophages dans l'environnement..... 9

 I.4.2. Bactériophages et diversification du monde microbien..... 10

I.5 Spécificité et reconnaissance des bactéries..... 11

 I.5.1 Spécificité d'hôte..... 11

 I.5.2 Reconnaissance des bactéries..... 12

Chapitre II : La phagothérapie

II.1 Définition et historique de la phagothérapie 13

 II.1.1 Définition..... 13

 II.1.2. Historique..... 13

II.2 indications cliniques..... 14

 II.2.1 Infections urinaires et génitales..... 14

Table des matières

II.2.2 Infections gastro-intestinales.....	14
II.2.3 Infections ostéoarticulaires (IOA).....	15
II.2.3.1 L'IOA « native ».....	15
II.2.3.2 Prothèses articulaires.....	15
II.2.3.3 Infections du pied chez les diabétiques.....	15
II.2.4 Infections à mycobactéries.....	16
II.3.1 Les infections nosocomiales urinaires	16
II.3.2 Les infections nosocomiales pulmonaires	19
II.4 Origines des germes des infections nosocomiales.....	21
II.5 Application thérapeutique de la phagothérapie	22
II.5.1 Méthode d'évaluation de l'efficacité de la thérapie phagique.....	22
II.5.2 Evaluation générale des résultats de la thérapie phagique.....	23
II.5.3 L'utilisation de la phagothérapie pour traiter les infections nosocomiales pulmonaires.....	24
II.6 Pharmacologie de la thérapie phagique.....	26
II.6.1 « Traitement actif » via la phagothérapie	26
II.6.2 Phagothérapie pharmacodynamie	27
II.6.3 Phagothérapie Pharmacocinétique	22
II.7.1 Caractéristiques désavantageuses des bactériophages.....	29
II.7.2 Solutions aux limites du phagothérapie.....	31
II.8 La phagoprophylaxie.....	33
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

BMR: Bactérie multi résistante

CRISPR: Court répétition en palindrome regroupé et régulièrement espacé

CTX: choléra toxine

E.coli: *Escherichia coli*

ICTV: Comité international de taxonomie des virus

IOA: Ostéoarticulaire

IUN: Infection urinaire nosocomiale

MOI: Multiplicity of infection

ORL: Oto-rhino-laryngologiste

pH: Potentiel hydrogène

PT: Phagothérapie

SARM: *S.aureus* résistant à la métiline

SENIC: Études sur l'efficacité du contrôle des infections nosocomiales

SLD: Specific learning disability

SSR: Soins de suite et de réadaptation

UV: Ultra-violet

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Image représentative d'un phage T4 à la surface d'une cellule d' <i>E.coli</i>	3
2	Schéma représentatif de la morphologie d'un phage	5
3	Classification des familles de phages en fonction de leur morphologie et de leur génome	7
4	Schéma représentatif des cycles phagiques	9
5	Diagrammes représentant une comparaison de l'évolution du nombre de cas de choléra et des populations bactériennes (A) et phagiques (B)	10
6	a. Schéma représentatif de la paroi d'une bactérie Gram+ b. Schéma de la paroi d'une bactérie Gram-	12
7	La thérapie phagique en utilisant des virus mortels et spécifiques	13
8	Voies d'accès des bactériophages au corps A, circulation des phages dans les tissus B et clairance des phages dans animaux et humains C	29

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Classification des bacteriophages	06
2	Caractérisation des pneumopathies nosocomiales	19
3	Principaux facteurs de risques de pneumopathies nosocomiales	20
4	Les moyens de prévention des PN	21

Introduction

Depuis l'avènement des antibiotiques, les bactéries n'ont cessé de développer une résistance aux médicaments, qui représente aujourd'hui une véritable menace pour l'humanité. Alors que 52 millions de personnes dans le monde seraient porteuses de staphylocoques résistants aux antibiotiques, les autorités travaillent pour trouver une solution viable entre l'industrie pharmaceutique, qui refuse de faire des recherches coûteuses sur les antibiotiques, et la surconsommation mondiale d'antibiotiques, les traitements contre les bactéries se raréfient (**Campanaud, 2006**).

De plus, aujourd'hui, pour diverses raisons, le développement de nouvelles molécules est tellement inexistant que l'on n'hésite pas à évoquer la fin d'une période et à déclarer une ère « post-antibiotique » (**Dublanchet, 2008**).

C'est pourquoi on peut se poser la question s'il existe des alternatives. C'est là qu'interviennent les bactériophages, ce sont les virus qu'infectent des bactéries (littéralement : phagocytose bactérienne) qui reconnaissent, parasitent spécifiquement la plupart des bactéries, et pour chaque phage, ils tuent au moins un type de bactérie. Cependant, ils ne peuvent pas infecter les cellules végétales ou animales (**Dublanchet, 2011**).

Dès lors, l'idée c'est d'étudier la possibilité des phages à résoudre le problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, et donc la possibilité de les remplacer. Ainsi, la phagothérapie a été redécouverte : l'utilisation des phages lytiques pour traiter certaines maladies infectieuses d'origine bactérienne, longtemps négligée dans les pays occidentaux en raison du succès des antibiotiques, est encore utilisée et développée.

Le principal objectif de cette étude est de connaître les caractéristiques fondamentales des bactériophages, expliquer le mécanisme du principe lytique de ces derniers, redécouvrir et de comprendre l'ingénierie de la phagothérapie et sa place dans l'enjeu actuel de lutte contre les infections à bactéries multirésistantes.

Pour atteindre cet objectif, il nous a paru utile d'entreprendre ce présent travail qui est structuré en deux chapitres essentiels. Le premier chapitre qui représente une synthèse des connaissances principales sur quelques généralités sur les bactériophages, l'histoire de la découverte de ces virus, leurs propagations et leurs rôles dans l'évolution. Le deuxième chapitre qui est consacré à une étude bibliographique sur la thérapie phagique ou la phagothérapie et son application thérapeutique actuelle afin de soigner les différentes infections bactériennes.

Enfin, le travail s'achève par une conclusion générale, des perspectives et des références bibliographiques.

Chapitre I

Les bactériophages

I.1.Généralités

I.1.1. Définition des phages

Un virus qui a pour hôte une bactérie en grand nombre provenant de nombreuses sources différentes telles que le sol, l'eau, les sources chaudes, le désert et les humains est appelé bactériophage (phage) (**Bachrach et al., 2003; Berghet al., 1989; Bolduc et al., 2012; Clokie et al., 2011; Prigent et al., 2005**).

Donc, par définition, Les bactériophages ou phages sont des virus qui se spécialisent dans l'infection des bactéries. Ils ont des caractéristiques virales et sont donc des parasites obligatoires (**Dublanchet, 2017; Ravat et al., 2015**).

Les phages sont présents dans tous les habitats où prolifèrent les bactéries. Ils sont considérés comme les entités les plus largement distribuées et les plus diversifiées de la biosphère. Ils jouent un rôle important dans l'écologie, l'évolution des populations bactériennes, et leurs nombreuses applications potentielles en font un outil intéressant (**Grath et Sinderen, 2007**). Découverts il y a 100 ans, les bactériophages sont 10 fois plus nombreux que les bactéries et toute bactérie connue est l'hôte d'au moins un type de phage (**Dublanchet, 2015**).

Bien qu'il ait été rapporté que les bactériophages infectent différentes espèces (**Grahnet et al., 1997 ; Olsen,1974**), ils ont généralement une gamme tropisme (**Ackermann et DuBow,1987**).



Figure 1 : Image représentative d'un phage T4 à la surface d'une cellule d'*E.coli*
(**Drouji, 2009**)

I.1.2. Découverte des bactériophages

L'histoire des bactériophages remonte à 94 ans. Aujourd'hui, il est généralement admis que la découverte des bactériophages appartient à deux microbiologistes :

- Frederick william Twort : bactériologiste britannique qui en 1915 avait les propriétés de décrire le principe de la lyse des colonies micrococciques (**D'Herelle, 1926**).

- Félix d'Hérelle : biologiste canadien d'origine française qui fut très tôt conscient du lien entre le phénomène observé au laboratoire et le phénomène de guérison clinique en 1917. En effet, dès le 9 décembre 1918, d'Hérelle affirmait que « la pathogénèse et la pathologie de la dysenterie bacillaire sont régies par deux facteurs agissant en sens opposés : Shigella, un pathogène et des micro-organismes filtreurs de phages, une « immunisation », affirmait que « il est logique de recommander qu'une culture active de microorganismes bactériophages soit administrée dès l'apparition des premiers symptômes comme traitement de la dysenterie bacillaire » (**D'Herelle, 1918**).

I.2. Morphologie et classification

I.2.1 Morphologie

Basée sur la description morphologique du phage T4 (y compris la structure de la tête et de la queue) (**Errafyg, 2016**). Les phages ont une taille comprise entre 20 et 200 nm (les virus ont généralement une taille comprise entre 10 et 400 nm). Leur description permet de mettre en évidence la remarquable diversité des virus selon leur morphologie (morphotypes), leur composition, notamment la nature des acides nucléiques, qui peuvent être de l'ADN ou de l'ARN, simple brin ou double brin, et leur spectre d'hôte (**Gontier, 2021**).

La tête du phage est constituée de la capsidie protéique et du génome viral qui est formé à partir d'ADN double brin dans le phage T4. Les capsides de la plupart des bactériophages sont polyédriques (**Gilmore, 2012**). Les queues de phage sont des protéines de nature et sont nécessaires pour l'absorption des virions dans les cellules hôtes (**Inal, 2003**). Elle se présente sous forme d'un tube central creux comprenant une gaine rétractable, 6 fibres de queue et une plaque d'extrémité (**Dublanchet, 2009**).

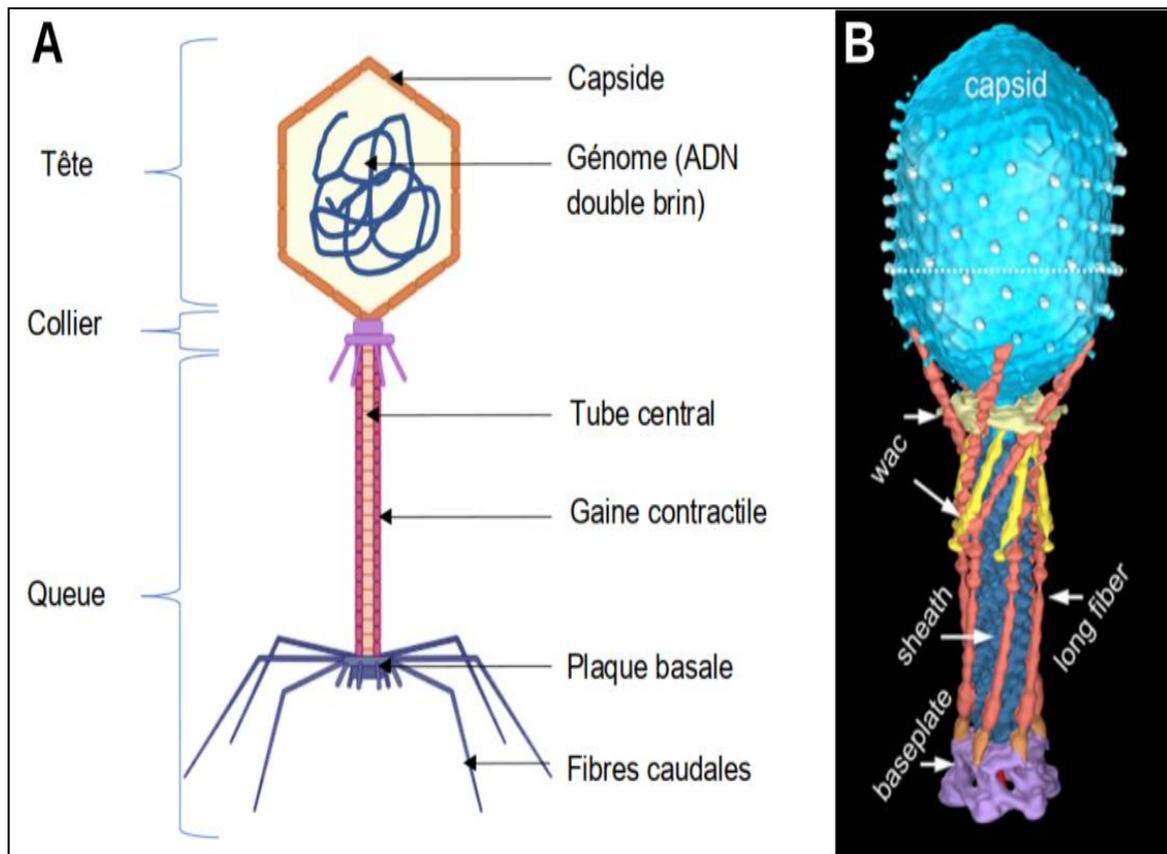


Figure 2 : Schéma représentatif de la morphologie d'un phage (Gontier, 2021)

I.2.2 Classification

Comme de nombreux virus, les bactériophages sont structurellement composés de capsides protéiques qui protègent les acides nucléiques (ARN ou ADN, simple ou double brin). D'autres éléments sont parfois observés : queue, capsule ou spicules. En fonction de leur morphologie et en tenant compte de leur génome, des classifications sont établies par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV).

