

---

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTÉ – DÉPARTEMENT D'ODONTOLOGIE**

---

**Année 2024**

**2024-TOU3-3073**

**THÈSE**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

**Luc BARRAUD**

Le 9 décembre 2024

**Intérêt de la phagothérapie en odontologie**

Directeur de thèse : Pr Michel SIXOU

**JURY**

Président :	Pr Michel Sixou
1 <sup>er</sup> assesseur :	Pr Jean-Noël Vergnes
2 <sup>e</sup> assesseur :	Pr Paul Monsarrat
3 <sup>e</sup> assesseur :	Dr Anouk Fesquet



**Faculté de santé**  
**Département d'Odontologie**

➔ **DIRECTION**

**Doyen de la Faculté de Santé**

M. Philippe POMAR

**Vice Doyenne de la Faculté de Santé**

**Directrice du Département d'Odontologie**

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

**Directeurs Adjointes**

Mme Sarah COUSTY  
M. Florent DESTRUHAUT

**Directrice Administrative**

Mme Muriel VERDAGUER

**Présidente du Comité Scientifique**

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

**Doyens honoraires**

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

**Chargés de mission**

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)  
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)  
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)  
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)  
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention**

**56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE** (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE**

Professeurs d'Université : **Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER**, M. Frédéric VAYSSE, Mme Marie - Cécile VALERA  
Maître de Conférence : M. Mathieu MARTY  
Assistants : M. Robin BENETAH  
Adjointes d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

**ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Maîtres de Conférences : **M. Pascal BARON**, M. Maxime ROTENBERG  
Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI, Mme Véronique POINSOTTE  
Adjointes d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Hasnaa KHALED

**56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE** (Mme Géromine FOURNIER )

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES  
Maîtres de Conférences : **Mme Géromine FOURNIER**  
Assistant : M. Nicolas DRITSCH  
Adjointes d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL  
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

**Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale**

**57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE** (M. Philippe KEMOUN)

**PARODONTOLOGIE**

Professeur d'Université : **Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX**  
Maîtres de Conférences : Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS  
Assistants : M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE  
Adjointes d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADDECH,  
M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

### CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS, M. Antoine DUBUC.  
Assistant : Mme Jessica CHALOU  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Jérôme SALEFRANQUE, M. Clément CAMBRONNE

### BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY  
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

## **Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M Paul MONSARRAT)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeurs d'Université : M. Franck DIEMER, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN,  
Assistants : M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS, Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET  
Assistante Associée : Mme Lucie RAPP  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Marion CASTAING-FOURIER

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,  
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU  
Assistants : Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Paul POULET, Mme Aurélie BERNEDE, Mme Cécile CAZAJUS  
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, M. Julien ROZENZWEIG

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT  
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL,  
Assistants : M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Alison PROSPER, Mme Luna DESNOT  
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

-----  
*Mise à jour pour le 06 Novembre 2024*

# Remerciements

A mes parents, Elouan et Julie pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Merci d'avoir toujours cru en moi depuis le premier concours jusqu'à mes premiers remplacements. Je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous et je vous suis intimement reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Julie et à mon père pour leur soutien précieux dans la finalisation et la relecture de cette thèse. Leurs conseils avisés ont été essentiels tout au long de la rédaction et ont grandement contribué à la qualité de ce travail.

A mes grands-parents paternels, Pierre et Marie-Madeleine, maternels, Etienne et Marie, mes oncles et tantes, Hélène, Philippe, Guy, Annick, Véronique pour m'avoir toujours accompagné avec bienveillance dans toutes les étapes de ma vie.

A mes cousins, Elise, Lucien, Pierre, Amaury, Louise, Jeff, Sixtine, Rémy, Marie, Guillaume, Mathieu et Laure, sur qui j'ai toujours pu compter. Merci pour tous les bons souvenirs passés (et à venir !) qui m'ont permis de me construire et de m'épanouir.

A Amaury, pour tous les moments partagés depuis notre enfance, des parties de pêche infructueuses aux mésaventures en randonnée, sans oublier nos fous rires inoubliables. Merci d'être toujours là.

A Juliette, pour ton soutien sans faille depuis que nous nous sommes rencontrés, pour toutes tes petites attentions, pour ta patience envers moi. Ta présence et tes encouragements m'ont guidé durant tout le travail de cette thèse, merci.

A mes amis, Marion, Tina, Pauline, Sylvain, Mathias, Mika, Clément, Felipe, Mayeul, Louis, Tristan, Joris, Irène, Lucas, Elio d'être présents depuis aussi longtemps dans les bons comme dans les mauvais moments.

Aux BOUFFs, Alex, Maxime, Hugo, William, Paul pour toutes ces soirées à supporter mon niveau catastrophique notamment sur la faille. J'espère que vous tiendrez encore de nombreuses années.

A mes amis de fac, Andy, Rodrigue, Justine, Mathilde, Pierre, Gauthier, Camille qui ont fait de ces 6 années d'études une expérience inoubliable. Merci pour toutes ces soirées, ces fous rires, ces heures de clinique mémorables, ces rattrapages et ces TDs catastrophiques.

Au Dr. Gendre, pour m'avoir accueilli pour mon premier stage en cabinet libéral, et pour avoir fait en sorte de me transmettre un maximum de son savoir et de son expérience sur cette courte période.

Au Dr Rollin, au Dr. Caizergues et à leurs assistantes, pour m'avoir fait confiance pour mes premiers remplacements, pour leur bienveillance et leur aide précieuse en toutes circonstances. C'est un plaisir d'apprendre et de travailler à vos côtés.

A mon directeur, et président du jury de thèse,

**Monsieur le Professeur Michel Sixou**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Doyen honoraire de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Ancien Vice-Président Délégué à l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour l'intérêt que vous avez porté au sujet que j'avais choisi de traiter, mais aussi pour le temps, l'attention et le soutien précieux que vous m'avez accordé tout au long de ma thèse. Votre disponibilité, votre expertise et vos conseils avisés, toujours exprimés avec clarté et bienveillance, m'ont grandement aidé et aiguillé dans l'avancée de mon travail de recherche.

A mon jury de thèse,

**Monsieur le Professeur Jean-Noël Vergnes,**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)
- Docteur en Epidémiologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill –Montréal, Québec–Canada,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Je souhaite vous remercier chaleureusement pour votre présence au sein de ce jury. Merci d'abord pour l'accompagnement de grande qualité et le soutien que vous m'avez apporté durant ces trois années passées en clinique à l'hôpital. C'est grâce à votre encadrement que je peux aujourd'hui exercer le métier de dentiste en grande autonomie et surtout avec sérénité. Merci enfin d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de vous être rendu disponible pour cette soutenance malgré vos emplois du temps que je sais chargés.

A mon jury de thèse,

**Monsieur le Professeur Paul Monsarrat,**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie,
- Habilitation à Diriger les Recherches
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,

Je tiens à vous remercier vivement pour votre présence au sein de ce jury. La période d'apprentissage à vos côtés a en effet été d'une grande valeur pour moi ; vous m'avez partagé avec beaucoup de pédagogie un peu de vos vastes connaissances tant théoriques que cliniques, mais toujours passionnantes. Je suis profondément reconnaissant pour votre encadrement de qualité et pour la façon dont vous avez su m'accompagner dans mes premiers pas en chirurgie.

A mon jury de thèse,

**Madame le Docteur Anouk Fesquet,**

- Chef de Clinique des Universités - Assistante des Hôpitaux
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Biosanté
- Master 2 Anthropobiologie

Je vous remercie grandement de votre participation à ce jury. Je souhaite également vous adresser un remerciement particulier pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de ma sixième année. Vous avez toujours su répondre avec patience et clarté à mes nombreuses questions concernant les cas cliniques auxquels j'étais confronté pendant mes remplacements. Vos conseils et vos explications m'ont été d'une très grande aide, non seulement pour améliorer ma pratique clinique, mais aussi pour renforcer ma confiance dans la gestion de situations complexes.

## Table des matières

INTRODUCTION.....	11
PARTIE A : HISTORIQUE .....	12
I.    Découverte des bactériophages.....	12
II.   Felix d’Hérelle, père de la phagothérapie.....	13
III.  La nature du bactériophage contestée.....	14
IV.  Extension mondiale de la phagothérapie.....	14
V.   Le déclin de la phagothérapie.....	15
VI.  La phagothérapie remplacée par les antibiotiques.....	16
VII.  La Phagothérapie de l’après-guerre à nos jours .....	16
VIII.  La phagothérapie en Europe de l’Est.....	17
PARTIE B : DESCRIPTION BIOLOGIQUE ET PRINCIPE DE LA PHAGOTHÉRAPIE .....	19
I.    Introduction .....	19
II.   Structure des bactériophages.....	19
Exemple de la structure du bactériophage T4 : .....	19
III.  Propagation et développement des bactériophages.....	22
IV.  La coévolution phage-bactérie dans l’écosystème.....	26
V.   Principe et fonctionnement de la phagothérapie.....	27
VI.  Effet sur le biofilm bactérien.....	28
PARTIE C : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE .....	31
I.    Le fonctionnement de l’antibiorésistance.....	32
II.   Les indicateurs de suivi de l’antibiorésistance.....	35
III.  Organisation de la surveillance de l’antibiorésistance en France.....	35
PARTIE D : UTILISATION DES PHAGES EN MEDECINE : QUELS ESPOIRS ? .....	44
I.    Revue de la littérature.....	44
PARTIE E : QUELLES PERSPECTIVES D’UTILISATION DES BACTERIOPHAGES EN ODONTOLOGIE ? ....	61
I.    Le microbiote oral et la santé buccale.....	61
II.   Le microbiote oral et les pathologies buccales.....	63
III.  Les thérapeutiques biologiques.....	67
CONCLUSION .....	76
LISTE DES FIGURES .....	79
ANNEXES .....	81
REFERENCES .....	87

## INTRODUCTION

La phagothérapie est utilisée en médecine depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle pour traiter les infections. Son mécanisme repose sur l'utilisation de petits virus appelés bactériophages, capables de provoquer spécifiquement la lyse de certaines bactéries. Avec l'avènement des antibiotiques, la phagothérapie a été délaissée par la médecine contemporaine occidentale, mais elle reste utilisée en Europe de l'Est, notamment dans les pays de l'ex-URSS.

La prise de conscience des risques liés à l'augmentation de l'antibiorésistance a permis à la phagothérapie de redevenir une option thérapeutique crédible depuis une dizaine d'années. En odontologie, la phagothérapie n'a pas encore été utilisée sur des patients malgré les résultats très prometteurs des expériences *in vitro* et *in vivo* en médecine. La frilosité des agences de régulation européennes est en partie responsable du ralentissement du développement clinique en odontologie. Actuellement, la phagothérapie ne peut être utilisée qu'en dernier recours pour des pathologies graves et incurables, telles que les infections de prothèses articulaires.

Cette thèse dresse un état des lieux des connaissances actuelles sur la phagothérapie et explore son application potentielle en odontologie. Nous aborderons d'abord l'histoire de la phagothérapie ainsi que les mécanismes de fonctionnement des phages et leur rôle dans les écosystèmes. Nous détaillerons ensuite l'évolution de l'antibiorésistance en France, conséquence directe du regain d'intérêt pour la phagothérapie. Enfin, nous ferons un état des lieux des résultats obtenus lors des essais cliniques, *in vivo* et *in vitro*, ce qui nous permettra de conclure sur les différentes approches possibles de la phagothérapie en odontologie.

## PARTIE A : HISTORIQUE

Il convient de savoir que les sources relatant la vie et les recherches des scientifiques impliqués dans la découverte des bactériophages ne sont pas toutes concordantes et parfois même contradictoires.

### **I. Découverte des bactériophages.**

En 1886, le microbiologiste anglais Ernest Hanking se rend en Inde pour étudier le Choléra et sa propagation par les eaux du Gange et de ses affluents. Le scientifique remarque que lorsqu'une épidémie éclate sur les rives du Gange, celle-ci ne se propage pas en aval alors même que le choléra est une maladie hydrique, transportée par l'eau. Hanking commence différentes expériences et étudie la bactérie *Vibrio cholerae*. Il arrive ainsi à isoler un filtrat possédant une activité antibactérienne très efficace et spécifique à *Vibrio cholerae*. Hanking vient de découvrir sans le savoir les bactériophages, de petits virus tueurs de bactéries.

En 1915, Frédéric Twort est le second scientifique Britannique à s'intéresser à ces agents antibactériens invisibles au microscope de l'époque. Lors de ses expériences, il remarque l'apparition de « taches blanches » dans ses cultures bactériennes. Il en déduit qu'une partie des bactéries est lysée. Twort arrive à prélever et à transmettre ce lysat bactérien à d'autres colonies sans en expliquer le phénomène. En 1915, il publie dans The Lancet l'article « *An Investigation on the nature of the ultra-microscopic Viruses* »(1) pour faire part de ses observations. Il y décrit pour la toute première fois le principe lytique. Toutefois, il n'arrive pas à déterminer la nature de ces agents antibactériens. Il émet plusieurs hypothèses : il pourrait s'agir selon lui de petites bactéries, d'enzymes, d'amibes, ou encore de virus microscopiques.

Il faudra attendre 1917 pour que le microbiologiste français Félix d'Hérelle parvienne à montrer que les agents antibactériens étudiés par Hanking et Twort étaient des virus. Il les nommera bactériophages et proposera leur utilisation pour le traitement des infections.

## II. Felix d'Hérelle, père de la phagothérapie.

Félix d'Hérelle est un bactériologiste franco-canadien né en 1873 (2). Il commence à s'intéresser à la bactériologie en autodidacte alors qu'il travaille dans une distillerie de Whisky au Canada. En 1902, il obtient un poste de microbiologiste au Guatemala, il y dispense des cours, et approfondit ses connaissances en microbiologie notamment en étudiant une maladie des caféiers. En 1907, d'Hérelle est convié par le Mexique pour aider à la fabrication d'alcool à partir de l'henequen, de l'agave et du sisal. Il rentre à Paris en 1909 afin de se procurer le matériel nécessaire à la création de la distillerie (3). C'est pendant ce séjour en France que d'Hérelle va se rapprocher de l'institut Pasteur et obtenir un poste d'assistant pour y étudier l'effet inhibant des levures sur les staphylocoques. En 1911, il isole à l'aide du bactériologiste Emile Roux une bactérie mortelle responsable de l'entérite des sauterelles. Emile Roux publie dans une note les recherches faites par d'Hérelle : « On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli : brief note by Mr. F. D'Hérelle, presented by Mr. Roux. 1917" (4). C'est dans ce cadre qu'il est recruté en Argentine pour faire face à des nuées de sauterelles. Il cultive le coccobacille sur des boîtes de Pétri puis infecte la population de sauterelles afin de créer une épizootie. Comme Twort, il remarque pour la première fois l'apparition de taches blanches dans ses cultures bactériennes sans y prêter attention. En 1915, d'Hérelle rentre à Paris où il est chargé d'étudier la dysenterie à l'institut Pasteur. Il cultive les bactéries issues des selles des patients et observe de nouveau l'apparition de taches blanches dans certaines de ses colonies. Il comprend alors que ces taches apparaissent seulement dans les cultures bactériennes des selles des malades sur le point de guérir. Il arrive à isoler et filtrer à son tour l'agent responsable de cette lyse bactérienne. D'Hérelle infecte une partie de ses colonies avec son filtrat et laisse les autres colonies se développer seule. Quelques jours plus tard, l'ensemble de ses colonies infectées par le filtrat possédaient les taches blanches à l'inverse de ses cultures témoins. Ce résultat est synonyme de la lyse du bacille dysentérique et donc de guérison. Félix d'Hérelle veut appliquer ce procédé pour guérir les malades. En 1917, il présente ses résultats dans une note : « Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques » (4). Il nomme ce nouvel organisme « bactériophage ». En 1919, d'Hérelle commence ses expérimentations cliniques à l'hôpital Necker et réussit à soigner des enfants atteints de dysenterie bacillaire à l'aide de bactériophages. C'est le début de la phagothérapie. d'Hérelle continue ses recherches sur

le bactériophage pendant de nombreuses années, mais il sera gêné par une polémique contestant la primauté de sa découverte (5). Certains scientifiques s'efforceront pendant une dizaine d'année à démontrer que Twort était le premier à avoir découvert les bactériophages.

### **III. La nature du bactériophage contestée.**

Le japonais Kabeshima réussit à éliminer le bacille vivant de la bille du lapin en leur injectant des bactériophages en intraveineuse (6), il est le premier à contester la nature du bactériophage, qu'il appelle fermant (7). Une nouvelle polémique apparaît : plusieurs scientifiques remettent en question la nature virale et particulière des bactériophages. C'est le cas de Jules Bordet, prix Nobel 1919 pour ses recherches sur l'immunité et chercheur à l'institut Pasteur de Bruxelles. Dès lors, deux idées s'affrontent ; d'un côté les partisans de la nature virale des bactériophages, de l'autre, ceux qui défendent sa nature enzymatique (8).

### **IV. Extension mondiale de la phagothérapie.**

Dès 1920, les travaux d'Hérelle commencent à avoir un écho international et la phagothérapie est reconnue comme une thérapeutique prometteuse pour lutter contre les infections. La polémique autour de la nature du bactériophage ainsi que son intérêt grandissant pour traiter les infections provoque un regain de publications scientifiques et d'études cliniques. A travers le monde, les chercheurs tentent d'utiliser les phages pour traiter diverses maladies : fièvre typhoïde, infections urinaires, staphylocoques, etc. En 1925, d'Hérelle part en Egypte et réussit à isoler et à sélectionner un phage actif spécifique de la peste bubonique. Il convient de noter cette même année 1925, qu'une publication de Félix d'Hérelle a été le point de départ de la renommée mondiale de la phagothérapie (9) . L'engouement est tel qu'Hérelle publie un ouvrage en 1926 « le bactériophage et son comportement » où il y évoque les protocoles stricts à suivre pour sélectionner et administrer les préparations phagiques (10). La démocratisation de la phagothérapie pour le traitement de nombreuses infections ouvre la voie à la production à grande échelle de

bactériophages. C'est ainsi que plusieurs entreprises pharmaceutiques commencent à commercialiser des préparations à usage thérapeutique. C'est le cas notamment en Allemagne, aux États-Unis, en Angleterre et en France. Ainsi, dès 1939, la phagothérapie avait conquis le monde entier et était le principal traitement contre les maladies infectieuses.