Les virus bactériens connus aujourd'hui ont pour hôtes 179 genres bactériens, répartis en 13 familles et un genre non classé (espèce : *Sulfolobus virus*). Un ordre (Caudovirale) regroupe les trois familles (Myoviridae, Siphoviridae, Podoviridae) auxquelles appartiennent 95% des phages décrits. D'autres phages ont été répartis dans sept autres familles isolées (tableau 1). La grande majorité des phages d'intérêt pour la phagothérapie appartiennent à seulement deux familles (Myoviridae et Siphoviridae). L'appendice caudal, rétracté ou non, assure l'injection du génome viral dans la bactérie (Ackermann, 2012).

Tableau 1 : Classification des bactériophages (Ackermann, 2012)

Ordre	Famille	Acide nucléique	Nombre
Caudoviridale	<i>Myoviridae</i>	ADN double brin	1312
	<i>Siphoviridae</i>		3262
	<i>Podoviridae</i>		771
	<i>Corticoviridae</i>	ADN double brin Cubique	32
	<i>Tectiviridae</i>	ADN double brin Cubique	19
	<i>Plasmaviridae</i>	ADN double brin poliamorphe	5
	<i>Inoviridae</i>	ADN simple brin poliamorphe	66
	<i>Microviridae</i>	ADN simple brin Cubique	38
	<i>Cystoviridae</i>	ARN double brin Cubique	3
	<i>Leviviridae</i>	ARN simple brin Cubique	38
	<i>Lipothrixviridae</i>	ADN double brin Filamenteuse	67
	Rudiviridae	ADN double brin Filamenteuse	2
	Fuselloviridae	ADN double brin poliamorphe	87

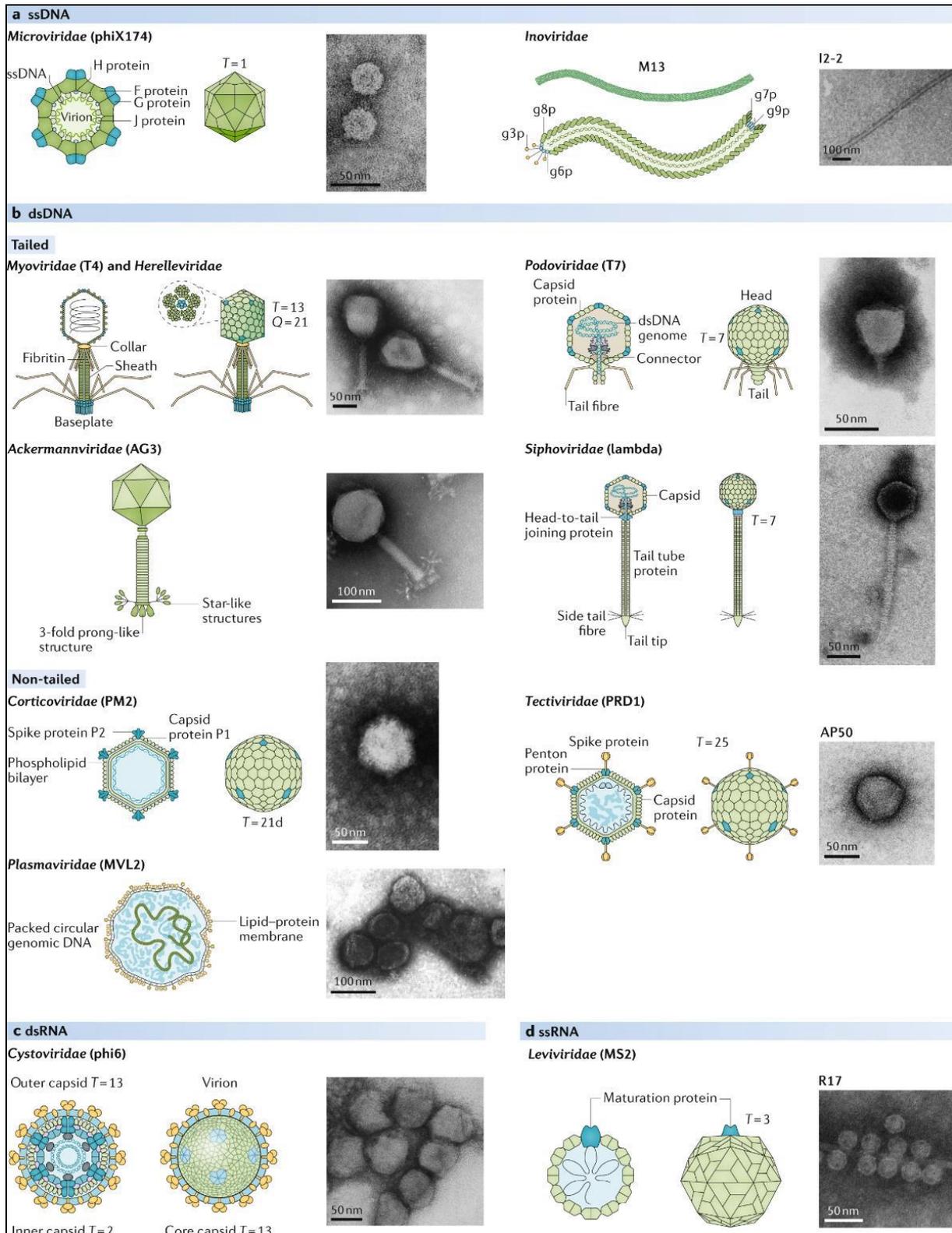


Figure 3 : Classification des familles de phages en fonction de leur morphologie et de leur génome (Dion *et al.*, 2020).

I.3. Les cycles phagiques des bactériophages

Selon leur cycle, il existe deux types de phages : les phages lytiques et les phages tempérés

I.3.1. Cycle lytique

L'infection de la bactérie conduit rapidement à sa destruction (lyse). Dans ce cas, le cycle est qualifié de « lytique » et le bactériophage de « virulent » (**Gontier, 2021**).

Dans ce cycle, les phages lytiques reconnaissent leurs bactéries spécifiques et se fixent à leurs surfaces à l'aide de récepteurs. Les virus utilisent ensuite des enzymes (exemple : lysozyme dans la queue des phages va dégrader le peptidoglycane) pour pénétrer la paroi bactérienne, ils injectent ensuite le matériel génétique de la capsidite par la queue dans le cytoplasme de la bactérie cible.

Le matériel génétique du phage détruit le matériel génétique de la cellule hôte et détourne la machinerie cellulaire pour synthétiser divers composants du virus. Ils sont ensuite assemblés en nouvelles particules virales. La bactérie est détruite par d'autres enzymes virales, libérant ainsi tous les virions (50 à 100 par bactérie lysée) dans son environnement. Le cycle peut alors être relancé, ce qui peut être exponentiel et auto-entretenu (**Dublanchet, 2009**).

Les bactériophages T-pairs, comme les HMC, constituent des exemples de bactériophages lytiques (**Gontier, 2021**).

I.3.2 Cycle tempérés (lysogénique)

Les génomes de phages s'insèrent en permanence dans les chromosomes bactériens sous forme de prophages, ou sont maintenus sous forme de plasmides. Dans les deux cas, les bactéries ne sont pas détruites ce matériel génétique supplémentaire à leur progéniture. Ce cycle est appelé « lysogénique » et les bactériophages sont dits « bactériens lysogéniques », c'est par exemple le cas du bactériophage λ (**Gontier, 2021**).

Les acides nucléiques des bactériophages tempérés persistent dans les cellules et se multiplient dans les bactéries filles à chaque division cellulaire. Ces phages peuvent provoquer des modifications génétiques chez l'hôte car la capsidite du phage peut transporter des gènes bactériens d'une cellule à l'autre : lorsque des phages tempérés sont isolés du matériel génétique bactérien, certains acides nucléiques des chromosomes de l'hôte peuvent se détacher avec lui et être libres dans sa capsidite (**Hérelle, 1926**).

Il est important de souligner que seuls les phages lytiques sont utilisés lors de la phagothérapie (**Dublanchet, 2009**), les phages tempérés ne doivent pas être utilisés en phagothérapie car ils ne permettent pas la lyse bactérienne et ont le potentiel de fournir des facteurs de résistance ou de virulence aux bactéries infectées (**Hérelle, 1926**).

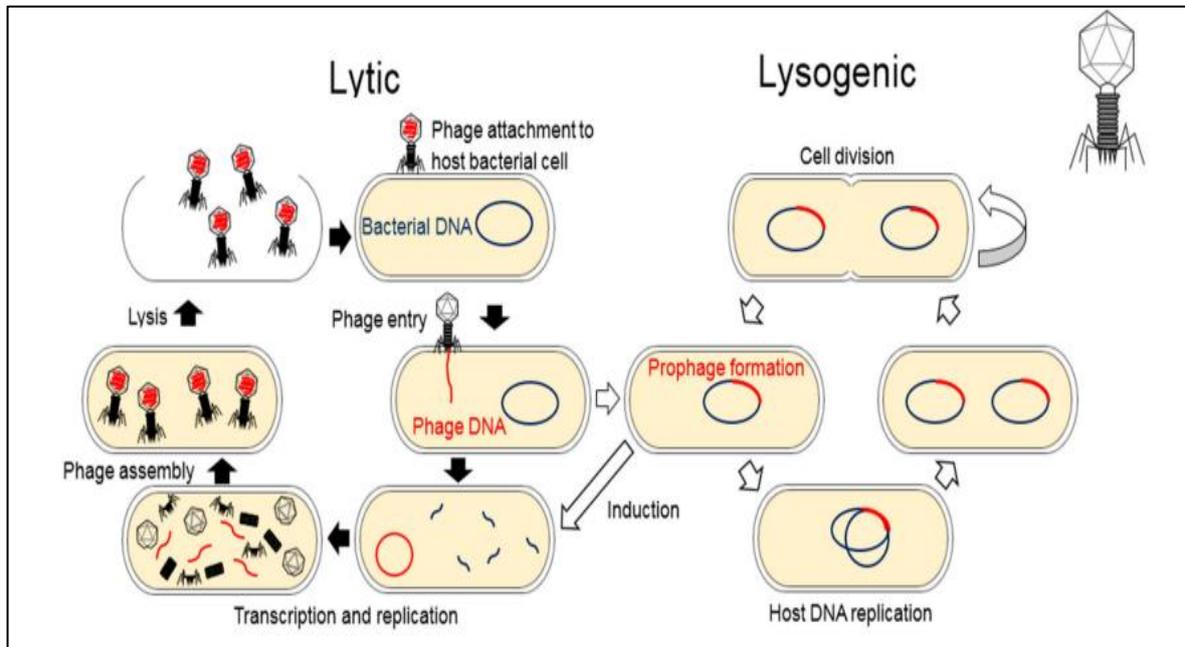


Figure 4 : Schéma représentatif des cycles phagiques(Batinovicet al., 2019)

I.4. Propagation des bactériophages

I.4.1. Rôles des bactériophages dans l'évolution

Pour chaque bactérie, il existe au moins un phage correspondant. Ils peuvent être considérés comme des couples bactérie-phage dont l'un ne peut exister sans l'autre et qui est impliqué dans de nombreux équilibres biologiques. Les phages, parasites obligatoires, ne peuvent pas exister sans les bactéries qu'ils utilisent pour se répliquer. Il s'agit d'une relation véritablement dynamique dite une co-évolution adaptative antagoniste (**Dublanchet, 2017**).

Les phages virulents sont impliqués dans la régulation des populations bactériennes et du renouvellement bactérien sur terre, car ils constituent les principaux ennemis naturels des bactéries (**Faruque, 2013**).

Pour mieux comprendre le rôle des phages dans sur les bactéries, les auteurs ont mené plusieurs études montrant le rôle des bactériophages dans l'épidémiologie du choléra.

Premièrement, grâce au CTX ϕ bactériophage, ils se sont rendu compte que l'épidémie de choléra coïncidait avec une augmentation de la concentration de la bactérie responsable, *Vibrio cholerae*, dans les eaux du Bangladesh.