## **V. Le déclin de la phagothérapie**

L'enthousiasme général s'estompe petit à petit, malgré l'ampleur de leur utilisation dans le monde. Avec l'inconstance des résultats, les doutes s'installent concernant leur efficacité. Certes, beaucoup de publications rapportent des résultats concluants, mais la critique s'élève contre la qualité des études menées. C'est le cas avec l'étude menée par d'Hérelle en Inde où la phagothérapie est utilisée pour traiter le choléra. Les résultats étaient très positifs et la population d'étude très importante (plusieurs millions d'individus), mais l'utilisation de nombreuses variables incontrôlées interrogèrent sur la qualité des résultats (11). C'est dans ce contexte qu'en 1934, l'association de médecine des États-Unis (Council on Pharmacy and Chemistry de l'American Medical Association) commanda une étude à Eaton et Bayne-Jones afin d'analyser les publications déjà réalisées. Les deux chercheurs concluent que la phagothérapie est efficace contre les staphylocoques, mais peu contre les autres souches bactériennes (12) (13) (14). Ils pointent également du doigt les préparations thérapeutiques de phages, qui ont une composition variable, mal définie et de mauvaise qualité : En effet ils ont retrouvé différents phages et certaines préparations étaient totalement inefficaces. C'est pour cette raison que des médecins produisaient leurs propres phages à partir des souches bactériennes de leurs patients. Malgré les doutes, la phagothérapie restait une solution thérapeutique à essayer face à des maladies infectieuses mortelles comme la typhoïde (15). Avec le début de la Seconde Guerre mondiale, les pays en guerre se souvenaient du taux élevé de mortalité attribué aux infections pendant la Première Guerre mondiale. Certains états comme les États-Unis et l'Allemagne nazie lancèrent des projets pour étudier la phagothérapie afin de prévenir et/ou de soigner des maladies comme la dysenterie bactérienne.

## **VI. La phagothérapie remplacée par les antibiotiques**

En 1928, le Britannique Alexander Fleming découvre la pénicilline. C'est seulement à la fin de la guerre que la pénicilline se démocratise et qu'elle est utilisée pour soigner la population. Son efficacité, considérable contre de nombreuses infections, sa simplicité d'utilisation et de production, ont tendance à limiter la phagothérapie à une utilisation sporadique. La phagothérapie restera utilisée comme un outil pour étudier le génome et permettre le développement d'une nouvelle discipline : la biologie moléculaire.

## **VII. La Phagothérapie de l'après-guerre à nos jours**

De 1928 à 1977, les laboratoires pharmaceutiques ont continué à produire des cocktails de bactériophage malgré l'essor constant des antibiotiques. Certains médecins ont utilisé la phagothérapie pendant de nombreuses années pour soigner certains de leurs patients. Mais en 1978, après plus de 50 ans de production phagique pharmaceutique, la production s'arrête définitivement. Le développement des antibiotiques, (toujours plus efficace) et l'apparition de nouvelles molécules (une trentaine de nouvelles molécules entre 1978 et 1994), met un coup d'arrêt à l'utilisation de la phagothérapie en médecine. On notera la présence des préparations bactériophagiques dans le VIDAL jusqu'en 1977. En 1978, une pétition sera même écrite par le Dr. Raiga-Clemenceau dans le journal « panorama du médecin » pour alerter sur la disparition de cette thérapeutique, en vain. (16). De son côté, l'institut Pasteur réduit progressivement les recherches sur la phagothérapie. Le service qui lui était dédié est restreint puis fusionnera avec le service d'entérobactérie en 1971. Cependant, la production de phages spécifiques de certaines bactéries ne s'arrête pas totalement : l'institut Pasteur de Lyon continuera leur production jusqu'en 1990 (17).

A partir des années 2000, l'apparition de résistances aux antibiotiques est en augmentation et devient un problème de santé publique majeur. Un regain d'intérêt pour la phagothérapie est observé, avec une augmentation importante des recherches fondamentales, mais aussi d'essais cliniques pour traiter des patients en impasse thérapeutique. Preuve de l'intérêt pour la phagothérapie, en 2022 l'agence nationale de

sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) autorise pour la première fois un accès compassionnel pour l'utilisation de bactériophages dans les infections osseuses et ostéoarticulaires graves à streptocoques aureus, résistants à l'antibiothérapie. Ces autorisations sont désormais délivrées car les bactériophages « sont produits et contrôlés selon les standards de qualité équivalents à ceux requis pour tous les médicaments expérimentaux ». L'ANSM autorise également l'essai clinique PhagoDAIR, qui débute actuellement sa phase d'inclusion des patients. Il s'agit d'une étude multicentrique, non comparative, en double aveugle de la phagothérapie dans le traitement des patients présentant une infection de prothèse, due à staphylococcus aureus de la hanche ou du genou, associé à un DAIR (Debridement, Antibiotics and Amplant Retention) et une antibiothérapie (18). Après avoir été mise de côté, la phagothérapie suscite de nouveau un intérêt important : elle est l'une des thérapies prometteuses pour lutter contre les infections incurables et l'antibiorésistance.

### **VIII. La phagothérapie en Europe de l'Est**

En Union soviétique, puis en Europe de l'Est après la fin de l'URSS, les bactériophages ont continué d'être utilisés malgré l'apparition des antibiotiques. En 1924, Félix d'Hérelle et George Eliava, (son ancien élève à l'institut Pasteur) ouvre l'institut George Eliava à Tbilissi en Géorgie (19). Il est consacré à la recherche et au soin par phagothérapie. Cet institut est toujours en activité et reçoit des patients du monde entier. De nombreux patients issus d'Europe de l'Ouest viennent s'y faire soigner. En effet certains patients présentent des infections incurables par la médecine traditionnelle occidentale, résistantes aux antibiotiques et se retrouvent dans une impasse thérapeutique. En Europe, la phagothérapie est encore trop peu utilisée, les autorisations d'utilisation et leurs obtentions sont encore limitées et difficile à obtenir. De ce fait, beaucoup de patients se tournent vers l'institut Eliava. L'institut possède une banque de bactériophages importante et possède 100 ans d'expérience dans le domaine (20). En Pologne et en Russie, d'autres instituts proposent également la phagothérapie comme solution thérapeutique. Ils sont cependant beaucoup moins ouverts sur le monde extérieur. Il n'en reste pas moins qu'ils publient régulièrement des études, et des cas cliniques sur les avancées de leurs recherches, même si l'intérêt pour ces études en occident reste encore trop timide (21) (22)

(23). En Russie (et dans sa zone d'influence) la phagothérapie est utilisée dans la médecine de ville de tous les jours, que ce soit à l'hôpital ou en libéral. Le groupe pharmaceutique Microgen commercialise des cocktails de bactériophages qui sont utilisés pour soigner les patients, plus d'un milliard de boîtes sont vendues chaque année.

# PARTIE B : DESCRIPTION BIOLOGIQUE ET PRINCIPE DE LA PHAGOTHÉRAPIE

## **I. Introduction**

Les bactériophages sont des virus qui possèdent une place prépondérante dans le monde. Ce sont les entités biologiques les plus abondantes sur Terre : entre  $10^{30}$  et  $10^{32}$  (24). Leur variété est aussi très importante. En effet, ils sont retrouvés dans tous les biotypes : eaux douces, eaux salées, égouts, sols, individus (tube digestif, muqueuses...), plantes, etc (24) (25) (26). Ils jouent un rôle fondamental dans l'équilibre de l'écologie bactérienne. Les bactériophages sont capables d'infecter spécifiquement des bactéries mais jamais des eucaryotes. Comme pour l'ensemble des virus, ils ne possèdent pas de machinerie de traduction, ils ont besoin d'une cellule hôte pour se reproduire. Ils possèdent un spectre étroit et chaque bactériophage est capable d'infecter spécifiquement une espèce bactérienne (voire seulement quelques souches d'une espèce) (27). En revanche, plusieurs phages peuvent être spécifiques de la même bactérie (28).

## **II. Structure des bactériophages.**

Les bactériophages mesurent entre 20 et 200  $\mu\text{m}$  et sont composés principalement de protéines et d'acides nucléiques qui contiennent leurs informations génétiques sous forme d'ADN ou d'ARN (simple ou double brins). 95% des phages possèdent un ADN double brins (5 à 500 kpb) et appartiennent à l'ordre des caudovirales (29).

### **Exemple de la structure du bactériophage T4 :**

Le phage T4, spécifique de la bactérie *E. Coli*, est le plus étudié. Sa structure a pu être mise en évidence grâce au microscope électronique. La structure du bactériophage T4 se compose de 3 parties :

- La tête : elle est composée d'une enveloppe protéique appelée capsid. Cette capsid a une forme icosaédrique et une section cylindrique en son centre ; elle est constituée de sous-unités protéiques appelées les protomères. Elle contient et protège le génome du phage. Le collier : Il relie la tête à la queue du phage.
- La queue : Il s'agit d'un tube creux entouré d'une gaine contractile. La queue permet le passage du matériel génétique du phage dans la cellule hôte.
- Enfin, le tube central : il est relié à une plaque basale et à des fibres caudales. Ce complexe permet la reconnaissance des récepteurs de la cellule hôte. Il convient de noter que le phage T4 est composé de fibres dites « longues » et « courtes ». Les fibres courtes restent rétractées tant qu'une cellule hôte n'a pas été reconnue par les fibres longues (30). Les phages peuvent donc avoir plusieurs conformations différentes en fonction de l'étape de l'infection de la cellule hôte.

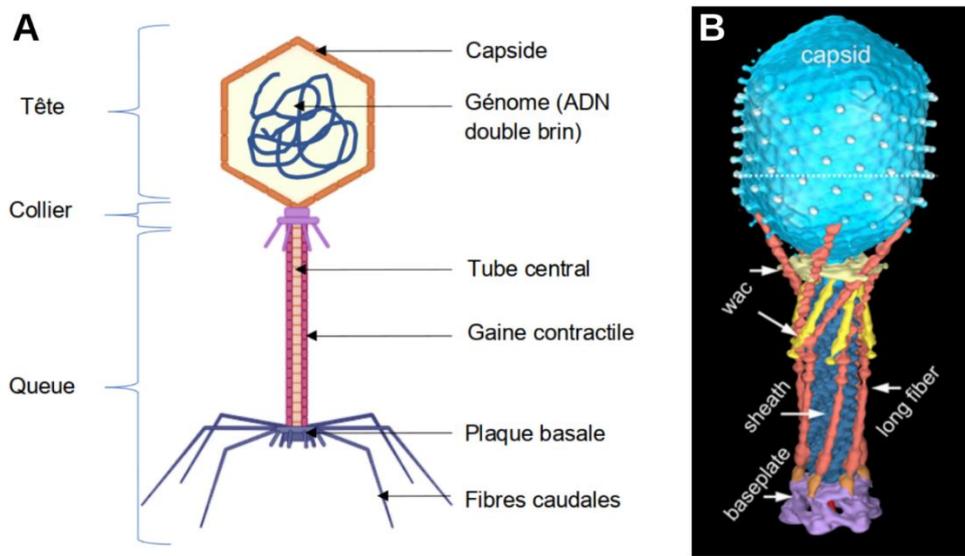


Figure 1 : schéma de la structure bactériophage T4 (31).

Lorsque le phage a trouvé sa cellule hôte, la plaque basale passe d'une forme hexagonale (figure K) à une forme en étoile (figure L, M, N, O) grâce au déploiement des fibres courtes (32).

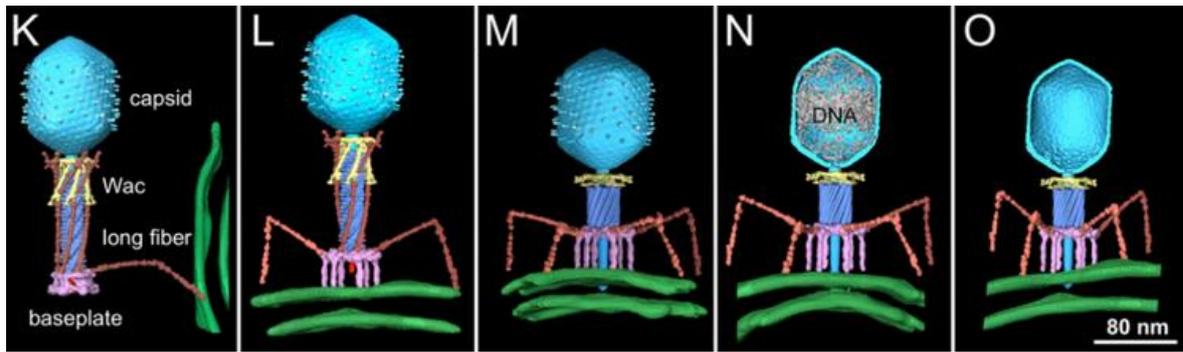


Figure 2 : schéma représentant le changement de conformation des phages lors de la reconnaissance d'une cellule hôte (31).

### Classification des bactériophages :

Actuellement, il existe plusieurs classifications des bactériophages :

- La classification de Baltimore qui utilise un système de classification simple. Celle-ci est basée sur le type d'acide nucléique du génome viral, le mode d'expression dans la synthèse de l'ARN messager virale et le procédé de réplication de l'ADN (figure 4)

<b>Virus à ADN</b>
Groupe I - Virus à ADN à double brin
Groupe II - Virus à ADN à simple brin
<b>Virus à ARN</b>
Groupe III - Virus à ARN à double brin
Groupe IV - virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+)ssARN ou de type ARN messenger)
Groupe V - virus à ARN simple brin à polarité négative
<b>Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse</b>
Groupe VI - rétrovirus à ARN simple brin
Groupe VII - rétrovirus à ADN double brin

Figure 3 : Tableau illustrant la classification de Baltimore (49).

- La classification du Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV), qui répartit les bactériophages de la même façon que pour l'ensemble des virus, à savoir par ordre : famille, sous-famille, genre et espèce. Cette classification prend en compte différentes caractéristiques : la nature de leurs acides nucléiques (ADN, ARN, simple ou double brins) et de leurs structures (présence d'enveloppe ou non, symétrie). L'ICTV élabore et améliore les systèmes de classification des virus afin de faciliter

leur compréhension, leur découverte et la recherche de nouveaux phages (33) (annexe 1). 96% des phages appartiennent à l'ordre caudovirale.

### **III. Propagation et développement des bactériophages.**

#### **1) Infection de la cellule hôte.**

La première étape pour infecter la cellule hôte est commune à l'ensemble des bactériophages : il s'agit de l'adsorption. Quelques différences existent entre les phages caudés et ceux ne possédant pas de queue. Les phages caudés étant les plus représentés, nous prendrons pour exemple le phage T4.

La rencontre entre un phage et sa bactérie hôte se fait de façon aléatoire. Il est nécessaire d'avoir un rapport bactériophages/bactéries très important pour maximiser la chance de rencontre. Chaque phage est capable de reconnaître un ou plusieurs ligand à la surface de leurs bactéries cibles grâce à ses fibres caudales longues (LTF). Cette première liaison est appelée « liaison réversible » (34). Cette liaison provoque une modification de conformation de la plaque basale et les fibres caudales courtes (STF) sont déployées (32). A leur tour, les STF reconnaissent un récepteur à la surface de la bactérie (qui peut être différent de celui reconnu par les LTF) et s'y lient. On parle à présent d'une liaison irréversible entre le bactériophage et sa cellule cible (35). La liaison des STF provoque la contraction de la gaine centrale qui permet d'injecter le tube creux dans la membrane plasmique (MP) de la bactérie. Afin de faciliter l'injection, le bactériophage produit une protéine appelée gp5, qui permet de détruire la paroi cellulaire en hydrolysant les liaisons entre les glucides du peptidoglycane (36). La MP fusionne avec le tube creux et le matériel génétique est injecté dans la bactérie. Par la suite, le cycle infectieux se met en place. Il dépend principalement des informations contenues dans le génome du bactériophage ainsi que de l'état métabolique de la cellule hôte.

Quatre types de cycles infectieux existent. Les deux principaux sont le cycle lytique et le cycle lysogénique. Les deux autres, beaucoup plus rares, sont moins étudiés, il s'agit du cycle pseudolysogénique et chronique (28). Environ 90% des phages effectuent un cycle lytique et 10% un cycle lysogénique. Les deux autres cycles sont très marginaux.

## 2) Le cycle lytique

Le cycle lytique provoque la destruction de la bactérie cible (lyse). Ce cycle est réalisé par des phages dits « virulents ». Ils détournent la machinerie bactérienne afin de se reproduire. Lors des expériences de laboratoire, 3 phases ont été mises en évidence :

- La phase de latence : Elle débute par l'éclipse, cette étape correspond au moment où le phage est indétectable et que son ADN se trouve dans la cellule hôte. Les deux premières minutes commencent par la synthèse de l'ARNm du bactériophage grâce à l'ARN polymérase de la bactérie. Cet ARNm engendre la production d'enzymes qui vont détruire l'ADN bactérien et libérer des acides nucléiques. Ces nucléotides sont mis à disposition afin de synthétiser l'ADN viral (au bout de 5 minutes). 9 minutes après le début de l'infection, l'ADN viral est traduit et l'assemblage de nouveaux virions commence. Les différents éléments s'assemblent (capside, queue, gaine contractile, etc.) et les premières particules virales apparaissent après 15 minutes.

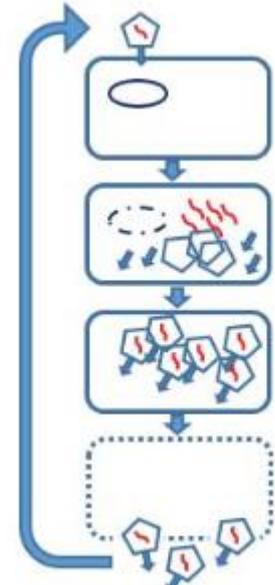


Figure 4 : schéma du cycle lytique des bactériophages (42).

- La phase de croissance : à 22 minutes, 2 protéines sont produites, la holine et une endolysine. La holine va détruire la MP (37), ce qui donnera accès aux endolysines pour perforer les peptidoglycanes (38). L'action de ces enzymes permet l'éclatement de la bactérie et la libération des virions. Le rendement du cycle lytique est différent en fonction du type de bactériophage et de la cellule hôte. Pour le phage T4, le rendement est de 300 virions pour l'infection d'une bactérie *E. Choli*.  
La phase de plateau : le nombre de virus est stable car toutes les bactéries ont été lysées. Cette phase apparaît au bout de 30 minutes dans des conditions de laboratoire optimales. La reproduction des phages T4 est extrêmement rapide.

## 3) Le cycle lysogénique

Le cycle lysogénique est réalisé par des phages dits « tempérés », il aboutit à l'intégration du génome phagique au sein de l'ADN bactérien. Une fois l'ADN viral dans le

cytoplasme, le choix de l'entrée dans un cycle lytique ou lysogénique dépend de la concentration en protéines régulatrices virales. Cette concentration dépend de l'état physiologique de la bactérie (stade du développement cellulaire, réserve énergétique disponible, etc). Au cours du cycle lysogénique, l'ADN phagique change de conformation et devient circulaire. Une intégrase phagique permet l'intégration de l'ADN viral dans celui de la bactérie (39) (40). On parle alors de prophage car l'ADN viral ne peut plus se répliquer seul. La bactérie est appelée lysogène. Elle va se répliquer et le génome du phage va lui aussi être transmis à la descendance. Cet état prend fin lors de l'activation du cycle lytique. En effet, lorsque l'ADN phagique est intégré à celui de la bactérie hôte, des protéines appelées « répresseurs » sont codées afin d'empêcher l'expression du gène responsable de l'entrée en cycle lytique. Ce répresseur peut être désactivé et provoquer le passage du cycle lysogénique en cycle lytique : on parle d'induction. L'induction peut se produire de façon spontanée ou induite. L'induction spontanée est très rare, elle a lieu à des fréquences comprises entre  $10^{-2}$  à  $10^{-6}$ . En revanche, certains facteurs de stress peuvent l'induire, ce sont les cas des UV, des rayons X ou de la présence de substances oxydantes (28). L'induction a lieu grâce à la synthèse d'une excisase qui réalise le processus inverse de l'intégrase. Le cycle lytique peut alors se mettre en place, comme vu précédemment.

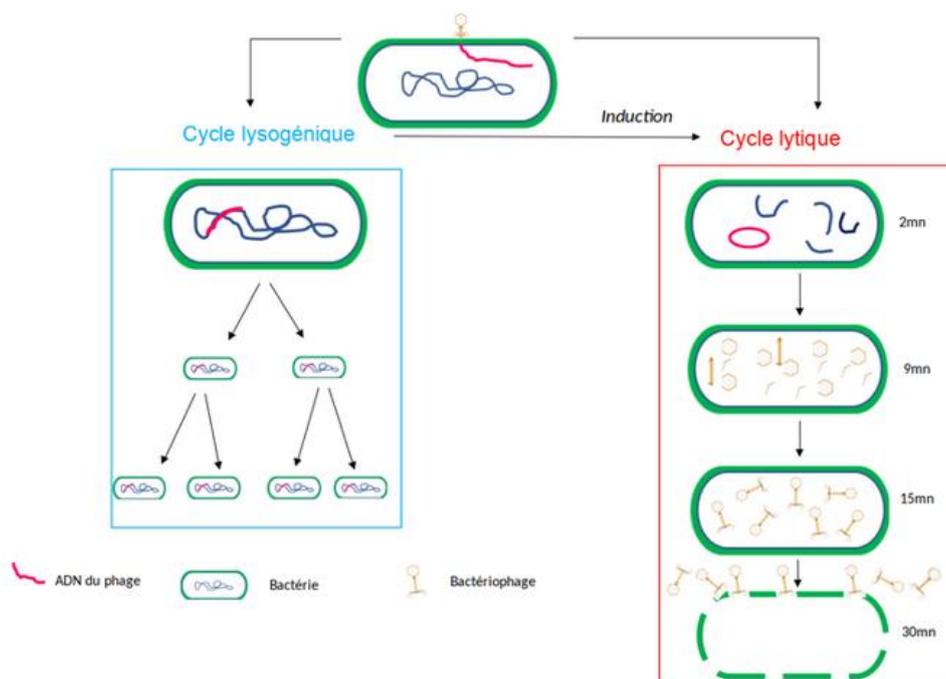


Figure 5 : schéma du cycle lytique et lysogénique des bactériophages (42).



#### IV. La coévolution phage-bactérie dans l'écosystème.

La relation phage-bactérie est indispensable à l'évolution et à la régulation de l'écosystème, elle participe à de nombreux équilibres biologiques. En effet, les phages ne peuvent survivre sans les bactéries. Ils participent d'ailleurs à leur régulation : on estime qu'ils sont responsables de la lyse de 10 à 20% de la biomasse planctonique par jour. De leur côté, les bactéries se servent des phages pour se développer, devenir plus résistantes, grâce au transfert de gènes venant des bactériophages. Les bactéries et les phages évoluent dans un balancement dynamique qui favorise alternativement l'un ou l'autre des acteurs. On parle de coévolution antagoniste. Cette relation exerce une influence importante dans l'évolution et le développement des maladies infectieuses bactériennes.

##### Exemple du choléra :

Le choléra est dû à l'ingestion du bacille cholérique qui libère une toxine provoquant des diarrhées et une déshydratation mortelle. Tous les bacilles cholériques ne peuvent pas produire cette toxine. En effet, le gène codant pour cette toxine est porté par le bactériophage CTX tempéré. Lors du cycle lysogénique, le gène codant la toxine est transmis à la bactérie. On appelle ce phénomène le processus de conversion lysogénique (il s'agit d'un transfert vertical de gène). Ce phénomène est aussi responsable de la diphtérie. De leur côté, les bactériophages virulents (cycle lytique) peuvent provoquer la lyse des bacilles cholériques : les phages influencent donc également la cinétique des épidémies.

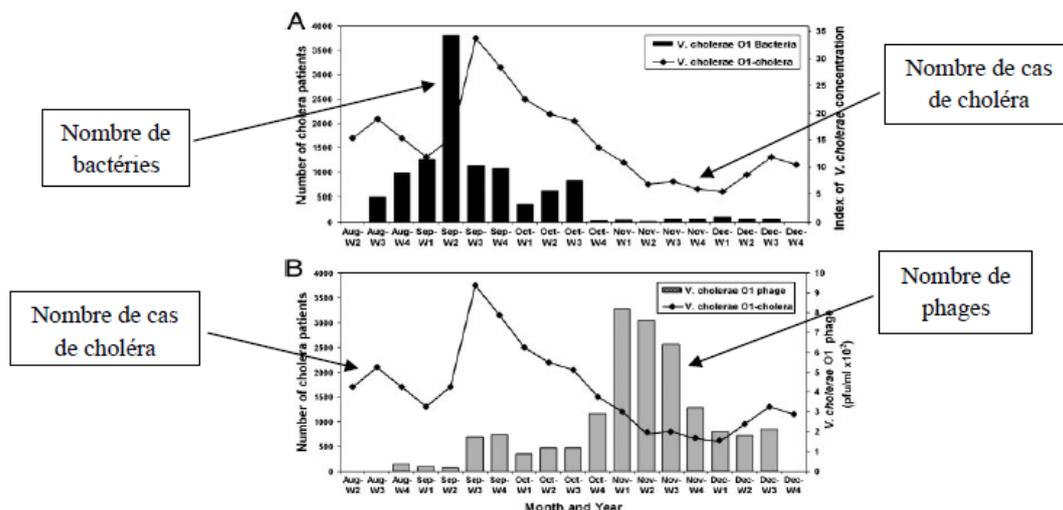


Figure 7 : graphique montrant la coévolution des phages et du bacille cholérique (42).

Un phénomène inverse peut avoir lieu. En effet, lors de l'encapsidation de l'ADN du bactériophage, certains gènes bactériens peuvent y être intégrés. Les gènes peuvent alors être transférés d'une bactérie à l'autre par le biais d'une infection bactériophagique. Ce phénomène est appelé la transduction, il s'agit d'un transfert horizontal de gène. Il est responsable de la modification des propriétés bactériennes, comme l'apparition de résistances.

## **V. Principe et fonctionnement de la phagothérapie.**

La phagothérapie repose sur un principe simple : le pouvoir bactéricide des phages, qui ont la capacité de lyser des bactéries cibles et de se multiplier en détournant leur machinerie cellulaire. Comme vu précédemment, il existe des phages tempérés et des phages virulents. Les phages virulents semblent être l'option privilégiée dans le traitement des infections : il faut une lyse rapide et efficace des bactéries pour traiter les infections. Le pouvoir bactéricide des phages repose sur 3 grandes spécificités (43):

- Leurs capacités à cibler spécifiquement une espèce bactérienne.
- La rapidité de leur cycle : le cycle lytique a lieu en seulement 30 minutes, ce qui permet une multiplication rapide des phages et ainsi de dépasser les capacités de renouvellement de la bactérie cible.
- Une concentration exponentielle : les phages ont une croissance exponentielle jusqu'à la destruction de toutes les bactéries cibles (libération de plusieurs centaines de phages à chaque cycle). Contrairement aux antibiotiques où la concentration diminue au cours du temps.

A l'instar de l'antibiothérapie, l'utilisation des phages pour traiter des infections peut se faire de façon probabiliste ou spécifique. En effet, il est possible d'utiliser un cocktail de phages (solution contenant différents phages spécifiques de différentes bactéries) permettant de cibler plusieurs bactéries en même temps. Cette démarche est probabiliste et est très utilisée avec l'antibiothérapie car elle permet de traiter des infections dans l'urgence sans connaître les bactéries qui en sont responsables. Par ailleurs, l'identification de la bactérie à l'origine d'une infection permet l'élaboration d'un phagogramme et donc l'emploi de phages spécifiques pour traiter l'infection. Cette option est par exemple

adaptée pour des infections de prothèses articulaires, où bien souvent, une seule souche bactérienne est responsable de l'infection.

## **VI. Effet sur le biofilm bactérien.**

Un biofilm bactérien se définit par un agglomérat de cellules bactériennes attachées à une surface (biotique ou abiotique) enrobée d'une matrice polymérique composée d'exopolysaccharides, d'acides nucléiques et de protéines (44) (45) (46). La structure du biofilm permet aux bactéries de se protéger contre le système immunitaire, les antibiotiques, les désinfectants ou encore la dessiccation. La formation de biofilms est largement responsable d'infections, qu'elles soient chroniques (parodontites, endocardites infectieuses...) ou liées à du matériel médical (sonde urinaire, cathéter, valve cardiaque) (47). En raison de l'augmentation significative du nombre de souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques, la recherche médicale et scientifique se concentre sur des stratégies alternatives pour lutter contre le développement des biofilms. Les bactériophages sont une des solutions à l'étude pour les combattre efficacement.

### **1) Interaction phage-biofilm.**

Les phages peuvent interagir avec le biofilm bactérien de plusieurs façons. Les caractéristiques du biofilm et ses fonctions sont principalement conférées grâce à la présence d'exopolysaccharides qui provoquent une action limitée voire nulle des antibiotiques. Certains phages ont la capacité de détruire cette matrice à l'aide de leurs enzymes (les dépolymérase) et de s'infiltrer en profondeur dans les différentes couches du biofilm bactérien (48). Par ailleurs, de nombreux biofilms ont une structure dite « ouverte », composée de nombreux pores et de canaux remplis d'eau. Cette structure permet également un accès facilité au biofilm pour les phages (contrairement aux antibiotiques) (49). Enfin, certains bactériophages sont présents en tant que prophages dans le génome des bactéries. Le passage du cycle lysogénique au cycle lytique provoque la lyse des bactéries cibles et, par conséquent, la destruction du biofilm de l'intérieur (50) (51).

## **2) Limite de l'effet des phages sur le biofilm.**

Plusieurs facteurs peuvent conduire à une réduction de l'efficacité lytique des phages : température, composition du milieu, type de matrice, âge du biofilm, etc (49). En effet, même si certains bactériophages ont la capacité de détruire la matrice du biofilm via leurs dépolymérase, la matrice reste une barrière empêchant de nombreux phages d'accéder aux récepteurs de leurs cellules hôtes. De plus, un milieu pauvre en nutriments et en oxygène peut conférer une immunité partielle au biofilm. Les bactéries présentent alors un état phénotypique modifié à différents niveaux du biofilm. Cela entraîne l'expression d'un récepteur primaire à la surface d'une bactérie membre d'une espèce, mais pas sur une autre située ailleurs dans le biofilm (51) (50). Le biofilm peut donc être résistant aux phages selon leur position dans le biofilm.

## **3) Utilisation thérapeutique des phages dans la désorganisation du biofilm.**

Dans la lutte contre les biofilms, les bactériophages peuvent être utilisés dans deux stratégies thérapeutiques: la prévention et la destruction du biofilm (49).

La prévention consiste à empêcher le développement des bactéries sous forme de biofilm. Une étude réalisée par Curtin et Dolan en 2010 (52) (53) a permis de mettre en évidence que l'utilisation de bactériophages actifs contre le *Staphylococcus epidermidis*, introduits dans le revêtement hydrogel d'un cathéter, réduisait significativement la formation du biofilm de ce micro-organisme in-vitro.

La destruction d'un biofilm déjà formé par les bactériophages donne lieu à de nombreuses recherches. Il a été prouvé que, contrairement aux antibiotiques, les phages pouvaient réussir à contourner les différentes défenses du biofilm, telles que la présence d'exopolysaccharides, et l'effet de l'âge du biofilm (49) (54) (55). Plusieurs bactériophages utilisés dans l'éradication des biofilms ont été définis. Par exemple, le bactériophage T4 est capable de détruire un biofilm issu des bactéries *E. Coli*. De nombreuses études ont en effet démontré que les bactériophages avaient la capacité d'infecter et de détruire des biofilms monospécifiques (49) (56) (57). En revanche, concernant les biofilms multi-spécifiques, les interactions entre les phages et le biofilm sont beaucoup plus complexes et les objectifs des études ne sont pas toujours atteints (58) (49). Néanmoins, d'autres études montrent que les phages sont en mesure de détruire les biofilms mono et dual spécifiques, si leurs

conditions d'utilisation sont optimisées (combinaison avec des antibiotiques, modifications génétiques, etc.) (49) (59) (60).

La recherche fondamentale sur le fonctionnement et l'utilisation des bactériophages a gagné en importance ces dernières années, notamment en raison de la nécessité de trouver des solutions face à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et aux impasses thérapeutiques qui en résultent.

## PARTIE C : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

Les cas d'infections multirésistantes aux antibiotiques sont en constante augmentation ces dernières années à l'échelle mondiale. Chaque année en France, plus de 125 000 infections bactériennes sont multirésistantes aux antibiotiques, et provoquent la mort de plus de 5 500 personnes (1,5 millions de morts dans le monde). Si aucune solution n'est trouvée pour y faire face, les maladies infectieuses pourraient devenir la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité en France et provoquer jusqu'à 10 millions de morts à travers le monde d'ici 2050.

Dès 1945, dans une interview au New York Times, Alexander Flemming partage sa crainte sur l'apparition de bactéries résistantes à la pénicilline en cas de mésusage (61) (62). C'est seulement en 1998 que l'OMS va officiellement alerter sur les risques de l'antibiorésistance avec la résolution du 10 mars 1998 (63). La même année, l'Union européenne prend conscience du problème et les États membres participent à la conférence « The Microbial Threat ». Cette dernière débouche sur la publication des « Recommandations de Copenhague » en 2004. Elle établit des critères concernant l'utilisation et la surveillance des antibiotiques. Ces recommandations insistent également sur la nécessité de former les professionnels de santé aux risques liés à l'antibiorésistance. Elles encouragent la mise en place de programmes d'éducation et de sensibilisation, ainsi que le développement de pratiques de prescription responsables pour prévenir l'émergence et la propagation de souches résistantes. L'objectif est de garantir une utilisation appropriée des antibiotiques afin de protéger la santé publique et d'assurer l'efficacité des traitements futurs. (64). Face à cet enjeu mondial, les États, les organismes nationaux et internationaux, cherchent des solutions afin de contenir l'apparition de nouvelles résistances.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est en première ligne de ce combat et aide ses États membres à élaborer des plans d'action nationaux. Un plan d'action mondial pour endiguer la résistance aux antimicrobiens a également été approuvé en 2015. Il prévoit la mise en place de nombreux programmes de prévention à l'échelle individuelle, des professionnels de santé, et des politiques publiques. Du côté de la recherche scientifique, les études se multiplient afin de mieux connaître et comprendre les

mécanismes de fonctionnement et de transmission des résistances, et ainsi développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus grandes menaces pesant sur la santé, la sécurité alimentaire et le développement mondial.

## **I. Le fonctionnement de l'antibiorésistance.**

### **1) La résistance innée.**

La résistance aux antibiotiques est appelée innée (ou naturelle) lorsque toutes les bactéries d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique donné. Cette résistance est stable et est transmise à la descendance au cours du temps. En revanche, il n'y a pas (ou très peu) de transfert horizontal du gène responsable de cette résistance (65). Plusieurs mécanismes peuvent entrer en jeu (66) :

- un manque d'affinité entre l'antibiotique et la cible ;
- une inaccessibilité de l'antibiotique à la bactérie ;
- une expulsion de l'antibiotique grâce à des pompes d'efflux ;
- une inactivation innée de l'antibiotique par des enzymes.

### **2) La résistance acquise.**

La résistance acquise est l'acquisition de gènes rendant certaines bactéries d'une même espèce résistantes à une molécule. Dans certains cas, la majorité des souches bactériennes de l'espèce peuvent être concernées. Deux phénomènes génétiques majeurs entrent en jeu (65) (66) :

- Les mutations spontanées, responsables des résistances endogènes (transfert vertical de gènes).
- Les transferts horizontaux de gènes, responsables des résistances exogènes.

### **3) Les différents mécanismes de résistance.**

#### **a) L'inactivation enzymatique.**

Ce mécanisme est principalement retrouvé chez les bactéries résistantes aux bêtalactamines, aux aminosides et aux phénicolés. Il est également présent de façon moins importante dans les résistances aux macrolides, lincosamides, streptogramines (groupe MLS), tétracyclines, fosfomycine et fluoroquinolones. Des enzymes bactériennes modifient le noyau actif de l'antibiotique. Elles provoquent des réactions d'estérification, d'acétylation, de nucléotidylation ou d'hydrolyse. Ces réactions chimiques provoquent un changement de conformation de la molécule active de l'antibiotique, qui ne peut plus se lier à sa cible, le rendant ainsi inactif (66) (67) (68).