Une étude a également montré que le pic de l'épidémie s'est produit lorsque les bactéries dans l'eau étaient élevées et que la fin de l'épidémie s'est produite lorsque les niveaux de bactériophages spécifiques ont augmenté séquentiellement, comme le montre la figure 4 ci-dessous (Faruque *et al.*, 2005).

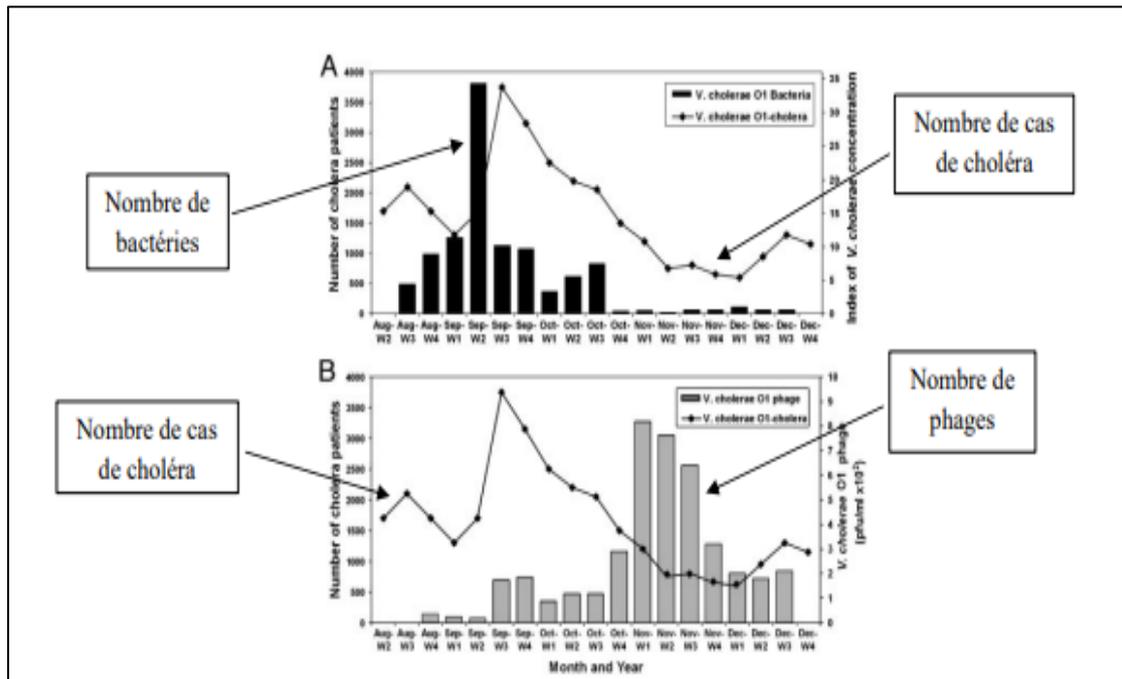


Figure 5 : Diagrammes représentant une comparaison de l'évolution du nombre de cas de choléra et des populations bactériennes (A) et phagiques (B) (Faruque *et al.*, 2005)

Les observations suggèrent que la prolifération des phages lytiques coïncide avec la réduction des bactéries dans l'eau dans les zones endémiques. En fait, les phages réduisent le nombre de bactéries à des nombres inférieurs au seuil épidémique et arrêtent la propagation des bactéries. Ces résultats permettent donc d'envisager des mesures de lutte contre l'épidémie de choléra (Faruque *et al.*, 2005).

I.4.2. Bactériophages et diversification du monde microbien

La caractérisation de l'intégration des phages tempérés dans les génomes bactériens est un outil précieux en biologie moléculaire, car elle permet d'insérer des gènes dans des bactéries pour modifier leurs génomes et donc leurs caractéristiques.

Les phages sont utilisés comme vecteurs de clonage, qui permet également d'utiliser des bactéries pour synthétiser des molécules d'intérêt (Guillaume, 1989)

Au cours de l'évolution, plusieurs échanges ont lieu entre le matériel génétique des bactériophages et des bactéries, et ceux qui procurent un avantage sélectif ont été retenus. C'est le cas de certains phages qui infectent les cyanobactéries.

Ces virus ont acquis de nombreux gènes bactériens qui codent spécifiquement pour des éléments clés du système photosynthétique bactérien. Lors de l'infection, bien que le matériel génétique des cyanobactéries ne soit plus fonctionnel après avoir été dégradé par les enzymes virales, les gènes viraux codant pour ces molécules s'expriment et assurent le maintien du métabolisme photosynthétique des cyanobactéries. Ainsi, les phages peuvent utiliser pleinement les ressources disponibles pour se reproduire activement jusqu'à ce que la cellule hôte soit lysée (**Gontier, 2021**).

I.5 Spécificité et reconnaissance des bactéries

I.5.1 Spécificité d'hôte

Premièrement, Il a été observé que les phages sont des virus spécifiques aux bactéries, ils ne peuvent donc pas attaquer d'autres cellules, telles que les cellules humaines. De plus, ils ont la particularité de n'infecter qu'une seule espèce bactérienne, voire quelques souches (sous-espèces) de cette espèce la plupart du temps.

Cependant, il existe des virus qui infectent un large éventail d'hôtes et sont capables d'une transduction non spécifique dans l'environnement, c'est-à-dire le transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre. Cependant, on estime qu'ils ne représentent pas plus de 0,5% de la population virale totale (**Chiura et Tagaki, 1994**).

De plus, pour presque toutes les espèces bactériennes, il existe plusieurs phages qui leur sont spécifiques, c'est grâce à leur diversité. Ainsi, les phages peuvent être appliqués sur les bactéries Gram+ et Gram-, sporulées, acido-alcool-tolérantes, aérobies et anaérobies... (**Dublanchet, 2017**)

Par exemple, les phages lambda et T5 appartenant à la famille des Siphoviridae infectent *E. coli*, les phages P22 appartenant à la famille des Podoviridae infectent *Salmonella spp*, enfin, les phages T4 de la famille des Myoviridae infectent également *E. coli*. Par conséquent, le phage n'infectera que les bactéries qu'il reconnaît et lui permet de se multiplier. Comme nous le verrons plus loin, cette spécificité est à la fois un avantage pour la sécurité humaine et un inconvénient pour la découverte de nouveaux phages (**Allard, 2020**)

I.5.2 Reconnaissance des bactéries

La spécificité d'hôte est due au fait que le phage doit s'attacher à la bactérie pour l'infecter. Cette fixation est possible grâce à la reconnaissance de motifs cibles sur la surface bactérienne. Par conséquent, l'infection est possible si les récepteurs bactériens nécessaires à la liaison du phage sont intacts. Les phages de Gram négatif ont moins d'options pour les sites de liaison potentiels que les bactéries Gram positif, qui peuvent tirer parti de nombreuses structures à l'extérieur des parois soigneusement conçues de l'hôte.

La plupart des bactériophages Gram⁺ caractérisées semblent se lier à l'acide teichoïqueglycosylé spécifique à l'espèce, qui est intégré dans la couche de peptidoglycane (Figure 6). Cet acide lie le phage à la paroi bactérienne. Cependant, d'autres structures telles que le peptidoglycane, l'acide lipotéichoïque ou des éléments de protéines membranaires peuvent être utilisés (Allard, 2020).

Les bactéries Gram- sont le plus souvent infectées par des bactériophages de l'ordre des Caudovirales, c'est-à-dire possédant une queue dotée de fibres. Les fibres de la queue rentrent en contact avec la membrane bactérienne et des protéines de la queue vont se fixer à un composant de la surface de la bactérie, comme la membrane externe, le flagelle, les pili, le lipopolysaccharide (LPS) ou encore les protéines membranaires. (Figure 7)(Kutter et Sulakvelidze, 2004; Mc Grath et Sinderen, 2007).

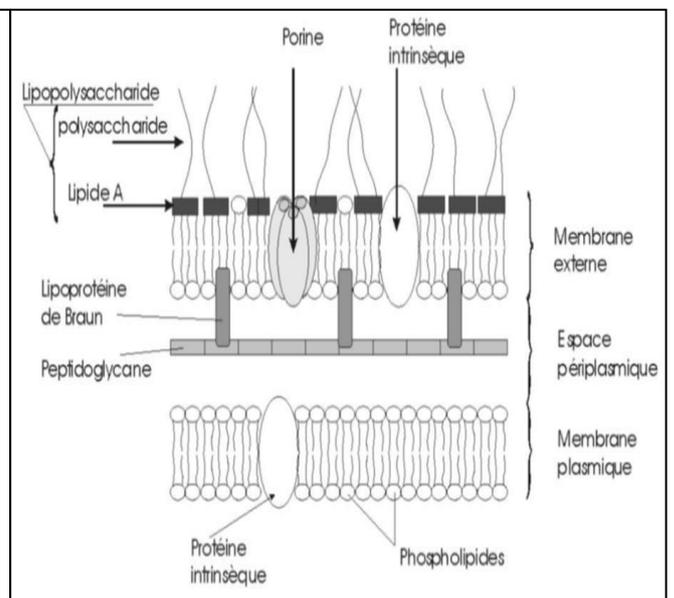
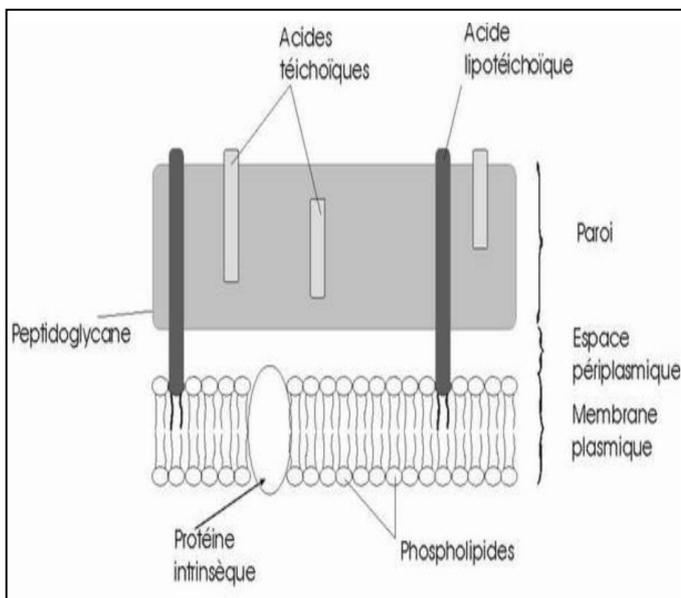


Figure 6 : a: schéma représentatif de la paroi d'une bactérie Gram+ (Allard, 2020)

Figure 6 : b: schéma de la paroi d'une bactérie Gram- (Allard, 2020)

Chapitre II

La phagothérapie

II.1 Définition et historique de la phagothérapie

II.1.1 Définition

La thérapie utilisant des bactériophages pour traiter les infections bactériennes est appelée phagothérapie (**Dublanchet, 2014**).

La phagothérapie, ou thérapie phagique, est une forme de lutte biologique, elle se fonde sur la destruction de bactéries par des virus mortels et spécifiques pour ces dernières. Il en existe une infinité, chacun étant capable d'infecter et de détruire une seule espèce de bactéries, voire uniquement certaines bactéries d'une espèce particulière.

La phagothérapie repose sur le principe de bactéricidie (la mort des bactéries), entraînée par le mode de reproduction des bactériophages.

En effet, comme tous les virus, les phages sont des parasites obligatoires, ils sont donc contraints d'utiliser leur hôte pour se multiplier. En plus d'utiliser la machinerie de la cellule hôte pour la synthèse de leurs constituants, la libération des nouveaux virus entraîne la destruction de la bactérie hôte (dans le cas des phages lytiques). (**Johansen et al, 2021**).



Figure 7 : La thérapie phagique en utilisant des virus mortels et spécifiques (**Johansen et al, 2021**)

II.1.2. Historique

La phagothérapie a été utilisée pour la première fois en 1919, puis progressivement remplacée par l'antibiothérapie à partir des années 1940.

Aujourd'hui, l'ère post-antibiotique menace de mettre en péril les acquis de nombreuses avancées médicales. Les phages et leurs propriétés ont été largement étudiés, et selon les connaissances récentes, leur réintroduction dans les répertoires thérapeutiques modernes semble de plus en plus probable sous certaines conditions (**Dublanchet, 2015**).

Les antibiotiques sont des outils extrêmement efficaces et peu coûteux contre les infections bactériennes depuis le milieu du XXe siècle. Cependant, avec le développement des bactéries multi-résistantes (BMR) et face à une perte de vitesse dans la recherche de nouveaux antibiotiques (**Procaccia C, 2021**).