#### **b) La modification ou le remplacement de la cible de l'antibiotique.**

Certaines bactéries ont la capacité de modifier ou de remplacer leurs cibles afin d'empêcher l'antibiotique de se lier au ligand et d'exercer son activité antibactérienne. La modification de la cible peut résulter d'une mutation d'un ou plusieurs nucléopetptides de la cible. Elle est retrouvée principalement dans les résistances du groupe MLS et aux quinolones.

#### **c) Les pompes à efflux.**

Les pompes à efflux permettent d'expulser l'antibiotique à l'extérieur du cytoplasme et, par conséquent, de diminuer sa concentration à l'intérieur de la bactérie, limitant l'accès de l'antibiotique à sa cible. Il en existe deux types, les SDR (Spécific Drug Resistance) qui possèdent une très grande spécificité et les MDR (Multiple Drug Resistance) qui peuvent agir sur de nombreuses molécules différentes. Les SDR sont responsables d'un haut niveau de résistance et utilisent toujours de l'énergie. On les retrouve majoritairement chez les bactéries résistantes aux tétracyclines. Les MDR sont responsables d'un faible niveau de résistance. Certaines utilisent de l'énergie et d'autres les gradients électrochimiques.

#### d) La diminution de la perméabilité.

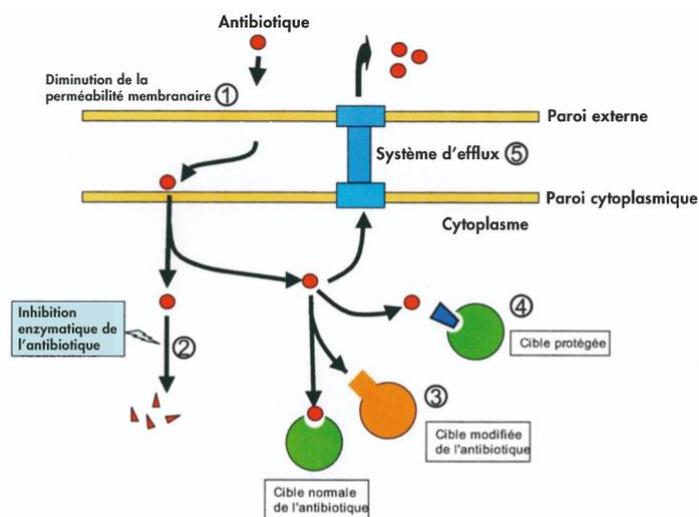
Chez les bactéries à Gram négatif, les antibiotiques hydrophiles peuvent pénétrer dans les bactéries via des protéines transmembranaires que l'on appelle les porines. Les antibiotiques hydrophobes peuvent directement diffuser passivement à travers la bicouche lipidique. Ainsi, des mutations sur les gènes codant les porines peuvent provoquer la diminution de leurs tailles et restreindre (ou supprimer) leurs expressions membranaires. Ces modifications confèrent un faible niveau de résistance à la bactérie et sont retrouvées dans les résistances aux aminoglycosides (66).

#### e) Le piégeage de l'antibiotique.

Les bactéries ont la capacité de piéger l'antibiotique de deux façons :

- Augmenter de façon importante l'expression de la cible de l'antibiotique
- Sécréter une molécule ayant une forte affinité pour l'antibiotique

Ces deux mécanismes induisent une diminution de la concentration libre de l'antibiotique au niveau de la cible. Ils sont retrouvés dans la résistance à bas niveau chez les *E. coli* (et *S. aureus*) résistantes à la tobramycine.



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 8 : schéma récapitulatif des différents mécanismes de résistance bactérienne.

## II. Les indicateurs de suivi de l'antibiorésistance.

Différents indicateurs existent afin de suivre l'évolution de l'antibiorésistance en France, en fonction du type de bactérie et des antibiotiques. Pour cela, les microbiologistes ont créé des « couples bactérie-antibiotique » les plus pertinents possibles. À partir de ces couples, deux indicateurs ont été créés afin de suivre l'évolution de la proportion de bactéries possédant des résistances acquises aux antibiotiques :

- Le rapport souches résistantes / souches totales isolées chez un patient sur une période donnée. Il est réalisé par les laboratoires et utilisé pour administrer le meilleur antibiotique au patient (62).
- L'incidence (le rapport entre les souches résistantes isolées / le nombre de patients admis) permet de suivre la dynamique de diffusion des bactéries résistantes (62).

Actuellement, deux couples bactérie-antibiotique sont étroitement surveillés et permettent d'évaluer la dynamique d'évolution des résistances aux antibiotiques en France. Il s'agit des *streptocoques aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de bêta lactamases à large spectre (EBLSE) résistants au céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (indicateur retenu par la surveillance de l'OMS) (69) (70).

L'ensemble de ces indicateurs peuvent se décliner à différents niveaux : locaux, régionaux, nationaux, mais aussi à l'échelle des secteurs de soins (odontologie, chirurgie, psychiatrie, etc).

Enfin, un troisième indicateur très étudié est la consommation globale d'antibiotiques. En effet, l'émergence d'antibiorésistance est corrélée à deux facteurs principaux : la quantité de prescription et la transmission croisée entre individus (62).

## III. Organisation de la surveillance de l'antibiorésistance en France.

En France, il existe de nombreux réseaux de surveillance nationaux de l'antibiorésistance (71). La surveillance en établissement de santé en France est gérée par la mission de « Surveillance de Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé

» (SPARES). Cette mission a été confiée en 2018 par Santé Publique France au CPIas (centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins) Grand-Est, associé au CPIas Nouvelle-Aquitaine, pour une durée de 5 ans. Entre 2006 et 2017, c'était le réseau de surveillance BMR-raisin qui en était chargé.

Concernant la surveillance en ville et dans les établissements médico-sociaux, c'est la mission Primo (surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins en secteur de ville et établissements médico-sociaux) portée par les CPIas Pays de la Loire et Grand Est. Avant 2018, il n'existait pas de programme de surveillance nationale pour la résistance aux antibiotiques en secteur de ville et établissements médico-sociaux.

Par ailleurs, d'autres missions existent en parallèle :

- la mission SPICMI « Surveillance et prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et de médecine interventionnelle », portée par le CPIas Ile-de-France ;
- la mission SPIADI « Surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs » portée par le CPIas Centre-Val de Loire ;
- la mission MATIS « Soutien aux actions de prévention : évaluation, formation, communication, documentation » portée par le CPIas Nouvelle-Aquitaine associé au CPIas Iles de Guadeloupe.

### **1) Dans les établissements de santé.**

Les établissements de santé (hôpitaux, cliniques) ont diverses missions, définies par le code de la santé publique. Un établissement de santé peut dispenser, en hébergeant ou non les patients, des soins :

- de courte durée ("courts séjours") : affections graves en phase aiguë ;
- de suite et de réadaptation ("moyens séjours") ;
- de longue durée ("longs séjours") : patients en perte d'autonomie.

Les établissements de santé peuvent avoir des statuts juridiques, des activités et des modes de financement différents, selon qu'ils sont publics ou privés (à but lucratif ou non) (72) (73).

### a) Evolution de la résistance aux ATB.

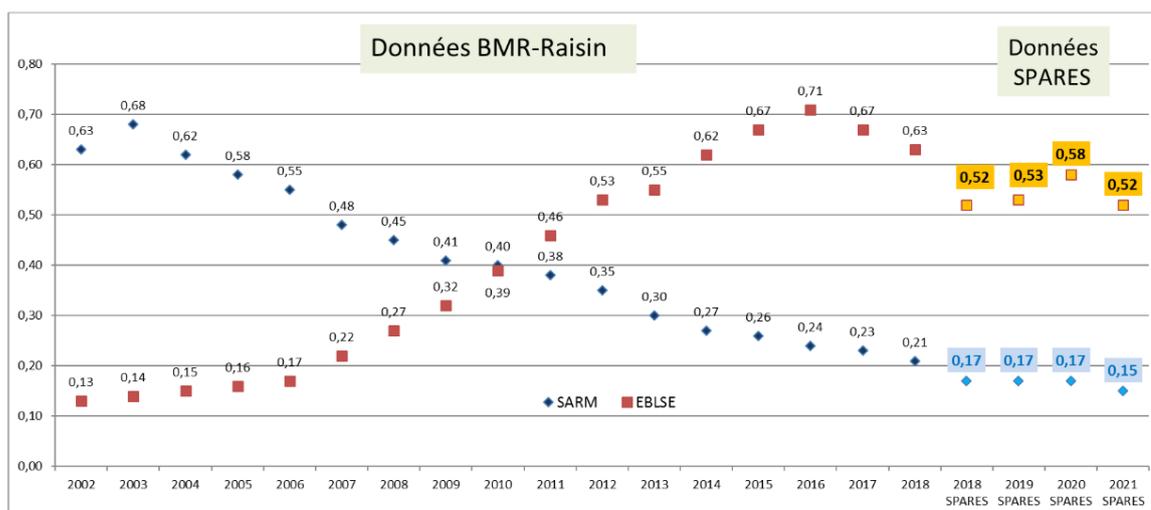


Figure 9 : graphique représentant l'évolution de l'incidence des SARM et EBLSE, entre 2002 et 2021 dans l'ensemble des établissements ayant renseigné ces phénotypes (méthodologie BMR-raisin jusqu'en 2018 puis SPARES) (74).

En 2021, 1 010 établissements de santé ont participé à la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques représentant 57% des lits d'hospitalisation (soit 216 585 lits) et 54% des journées d'hospitalisation à l'échelle nationale (soit 57 393 253 journées d'hospitalisation)(74).

Concernant les SARM, l'incidence globale depuis 2002 a baissé de 76%. L'incidence des infections SARM était de 0,15 cas pour 1000 journées d'hospitalisation en 2021, ce qui confirme la diminution globale de ces infections malgré une phase de stabilisation entre 2018 et 2020. L'évolution des EBLSE est inverse, l'incidence a dépassé celle des SARM depuis 2011 : en 2021 l'incidence était de 0,52 cas pour 1000 journées d'hospitalisation. En 2021, 44% des EBLSE étaient représentés par les *E. Coli*. Par ailleurs, trois espèces (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae complex*) représentaient plus de 90% des EBLSE (74) (annexe 2).

La diminution importante des SARM, qui sont des bactéries que l'on retrouve essentiellement sur la peau et qui se transmettent de façon manuportée, peut s'expliquer par les campagnes de sensibilisation importante en France concernant la friction hydroalcoolique et le lavage des mains depuis les années 2000 (annexe 4). Par ailleurs, les EBLSE, réservoir bactérien principalement entériques entament une diminution depuis le pic atteint en 2016 mais se stabilisent ces 4 dernières années.

Au vu des objectifs définis par la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistante, la lutte contre les SARM est sur la bonne voie : la proportion de SARM chez *Staphylococcus aureus* isolés d'hémocultures en établissements de santé est de 12,5% avec pour objectif une proportion inférieure à 10% en 2025 (74) (75).

### b) Evolution de la consommation des antibiotiques.

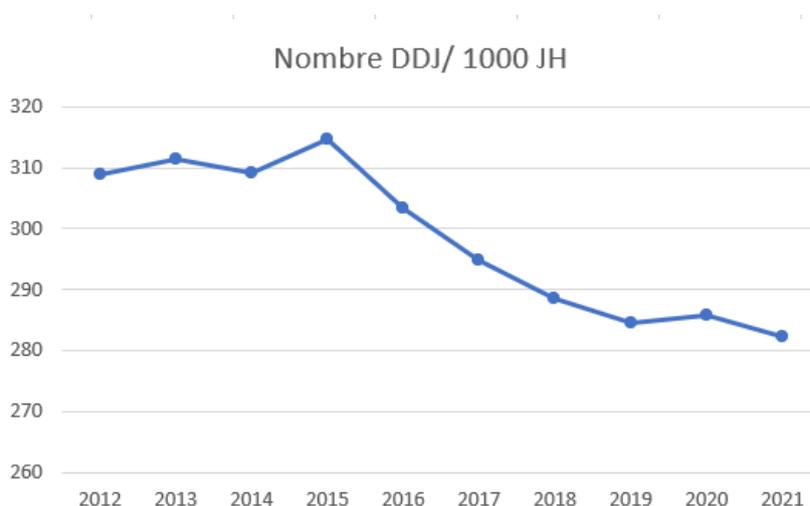
En 2021, 1 717 établissements de santé ont participé à la surveillance de la consommation des antibiotiques SPARES, représentant 319 236 lits et 86 463 894 journées d'hospitalisation complètes (soit 83,5 % des lits d'hospitalisation et 81,9% des journées d'hospitalisation au niveau national) (74).

En 2021, la consommation d'antibiotiques était de 282 DDJ (doses définies journalières) /1000 JH (journées d'hospitalisation). Cette consommation varie en fonction du type d'établissement et du secteur d'activité. La consommation la plus importante est retrouvée dans les centres de lutte contre les cancers (CLCC). Les services de maladies infectieuses et de réanimation ont la consommation la plus élevée. La plus faible consommation est retrouvée dans les services de psychiatrie et de soins de longue durée (74).

Type d'établissement	N	Nb DDJ/1 000 JH	Secteur d'activité	N	Nb DDJ/1 000 JH
CHU	46	432	Médecine	828	439
CH ≤ 33%*	205	141	Hématologie	60	873
CH > 33%*	354	339	Maladies infectieuses	54	1 153
MCO	434	346	Chirurgie	645	521
CLCC	21	530	Réanimation	237	1 130
HIA	6	510	Gynéco-obstétrique	378	191
ESSR	454	132	Pédiatrie	269	241
ESLD	26	54	SSR	1 114	150
PSY	171	36	SLD	388	57
<b>Ensemble</b>	<b>1 717</b>	<b>282</b>	Psychiatrie	322	36

\*CH ≤ 33% de lits de court séjour et CH > 33% de lits de court séjour

Figure 10 : tableau de la consommation d'antibiotiques en fonction du type d'établissement et du secteur d'activité (72).



*Figure 11: graphique représentant l'évolution de la consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2021 dans les établissements de santé.*

Entre 2012 et 2015, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 1,9%. Depuis 2015, la consommation d'antibiotiques diminue chaque année, à l'exception de 2020. En cause, un contexte de modifications majeures d'activités (dans les infections urinaires et respiratoires hautes) (74) (76). Entre 2015 et 2021, la consommation d'antibiotiques a diminué de 10,3%. L'analyse de l'ensemble de ces valeurs confirme une réduction significative de la consommation d'antibiotiques en France (74).

## **2) En ville et dans les établissements médico-sociaux.**

Les établissements et services sociaux et médico-sociaux (ESSMS) sont structurés et spécialisés en plusieurs catégories pour s'adapter aux besoins des adultes et des enfants handicapés. Les établissements et services sociaux et médico-sociaux (ESSMS) peuvent être catégorisés en trois grands types de structures :

- les structures de prévention, dépistage et accompagnement précoce
- les structures permettant un accompagnement en milieu ordinaire de vie
- les structures d'accompagnement en institution.

Ces établissements sont soumis au code de l'action sociale et des familles (CASF) (77) (78).

### a) Evolution de la résistance aux ATB.

Chez les patients vivant à leur domicile, 3,2% des souches de *E. coli* étaient résistantes aux céphalosporines de 3e génération (C3G), avec 2,8% des souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (*E. coli*-BLSE). Entre 2019 et 2021, la proportion de résistance aux C3G a diminué significativement de 3,4% à 3,2% chez les patients vivant à domicile. Par ailleurs, la proportion de souches productrices de BLSE a suivi la même tendance que la résistance aux C3G sur cette période, passant de 3,0% à 2,8%. Il y a donc une diminution significative (79).

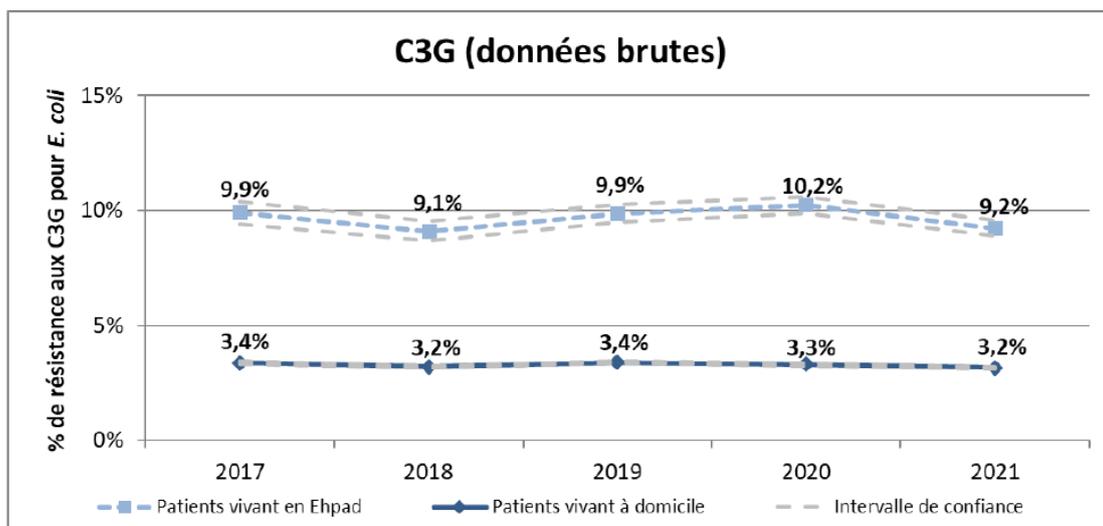


Figure 12 : évolution de la production de BLSE chez les souches urinaires de *E. coli* selon le type d'hébergement. Mission Primo (77).

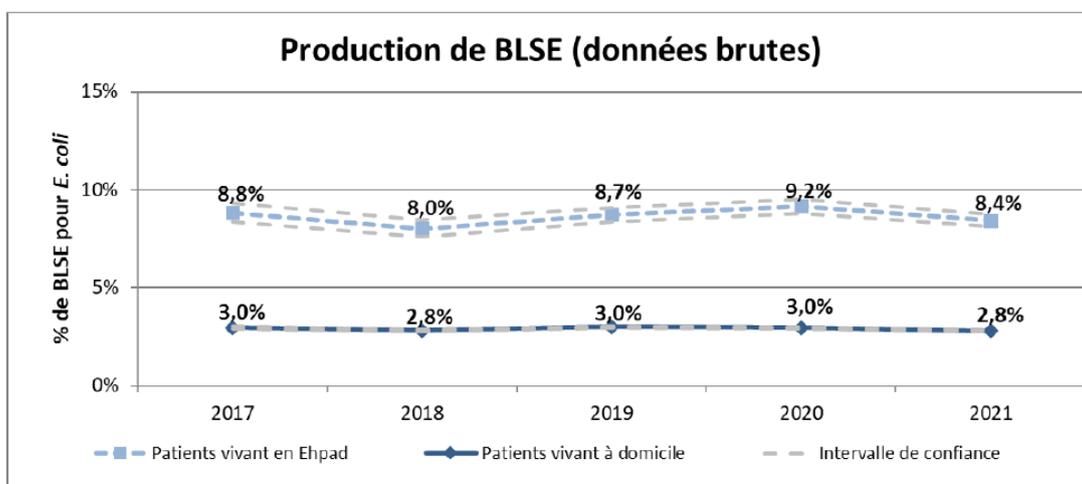


Figure 13 : évolution de la production de BLSE chez les souches urinaires de *E. coli* selon le type d'hébergement. Mission Primo (77).

En 2021, parmi les résidents d’EHPAD, 9,2% des souches urinaires de *E. coli* étaient résistantes aux C3G et 8,4% des souches étaient productrices de BLSE. Par rapport à 2020, la résistance aux C3G a diminué, passant de 10,2% à 9,2%. L’évolution des souches de *E. coli* productrices de BLSE a suivi la même tendance, passant de 9,2% en 2020 à 8,4% en 2021 ( $p < 0,001$ ) (79).

A l’instar des objectifs fixés par la stratégie nationale 2022-2025 pour les établissements de santé, les résistances en ville et en EHPAD diminuent pour se rapprocher de l’objectif fixé pour 2025 (annexe 3) :

- Proportion d’*Escherichia Coli* résistant aux céphalosporines de 3e génération (C3G) dans les urines en ville  $\leq 3 \%$ , tous les ans, au niveau national et dans toutes les régions (3,2% en 2021)
- Proportion d’*Escherichia Coli* résistant aux céphalosporines de 3e génération (C3G) dans les urines en EHPAD  $\leq 8 \%$ , tous les ans, au niveau national et dans toutes les régions (9,2% en 2021)

Souches urinaires de <i>E. coli</i> Année 2021	Patients vivant à domicile <sup>1</sup>			Patients vivant en Ehpads <sup>2</sup>		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
résistantes aux C3G <sup>3</sup>	18295	3,2%	[3,1% - 3,2%]	2576	9,2%	[8,9% - 9,6%]
productrices de BLSE (n , %)	16214	2,8%	[2,8% - 2,8%]	2358	8,4%	[8,1% - 8,8%]

<sup>1</sup> Données issues de la mission PRIMO

<sup>2</sup> Données issues de la mission PRIMO et SPARES

<sup>3</sup> Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime

Figure 14 : tableau des proportions de souches résistantes aux C3G et des souches de *E. coli* productrices de BLSE dans les prélèvements urinaires de *E. Coli* selon le type d’hébergement pour l’année 2021 Source : Mission Primo.

## b) Évolution de la consommation des antibiotiques

En ville, la consommation d’antibiotiques varie sensiblement en fonction de la population touchée et du sexe. En effet, on remarque que la consommation des plus de 80 ans est, pour les 2 sexes, la plus élevée, suivie de celle des 65-79 ans, des 15-64 ans, des 5-14 ans et enfin des 0-4 ans.

Cette différence de consommation entre les tranches d’âges peut s’expliquer par l’augmentation de la susceptibilité des personnes âgées aux infections, nécessitant des

traitements plus lourds et plus longs que des personnes plus jeunes. Par ailleurs, on remarque également que dans chaque classe d'âge, les femmes ont une consommation plus faible que les hommes, excepté pour les 15-64 ans (80).

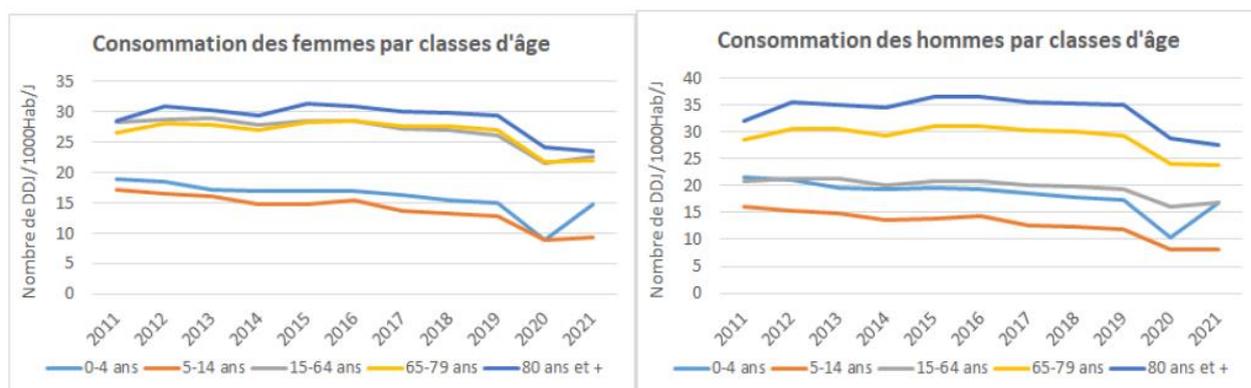


Figure 15 : Graphiques représentant la consommation et la prescription d'antibiotiques par sexe et par classes d'âge, en France, années 2011 à 2021 (78).

La prescription d'antibiotiques est indirectement intimement liée à la consommation et varie également en fonction des prescripteurs. On remarque que dans l'ensemble des spécialités, une diminution de la prescription s'amorce depuis 2011, excepté chez les chirurgiens-dentistes où la tendance est à l'augmentation (80).

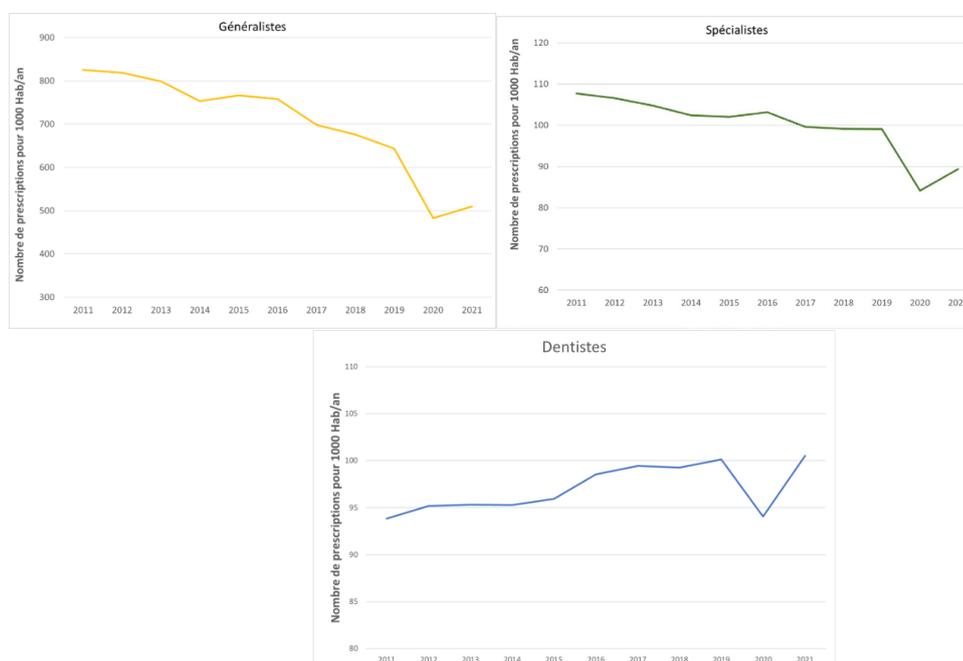


Figure 16 : Graphiques représentant l'évolution de la prescription d'antibiotiques selon la spécialité du prescripteur, en France, années 2011 à 2021 (78).

La prescription d'antibiotiques en ville, toutes spécialités confondues, confirme une diminution globale de la prescription. On remarque une baisse très importante en 2020 suivie d'une reprise nette en 2021. En 2020, la prescription d'antibiotique en ville a chuté de 18% par rapport à 2019. En cause, la situation sanitaire avec l'épidémie de covid, les confinements, les campagnes soutenues de prévention pour les gestes barrières, ainsi que la diminution des consultations chez les médecins généralistes (81)

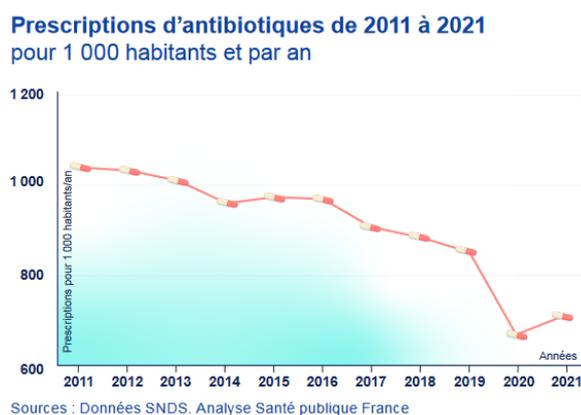


Figure 17 : Graphique de l'évolution de la prescription d'antibiotiques en ville en France de 2011 à 2021 (79).

Dans les EHPADs sans PUI (pharmacie à usage intérieur), la consommation et la prescription d'antibiotiques connaît une diminution continue depuis 2015. En 2020, une forte diminution s'amorce pendant le covid, et la diminution se maintient en 2021. En effet, contrairement au secteur de ville, la consommation n'a pas augmenté mais a continué de diminuer (-10,3 % en DDJ et -9,6 % en prescriptions) (80).

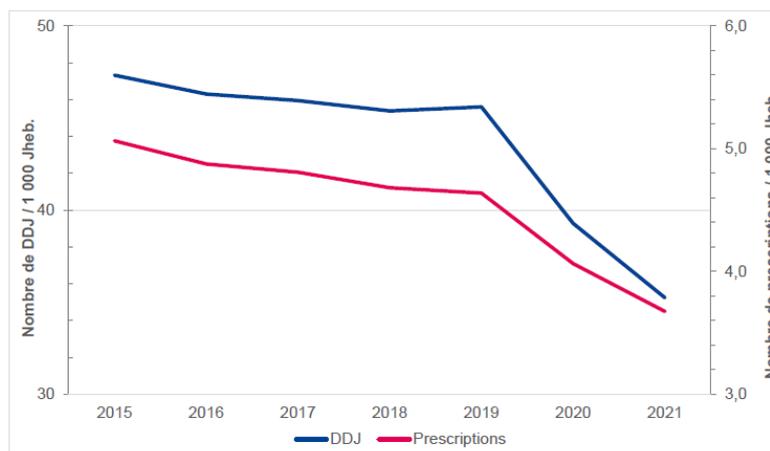


Figure 18 : Graphique de l'évolution de la consommation et de la prescription d'antibiotiques dans les EHPADs sans PUI en France, années 2015 à 2021 (78).

## PARTIE D : UTILISATION DES PHAGES EN MEDECINE : QUELS ESPOIRS ?

### **I. Revue de la littérature.**

#### **1) Les Essais *in vitro* et *in vivo* (sur des animaux).**

Les bactériophages ont été largement étudiés *in vitro* depuis leur découverte, que ce soit pour déterminer leur composition moléculaire, leurs typologies, leurs spécificités (par rapport) aux différentes bactéries, leurs modes fonctionnement, ou pour déterminer leur efficacité dans la lutte contre des infections bactériennes. Beaucoup d'études *in vitro* ont pu montrer que des bactériophages spécifiquement sélectionnés étaient capables de détruire une culture bactérienne (aussi efficacement que certains traitements antibiotiques) (82) (83) (84) (85) ainsi que certains types de biofilms bactériens (86) (53). Des études *in vivo*, notamment sur des murins, ont confirmé en partie ces résultats, même si l'activité des phages est moins importante que dans les études *in vitro*.

Les différences d'efficacité entre les modèles *in vitro* et *in vivo* ont été étudiées par une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS afin de mettre en évidence les mécanismes qui en sont responsables. Les chercheurs ont comparé l'expression des gènes (transcriptome) dans un milieu de culture et dans un intestin de la bactérie *E. Coli*. Ils ont mis en évidence que la sensibilité des bactéries au bactériophage est modulée par certains gènes : « *Nous avons constaté que certains gènes nécessaires pour l'infection par le bactériophage sont moins exprimés dans l'intestin qu'in vitro, ce qui protège la bactérie face au bactériophage* ». Cette nouvelle découverte est une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes qui régissent la coévolution phages-bactéries *in vivo*, ouvrant la voie à une meilleure utilisation thérapeutique des phages (87) (88).

Des travaux de recherche fondamentale seront encore nécessaires pour approfondir nos connaissances sur les mécanismes de fonctionnement des phages et les réponses des bactéries à ces derniers.

Article :	Objectifs :	Matériel et méthodes :	Conclusions :
<p><i>Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Pneumonia with Bacteriophages</i> (82).</p>	<p>Étudier les effets d'un traitement bactériophagique sur une pneumonie extra-intestinale d'<i>E. Coli</i> chez la souris en comparaison à un traitement anti-microbien conventionnel (ceftriaxone).</p>	<p>Dans une première partie de cet essai, les chercheurs ont isolé <i>in vitro</i> un bactériophage (536_P1) sensible à <i>E. Coli</i> 536 (responsable de pneumonies). Ils ont vérifié son efficacité <i>in vivo</i> sur des souris en comparaison à un traitement de référence (ceftriaxone) et un groupe contrôle (injection d'une solution saline).</p> <p>Par ailleurs, ils ont voulu vérifier l'hypothèse d'Hérelle, considérant qu'il était possible d'améliorer l'efficacité des bactériophages en faisant des cycles d'amplification <i>in vitro</i> avant de les administrer <i>in vivo</i> aux souris.</p>	<p>Le traitement par bactériophage a été aussi efficace que celui par antibiotique <i>in vivo</i> chez des souris atteintes de pneumonie à <i>E coli</i>.</p> <p>La sélection et l'amplification des bactériophages sont une solution rapide pour augmenter leur efficacité contre une souche donnée <i>in vivo</i>.</p>
<p><i>Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum bêta-lactamase-producing</i></p>	<p>Etudier l'efficacité d'un traitement bactériophagique pour soigner des souris infectées par des <i>E. coli</i> productrices de bêta-lactamase à large spectre.</p>	<p>Les chercheurs ont utilisé la bactérie <i>E. coli</i> 9853, productrice de bêta lactamase à large spectre, comme cible du bactériophage Ø9882. Le bactériophage Ø9882 a été isolé à partir des eaux usées de l'hôpital de Tongji tandis que l'<i>E. coli</i> 9853 provenait d'échantillons cliniques des patients.</p> <p>Trois groupes de cinq souris ont été étudiés, toutes infectées par <i>E. coli</i> 9853 :</p>	<p>Le traitement par bactériophage contre la souche <i>E coli</i> 9853 est efficace.</p> <p>Le niveau d'anticorps contre le phage n'était pas sensiblement élevé lorsque les animaux infectés étaient protégés par le phage.</p>

<p><i>Escherichia coli bacteremia.</i> (83).</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe 1 : groupe témoin (taux de survie 0 %)</li> <li>- Groupe 2 : injection immédiatement après l'infection du bactériophage Ø9882 (taux de survie 100% entre 24 et 168h et 60% 168h après l'infection.)</li> <li>- Groupe 3 : injection immédiatement après l'infection du bactériophage Ø9882 inactivé par la chaleur (taux de survie 0 %).</li> </ul>	
<p><i>Efficacy of a Broad Host Range Lytic Bacteriophage Against E. coli Adhered to Urothelium</i> (84).</p>	<p>Etudier l'efficacité des phages contre <i>E. Coli</i> adhérent à l'urothélium.</p>	<p>Les chercheurs ont cultivé des cellules de vessie humaines (urothélium) <i>in vitro</i> dans des plaques ELISA à 24 puits.</p> <p>Les 24 puits ont été infectés par <i>E. Coli</i> pendant 2 h, lui permettant d'adhérer à l'urothélium.</p> <p>Le bactériophage T1 a été isolé et sélectionné pour cette étude.</p> <p>Chaque puits a été infecté par une solution de bactériophage T1 en condition dynamique ou statique</p> <p>Par ailleurs, une culture de <i>E. coli</i> en suspension (non-adhérente à l'urothélium) a été infectée par les bactériophages T1 afin de comparer l'efficacité des</p>	<p>Les bactériophages sont efficaces pour lutter contre les infections (en suspension et adhérente) et peuvent donc constituer une alternative viable aux antibiotiques pour contrôler les bactéries adhérentes à l'urothélium.</p>

		<p>bactériophages sur <i>E. Coli</i> adhérant à l'urothélium et en suspension.</p> <p><u>Résultat :</u></p> <p>Après 2h de traitement, on observe une réduction de près de 45% de la population bactérienne.</p>	
<p><i>The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of Proteus mirabilis and Escherichia coli</i> (86).</p>	<p>Étudier l'utilisation des bactériophages dans le traitement et la prévention des biofilms d'espèces couramment associées aux infections des dispositifs urologiques à domicile et à l'infection urinaire établis par <i>E. Coli</i> et <i>Proteus mirabilis</i>.</p>	<p>Les chercheurs ont commencé par isoler de manière traditionnelle un bactériophage spécifique à chacune des espèces bactériennes <i>E Coli</i> et <i>Proteus mirabilis</i>.</p> <p>Dans une première expérience, 96 puits ont été infectés par <i>E. Coli</i> ou <i>Proteus mirabilis</i> pendant 24 le temps de la formation d'un biofilm. Chaque puit a été exposé à une solution de bactériophages de concentration élevée, moyenne ou faible, sensibles à <i>E.Coli</i> et <i>Proteus mirabilis</i></p> <p>Dans une deuxième partie de l'expérience, les chercheurs ont recouvert des cathéters d'un gel imbibé de bactériophages sensibles à <i>E. Coli</i> ou <i>Proteus mirabilis</i> et d'un gel sans bactériophages (témoin).</p>	<p>Réduction de 99,99% de l'action des bactériophages contre les biofilms établis par <i>E. Coli</i> et <i>Proteus mirabilis</i>.</p> <p>Réduction de 90% de la formation de biofilms sur les cathéters traités préventivement par un hydrogel de bactériophage par rapport aux témoins.</p>

<p><i>The gut environment regulates bacterial gene expression which modulates susceptibility to bacteriophage infection (87).</i></p>	<p>Identification des gènes bactériens pour lesquels la régulation au sein du tube digestif modifie la sensibilité bactérienne aux phages.</p>	<p>Les conditions <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> ont été comparées par analyse transcriptomique à l'échelle du génome pour la souche <i>E. Coli</i> 55989.</p>	<p>L'étude confirme l'existence d'interactions tripartites <i>in vivo</i> entre l'hôte, les phages et les bactéries, permettant la création d'une coexistence phage-bactérie.</p> <p>L'environnement intestinal des mammifères et sa réponse à la colonisation bactérienne affectent l'expression des gènes bactériens, qui à son tour influence l'infection par les phages. Ces résultats peuvent expliquer en partie les différences d'efficacités des bactériophages dans des conditions <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p>
---	--	---	--

## 2) Les cas cliniques.

Avec l'apparition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, de nombreux patients se retrouvent dans des impasses thérapeutiques du fait de l'inefficacité des antibiotiques. Les résultats prometteurs des essais cliniques *in vitro* / *in vivo* ainsi que les nombreuses connaissances accumulées depuis les années 1920, ont fait des bactériophages une option thérapeutique de dernier recours pour certains patients.