La spécialité pharmaceutique à base de bactériophages a été produite jusque dans les années 1970 et était encore répertoriée dans le dictionnaire Vidal en 1976(**Dublanchet et Fruciano, 2008**).

Mais seuls les pays de l'ex-bloc soviétique (Pologne, Russie et Géorgie autour de l'Institut Eliawa de Tbilissi), en raison de la difficulté à se procurer des antibiotiques pendant la guerre froide, ont conservé des connaissances et utilisé des bactériophages courants, qui peuvent être achetés gratuitement dans les pharmacies (**Dublanchet, 2017**).

II.2 indications cliniques

Presque toutes les infections bactériennes, selon les essais thérapeutiques, quelle que soit leur localisation, pourraient être traitées par les phages (**Chanishvili., 2011 ; Vieuet al., 1979**).

II.2.1 Infections urinaires et génitales

Les infections à *E. coli* des voies urinaires sont des infections courantes traitées par des antibiotiques. Au cours des années, comme pour toutes les bactéries, des souches résistantes aux antibiotiques sont apparues. Ces souches peuvent former des biofilms, ce qui complique le traitement, notamment en présence de sondes.

Expérimentalement, il a été observé que les phages protégeaient les cathéters urinaires de la colonisation par *P. aeruginosa* (**Liao et al., 2012**).

II.2.2 Infections des voies respiratoires

Ces formes d'infection récurrentes ou chroniques constituent un problème médical important en raison du taux de mortalité élevé des patients dû aux souches multirésistantes.

Une étude expérimentale chez la souris a montré qu'une solution contenant des phages virulents, introduite par voie nasale, empêchait le développement d'une forme létale d'infection pulmonaire avec 100% de survie, alors que tous les animaux témoins mouraient. Le taux de survie était de 95%, 75% et 25% respectivement lorsque les phages étaient introduits 2, 4 et 6 h après l'infection.

L'inhalation semble délivrer efficacement des bactériophages dans les poumons, car beaucoup peuvent être lyophilisés en une poudre qu'un inhalateur peut pousser en microparticules (**Vandenheuvel, 2013**).

II.2.3 Infections ostéoarticulaires (IOA)

Ces infections doivent être considérées dans trois contextes distincts : l'infection osseuse « native » sur un os sans équipement, l'infection osseuse « native » avec équipement, y compris les prothèses articulaires, et l'infection du pied diabétique. Ces types d'infections sont un problème croissant et la phagothérapie serait une excellente option de traitement (**Grammatico-Guillon, 2013**).

II.2.3.1 L'IOA « native »

En l'absence d'équipement et sans être facilement traité, l'IOA est susceptible d'avoir de meilleures chances de guérir sous un traitement conventionnel. Cependant, deux facteurs importants doivent être considérés : une mauvaise distribution des antibiotiques dans l'os et une prévalence élevée de la résistance aux antibiotiques (**Grammatico-Guillon et al., 2013**).

Staphylococcus aureus est la bactérie la plus courante impliquée dans les infections à long terme. La formation d'un biofilm par les bactéries semble être inhibée par certains bactériophages.

De plus, il a été démontré dans une expérience in vivo que la combinaison de débridement et de bactériophage est un bénéfice supplémentaire pour l'évolution positive (**Seth et al., 2013**), surtout en association avec un antibiotique comme par exemple la gentamicine (**Chen et al., 2014**).

II.2.3.2 Prothèses articulaires

Avec le vieillissement, les prothèses articulaires (hanches, genoux) deviendront plus fréquentes avec des infections, principalement à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), dans environ 2,5% des cas.

Les antibiotiques sont difficiles à diffuser dans le tissu osseux, et comme il s'agit souvent d'infections subaiguës ou chroniques, la formation de biofilms sur le matériau rend les antibiotiques moins susceptibles de fonctionner.

Le traitement des IOA avec des matériaux est fastidieux, prend du temps et nécessite au moins temporairement le retrait de la prothèse avant le traitement. Cet inconvénient peut être contourné en utilisant des phages qui ont une activité lytique contre les bactéries et qui sont capables d'empêcher voire d'attaquer les biofilms (**Kaur, 2014**).

II.2.3.3 Infections du pied chez les diabétiques

Le troisième contexte, les infections du pied chez les patients diabétiques. Les complications progressives associées au « pied diabétique » sont préoccupantes car il peut y avoir une atteinte osseuse.

La thérapie conventionnelle n'est pas très efficace (seulement 50% de succès), d'autant plus qu'il s'agit généralement de SARM ou de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant.

À l'aide des modèles animaux de diabète (rats et porcs), les traitements qui donnent les meilleurs résultats sont combinés avec un ou plusieurs phages et un anti biotique (linézolide) (Chhibberet *al.*, 2013) ou un débridement (Mendes *et al.*, 2013).

Les auteurs du travail précédent viennent de montrer l'intérêt d'un cocktail de bactériophages actifs à la fois sur les bactéries (*S. aureus*, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter*) et les biofilms (Mendes *et al.*, 2014).

II.2.4 Infections à mycobactéries

L'infection mycobactérienne nécessitera une approche particulière en raison des particularités de ce genre bactérien (prolifération lente et intracellulaire). En pathologie humaine, c'est *Mycobacterium tuberculosis* qui a retenu le plus l'attention.

Bien que de nombreux mycobactériophages aient été décrits (anti-mycobactériophages), aucune application thérapeutique n'est envisagée à court terme (Hatfull, 2013).

Une autre espèce spécifique du genre *Mycobacterium* (due à *Mycobacterium paratuberculosis* MAP) provoque des pertes économiques considérables en infectant le cheptel ruminant. De plus, la bactérie peut être responsable de maladies inflammatoires de l'intestin causées par la consommation de lait et de viande d'animaux contaminés.

Si tel est le cas, l'isolement des mycobactériophages peut en faire des agents thérapeutiques efficaces à grande échelle (Basra *et al.*, 2014).

II.3.1 Les infections nosocomiales urinaires :

- Définition

Par an, 130 000 cas d'infection urinaire nosocomiale (IUN) se déclarent. d'une façon clinique, les infections urinaires sont définies par la présence d'au moins un signe parmi les signes suivants : impériosité mictionnelle, fièvre (>38°C), pollakiurie, brûlure mictionnelle ou douleur sus pubienne, en l'absence d'autre cause infectieuse ou non,

130 000 cas d'infection urinaire nosocomiale (IUN) se déclarent par an. Les infections urinaires sont définies de façon clinique par la présence d'au moins un signe parmi les suivants : fièvre (>38°C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlure mictionnelle ou douleur sus pubienne, en l'absence d'autre cause infectieuse ou non, associe une dimension microbiologique :

- Sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/ml) et uroculture positive ($\geq 10^3$ microorganismes/ml) et au plus 2 microorganismes différents

- Avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents : uroculture positive ($\geq 10^5$ microorganismes/ml) et au plus 2 microorganismes différents.

Les bactériuries asymptomatiques ne font pas partie de la définition des IUN. Leur prévalence augmente avec l'âge, Ils sont rares chez le patient de moins de 60 ans et pouvant atteindre jusqu'à 19% des hommes de plus de 70 ans vivant chez eux et 40 % des patients institutionnalisés. Dans le cas du port d'une sonde à demeure, l'incidence journalière d'une bactériurie varie de 3 à 10 % avec un risque de 100% après un mois de sondage. De même l'incidence journalière d'une IUN chez les porteurs de sonde est de 5 à 10 %.

- **Epidémiologie**

Les infections urinaires nosocomiales forment 29,9% des IN totales et un taux de prévalence de 1,6%, ce sont les IN les plus fréquentes. Les services de SSR et de SLD sont les services où elles sont le plus rencontrées (respectivement 42,8 et 34,4%). A la présence d'une sonde vésicale, elles sont associées dans plus de 70% des cas sinon elles surviennent suite à de gestes techniques spécifiques.

Malgré que leur prévalence a fortement diminué au cours des 30 dernières années, l'évolution de leur incidence semble difficile à évaluer. En 1975, l'Etude SENIC estimait leur incidence à 2,4 infections urinaires nosocomiales pour 100 patients hospitalisés. En 2012, Pour 100 patients exposés et une incidence globale de 3,85 IUN pour 1000 jours d'exposition, le réseau Réa-Raisin a observé un taux d'incidence cumulé de 4,08 IUN. En 2007, le réseau Mater a défini un taux de 1,1% d'IUN chez les patientes césariées (1,1 IUN pour 100 jours de sonde à demeure).

Par ailleurs, on peut observer 2 types de populations bactériennes d'une IUN. La première se développe elle à la surface de la sonde formant ainsi un biofilm, on y retrouve généralement des bactéries comme *Proteus* ou *Pseudomonas*. La deuxième population est constituée de germes se développant dans l'urine, on parle de développement planctonique. La présence d'un biofilm retarde voir limite l'activité des défenses du patient et des antibiotiques.

Escherichia coli est responsable de la moitié des cas d'IUN (49,8%) suivi par *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%), *Klebsiella pneumoniae* (6,6%), *Enterococcus* (6,1%) et

Proteus mirabilis (5,3%). Le diagnostic des IUN repose principalement sur l'interprétation de l'Examen Cytobactériologique des Urines. On peut aussi utiliser une bandelette urinaire, examen facile à réaliser au lit du patient et qui possède une valeur prédictive négative élevée.

- **Physiopathologie**

L'arbre urinaire est protégé physiologiquement des infections urinaires par la vidange cyclique de la vessie et la barrière que constituent le sphincter vésical et l'urètre. Les caractéristiques physico-chimiques (pH<6, osmolarité...) de l'urine normale rendent aussi la croissance bactérienne difficile.

La présence d'une sonde empêche l'urètre et la vessie de s'effondrer et crée un flux continu d'urine. Aussi, la sonde ainsi que le ballonnet peuvent entraîner des microtraumatismes sur les muqueuses, provoquant ainsi une porte d'entrée pour les microorganismes pathogènes. La colonisation des voies urinaires peut se faire de 4 manières dans le cas de la présence d'une sonde :

- Par voie endoluminale : ce mode de colonisation ne présente qu'en cas d'erreur de manipulation des dispositifs ou dans le cas d'un système ouvert (absence de valve anti-retour). Les pathogènes cheminent donc le long de la lumière de la sonde et sont souvent manuportés par les soignants

- Par voie extraluminaire précoce : lors de la mise en place de la sonde, l'urètre et les bactéries colonisant le périnée peuvent être introduites directement par la sonde

- Par voie extraluminaire ou peri-urétrale : les bactéries, souvent d'origine digestive, migrent vers le périnée et colonisent la vessie et l'urètre par migration autour de la sonde. La contamination est ici endogène. Cette voie est représentée 66% des mécanismes d'acquisition d'une IUN. Grâce au faible trajet urétral et de la proximité du réservoir fécal chez la femme.

- Par voie lymphatique ou hématogène : la colonisation s'effectue par la circulation lymphatique ou sanguine, à partir d'un foyer infectieux situé à distance de l'arbre urinaire.

Il existe autres voies d'acquisition d'une IUN comme une IUN sur étui pénien ou lors de cystoscopie. Elles restent moins fréquentes. 5% des cas d'IUN seulement font suite à une cystoscopie.

Le principal facteur de risque des IUN c'est la présence d'une sonde. Associés à la sonde, la durée de sondage, l'utilisation d'un système de drainage ouvert ou un défaut d'asepsie lors de la pose augmentent la fréquence des IUN. Le sexe, l'âge, la présence d'une

pathologie urologique ou neurologique, un diabète ou encore la grossesse sont des facteurs de risques directement liés au patient.

Les IUN peuvent causer des complications, le plus souvent sur des localisations urinaires secondaires : pyélonéphrite, prostatite. 3,4% des infections du site opératoire sont dues à un micro-organisme responsable d'IUN et le taux d'incidence d'infection du site opératoire (ISO) secondaire est de 2,3% (2,3 pour 100 patients de chirurgie présentant une IUN). La plus grave complication est la survenue d'une bactériémie secondaire (ALBERCHT, 2015)

II.3.2 Les infections nosocomiales pulmonaires

- Définition

L'IN pulmonaire comprend la pneumonie et d'autres infections respiratoires telles que la bronchite, la bronchiolite, etc. Deuxième cause d'IN combinée tous sites confondus, l'IN pulmonaire représentait 16,7 % des IN au cours de l'ENP en 2012.

Définition de la pneumonie infectieuse chez l'adulte basée sur le diagnostic radiologique et les caractéristiques suivantes :

- Identification d'un microorganisme isolé : de l'expectoration si habituellement non commensale des bronches, de la ponction transtracheale, d'un LBA avec 10⁴ bactéries/ml, d'une ponction d'un abcès pleural ou pulmonaire....

- Un des signes cliniques suivants : expectorations purulentes d'apparition récente ; aggravation des gaz du sang ; associée à une hyperthermie ou une leucopénie ou une hyperleucocytose.

On distingue plusieurs catégories de pneumopathies :

Tableau 2: Caractérisation des pneumopathies nosocomiales (ALBERCHT, 2015)

Pneumopathie acquise à l'hôpital / HAP	Survenant au minimum 48h après l'admission
Pneumopathie acquise sous ventilation artificielle / VAP	Survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine, soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie, soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé, dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection
Pneumopathie associée aux soins / HCAP	Survenant chez un patient hospitalisé en long séjour, en SSR dans les 30 jours précédents, hémodialysé ou hospitalisé au moins 2 jours dans les 3 mois précédents

- **Epidémiologie**

Les pneumopathies d'apparition précoce, dans les 6 premiers jours d'hospitalisation, sont souvent dues à des germes que l'on peut aussi retrouver dans une flore communautaire :

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* méti-S. Dans le cas des pneumopathies dites tardives, des bacilles Gram négatif et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sont le plus fréquemment isolés.

Pseudomonas aeruginosa est le 1er pathogène mise en cause dans les pneumopathies (18,1%) suivi par *S. aureus* (14,7%). Des entérobactéries (*Klebsiella*, *E.coli* ou encore *Enterobacter*) représentent ensemble 19,7% des microorganismes responsables de pneumopathies nosocomiales. Ces résultats s'expliquent en partie par la colonisation de la flore oro-pharyngée chez les patients par des bacilles Gram négatif, atteignant un taux de colonisation de presque 50% après 5 jours d'hospitalisation en soins intensifs.

- **Physiopathologie**

La contamination pulmonaire peut se produire de manière endogène ou exogène. La deuxième voie se traduit par l'inhalation de bactéries pathogènes issues d'une aérocontamination, rencontrées uniquement en cas d'infection à *Legionella pneumophila* ou *Mycobacterium tuberculosis*. Le respect des règles d'hygiène peut réduire très significativement cette voie de contamination. La contamination endogène est principalement associée à l'inhalation d'inoculum bactérien dans les voies respiratoires inférieures provenant d'une maladie oropharyngée ou gastrique ou trachéobronchique. La propagation hématogène reste une voie de contamination encore plus rare. Des modifications des mécanismes de défense favorisent la persistance des bactéries dans les voies respiratoires : diminution de la salive, de certaines protéines tensioactives et même des IgA.

Tableau 3: Principaux facteurs de risques de pneumopathies nosocomiales (ALBERCHT, 2015)

Liés à l'hôte	Facteurs d'intervention
Age	Réintubation
BPCO ou autre pathologie pulmonaire	Position en décubitus dorsal prolongée
Coma, défaillance viscérale, traumatisme associé grave	Antibiothérapie prolongée
Colonisation des voies aériennes supérieures	Sonde nasogastrique
Immunosuppression	Changements fréquents des circuits de ventilation
Troubles de la conscience	Administration de corticoïdes, anti-H2

- **Prévention**

La prévention des PN repose sur la mise en place de moyens spécifiques et non spécifiques.

Tableau 4 : Les moyens de prévention des PN (ALBERCHT, 2015)

Moyens non spécifiques	Moyens spécifiques
Réalisation d'une friction hydro-alcoolique avant et après chaque contact avec le malade	Utilisation de la ventilation non invasive à privilégier
Utilisation de matériel à usage unique (sonde d'intubation, sonde à oxygène...)	Réduction de la durée d'intubation
Port de gants à usage unique lors de la manipulation des sécrétions bronchiques ou de matériel contaminé	Préférence pour l'intubation orotrachéale, par rapport à l'intubation nasotrachéale (moins de risques de sinusite, réservoir potentiel pour une PN ultérieure)
Mise en place des précautions complémentaires type gouttelettes ou air si nécessaire	Changement des filtres échangeurs de chaleur et d'humidité toutes les 48 heures Changement des circuits de ventilation que s'ils sont souillés ou détériorés
	Position semi-assise du patient dans la mesure du possible (30 à 45°)
	Réalisation régulière d'une décontamination naso- et oropharyngée avec une solution antiseptique

La Décontamination Digestive Sélective (DDS) est une autre mesure préventive parfois évoquée. Cette approche comprend une antibiothérapie systémique associée à une décontamination topique pharyngée et gastro-intestinale. Le DDS a fait ses preuves dans certaines populations de patients, mais présente des problèmes de risque de pression sélective sur la flore bactérienne (ALBERCHT, 2015).

II.4 Origines des germes des infections nosocomiales

Les agents pathogènes des maladies hospitalières sont endogènes, exogènes et même autologues.

• **Endogène**

Le patient est contaminé par ses propres bactéries. La flore commensale est présente dans toutes les parties du corps en contact avec le monde extérieur (oropharyngée, tube digestif, eau et vagin). Il joue un rôle important dans la conservation (Hadjji *et al.*, 2009). Les agents pathogènes endogènes sont soit introduits à l'hôpital par le patient, soit acquis lorsque le patient colonise après son admission (Berche *et al.*, 1988).

- **Exogène**

Les bactéries qui causent l'infection sont à l'extérieur du corps du patient. Les hôpitaux ont de nombreuses sources exogènes potentielles qu'on distingue :

Source des animations :

Que ce soit le personnel hospitalier comme les infirmières et les médecins, ou d'autres patients ou même des visiteurs (**Berche et al., 1988**).

Source inanimée :

Les sources inanimées sont des bactéries présentes dans l'environnement. Quelques exemples de foyers exogènes inanimés sont l'alimentation, l'équipement et le matériel de thérapie veineuse et respiratoire. L'air, l'eau, le sol, les animaux et les plantes contiennent généralement une riche flore microbienne (**Hadji et al., 2009**).

- **Autologue**

L'infection autologue est causée par les micro-organismes du patient, qu'il fasse partie ou non de la flore du patient avant ou après l'admission à l'hôpital. Il n'est généralement pas possible de déterminer s'il est endogène ou exogène (**Berche et al., 1988**).

II.5 Application thérapeutique de la phagothérapie

De nombreuses études qui s'intéressent à l'efficacité d'un ou plusieurs phages contre une souche bactérienne donnée sont actuellement menées sur les possibilités thérapeutiques par la phagothérapie.

Une étude évalue sur une population l'efficacité de la phagothérapie sur différentes infections bactériennes (notamment les infections à *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), les différentes voies d'administration utilisées et leur efficacité respective, la durée moyenne du traitement phagique, l'impact des phages sur certains marqueurs biologiques et la tolérance clinique. Enfin, elle permet d'envisager la phagothérapie comme un recours possible aux infections bactériennes résistantes aux antibiotiques (**Gorski et al., 2012**).

II.5.1 Méthode d'évaluation de l'efficacité de la thérapie phagique

L'efficacité de la thérapie phagique est évaluée par le praticien en s'appuyant sur les résultats des tests de contrôle microbiologique, notamment les cultures bactériennes, sur des dosages de contrôle, sur l'estimation de l'intensité des symptômes infectieux et d'après les avis des spécialistes médicaux :

- A : L'éradication du pathogène (confirmée par les résultats des cultures bactériennes) et/ou le rétablissement du patient (confirmé par la guérison de la plaie ou la disparition totale des symptômes infectieux).
- B : De bons résultats cliniques : une disparition presque totale des symptômes infectieux confirmée par les résultats des tests laboratoires et associée à une amélioration de la condition générale du patient à la fin de la thérapie phagique.
- C : L'amélioration clinique : une réduction de l'intensité d'une partie des symptômes de l'infection, à un niveau jamais atteint avant le traitement, à la fin de la thérapie phagique ou à la fin d'un cycle de traitement.
- D : L'amélioration cliniquement discutable : une réduction de l'intensité d'une partie des symptômes de l'infection est observée mais est très modérée (une intensité similaire pouvait être atteinte avant la thérapie phagique ou entre les cycles de thérapie phagique), si bien que l'impact de la phagothérapie ne peut être clairement établi.
- E : L'amélioration clinique transitoire : une réduction de l'intensité de certains symptômes de l'infection observée seulement durant l'administration des préparations phagiques mais qui ne dure pas à la fin du traitement.
- F : L'absence de réponse au traitement phagique.
- G : La détérioration clinique : une exacerbation des symptômes de l'infection à la fin de la thérapie phagique.

Les catégories A à C peuvent être considérées comme une réponse satisfaisante à la thérapie phagique et les catégories D à G comme une réponse insuffisante à la thérapie phagique (Gorski *et al.*, 2012).

II.5.2 Evaluation générale des résultats de la thérapie phagique

L'analyse montre l'observation d'une bonne réponse au traitement phagique chez 39,9% des patients. En particulier, l'éradication du germe pathogène ou le rétablissement du patient est obtenu chez 18,3% des patients. Cependant, une réponse insuffisante au traitement est rapportée 60,1% des patients.

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'efficacité de la thérapie phagique (que ce soit en termes de pourcentage de bonnes réponses au traitement, ou de taux d'éradication du germe pathogène ou encore de rétablissement du patient) entre les femmes et les hommes ou bien les patients ayant une mono infection et ceux ayant une poly infection.

Les préparations phagiques qui ont été les plus administrées sont celles ayant des phages dirigés sélectivement contre *Staphylococcus* (51,6%), *Escherichia coli* (11,1%), *Enterococcus* (11,1%) et *Pseudomonas* (9,8%).

L'efficacité de la thérapie phagique varie considérablement selon le type de préparation. Le plus important pourcentage de bonnes réponses au traitement (64,7%), ainsi que le plus haut taux d'éradication du germe pathogène et/ou rétablissement du patient (47,1%) sont obtenus avec les phages dirigés contre *Enterococcus*. Leur efficacité thérapeutique est significativement plus élevée que celle des phages dirigés contre *Staphylococcus* (36,7% de bonnes réponses à la thérapie phagique) et que celle des phages dirigés contre *Pseudomonas* (20% de bonnes réponses).

Le plus important pourcentage de bonnes réponses au traitement a été trouvé chez les patients recevant le traitement par voie orale (72,2% de bonnes réponses), tandis que le taux le plus élevé d'éradication du germe pathogène et/ou rétablissement du patient a été observé chez les patients recevant le traitement par voie intrarectale (44%). De plus, l'administration intrarectale des préparations phagiques et l'association d'administration par voie orale et topique sont significativement plus efficaces que la voie topique seule (Gorski *et al.*, 2012).

II.5.3 L'utilisation de la phagothérapie pour traiter les infections nosocomiales pulmonaires

- Définition

La définition de la pneumonie infectieuse chez l'adulte est basée sur le diagnostic radiologique et les caractéristiques suivantes :

- Identification d'un microorganisme isolé : de l'expectoration si habituellement non commensale des bronches, de la ponction transtracheale, d'un LBA avec 10⁴ bactéries/ml, d'une ponction d'un abcès pleural ou pulmonaire....

- Un des signes cliniques suivants : expectorations purulentes d'apparition récente ; aggravation des gaz du sang ; associée à une hyperthermie ou une leucopénie ou une hyperleucocytose (Ctinils, 2007 et Pontier, 2007).

- Épidémiologie

Les pneumopathies d'apparition précoce, sont souvent dues à des germes que l'on peut aussi retrouver dans une flore communautaire :

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* méti-S. Dans le cas des pneumopathies dites tardives, des bacilles Gram négatif et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sont le plus fréquemment isolés.

Pseudomonas aeruginosa est le 1er pathogène mise en cause dans les pneumopathies (18,1%) suivi par *S. aureus* (14,7%). Des entérobactéries représentent ensemble 19,7% des microorganismes responsables de pneumopathies nosocomiales (*Klebsiella*, *E.coli* ou encore *Enterobacter*).

- Physiopathologie

La contamination pulmonaire peut se produire de manière endogène ou exogène. La deuxième voie se traduit par l'inhalation de bactéries pathogènes issues d'une aérocontamination, rencontrées uniquement en cas d'infection à *Legionella pneumophila* ou *Mycobacterium tuberculosis*. Le respect des règles d'hygiène peut réduire très significativement cette voie de contamination. La contamination endogène est principalement associée à l'inhalation d'inoculum bactérien dans les voies respiratoires inférieures provenant d'une maladie oropharyngée ou gastrique ou trachéobronchique. La propagation hématogène reste une voie de contamination encore plus rare. Des modifications des mécanismes de défense favorisent la persistance des bactéries dans les voies respiratoires : diminution de la salive, de certaines protéines tensioactives et même des IgA (Dombret, 2004).