Différents cas cliniques ont été rapportés dans le monde, notamment pour le traitement d'infections multirésistantes pulmonaires et articulaires (chez des patients atteints de mucoviscidose et opérés pour poser des prothèses articulaires). Les phages ont été utilisés pour traiter ces infections seules, ou en synergie avec des antibiotiques. Dans la majorité des cas, les phages sont administrés en dernière intention lorsqu'aucun traitement conventionnel n'a fonctionné.

Les résultats de ces cas cliniques sont encourageants, ils montrent que les phages pourraient être efficaces pour lutter contre des infections bactériennes multirésistantes, en association ou non à des antibiotiques. Peu ou pas d'effets indésirables ont été observés lors de l'administration des phages. Malgré ces résultats, les rapports de cas cliniques ne permettent pas d'imputer le succès du traitement à l'utilisation des bactériophages en raison de l'absence de groupe contrôle. Il est nécessaire d'effectuer des essais cliniques contrôlés et randomisés puissants afin de confirmer les résultats.

Article :	Résumé :	Conclusions :
<p>Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Infection (89).</p>	<p>Un patient diabétique de 68 ans est atteint d'une pancréatite nécrosante compliquée par un pseudo kyste infecté MDR (multidrug resistant) <i>A. baumannii</i>. Les traitements conventionnels ont été un échec (drainage régulier et différents cycles d'antibiotiques réalisés) et l'état du patient s'est détérioré en 4 mois. Etant donné la dégradation de l'état de santé du patient et l'absence de résultats avec les traitements conventionnels, l'administration de phages a été autorisée dans ce cas.</p> <p>Il a donc été décidé d'isoler 9 phages <i>in vitro</i> ayant une activité lytique sur <i>A. baumannii</i>. Les phages ont été administrés par voie intraveineuse dans la cavité de l'abcès.</p> <p>L'état du patient s'est nettement amélioré 48h après l'administration du cocktail de phages. 5 jours après le début du traitement, de la minocycline a été administrée au patient en plus du cocktail de phages.</p> <p>3 semaines après le début du traitement l'état général du patient a continué de s'améliorer : il est sorti du coma, les respirateurs ont été arrêtés et sa fonction rénale s'est améliorée. Le patient est rentré chez lui 245 jours après le début du traitement par phagothérapie.</p>	<p>On note l'émergence de bactéries résistantes aux bactériophages au cours du traitement.</p> <p>Le traitement par bactériophages semble avoir empêché la croissance des bactéries résistantes à la minocycline.</p> <p>Les phages semblent être désactivés plus rapidement lorsqu'ils sont administrés en suspension dans du plasma sanguin que lorsqu'ils sont administrés dans du sérum physiologique.</p> <p>Malgré des résultats très prometteurs, en l'absence de contrôle, il n'est pas possible d'exclure la possibilité que l'amélioration de l'état de santé du patient n'ait pas été liée à la thérapie par phages.</p>

<p><i>Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection in a cystic fibrosis patient (90).</i></p>	<p>Une patiente de 26 ans atteinte de mucoviscidose est admise à l'hôpital pour une infection pulmonaire chronique grave à <i>P. aeruginosa</i> (MDR). La patiente a été traitée par antibiothérapie pendant 4 semaines (notamment colistine-azithromycine, pipéracilline tazobactam). Malgré les divers traitements antibiotiques, une insuffisance respiratoire et rénale s'est développée. En raison de la détérioration de son état de santé et des échecs des différents antibiotiques, les médecins ont décidé de lui administrer un cocktail de 4 phages en intraveineux toutes les 6h pendant 8 semaines, associés à de la pipéracilline tazobactam pendant 3 semaines. Dès le 7<sup>ème</sup> jour après l'administration bactériophagique, la patiente n'avait plus de fièvre. A la fin du traitement (8 semaines), sa fonction rénale et son nombre de globules blancs sont redevenus normaux.</p> <p>La patiente n'a pas eu de récurrence 100 jours après la fin du traitement et a pu subir une greffe pulmonaire 9 mois plus tard.</p>	<p>Aucun événement indésirable n'a été observé pendant le traitement bactériophagique.</p> <p>L'utilisation de phages peut offrir un complément viable à l'antibiothérapie chez les patients atteints de mucoviscidose pour les infections à <i>P. aeruginosa</i> (MDR).</p>
<p><i>Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a</i></p>	<p>Un patient de 15 ans atteint de mucoviscidose est infecté de manière chronique par <i>M. abscessus</i> et est traité depuis 8 ans pour cette infection par anti-NTM. Le patient a subi une transplantation pulmonaire bilatérale sans complication. Après la transplantation, les médecins lui ont</p>	<p>Le traitement par phages est bien toléré et il n'y a pas d'effets secondaires significatifs.</p>

<p><i>disseminated drug resistant Mycobacterium abscessus</i> (91).</p>	<p>administré des immuno-suppresseurs ainsi que des antibiotiques intraveineux conventionnels. Ce traitement a été très mal toléré par le patient, des effets secondaires importants sont apparus : nausées, anorexie, diarrhées, nécessitant l'arrêt total des antibiotiques et la mise en place d'une nutrition parentérale. Une semaine après l'arrêt des traitements, des rougeurs au niveau de la plaie chirurgicale et des lésions cutanées se sont développées sur les avant-bras : le patient est atteint d'infections mycobactériennes disséminées provoquant une fonction hépatique et pulmonaire diminuée.</p> <p>La mise en place d'antibactériens n'a pas amélioré l'état du patient et 8 semaines après l'intervention, le patient présentait 20 nodules cutanés supplémentaires sur l'ensemble du corps. Des phages ont été sélectionnés (génétiquement modifiés) et administrés toutes les 12h pendant 1 mois sur la plaie sternale. 1 mois après le traitement, la plaie sternale s'était davantage améliorée que les autres lésions cutanées. Le traitement bactériophagique a alors été étendu à toutes les lésions cutanées et administré par voie intraveineuse. 6 mois après le début du traitement, on</p>	<p>En l'absence de contrôle, il n'est pas possible d'exclure la possibilité que l'amélioration de l'état de santé du patient n'ait pas été liée à la thérapie par phages.</p>
---	---	---

	note une guérison progressive des lésions cutanées, une amélioration de la fonction pulmonaire, de la fonction hépatique et une augmentation du poids du patient.	
<i>Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa</i> (92).	Après une lobectomie supérieure droite, un Chinois de 68 ans est atteint d'empyème et d'une pneumonie associée à une fistule broncho-pleurale causées par <i>P. aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes. Les bactériophages ont été injectés dans la cavité pleurale du patient de manière concomitante à des antibiotiques par voie intraveineuse. 5 jours après le début du traitement, <i>P. aeruginosa</i> était toujours retrouvé dans les épanchements pleuraux. Le patient a donc subi une thoracotomie à fenêtrée ouverte afin d'injecter les phages directement dans l'espace pleural. Après cette intervention, <i>P. aeruginosa</i> n'a jamais été retrouvé dans les épanchements pleuraux. Le traitement a conduit à l'élimination de <i>P. aeruginosa</i> et à une amélioration clinique du patient.	Un traitement antibiotique conventionnel combiné à une thérapie bactériophagique peut être efficace pour soulager une infection bactérienne multirésistante dans l'empyème associé à une fistule broncho-pleurale.  On note l'absence d'effets indésirables graves pendant le traitement, excepté une modification mineure de la fonction hépatique 18 jours après le début du traitement phagique.  Les marqueurs de l'inflammation ont diminué tout le long du traitement, excepté au 7 <sup>ème</sup> jour du traitement (sûrement dû à la thoracotomie).
<i>Debridement Antibiotics and</i>	Un homme de 88 ans a subi une opération pour la pose d'une prothèse du genou gauche. Après cette opération, il a développé une infection articulaire à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Cette infection a été traitée par la	La procédure phagoDAIR pourrait être utilisée comme traitement de secours chez les patients

<p><i>Implant Retention” with local injection of personalized phage therapy to salvage a relapsing Pseudomonas aeruginosa prosthetic knee infection (93).</i></p>	<p>procédure DAIR (Debridement Antibiotics and Implant Rétention) associée à des antibiotiques (ceftazidime et ciprofloxacine). 6 mois après le traitement, le patient a fait une rechute, son état général s’est dégradé : il est alité et présente une insuffisance cardiaque congestive. Compte tenu de son état de santé, il n’est pas possible de l’opérer pour enlever la prothèse. Trois phages ont été sélectionnés. Le cocktail de bactériophages a été administré dans l’articulation grâce à un arthroscope associé à 3 semaines d’antibiothérapie en intraveineuse (ceftazidime et ciprofloxacine) : il s’agit de la procédure phagoDAIR. Un an après le traitement, l’insuffisance cardiaque a disparu, le genou gauche et la marche du patient sont redevenus normaux.</p>	<p>atteints d’infection articulaire prothétique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en rechute.</p>
<p><i>Experience using adjuvant bacteriophage therapy for the treatment of 10 recalcitrant periprosthetic joint</i></p>	<p>Entre septembre 2019 et février 2022, 10 patients atteints d’infection articulaire péri-prothétique récalcitrante du genou, de la hanche ou des épaules ont été traités par des solutions bactériophagiques. Les traitements conventionnels avaient échoué (antibiotiques et chirurgicaux) : la thérapeutique conventionnelle recommandée pour ces patients était l’amputation ou l’arthrodèse. En traitement de dernier recours, des solutions phagiques ont été administrées par voie</p>	<p>Aucun patient n’a eu de récurrence de son infection articulaire péri-prothétique.</p> <p>Pas d’effets indésirables n’ont été rapportés chez la majorité des patients (80%).</p> <p>Pour 2 patients, une élévation des transaminases hépatiques a été observée. Les transaminases sont</p>

<p><i>infection : a case series (94).</i></p>	<p>intraveineuse et/ou intra-articulaire en association avec un traitement DAIR (débridement and implant rétention) ou de chirurgie de révision. Les phages ont été sélectionnés spécifiquement pour chaque patient.</p>	<p>revenues à la normale après l'arrêt du traitement (sans dommage hépatique).</p>
<p><i>Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee Klebsiella pneumoniae Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity (95).</i></p>	<p>Un patient de 62 ans a subi une arthroplastie totale du genou droit en 2008. Pendant 10 ans, le patient a été affecté par des infections répétées suivies de soins chirurgicaux (DAIR, changement de prothèse, synovectomie...) et antibiotiques n'ayant pas permis de le soigner. En 2020, l'amputation est recommandée.</p> <p>En dernier recours, un traitement bactériophagique ciblant <i>E. faecalis</i> et de <i>S. devriesei/haemolyticus</i>, en association avec le traitement antibiotique standard (minocycline) a été administré.</p> <p>La solution bactériophagique a été injectée par voie intraveineuse quotidienne, associé à 100 mg de minocycline 2 fois par jour pendant 40 jours. A la fin du traitement, le patient a continué son traitement à la minocycline.</p>	<p>Aucun effet indésirable pendant la durée du traitement n'a été constaté.</p> <p>On observe une amélioration de l'érythème, de l'enflure, de la douleur et de l'amplitude du mouvement de la jambe droite au cours du traitement.</p> <p>Le patient a été suivi 34 semaines après la fin du traitement et rapporte une disparition de la symptomatologie.</p>
<p><i>Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal Pseudomonas</i></p>	<p>Un homme de 74 ans est atteint d'une spondylodiscite (infection des disques intervertébraux et des corps vertébraux). L'infection est provoquée par la bactérie <i>P. aeruginosa</i> et est résistante aux antibiotiques utilisés. Des phages ont été spécifiquement sélectionnés contre <i>P. aeruginosa</i>. Le cocktail de phages a été administré localement en</p>	<p>Aucun effet indésirable potentiellement lié à la phagothérapie n'a été identifié.</p> <p>Le patient a été suivi 21 mois après la fin des traitements : aucun signe clinique d'infection n'a</p>

<p><i>aeruginosa infection</i> (96).</p>	<p>association à des antibiotiques (cefiderocol et colistine) et à des traitements chirurgicaux (débridement, discectomie, ostéosynthèse, pose de cage intersomatiques, etc...). Le cocktail de phages a été administré en IV pendant 21 jours après les traitements chirurgicaux et les antibiotiques ont été poursuivis 3 mois après les traitements chirurgicaux.</p>	<p>été identifié et le patient a pu retrouver une marche non douloureuse.</p>
<p><i>Successful Treatment of Antibiotic-resistant, Polymicrobial Bone Infection With Bacteriophages and Antibiotics Combination</i> (96).</p>	<p>Un homme de 42 ans a subi un accident de la route, provoquant des fractures ouvertes bilatérales de ses membres inférieurs. Les traitements conventionnels orthopédiques ont été réalisés (fixation externe puis interne, irrigation, débridement...). 6 semaines après son admission à l'hôpital, une infection multi-résistante à <i>Acinetobacter baumannii</i> (<i>Ab</i>) et <i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>Kp</i>) a été détectée au niveau de son tibia gauche (ostéomyélite). Le patient a subi tous les traitements conventionnels possibles afin de traiter l'infection (chirurgicaux et antibiotiques) sans résultat. L'amputation au-dessus du genou était recommandée. En dernier recours, il a été décidé de lui administrer une solution de phages en IV ciblant spécifiquement <i>Ab</i> et <i>Kp</i> en association avec du méropénem et de la colistine.</p>	<p>Les premiers signes de guérison sont apparus quelques jours après le début du traitement : cicatrisation, suppression des douleurs osseuses, etc</p> <p>8 mois après le traitement, la plaie du patient s'est refermée, la douleur a disparu et aucune culture positive à <i>Kb</i> et <i>Ab</i> n'a été retrouvée.</p> <p>L'ostéomyélite guérit lentement et peut récidiver des mois ou des années après le traitement. Il n'est donc pas possible de savoir si le traitement a totalement résolu l'infection.</p>

### 3) Les essais cliniques.

Les essais cliniques sont les seules études qui permettent d'apporter des preuves d'efficacité et de sécurité concernant l'utilisation de bactériophages. Peu d'essais cliniques ont été réalisés à ce jour. En effet, des obstacles réglementaires, financiers, de production et de standardisation des bactériophages ainsi que de sécurité compliquent la recherche.

Actuellement, seuls deux essais cliniques ont fait l'objet d'articles scientifiques. Ils ont donné des résultats encourageants sur l'utilisation des bactériophages pour lutter contre les infections de la peau et les infections faisant suite à des brûlures (97) (98).

D'autres essais cliniques sont actuellement en cours, notamment dans le but d'évaluer l'efficacité des phages contre *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie provoquant de graves complications pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose. 3 essais cliniques sont actuellement en phase I-II (en bleu) et 2 ont terminés les inclusions (en vert) (99). La société BiomX a annoncé que les résultats des premières phases de son essai étaient encourageants (100) (101).

Essai clinique mené par	Nombre total de patients inclus / prévus	Lieu de l'essai clinique	Administration du traitement
Armata Pharmaceuticals	29	États-Unis (multi-centrique)	Inhalation, plusieurs administrations
Université de Yale	8	États-Unis (mono-centrique)	Inhalation (nébulisation) quotidienne pendant 7 jours
BiomX	32	États-Unis (multi-centrique) et Israël (multi-centrique)	Nébulisation 2 fois par jour pendant 10 jours
Institut national des allergies et des maladies infectieuses	72	États-Unis (multi-centrique)	Dose unique par voie intraveineuse
Hôpital pour enfants de Westmead	10	Australie (multi-centrique)	1re dose instillée par voie endo-bronchique (avec un bronchoscope) puis 2 nébulisations quotidiennes pendant 7 jours

Figure 19 : Tableau récapitulatif des essais cliniques sur les bactériophages en cours dans le monde (99).

En France, l'essai clinique phagoDAIR a été autorisé par l'ANSM, mais aucun résultat n'a encore été publié. PhagoDAIR est un essai clinique de phase 1. Il s'agit d'une « étude pilote, multicentrique, randomisée, non comparative en double aveugle de la phagothérapie dans le traitement des patients présentant une infection de prothèse de la

*hanche ou du genou due, à staphylococcus aureus, associé à un DAIR et une antibiothérapie d'attaque puis suppressive* ». L'objectif de la phase 1 est d'élaborer des hypothèses pour le design des futures études d'efficacité en phase 3. Actuellement, 14 centres ont été approuvés par le comité de protection des personnes pour participer à l'étude (11 français et 3 espagnols) (102).