- Application thérapeutique de la phagothérapie sur les infections nosocomiales pulmonaires

Des études portant sur des infections pulmonaires expérimentales, toutes chez la souris et la majorité sont réalisées avec *P. aeruginosa*. Les différents modèles utilisés comprenaient une infection intranasale avec *Pseudomonas aeruginosa* suivie d'une administration intranasale ou intraveineuse de phage.

Dans ce type d'infection, l'utilisation de bactériophages est efficace tant que le traitement est effectué dans les 2 heures suivant l'infection. Si l'administration a été retardée après 6 heures, seulement 25 % des souris ont survécu à l'infection mortelle, contre 100% à 2 heures (Morello *et al.*, 2011).

En revanche, un traitement préventif de cette infection, administré 4 jours avant l'infection, est également efficace. L'application thérapeutique de ce traitement semble limitée du fait de la spécificité des phages, cependant il a été montré que l'environnement pulmonaire n'est pas hostile aux phages (Morello *et al.*, 2011). Des expériences similaires avec *Klebsiella*

pneumoniae et *Burkholderianeoecepacia* ont également montré que les phages étaient efficaces pour réduire les populations bactériennes pulmonaires, mais toujours au moment de l'administration précoce (< 6 heures) et à MOI élevé (200 à 5000) (Carmody *et al.*, 2010 ; Chhibberet *et al.*, 2008).

II.6 Pharmacologie de la thérapie phagique

La pharmacologie se distingue traditionnellement en deux composantes fondamentales : la pharmacodynamique et la pharmacocinétique.

La pharmacodynamie est l'étude de l'impact des médicaments sur corps. Les impacts peuvent être soit positifs (c'est à dire maintien ou restauration de la santé) ou négatifs (c'est-à-dire qu'elles provoquent des effets secondaires toxiques). La pharmacocinétique considère plutôt l'impact de l'organisme sur la drogue. Généralement, la pharmacocinétique peut être divisée en quatre catégories : absorption de médicament, distribution de médicament, métabolisme de médicament et excrétion de médicament.

II.6.1 « Traitement actif » via la phagothérapie

Au cours de l'homéostasie, un corps répondra au changement au fur et à mesure qu'il se produit, modifiant ou produisant des molécules, des cellules et même des tissus selon les besoins et en réponse. Les médicaments, à quelques exceptions près, ne fonctionnent pas avec des mécanismes de rétroaction similaires. Un idéal, néanmoins, est de concevoir des systèmes pour fournir des médicaments uniquement lorsqu'ils sont nécessaires et uniquement en quantités nécessaires, comme l'administration d'insuline aux diabétiques en réponse à la glycémie. Idéalement, un médicament pourrait être administré sous une forme sûre et non bioactive qui ne devient active qu'à la demande, le processus imitant mieux les mécanismes homéostatiques que les produits pharmaceutiques standard. Un tel « traitement actif » (avec « actif » défini ici quelque peu paradoxalement comme un dosage automatisé, c'est-à-dire une amplification antonyme des densités de médicaments actifs) pourrait être mis en contraste avec le « traitement passif » plus traditionnel par des produits pharmaceutiques (qui nécessitent une intervention contrôlée par le patient ou le clinicien). Une catégorie de « médicament » qui se prête à une forme de « traitement actif » est celle des bactériophages (phages)(Payne *et al.*, 2000).

Les phages sont des virus de bactéries et ils peuvent être utilisés comme antibactériens contre les bactéries pathogènes ou nuisibles, ils peuvent être peu toxiques et s'amplifier « d'eux-mêmes », c'est-à-dire afficher une activité accrue sans manipulation extrinsèque en réponse à la présence de bactéries cibles. Ils ont été utilisés comme antibactériens, à des

degrés divers, pendant près du siècle précédent, dans un processus généralement décrit comme la thérapie par les phages. En raison de leur faible toxicité, de leur activité d'autorégulation et de leur potentiel apparemment impressionnant de se déplacer entre les compartiments du corps, la phagothérapie semble combattre avec succès les infections bactériennes et réduire les charges de bactéries environnementales (Gorski *et al.*, 2006).

II.6.2 Phagothérapie pharmacodynamie

Le succès de la phagothérapie peut être généralement attribuable, au moins en partie, à ces deux propriétés clés des phages : leur innocuité et leur auto-amplification, qui, ensemble, peuvent réduire les raisons de se préoccuper explicitement de la pharmacodynamie de la phagothérapie. Ou, du moins, il n'y a guère de raison de s'inquiéter, sauf pour le choix des phages, qui doivent être efficaces, au moins en laboratoire, pour décimer les populations de bactéries cibles, et qui ne doivent pas coder pour des facteurs de virulence bactérienne (Hyman et Abedon, 2008).

De plus, lors de la purification des phages à des fins thérapeutiques, ils doivent être séparés de manière appropriée des toxines bactériennes ainsi que d'autres matériaux potentiellement nocifs (Gill et Hyman, 2010).

Les considérations d'efficacité, sont une, sinon la principale préoccupation des praticiens de la thérapie par les phages, bien que généralement peu de références soient faites aux principes pharmacodynamiques sous-jacents, tels que le nombre de phages qui doivent être trouvés à proximité des bactéries afin d'obtenir le succès de la phagothérapie.

En bref, au moins certains échecs de la phagothérapie peuvent être des échecs pharmacodynamiques qui résultent d'un apport insuffisant de phages pour effectuer une destruction adéquate des bactéries, tout comme l'apport de densités insuffisantes de tout médicament peut entraîner un échec du traitement. Cependant, nous présentons d'abord une brève discussion sur l'innocuité de la phagothérapie (Hyman et Abedon, 2008).

II.6.3 Phagothérapie Pharmacocinétique

- Application et Absorption

L'application du médicament peut être topique, entérique, par inhalation, entérale ou par injection. Les phages sont étonnamment facilement absorbés, y compris par voie entérale ou par d'autres voies associées à la membrane muqueuse. Par exemple, l'administration anale peut donner lieu à une absorption, telle que mesurée par des pics de densité de phages dans le sang.

L'absorption fait spécifiquement référence au mouvement du médicament vers la circulation systémique du sang(Merril, 2008).

- **Distribution et excrétion**

Mouvement des matériaux pharmacologiques dans le corps, sauf vers ou dans le sang (ou la lymphe), peut être généralement décrit en termes de pharmacocinétique comme distribution. Tel mouvement des phages tel qu'il peut se produire entre les compartiments du corps.

L'excrétion est une autre forme de mouvement entre compartiments, bien que particulière puisqu'elle peut représenter une route vers le déclin des densités de médicaments dans le corps. Pour phages, l'excrétion n'est probablement pas très importante quantitativement, bien que qualitativement elle puisse être importante avec concernant la délivrance de phages dans les voies urinaires (Uchiyama, 2009).

- **Métabolisme**

En plus de leur capacité à tuer bactéries, deux aspects des phages semblent contribuer particulièrement au potentiel d'efficacité de la phagothérapie. Il s'agit de la sécurité des phages et l'auto-amplification du phage. Une considération supplémentaire est la décomposition du phage, c'est-à-dire l'inactivation du phage ou l'excrétion, qui a un impact direct sur le potentiel de phage populations de croître ou de persister.

Chacun de ces phénomènes est associé au métabolisme, bien que seulement l'auto-amplification et la décomposition représentent l'impact corporel sur le "médicament", c'est-à-dire les composants de la pharmacocinétique de la phagothérapie. Mort des bactéries et la toxicité des phages, en revanche, sont des manifestations du phage, comme « médicament », impact sur le corps, et en tant que tels doivent être considérés comme des composants de la pharmacodynamie de la phagothérapie(Merril, 2008).

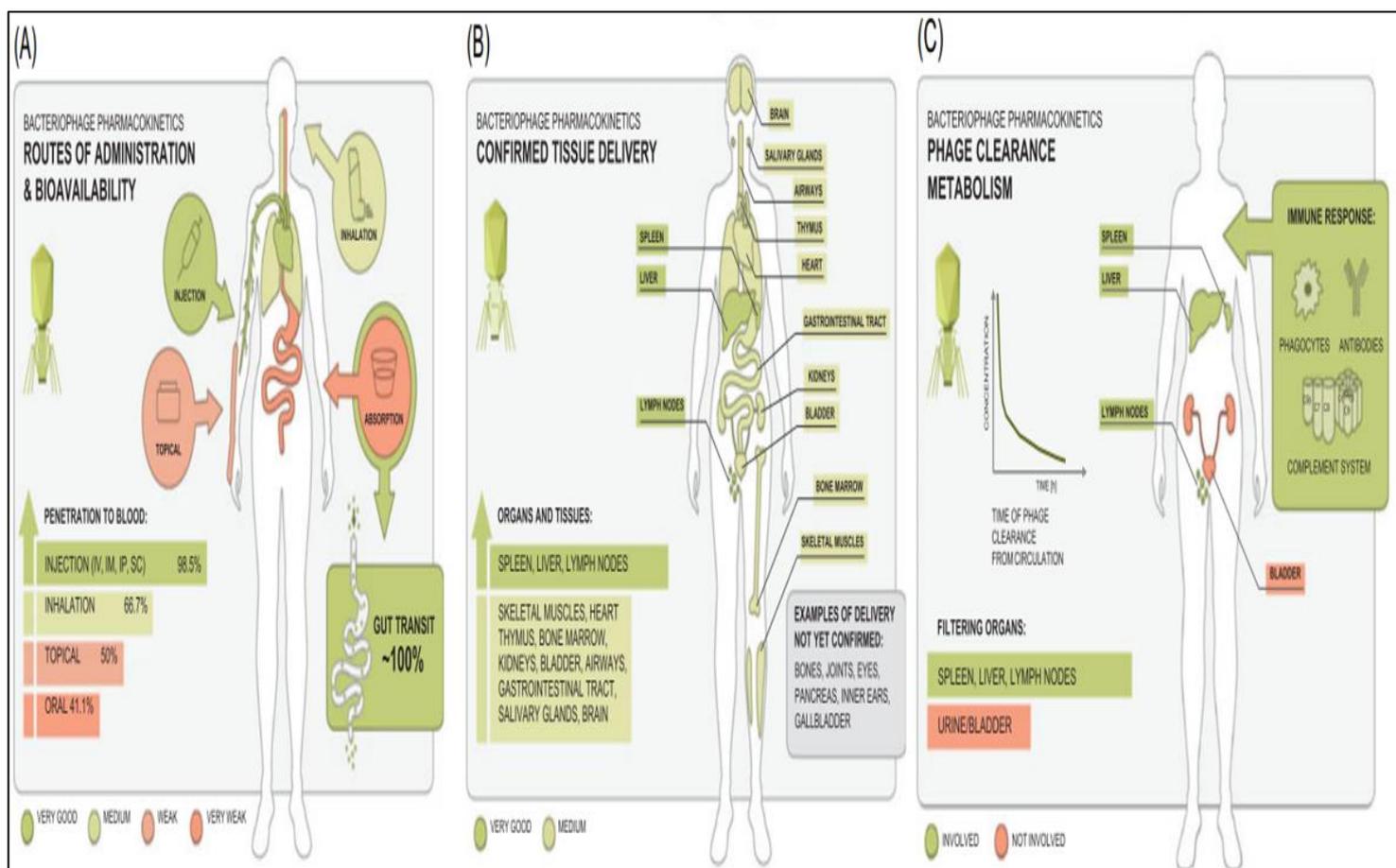


Figure 9 : Voies d'accès des bactériophages au corps A, circulation des phages dans les tissus B et clairance des phages dans animaux et humains C (Dąbrowska, 2019)

II.7.1 Caractéristiques désavantageuses des bactériophages

- Résistance des bactéries aux bactériophages

Avec l'émergence de souches résistantes aux bactériophages, plusieurs études ont montré que si un seul phage est utilisé de manière répétée pendant une longue période, les bactéries développent également des souches résistantes aux phages dans le processus de sélection naturelle (Callaway *et al.*, 2008).

Cela fait partie d'une série d'anti-bactériophage stratégies évoluées à long terme chez les bactéries, qui comprennent l'inhibition de l'adsorption, les systèmes de modification de la restriction, le blocage des injections, l'infection par avortement, l'immunité contre les surinfections, et les répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées-CRISPR associées (CRISPR-Cas) (Tsonoset *et al.*, 2014).

La résistance à l'adsorption entraîne une réduction des interactions entre bactériophages et bactéries. Dans l'avortement, les bactériophages et les bactéries meurent. CRISPR-Cas fait partie du système immunitaire adaptatif et fournit une immunité adaptative aux bactéries et

archées contre les envahisseurs étrangers tels que les plasmides et les bactériophages (**Rath et al., 2015**).

Les protéines CRISPR et Cas se rassemblent pour former un système répandu dans les bactéries et archaea, qui interfère avec les acides nucléiques étrangers. Le système CRISPR–Cas fonctionne dans au moins deux étapes : l'étape d'adaptation, au cours de laquelle les cellules acquièrent de nouvelles séquences l'ADN exogène, et la phase d'interférence, dans laquelle des espaceurs récemment obtenus sont utilisés pour cibler et cliver les acides nucléiques invasifs. Le système CRISPR-Cas participe à l'évolution continue des bactériophages et des bactéries en ajoutant ou en supprimant des lacunes dans l'hôte cellules et mutations ou délétions dans les génomes des phages(**Deveau et al., 2010**).

- **Absence de données pharmacocinétiques sur les phages**

Les préparations PT sont difficiles à standardiser. La définition du dosage reste floue. De plus, le mode d'administration et la posologie de la PT affectent directement ses effets, ce qui entraîne des difficultés dans l'application clinique de la PT. Étant donné que les bactériophages sont composés presque entièrement de protéines et d'ADN ou d'ARN, ils peuvent facilement être dégradés lorsqu'ils interagissent avec le métabolisme humain, comme dans l'estomac et le foie, et lorsqu'ils sont confrontés par le système immunitaire animal(**Merril, 2008**).

Au cours de l'administration orale, les particules de bactériophages traversent l'estomac, l'intestin et le tube digestif muqueuse avant d'atteindre la circulation systémique. Par conséquent, le système gastro-intestinal est considéré comme la principale barrière contre l'infiltration tissulaire par les bactériophages. De plus, le système circulatoire des mammifères élimine efficacement les bactériophages du sang, ce qui rend difficile le maintien de concentrations suffisantes de bactériophages pour détruire les bactéries cibles(**Goodridge, 2010**).

- **Interaction avec le corps**

Les bactériophages libèrent des toxines bactériennes, telles que des endotoxines, lors de la lyse des bactéries, ce qui aggrave les infections bactériennes. Dans plusieurs cas, cela a même entraîné des infections septiques. Des expériences connexes ont montré qu'un cocktail oral de phages chez la souris augmentait perméabilité intestinale et endotoxémie(**Tetzet al., 2017**).

Les protéines étrangères transportées par les bactériophages peuvent induire des réactions immunitaires chez l'homme ou des animaux. Cette réaction est une exception, car les bactériophages se sont révélés sûrs ; les réactions étaient des réponses immunitaires

allergiques aux protéines liées au virion du phage. De nombreuses études ont rapporté que la phagothérapie était efficace pour traiter une variété de maladies, mais aucune des données d'essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle sont disponibles (Gorski *et al.*, 2020).

II.7.2 Solutions aux limites du phagothérapie

- Optimisation de l'administration

L'optimisation des voies d'administration des médicaments doit déterminer si le bactériophage peut survivre dans l'organisme et être transporté dans toutes les parties de l'organisme. Si locale l'infection est obtenue par la circulation systémique, le bactériophage survit dans un cycle assez longtemps pour atteindre le site infecté. Si le phage est fourni dans l'intestin, il doit survivre jusqu'à ce qu'il pénètre dans la circulation sanguine. Compte tenu du fait que de nombreux bactériophages sont sensibles au faible pH de l'estomac, les phages sont enveloppés d'un protecteur de pH (Gorski *et al.*, 2016).

- Schémas posologiques combinés

Face à l'émergence de souches anti-bactériophages, les bactériophages peuvent être utilisés en association avec d'autres antimicrobiens, tels que des antibiotiques. L'utilisation combinée de bactériophages et d'antibiotiques est le meilleur choix pour lutter contre la résistance aux médicaments et constitue également une étape vers la transition des thérapies antibiotiques vers la PT, accélérant le développement de l'Industrie de la recherche PT. De nombreuses études ont montré qu'une combinaison de bactériophages et l'antibiothérapie était efficace (Morrisette *et al.*, 2020).

Bactériophages et les antibiotiques ont des mécanismes bactéricides et bactériostatiques différents. L'effet synergique produit par l'utilisation combinée de bactériophages et d'antibiotiques aide non seulement à restaurer la sensibilité des bactéries résistantes aux médicaments aux antibiotiques, mais réduit également la probabilité du développement de bactéries résistantes aux médicaments. Le test de Chan a montré que la sélection des phages restauré la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques (Grygorcewicz *et al.*, 2020).

De plus, les paires de biofilms peuvent améliorer la tolérance des bactéries aux antibiotiques, et plusieurs expériences ont montré que la combinaison de bactériophages et d'antibiotiques réduisait la densité dans les biofilms. Certes, plusieurs bactériophages tentent d'éviter la résistance bactérienne en exprimant des protéines anti-CRISPR qui inhibent le mécanisme de résistance, surmontant l'Immunité CRISPR-Cas (Pabary *et al.*, 2016).

- Solutions aux caractéristiques désavantageuses des bactériophages

Le problème d'une gamme d'hôtes étroite peut être résolu de différentes manières, par exemple en utilisant mélanges de phages, établir une bibliothèque de phages et effectuer des criblages approfondis. Un mélange de phages équivaut à une variété de thérapies médicamenteuses dans lesquels différents les bactériophages dans un mélange peuvent infecter une variété de souches bactériennes qui peuvent être présentes après un diagnostic spécifique.

Une banque de phages est une collection de phages isolés. Ces bactériophages ont certaines caractéristiques et peuvent être utilisés comme phage préparations ou sous forme de réserves de phages non développées pour correspondre à une cible spécifique récemment isolée bactéries. Le criblage extensif des bactériophages implique l'utilisation d'un large éventail d'hôtes pour identifier les bactériophages qui utilisent des récepteurs de surface communs pour cliver divers pathogènes, tels que les bactériophages qui ciblent plusieurs isolats de deux agents pathogènes différents bactéries (**Goodridge, 2010**).

En tant que nanoparticule biologique génétiquement modifiable, le phage T7 est prometteur pour les sondes d'imagerie biomédicale, la thérapeutique, les médicaments et les gènes porteurs et outils de détection. En général, pour des raisons d'efficacité, un mélange de phages avec plus d'un type de phage pour attaquer les bactéries peut être préférable. D'autre part, pour spécificité phage-hôte, basée sur une correspondance directe avec un pathogène cible spécifique, l'utilisation d'une banque de phages peut être préférable(**Omidfar et Daneshpour, 2015**).

- **Expérience clinique**

Le problème de l'endotoxémie causée par les bactéries lytiques bactériophages survient dans des circonstances impliquant des infections bactériennes potentiellement mortelles, plutôt qu'en général avec thérapie antimicrobienne pour les infections bactériennes. Par conséquent, en tant que cas particulier, on peut s'attendre à qu'une lyse bactérienne excessive peut être dangereuse, et cette situation doit être évitée(**Abedon et Thomas-Abedon, 2010**).

Cette réaction allergique est également rare en raison de la relative innocuité des bactériophages. Ainsi, même s'il y a une réaction, elle est bénigne lorsqu'elle se produit. Dans l'application de PT, il est nécessaire pour observer les objets de traitement en temps réel, enregistrer le dosage de phage et les symptômes dus aux effets indésirables, accumulent l'expérience à travers un grand nombre des traitements cliniques et enquêter de manière approfondie sur la réponse immunitaire que le bactériophage peut provoquer (**Sulakvelidze, 2005**).

II.8 La phagoprophylaxie

Dans l'agroalimentaire ou la médecine, certains scientifiques envisagent d'éliminer certaines bactéries pathogènes de l'environnement pour prévenir les contaminations voire certaines épidémies. Félix d'Hérelle (**D'Herelle, 1919**), a pensé très tôt que les bactériophages ne sont pas seulement un agent de guérison naturel, mais protègent également les individus contre les infections. Il a formulé cette hypothèse après avoir observé que des phages spécifiques de bactéries pathogènes apparaissaient des heures avant la guérison et que les porteurs des phages ne contractaient pas la maladie à laquelle ils étaient exposés.

En 1919, il applique expérimentalement la prophylaxie de la phagocytose lors d'une épidémie sévissant parmi les troupeaux de poules en France. Il a nourri des animaux non malades avec de l'eau contenant des bactériophages actifs contre la bactérie responsable de l'épidémie. Il a alors observé que les animaux protégés ne contractaient pas la maladie.

« Des études montrent que l'histoire d'une épidémie enregistre finalement les aléas de la bataille entre bactéries pathogènes et supermicrobes bactériophages, deux pathogènes transmissibles entre individus : l'immunité est aussi contagieuse que la maladie elle-même la propagation d'une bactérie dont la virulence augmente progressivement avec la propagation des individus sensibles, et les épidémies se propagent ; les supermicrobes bactériophages, à leur tour, augmentent leur virulence contre les bactéries pathogènes, se propageant également ; lorsque tous les individus sensibles sont contaminés par des bactériophages virulents, les épidémies cessent » (« Sur le rôle des micro-organismes bactériophages dans la fièvre typhoïde aviaire », 1919). Des années plus tard, d'Hérelle a utilisé la même approche en Inde pour lutter contre l'épidémie de choléra. Il a secrètement versé des phages des habitants dans des puits qui servaient de nourriture.

Conclusion

L'utilisation des bactériophages, prédateurs naturels des bactéries, est une technique pionnière efficace de lutte contre les infections bactériennes. L'émergence de bactéries multirésistantes et le risque de revenir à l'ère pré-antibiotique ont fait ressortir la phagothérapie de l'oubli injuste auquel elle avait été confinée.

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques et le manque de moyens thérapeutiques ont ramené sur le devant de la scène une thérapeutique ancienne que l'occident avait oubliée : la phagothérapie. Cette méthode consiste à mettre à profit les armes que l'évolution a créées pour lutter contre les bactéries.

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Cependant, la réintroduction de cette thérapeutique passe obligatoirement par une réévaluation de la réglementation.

En effet, il est nécessaire que les autorités compétentes prennent et mettent en application des décisions réglementaires afin de faciliter mais également d'encadrer les essais thérapeutiques chez l'homme. Cette étape est obligatoire si l'on veut développer et promouvoir la phagothérapie comme alternative dans le traitement d'infection pulmonaires ou même pour d'autres infections (cutanée, osseuse, urinaire... ect). L'utilisation de phages en prophylaxie offre également des possibilités intéressantes dans des domaines variés.

Références bibliographiques

- ABEDON, S. T., & THOMAS-ABEDON, C. (2010). Phage therapy pharmacology. *Current pharmaceutical biotechnology*, 11(1), 28-47.
- ACKERMANN, H. W. (1998). Tailed bacteriophages: the order Caudovirales. *Advances in virus research*, 51, 135-201.
- ACKERMANN, H. W., & PRANGISHVILI, D. (2012). Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Archives of virology*, 157(10), 1843-1849.
- ALBERCHT, A. (2015). Les infections nosocomiales d'origine bactérienne, ce que doit savoir le pharmacien d'officine. le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie ,114.
- ALLARD, L. *Le bacteriophage au service de notre santé : Phagothérapie, production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques par « Phage display » et utilisation diagnostique en tant que détecteur de bactérie. Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux, 2020, p. 91.*
- BACHRACH, G., LEIZEROVICI-ZIGMOND, M., ZLOTKIN, A., NAOR, R., & STEINBERG, D. (2003). Bacteriophage isolation from human saliva. *Letters in applied microbiology*, 36(1), 50-53.
- BATINOVIC, S., WASSEF, F., KNOWLER, S. A., RICE, D. T., STANTON, C. R., ROSE, J., ... & FRANKS, A. E. (2019). Bacteriophages in natural and artificial environments. *Pathogens*, 8(3), 100.
- BERCHE, P., GAILLARD, J. L., SIMONET, M., & SIMONET, M. (1988). *Bactériologie: bactéries des infections humaines*. Flammarion médecine-sciences.
- BERGH, O., BORSHEIM, K. Y., BRATBAK, G., & HELDAL, M. (1989). High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature*, 340(6233), 467-468.
- BOLDUC, B., SHAUGHNESSY, D. P., WOLF, Y. I., KOONIN, E. V., ROBERTO, F. F., & YOUNG, M. (2012). Identification of novel positive-strand RNA viruses by metagenomic analysis of archaea-dominated Yellowstone hot springs. *Journal of virology*, 86(10), 5562-5573.
- CALLAWAY, T. R., EDRINGTON, T. S., BRABBAN, A. D., ANDERSON, R. C., ROSSMAN, M. L., ENGLER, M. J., ... & NISBET, D. J. (2008). Bacteriophage isolated from feedlot cattle can reduce Escherichia coli O157: H7 populations in ruminant gastrointestinal tracts. *Foodborne Pathogens and Disease*, 5(2), 183-191.