Article :	Matériel et méthodes :	Conclusions :
<p><i>Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial (97).</i></p>	<p>La principale cause de décès chez les patients atteints de brûlure est l'apparition de septicémie en raison de l'infection des brûlures. Une étude randomisée en double a été effectuée. L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérabilité d'un traitement bactériophagique par rapport à un traitement antibiotique pour lutter contre les infections des brûlures à <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>Deux groupes de patients ont été traités :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le premier avec un cocktail de phage PP1131 spécifiquement sélectionné contre <i>Pseudomonas</i>. Le second avec un traitement standard : une crème d'argent à la sulfadiazine.</li> </ul>	<p>Une réduction cliniquement significative de la charge bactérienne est constatée après 7 jours de traitement par phagothérapie.</p> <p>Le temps de traitement pour diviser la charge bactérienne par 2 est significativement plus long chez les patients traités par phagothérapie (144h) par rapport au groupe standard (47h).</p> <p>23% des patients traités par phagothérapie ont subi des effets indésirables contre 54% dans le groupe standard (Annexe 5).</p>

<p><i>Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study (98).</i></p>	<p>La principale cause d'absence de cicatrisation des plaies cutanées est l'infection par celles-ci par des bactéries résistantes aux antibiotiques et la formation de biofilms.</p> <p>Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements bactériophagiques sur des plaies chroniques non cicatrisantes infectées par les bactéries <i>E. Coli</i>, <i>S. aureus</i> et <i>P. zeruginosa</i>.</p> <p>Il s'agit d'une étude observationnelle prospective. 20 patients ont été sélectionnés.</p> <p>La bactérie responsable de l'infection a été isolée et chaque patient a reçu un cocktail bactériophagique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 patients étaient infectés par <i>S. aureus</i> 6 patients étaient infectés par <i>E. Coli</i> 9 patients étaient infectés par <i>P. aeruginosa</i></li> </ul> <p>Chaque cocktail a été appliqué sur la plaie un jour sur deux jusqu'à ce que la plaie devienne stérile. L'analyse de la plaie a eu lieu après 3 et 5 applications du cocktail, soit respectivement 9 jours et 13 jours après le début du traitement.</p>	<p>On observe une amélioration significative de la cicatrisation des plaies.</p> <p>Aucun signe d'infections cliniques et biologiques n'a été constatés après l'application des 5 doses de cocktail phagique.</p> <p>40% des plaies étaient stériles après 3 applications.</p> <p>100% des plaies étaient stériles après 5 applications.</p>
---	---	--

## PARTIE E : QUELLES PERSPECTIVES D'UTILISATION DES BACTERIOPHAGES EN ODONTOLOGIE ?

### **I. Le microbiote oral et la santé buccale.**

Le microbiote est défini comme l'ensemble des micro-organismes vivants dans un milieu spécifique. Chez l'Homme, on retrouve le microbiote intestinal, vaginal, cutané, pulmonaire, oral, etc. Le microbiote oral est le deuxième plus important du corps humain après le microbiote intestinal, on y retrouve des virus (bactériophages), des champignons (candidas, aspergillus, fusarium, etc.), des levures, des archées et des bactéries. Les bactéries sont prédominantes : environ 7 milliards, représentées par plus de 700 espèces. La base de données HOIMD répertorie l'ensemble des micro-organismes séquencés dans la cavité orale (103).

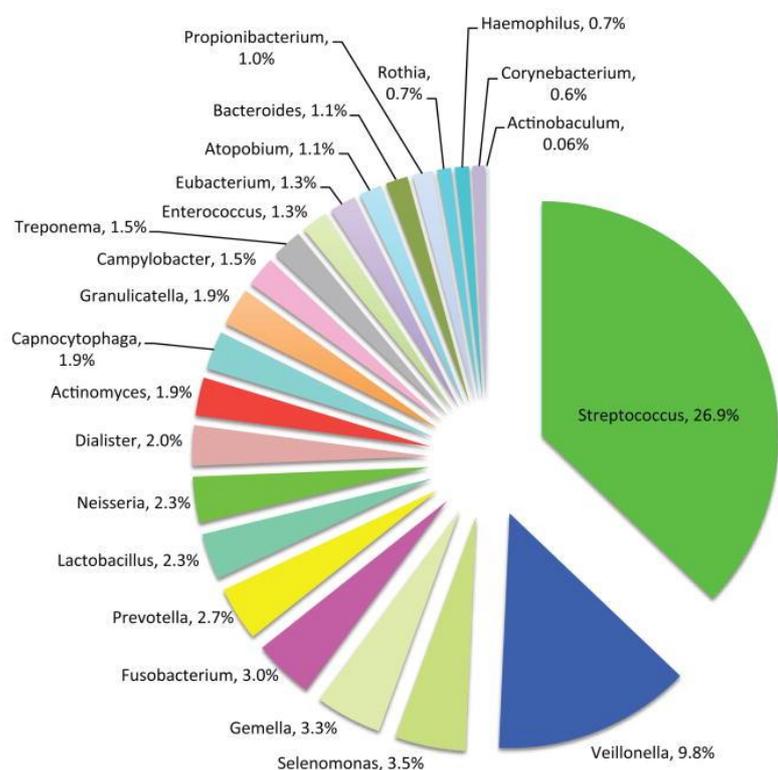


Figure 20: graphique représentant la répartition des micro-organismes dans le microbiote oral (105).

La formation du microbiote oral commence *in utero*, il se développe au contact du microbiote intestinal et vaginal de la mère, puis en contact de l'environnement après la naissance : il est considéré comme stable et proche de celui d'un adulte à partir de 3 ans.

La cavité buccale est constamment colonisée par des micro-organismes qui se développent dans différentes niches écologiques : gencives, émail, espace interproximal, langue, sulcus, etc. La communauté bactérienne est différente en fonction de la niche écologique. La dent représente la niche écologique la plus importante de la cavité buccale. En effet, contrairement aux tissus mous où les cellules épithéliales desquament puis sont avalées (éliminant de ce fait les micro-organismes présents), la dent est une surface privilégiée facilitant le développement d'un biofilm complexe. On y retrouve des nutriments, des protéines et des glycoprotéines issues de la salive permettant aux micro-organismes de se développer : c'est la pellicule exogène acquise (AEP). L'AEP représente l'interface entre la dent et la cavité buccale, elle joue un rôle dans le maintien de la santé buccale, la minéralisation et la déminéralisation de l'émail ainsi que dans le développement précoce de la flore bactérienne (104). La plaque dentaire se développe à partir de l'AEP, sa composition varie en supra et en sous-gingival. Au niveau de la couronne dentaire, on retrouve principalement des bactéries streptocoques et *veillonella*. Au niveau du sulcus, on retrouve principalement des bactéries gram négatives : *Moraxella*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, etc... (105).

Chez une personne saine, le microbiote entretient une relation symbiotique avec l'hôte, c'est-à-dire que sa composition reste stable et en équilibre avec l'environnement et l'hôte : il est capable de maintenir l'équilibre de la flore pathogène. Par ailleurs, cet équilibre reste précaire, différents facteurs peuvent venir le déséquilibrer : une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la consommation de tabac, d'alcool, ainsi que les facteurs sociaux et économiques. On parle alors de dysbiose et le microbiote peut devenir pathogène. De nos jours, l'incidence des maladies chroniques augmente, elles sont liées à un changement de composition du microbiote dû à la modification de nos modes de vie (l'excès d'hygiène par exemple) (106). On retrouve des dysbioses dans de nombreuses pathologies : les MICI (Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique), les maladies cardiovasculaires (athérosclérose, AVC, Hypertension), les maladies cardio-métaboliques (obésité, diabète), les maladies psychiatriques (schizophrénie, anxiété, dépression, Alzheimer, Parkinson...) (107).

Dans la cavité orale, l'apparition d'une dysbiose et d'un microbiote pathogène est responsable de différentes pathologies : les maladies parodontales, les péri implantites, les mucosites et la maladie carieuse. La modification de l'environnement buccal provoque une modification du microbiote et de tout l'écosystème oral. Les interactions entre les différents micro-organismes sont modifiées et une nouvelle pression de sélection apparaît : il existe alors une multiplication plus importante des bactéries ayant un potentiel cariogène, parodontopathogène, provoquant un déséquilibre global amenant à l'installation de ces pathologies.

## **II. Le microbiote oral et les pathologies buccales.**

### **1) La maladie carieuse.**

Les maladies carieuses non traitées sont les affections les plus courantes dans le monde, elles touchent près de 2 milliards d'adultes et 514 millions d'enfants. De nombreux facteurs entrent en jeu dans son apparition : génétique, immunologique, environnemental et comportemental (consommation importante d'aliments sucrés, consommation d'alcool, de tabac, etc.). (108)

#### **Instauration d'une dysbiose en faveur de la maladie carieuse :**

Le développement du processus carieux a pour origine une augmentation de la concentration et de la fréquence des apports en sucres fermentescibles (alimentation trop sucrée et mauvaise hygiène dentaire). La croissance des bactéries cariogènes est favorisée et colonise les surfaces dentaires : on retrouve principalement les *Streptococcus mutans* et *sobrinus*, les *lactobacilles* et les *actinomyces*. Les *streptococcus* et les *lactobacilles* sont des bactéries anaérobies facultatives et acidophiles, à l'origine de l'installation d'une dysbiose. Ces bactéries utilisent les sucres disponibles pour produire de l'énergie grâce à la fermentation. Les sucres sont métabolisés en acide (principalement lactique) et provoquent une diminution du pH au sein du biofilm. Le sucre le plus cariogène est le saccharose suivi par le glucose, le fructose et enfin le xylitol et le sorbitol (considérés comme des sucres peu ou pas cariogènes) (109). L'acidification du biofilm provoque une inhibition de nombreuses bactéries non acidophiles responsables de la santé de l'émail. Une nouvelle pression de

sélection est exercée au sein du biofilm, la concentration des bactéries acidogènes et acidophiles augmente (*Lactobacille* et *Streptococcus mutans*) et la diversité microbienne est diminuée (110). Le pouvoir tampon de la salive ainsi que la production d'alcalin (ammoniac, arginine, urée) sont des mécanismes permettant de modérer l'initiation et la progression des processus carieux (111). Lorsque ces mécanismes sont dépassés, le pH diminue, l'émail devient soluble et se déminéralise. La déminéralisation a lieu lorsque que le pH est en dessous de 5,5. Les bactéries présentes au sein du biofilm sont également en compétition entre elles. Certaines sont capables de libérer des substances bactéricides afin de favoriser et de maintenir leur développement au sein du biofilm. Les *Streptococcus mutans* sont capables de libérer la mutacine qui permet entre autres à *S.mutans* de rivaliser avec les autres streptocoques présents dans le biofilm. Il existe deux types de mutacines : lantibiotiques et non-lantibiotiques. Les lantibiotiques ont un large spectre d'activité contre les bactéries à gram positif. Les non-lantibiotiques ont une action plus étroite (par exemple la mutacine IV est active contre de nombreux S-non mutans mais pas contre les S-mutans, les staphylocoques et les entérocoques) (112). *Lactobacille reuteri* produit également une substance bactéricide appelée la réutérine. Un article publié dans « The journal of microbiology » en 2011, suggère que la réutérine peut inhiber la croissance de *S mutans* (113). Ces interactions antagonistes au sein du biofilm jouent un rôle dans le processus carieux et pourraient être les cibles de futurs traitements biologiques. Les *Lactobacilles reuteri* sont actuellement commercialisés comme probiotiques buccaux.

## **2) La maladie parodontale.**

La maladie parodontale touche environ 80% des adultes de plus de 35 ans (gingivite ou parodontite). Les parodontites graves affectent environ 1 milliard d'adultes dans le monde, soit 19% de la population mondiale (114). Elle résulte d'un déséquilibre entre la défense immunitaire de l'hôte et les bactéries du biofilm. Les bactéries coopèrent et vont être capables de renverser le système immunitaire de l'individu qui va alors devenir délétère : une surréaction inflammatoire se met en place et détruit le parodonte. Ce mécanisme entre en jeu lorsque l'hôte devient permissif, en raison d'une diminution de son immunité (diabétique, VIH, etc.) ou d'une trop forte flore bactérienne pathogène. La conséquence finale de la maladie parodontale est l'exfoliation de la dent provoquant une

diminution de la qualité de vie du patient : problèmes fonctionnels, phonétiques, nutritionnels.

### Instauration d'une dysbiose en faveur de la maladie parodontale :

Il n'existe pas d'espèce bactérienne unique et spécifique responsable du déclenchement de la maladie parodontale. En revanche, on retrouve sur les sites atteints, des bactéries principalement à Gram négatif. En 1998, Socransky a proposé une classification de complexes bactériens parodontogènes. Le complexe rouge serait associé à une destruction osseuse et à des poches parodontales importantes. Le complexe orange, associé au complexe rouge, jouerait un rôle dans la progression de la maladie. Les complexes bleu, jaune, vert et violet, qui sont constitués par les premières bactéries colonisant le biofilm sous-gingival, sont associés à la santé parodontale (115). Ce concept est en partie obsolète.

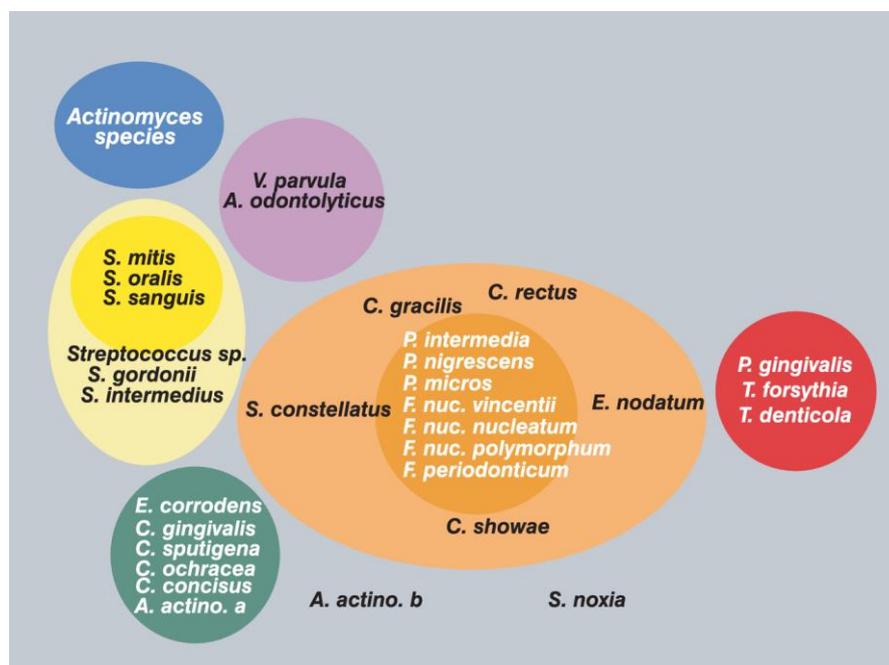


Figure 21 : diagramme de Socransky.

Aujourd'hui, nous savons que l'initiation de la maladie parodontale n'est pas seulement liée à la présence de certaines bactéries comme le complexe rouge. En effet, certaines bactéries de ce complexe sont retrouvées chez le sujet sain. La maladie parodontale se développe lorsque l'équilibre bactérien est rompu, conduisant à une dysbiose. Plusieurs facteurs ont été mis en évidence : une mauvaise hygiène bucco-dentaire, le tabagisme, ou encore l'impact de maladies systémiques comme le diabète.

L'architecture et la composition du biofilm sont alors remaniées. Des bactéries à Gram négatif et anaérobie stricte comme *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* et *Treponema denticola*, colonisent le biofilm, sécrètent des endotoxines et autres enzymes protéolytiques, déclenchant la réponse inflammatoire de l'hôte. Des médiateurs de l'inflammation (cytokine, interleukine, immunoglobuline, etc.) sont sécrétés. Les bactéries parodontogènes mettent en place des stratégies d'échappement et continuent de proliférer. De plus, certaines bactéries comme *P.gingivalis* sont capables d'utiliser l'hème des immunoglobulines comme substrat pour se développer (116). Les médiateurs de l'inflammation recrutent les ostéoclastes qui vont stimuler la résorption osseuse. Un cercle vicieux s'installe : la destruction osseuse et les médiateurs de l'inflammation favorisent la croissance des bactéries parodontogènes, maintenant la dysbiose responsable de la maladie parodontale.

En 2012, un nouveau concept est proposé par Hajishengallis : l'hypothèse de keystone-pathogène. Cette hypothèse stipule que certaines bactéries, même présentes en faible quantité, peuvent instaurer une dysbiose et provoquer une réponse inflammatoire. *P.gingivalis* serait une bactérie clé dans le déclenchement de la maladie parodontale. Elle serait capable de perturber le système complément<sup>1</sup> et d'altérer le système immunitaire (production du ligand C5a leucocytaire). Cette subversion permet une croissance des autres bactéries commensales du biofilm bactérien. Cette prolifération génère une réaction inflammatoire et la destruction de l'os. La réaction inflammatoire exerce une nouvelle pression de sélection et élimine les bactéries commensales du biofilm. Seules les bactéries capables de résister à la réaction immunitaire peuvent proliférer, instaurant une dysbiose (complexe rouge) et le déclenchement du cercle vicieux (117).

---

<sup>1</sup> Le système complément est un composant du système inné qui joue un rôle dans l'homéostasie microbienne.

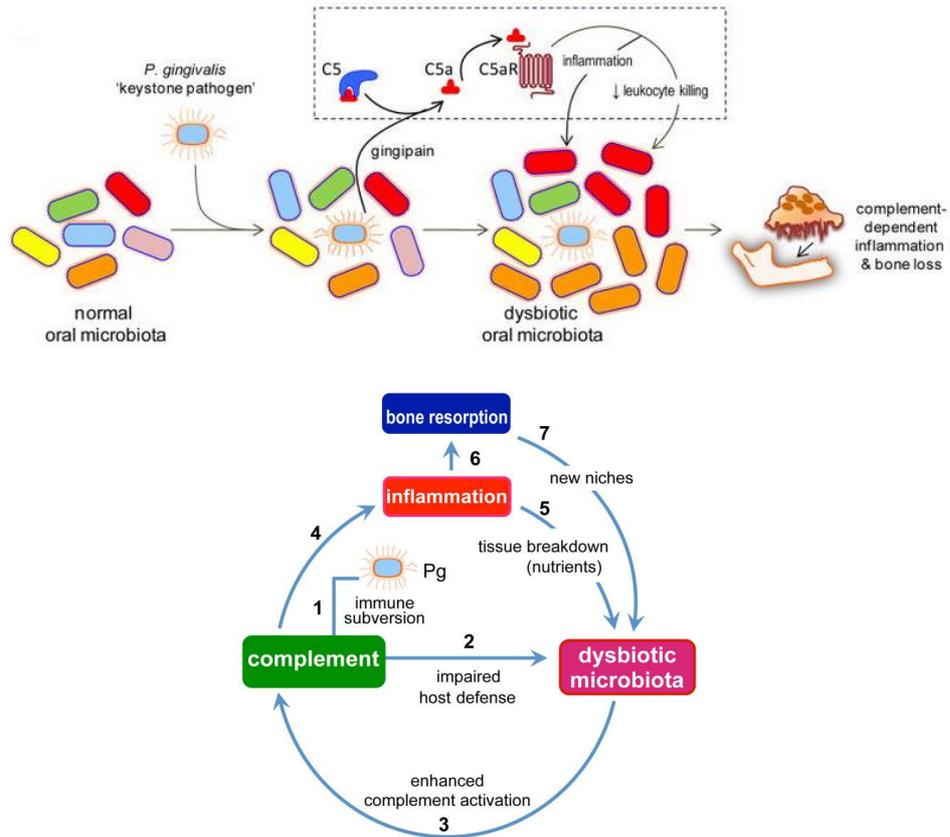


Figure 22 et 23 : Schémas récapitulatifs de l'hypothèse de Keystone (117).