- CAMPANAUD, J. (2006). Résistance aux antibiotiques: l'état d'urgence. *Science & Vie*, (1070), 52-50.
-
- CARASCAL, M. B., REMENYI, R., CRUZ, M. C. B., & DESTURA, R. V. (2022). Phage Revolution Against Multidrug-Resistant Clinical Pathogens in Southeast Asia. *Frontiers in microbiology*, 34.
- CARMODY, L. A., GILL, J. J., SUMMER, E. J., SAJJAN, U. S., GONZALEZ, C. F., YOUNG, R. F., & LIPUMA, J. J. (2010). Efficacy of bacteriophage therapy in a model of Burkholderia cepacia pulmonary infection. *The Journal of infectious diseases*, 201(2), 264-271.
- 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(12), 1508-1513.
- CHIURA, H. X., & TAKAGI, J. (1994). Phage-like particles production and gene transfer by marine bacteria. *Bulletin of Japanese Society of Microbial Ecology*, 9(2), 75-90.
- CLOKIE, M. R., MILLARD, A. D., LETAROV, A. V., & HEAPHY, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, 1(1), 31-45.
- CTINILS. (2007). « Actualisation de la définition des infections nosocomiales. », 43.
- D'HERELLE, F. (1918). Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysentérie bacillaire. *Comptes Rendus Académie Sci*, 167, 970-972.
- D'HERELLE, F. (1919). Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire. *CR Acad. Sci*, 169, 932-934.
- DABROWSKA, K. (2019). Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. *Medicinal research reviews*, 39(5), 2000-2025.
- DEVEAU, H., GARNEAU, J. E., & MOINEAU, S. (2010). CRISPR/Cas system and its role in phage-bacteria interactions. *Annual review of microbiology*, 64, 475-493.
- D'HERELLE, F. (1926). *Le bactériophage et son comportement*. Masson.
- DION, M.B., OECHSLIN, F., AND MOINEAU, S. (2020). Phage Diversity, Genomics and Phylogeny. *Nat. Rev. Microbiol.* 18(3):125-38.
- DOMBRET, M. C. (2004). Pneumopathies nosocomiales chez le patient non immunodéprimé. *EMC-Pneumologie*, 1(2), 69-86.

- DROUJI, S. (2009). *Mise au point des bactériophages: caractéristiques et applications* (Doctoral dissertation).
- DUBLANCHET A. Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Favre; 2009. 237 p
- DUBLANCHET A. La phagothérapie : des virus pour combattre les infections : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Lausanne: Favre; 2017. 247 p.
- DUBLANCHET, A. (2009). *Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie: renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques*. Favre.
- DUBLANCHET, A., & FRUCIANO, E. (2008). A short history of phage therapy. *Médecine et maladies infectieuses*, 38(8), 415-420.
- DUBLANCHET, A., & PATEY, O. (2011). The phage therapy: Past and future (new facts and procedure [s] for a rehabilitation). *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 26, 165-175.
- DUBLANCHET, A., & PATEY, O. (2017). La phagothérapie. *Des virus pour combattre les infections. Renouveau d'une traitement au secours des antibiotiques. Lausanne: Favre SA*.
- EMOND, E., & MOINEAU, S. (2007). Bacteriophages and food fermentations. *Bacteriophage: genetics and molecularbiology*, 93-123.
- ERRAFYG, A. (2016). *Rôle de la phagoterapie dans le traitement des infections bacteriennes* (Doctoral dissertation).
- FARUQUE, S. M. (2013). Role of phages in the epidemiology of cholera. *Cholera Outbreaks*, 165-180.
- 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., ... & 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.
- GILL, J. J., & HYMAN, P. (2010). Phage choice, isolation, and preparation for phage therapy. *Currentpharmaceuticalbiotechnology*, 11(1), 2-14.

- GONTIER, M. Les bactériophages, de leur découverte à leurs utilisations. In: *Planet Vie*. [En ligne]. (Publié le 17.02.2021). Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/les-bacteriophages-de-leur-decouverte-a-leurs-utilisations>
- GOODRIDGE, L. D. (2010). Designing phage therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology*, 11(1), 15-27.
- GORSKI, A., BORYSOWSKI, J., & MIEDZYBRODZKI, R. (2020). Phage therapy: Towards a successful clinical trial. *Antibiotics*, 9(11), 827.
- GORSKI, A., MIĘDZYBRODZKI, R., BORYSOWSKI, J., DĄBROWSKA, K., WIERZBICKI, P., OHAMS, M., ... & KLOSOWSKA, D. (2012). Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Advances in virus research*, 83, 41-71.
- GORSKI, A., MIĘDZYBRODZKI, R., WEBER-DĄBROWSKA, B., FORTUNA, W., LETKIEWICZ, S., ROGOZ, P., ... & BORYSOWSKI, J. (2016). Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Frontiers in microbiology*, 7, 1515.
- GORSKI, A., WAZNA, E., DĄBROWSKA, B. W., DĄBROWSKA, K., SWITALA-JELEN, K., & MIĘDZYBRODZKI, R. (2006). Bacteriophage translocation. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 46(3), 313-319.
- GRAHN, A. M., HAASE, J., LANKA, E., & BAMFORD, D. H. (1997). Assembly of a functional phage PRD1 receptor depends on 11 genes of the IncP plasmid mating pair formation complex. *Journal of bacteriology*, 179(15), 4733-4740.
- GRYGORCEWICZ, B., ROSZAK, M., GOLEC, P., SLEBODA-TARONT, D., LUBOWSKA, N., GORSKA, M., ... & DOŁĘGOWSKA, B. (2020). Antibiotics act with vb_abap_agc01 phage against *Acinetobacter baumannii* in human heat-inactivated plasma blood and *Galleria mellonella* models. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4390.
- GUILLAUME, F. (1989). *Thèse d'exercice* (Doctoral dissertation, Université de Limoges).
- HADJI, M., BIREM, S., HMAIDA, A., & BOUSSOUF, L. E. (2009). *Les infections nosocomiales* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- HÉRELLE F d'. Le bactériophage et son comportement. Masson; 1926. 574 p.
- HYMAN, P., & ABEDON, S. T. (2010). Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Advances in applied microbiology*, 70, 217-248.

- HYMAN, P.; ABEDON, S. T. Phage Ecology of Bacterial Pathogenesis. In: *Bacteriophage Ecology*; ABEDON, S. T., Ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2008, pp. 353-385.
- INAL, J. M. (2003). Phage therapy: a reappraisal of bacteriophages as antibiotics. *ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS-ENGLISH EDITION*-, 51(4), 237-244.
- KUTTER, E., & SULAKVELIDZE, A. (2004). *Bacteriophages: biology and applications*. Crcpress.
- MC GRATH S & SINDEREN D VAN. Transfer of DNA from phage to host. In: *Bacteriophage genetics and molecular biology*. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2007. 209-28.
- MERRIL, C. R. (2008). Interaction of bacteriophages with animals. *Bacteriophageecology*, 332-352.
- MORELLO, E., SAUSSEREAU, E., MAURA, D., HUERRE, M., TOUQUI, L., & DEBARBIEUX, L. (2011). Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS one*, 6(2), e16963.
- MORRISETTE, T., KEBRIAIEI, R., LEV, K. L., MORALES, S., & RYBAK, M. J. (2020). Bacteriophage therapeutics: A primer for clinicians on phage-antibiotic combinations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(2), 153-168.
- OLSEN, R. H., SIAK, J. S., & GRAY, R. H. (1974). Characteristics of PRD1, a plasmid-dependent broad host range DNA bacteriophage. *Journal of virology*, 14(3), 689-699.
- OMIDFAR, K., & DANESHPOUR, M. (2015). Advances in phage display technology for drug discovery. *Expert opinion on drugdiscovery*, 10(6), 651-669.
- PABARY, R., SINGH, C., MORALES, S., BUSH, A., ALSHAFI, K., BILTON, D., ... & DAVIES, J. C. (2016). Antipseudomonal bacteriophage reduces infective burden and inflammatory response in murine lung. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(2), 744-751.
- PAYNE, R. J., & JANSEN, V. A. (2000). Phage therapy: the peculiar kinetics of self-replicating pharmaceuticals. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 68(3), 225-230.

- PONTIER, S. (2007). Les pneumonies nosocomiales. *Revue des Maladies respiratoires*, 24, 166-172.
- PREUX, O. (2013). *Assemblage et maturation de la capsid du bactériophage T5: analyse des processus d'expansion et de décoration* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- PRIGENT, M., LEROY, M., CONFALONIERI, F., DUTERTRE, M., & DUBOW, M. S. (2005). A diversity of bacteriophage forms and genomes can be isolated from the surface sands of the Sahara Desert. *Extremophiles*, 9(4), 289-296.
- RATH, D., AMLINGER, L., RATH, A., & LUNDGREN, M. (2015). The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. *Biochimie*, 117, 119-128.
- RAVAT, F., JAULT, P., & GABARD, J. (2015). Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and FireDisasters*, 28(1), 13.
- SULAKVELIDZE, A. (2005). Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections. *Drug discoverytoday*, 12(10), 807-809.
- TETZ, G. V., RUGGLES, K. V., ZHOU, H., HEGUY, A., TSIRIGOS, A., & TETZ, V. (2017). Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Sci Rep* 7: 7043.
- TSONOS, J., VANDENHEUVEL, D., BRIERS, Y., DE GREVE, H., HERNALSTEENS, J. P., & LAVIGNE, R. (2014). Hurdles in bacteriophage therapy: deconstructing the parameters. *Veterinary microbiology*, 171(3-4), 460-469.
- UCHIYAMA, J., MAEDA, Y., TAKEMURA, I., CHESS-WILLIAMS, R., WAKIGUCHI, H., & MATSUZAKI, S. (2009). Blood kinetics of four intraperitoneally administered therapeutic candidate bacteriophages in healthy and neutropenic mice. *Microbiology and immunology*, 53(5), 301-304.

Résumé

La progression de l'antibiorésistance parmi les bactéries rencontrées en pathologie infectieuse et le manque criant de nouveaux antibiotiques susceptibles de la combattre rendent indispensable la recherche d'autres approches thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'utilisation des bactériophages (virus de l'environnement infectant naturellement les bactéries) est une des solutions les plus prometteuses. Après avoir abordé les problèmes soulevés par les bactéries multi-résistantes, nous présentons dans cette synthèse les principales caractéristiques des bactériophages ainsi que la crédibilité et la pertinence d'une approche thérapeutique par phagothérapie. Nous exposons ensuite les applications chez l'homme, leurs potentiels et leurs limites.

Mots clés : bactéries multi résistance, Bactériophages, Phagothérapie, antibiorésistance

ملخص

إن تطور مقاومة المضادات الحيوية بين البكتيريا التي تصادفها في علم الأمراض المعدية والنقص الصارخ في المضادات الحيوية الجديدة القادرة على مكافحتها يجعل من الضروري البحث عن طرق علاجية أخرى. من بين هذه الطرق ، يعد استخدام العاثيات (الفيروسات البيئية التي تصيب البكتيريا بشكل طبيعي) أحد الحلول الواعدة. بعد معالجة المشكلات التي تثيرها البكتيريا متعددة المقاومة ، نقدم في هذا التركيب الخصائص الرئيسية للعاثيات بالإضافة إلى مصداقية وأهمية النهج العلاجي عن طريق العلاج بالعاثيات. ثم الكشف عن التطبيقات في البشر ، وإمكاناتهم وحدودهم. **الكلمات المفتاحية:** متعدد البكتيريا المقاومة ، العاثيات، العلاج بالبلع، مقاومة المضادات الحيوية .

abstract

The progression of antibiotic resistance among the bacteria encountered in infectious pathology and the glaring lack of new antibiotics capable of combating it make it essential to seek other therapeutic approaches. Among these, the use of bacteriophages (environmental viruses that naturally infect bacteria) is one of the most promising solutions. After having addressed the problems raised by multi-resistant bacteria, we present in this synthesis the main characteristics of bacteriophages as well as the credibility and relevance of therapeutic approach by phage therapy. We then expose the applications in humans, their potentials and their limits.

Key words: multi-resistant bacteria, Bacteriophages. Phagotherapy, antibiotic resistance.