La maladie parodontale est une maladie complexe multifactorielle : des facteurs microbiens et immunitaires entrent en jeu. Aujourd'hui, la physiopathologie exacte de l'initiation et du développement de la maladie n'est pas connue.

### III. Les thérapeutiques biologiques.

#### 1) Les probiotiques.

Les probiotiques « sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (OMS).

##### a) Mécanismes d'actions des probiotiques dans la cavité buccale.

Les mécanismes qui régissent l'action des probiotiques dans la cavité buccale sont mal connus mais pourraient être analogues à ceux retrouvés dans l'intestin. Dans une étude

publiée par Lakshman Anusha en 2015, différentes hypothèses sont avancées : des interactions directes et indirectes entreraient en jeu (118) (119).

Les interactions directes sont représentées par la liaison du probiotique aux protéines responsables de la formation du biofilm bactérien et de la plaque dentaire. Le probiotique entre en compétition avec les bactéries de la cavité buccale : il se lie au même substrat que ces dernières, provoquant leur élimination. Pour finir, le probiotique a la capacité de produire des substances chimiques responsables de l'inhibition des bactéries du biofilm. Des interactions indirectes ont également lieu, on retrouve :

- une modification de la fonction immunitaire systémique et locale
- la mise en place de mécanismes de défense non immunologiques
- une modification de la perméabilité des muqueuses
- la production d'antioxydants par les bactéries probiotiques.

#### **b) Les probiotiques disponibles en odontologie.**

<b>Nom :</b>	<b>Indications :</b>	<b>Souches ciblées :</b>
Periobalance (GUM) (Chewing-gum ou comprimé à sucer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En complément d'un traitement non chirurgical dans le traitement de la parodontite chronique</li> <li>- Pour les patients atteints de mucosite péri-implantaire</li> </ul>	<i>Lactobacillus reuteri prodensis</i>
Prolascan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En application (sous forme de gel) après les débridements non chirurgicaux</li> </ul>	<i>Lactobacillus Brevis</i> et <i>Plantarum</i>
Oral biotics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mauvaise haleine Gingivite, Réduction de caries</li> </ul>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>

Différents probiotiques sont actuellement en vente en France. De nombreuses études ont eu lieu pour évaluer leur efficacité dans différentes indications : maladie

parodontale, traitement des caries, odontologie conservatrice, etc. Cependant les résultats obtenus sont souvent contradictoires : certaines études concluent à une efficacité des probiotiques, d'autres ne sont pas capables d'évaluer leurs effets (120). Une méta-analyse publiée en 2016 incluant 50 études (entre 2001 et 2015) conclut que les preuves sont insuffisantes pour recommander les probiotiques dans le traitement des caries. En revanche, leur utilisation en complément des traitements de référence, serait favorable pour le traitement des maladies parodontales (121).

Les probiotiques, comme l'ensemble des thérapeutiques biologiques, possèdent un mécanisme d'action complexe qui complique la recherche. Contrairement aux antibiotiques, dont l'action principale est facilement identifiable, les thérapeutiques biologiques exercent des effets variés avec des réactions en cascade difficiles à étudier et dont toutes les conséquences ne sont pas encore mesurées. Ils n'agissent pas sur une seule souche bactérienne mais sur l'équilibre global de l'écosystème afin d'orienter son développement vers un microbiote sain. Ces difficultés affectent la qualité des études. Bien que les probiotiques aient probablement des effets bénéfiques dans le traitement de certaines pathologies, ces effets sont difficilement quantifiables, rendant l'évaluation de la balance bénéfice-risque complexe.

Les études réalisées sont actuellement trop hétérogènes, elles présentent de nombreux biais et des échantillons trop restreints et peu représentatifs pour conclure à une réelle efficacité des probiotiques dans le domaine odontologique (119) (122). Il est donc nécessaire de continuer les recherches pour comprendre l'action des probiotiques sur le microbiote et connaître leur efficacité réelle sur les affections odontologiques.

## **2) Les phages.**

L'installation et la progression des maladies carieuses et parodontales repose sur une cause commune : le passage d'un biofilm symbiotique à un biofilm dysbiotique. De nos jours, la maladie carieuse est correctement prise en charge. Nous savons arrêter les caries débutantes, reminéraliser l'émail mais également traiter les caries plus avancées tout en restant conservateur. En revanche, la prise en charge de la maladie parodontale reste extrêmement complexe. Les traitements actuels reposent principalement sur la

désorganisation mécanique du biofilm dysbiotique afin de permettre la recolonisation du parodonte par un microbiote sain. Cette thérapeutique ne peut fonctionner que si le patient est capable de maintenir un niveau d'hygiène irréprochable dans l'ensemble de la cavité buccale. Ce protocole est extrêmement laborieux à mettre en place pour beaucoup de patients, ce qui rend le traitement de la maladie parodontale difficile.

L'exploitation des bactériophages ouvre de nouvelles voies dans le traitement de diverses maladies, en particulier celui de la maladie parodontale. La phagothérapie pourrait être un traitement plus facile à administrer aux patients, réduisant ainsi les problèmes d'observance associés aux traitements actuels.

#### **a) Les pistes d'utilisation des bactériophages en odontologie.**

La première piste d'utilisation, et la plus ambitieuse, est la phagothérapie. Comme vu précédemment, l'objectif est d'utiliser le cycle lytique des phages virulents pour éliminer une bactérie ou un groupe de bactéries responsable d'une pathologie. De nombreuses études ont eu lieu en médecine donnant des résultats très encourageants tant en termes d'efficacité que de sécurité. Grâce aux nombreuses recherches sur le fonctionnement du microbiote et sa composition, nous savons que la maladie parodontale est principalement due à une multiplication des bactéries issues du complexe rouge : *P. gingivalis*, *T. forsythia* et *T. denticola*. L'objectif du traitement repose donc sur la sélection de bactériophages ayant une activité lytique sur chacune de ces bactéries. La lyse des bactéries ainsi que leur disparition du biofilm permettent de rompre le cercle vicieux installé : recolonisation du parodonte par un biofilm sain, diminution de l'inflammation, arrêt de la destruction osseuse. Ce traitement nécessite l'utilisation d'un cocktail de phages : solution contenant différents phages lytiques spécifiques du complexe rouge. Le même mécanisme pourrait être utilisé pour cibler *S. mutans* responsable de la maladie carieuse.

Une deuxième piste qui s'apparente à la production de la pénicilline fait l'objet de recherches. Les bactériophages ont la capacité de produire des endotoxines, comme les lysines. Certaines lysines ciblent spécifiquement certaines bactéries. Il serait donc envisageable de produire des solutions de lysine ciblant le complexe rouge et *S. mutans* (123) (124).

La phagothérapie, et plus largement l'utilisation des phages dans le traitement des maladies orales, offrent des avantages importants par rapport aux traitements conventionnels comme les antibiotiques. Contrairement aux antibiotiques à large spectre, ils possèdent une très forte spécificité. Cela leur permet d'avoir une action ciblée sur certaines bactéries et de ne pas éliminer les bactéries commensales de la flore bactérienne. Les phages sont également capables de cibler une bactérie multi résistante aux antibiotiques, ce qui leurs donne un rôle d'alternative crédible dans la lutte contre l'antibiorésistance. Enfin, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose importante de phages dans l'organisme du patient. En effet, les bactériophages sont capables de s'auto-répliquer tant que la bactérie cible est présente dans son environnement. De plus, l'ensemble des études et des cas cliniques rapportés dans la littérature ne fait état d'aucun effet indésirable grave lié à l'administration de phages, quel que soit le mode d'administration, local ou intra-veineux.

#### **b) Limites et défis de l'utilisation des traitements bactériophagiques.**

La problématique principale quant à l'utilisation de la phagothérapie en odontologie est son mécanisme d'action complexe en milieu poly-microbien. Actuellement, de nombreux essais cliniques ont permis de montrer une efficacité réelle de la phagothérapie sur des infections mono-bactériennes (comme dans les infections articulaires) répondant au postulat de Koch. Prouver l'efficacité dans ce contexte infectieux est simple : si la bactérie cible a disparu, l'infection est traitée et le traitement a été efficace. En odontologie, les pathologies ne répondent pas au postulat de Koch puisqu'il s'agit de dysbioses. L'ensemble du microbiote oral doit être modifié pour traiter les pathologies. L'objectif est d'apporter des phages pour éliminer une population de bactéries responsables de la dysbiose. La disparition d'une population bactérienne va engendrer une nouvelle pression de sélection provoquant une modification globale de l'équilibre de l'écosystème. Les effets obtenus sur l'ensemble des populations bactériennes sont mal connus et difficilement étudiables car complexes. Par ailleurs, certaines bactéries sont présentes en quantité importante dans un microbiote dysbiotique mais le reste également en faible quantité dans un microbiote sain. Leur élimination totale de l'écosystème ne permettra pas un retour à l'équilibre vers un microbiote sain. Ces problématiques complexes sont responsables de freins à l'élaboration d'essais cliniques en odontologie.

Des obstacles biologiques, éthiques et juridiques doivent également être surmontés pour permettre un développement complet et efficace de cette nouvelle approche thérapeutique biologique.

En août 2021, un article publié par Azam et al. a mis en évidence différents obstacles biologiques à la thérapie bactériophagique ainsi que les différentes approches possibles pour les dépasser. Un des problèmes principaux est l'émergence de résistances bactériennes du fait que les phages ont une gamme d'hôtes très étroite. Cette spécificité s'avère être à la fois un avantage mais également un inconvénient qui provoquerait l'apparition de résistances plus rapidement que lors de l'utilisation d'un antibiotique à large spectre. Plusieurs solutions sont disponibles : administrer des cocktails de phages ciblant différents récepteurs bactériens, associer le traitement phagique à des antibiotiques ou encore modifier biologiquement les phages pour étendre leurs spécificités d'action. Cette dernière solution nécessite des progrès notamment dans le domaine de la biologie de synthèse et génétique (125).

Des obstacles d'ordre éthique et financier entravent également la progression rapide des recherches et des connaissances sur le traitement par bactériophages. Les grandes entreprises pharmaceutiques hésitent à investir les sommes requises dans cette nouvelle voie thérapeutique, car elles demeurent incertaines quant à la rentabilité de ces investissements (126). Elles préfèrent par exemple continuer d'investir dans la recherche et l'élaboration de nouvelles molécules antibiotiques. La recherche repose donc sur les centres de recherches publics ou les subventions publiques malheureusement très insuffisantes, notamment en France.

Par ailleurs, les réglementations européennes et américaines sont également responsables de la réticence des grandes entreprises à investir massivement dans cette nouvelle thérapeutique. Un des défis éthiques et réglementaires majeurs est celui de la propriété intellectuelle : comment des entreprises peuvent-elles breveter des êtres vivants ou des séquences génomiques appartenant au patrimoine commun universel. Cette problématique est un point clé car ce sont les brevets déposés par les entreprises qui garantissent leurs revenus. Ce problème éthique n'existe pas pour les antibiotiques. Actuellement, la plupart des tribunaux ont rejeté la possibilité de breveter toute forme de vie ou leurs composants, tels que l'ADN ou l'ARN, une décision notamment confirmée par

la Cour suprême américaine en 2013. Ces tribunaux fondent leur décision sur les préoccupations éthiques et financières que de tels brevets pourraient engendrer.

En 2004, l'Union européenne a adopté un article pour favoriser la brevetabilité mais cela reste insuffisant : « *Une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel* » (127).

Enfin, une des difficultés majeures relative à tout traitement biologique est la chaîne de production et de logistique à mettre en œuvre pour distribuer les traitements. Actuellement, dans le cadre de l'ACC délivrée par l'ANSM, seul un établissement est autorisé à produire les phages : il s'agit du laboratoire Pherecydes Pharma. Il est nécessaire de mettre en œuvre une réglementation européenne (et française) claire. En effet, les modalités de conservation des solutions bactériophagiques ne semblent pas poser de difficultés particulières et seraient proches des conditions requises pour les vaccins à virus vivants.

Grâce aux avancées récentes en matière de sécurité dans l'utilisation et la production des bactériophages, l'ANSM laisse entrevoir un assouplissement de sa réglementation concernant l'usage des phages dans les essais cliniques et pour le traitement de certains patients. En 2022, la France a autorisé un premier essai clinique pour évaluer 2 bactériophages anti-staphylocoque aureus. De plus, un accès compassionnel (ACC) a été autorisé pour les personnes non incluses dans l'essai clinique. L'ACC concerne « *l'adulte et l'adolescent dans le traitement des infections osseuses et ostéoarticulaires graves documentées à Staphylococcus aureus, lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est engagé, et en situation d'impasse thérapeutique, en application locale ou en injection in situ* »(128).

### **3) Les greffes fécales.**

Le microbiote intestinal est composé entre  $10^{12}$  et  $10^{14}$  de micro-organismes. Ces micro-organismes jouent un rôle important et assurent différentes fonctions métaboliques, immunitaires et de protection. Entre autres, le microbiote intestinal permet une meilleure

assimilation des nutriments, la synthèse de certains acides aminés, de vitamines, ou encore l'hydrolyse de la cellulose.

L'instauration d'une dysbiose dans le microbiote intestinal jouerait un rôle dans différentes pathologies, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ou les infections à *Clostridium difficile*. Elle pourrait également avoir des effets sur les maladies métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques ou encore sur les cancers. C'est en 2013 avec la publication du premier essai clinique randomisé, comparant les effets des greffes fécales et des antibiotiques dans les infections à *Clostridium difficile*, que l'engouement pour cette thérapeutique biologique est né (129). Actuellement, les transplantations sont autorisées uniquement pour les patients atteints d'infections multi récidivantes à *Clostridium difficile*. On estime que cette infection est à l'origine de 15 000 morts par an en Europe et 1 800 en France. L'efficacité du traitement est de l'ordre de 90%. Cependant, les mécanismes d'action précis ne sont pas encore connus (130).

Les greffes fécales ont pour objectif de remplacer le microbiote intestinal d'un patient malade par le microbiote d'un donneur sain. Il existe une voie d'administration haute (sondes naso-gastriques ou des sondes naso-duodénales) et basse (coloscopie, lavement). Le traitement par greffe fécale fait face à des problématiques proches de la phagothérapie. On retrouve notamment les problèmes de standardisation des protocoles et de régulation. L'ANSM considère que les solutions fécales sont des médicaments et a publié des recommandations pour encadrer les essais cliniques et limiter les effets indésirables. De nombreux contrôles sur les patients donneurs sont effectués pour vérifier qu'ils ne sont pas porteurs de pathologies chroniques intestinales ou de pathogènes indésirables viraux (VIH, VHB, VHC, etc.), bactériens (*Salmonella*, bactérie multirésistante aux antibiotiques, *Listeria monocytogenes*, etc.) et parasitaires (*strongyloides stercoralis*, *amibiase*, etc.). Si les effets indésirables graves sont extrêmement rares, quelques cas ont été répertoriés : perforation intestinale, bactériémie, infection à norovirus, etc. La balance bénéfice-risque est actuellement en faveur des greffes fécales dans les infections à *Clostridium difficile*. Par ailleurs, le faible taux d'effets indésirables graves permet la mise en œuvre de nombreux essais cliniques et le développement de nouvelles approches comme l'utilisation de gélules congelées ou lyophilisées pour administrer les greffes.

Le développement rapide de l'utilisation des greffes fécales contre *Clostridium difficile* et les nombreux essais cliniques en cours, montrent que les problématiques inhérentes aux traitements biologiques sont surmontables. La phagothérapie doit suivre une trajectoire similaire pour espérer un développement rapide dans tous les domaines.

## CONCLUSION

La phagothérapie n'est pas une thérapeutique nouvelle. La découverte des phages et du fonctionnement de la phagothérapie date du début du XX<sup>ème</sup> siècle, où les preuves de son efficacité existaient. L'arrivée des antibiotiques a totalement occulté cette approche thérapeutique dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, mettant un coup d'arrêt à son développement et à son utilisation en Occident. Certains pays comme la Géorgie, les pays de l'ex-URSS et la Russie, n'ont jamais abandonné cette thérapeutique. Depuis plus d'un demi-siècle, ils ont acquis des connaissances solides sur les bactériophages, leurs modes d'administration et possèdent actuellement une banque de bactériophages très importante.

Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, une nouvelle menace ébranle la sécurité sanitaire mondiale : la résistance aux antibiotiques. La surconsommation et le mésusage des antibiotiques dans le milieu hospitalier, de la médecine de ville et dans les institutions pour personnes âgées, ont provoqué une augmentation globale des résistances aux antibiotiques. Malgré des dépenses toujours plus importantes pour trouver de nouvelles molécules antibiotiques, de plus en plus de patients atteints d'infections bactériennes se retrouvent dans une impasse thérapeutique. On estime à 5 500 le nombre de morts chaque année en France causé par la résistance aux antibiotiques. Force est de constater que les campagnes de prévention et de sensibilisation de la population française (et mondiale) ne fonctionnent plus, et que la situation s'aggrave. Un rapport du gouvernement britannique estime que d'ici 2050, il pourrait y avoir jusqu'à 10 millions de décès par an liés à la résistance aux antibiotiques si aucune action n'est prise. Ce chiffre pourrait surpasser celui des décès causés par le cancer.

Cette situation délicate, ainsi que les nombreuses recherches démontrant un lien étroit entre le microbiote et les maladies chroniques, a permis de remettre les bactériophages sur le devant de la scène scientifique depuis une quinzaine d'années. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur des animaux ont démontré l'efficacité et la sécurité des bactériophages dans le traitement d'infections bactériennes. Ces premières études ont ouvert la voie à l'utilisation des phages en médecine pour traiter des patients en situation d'impasse thérapeutique et dont le pronostic vital était engagé. Les résultats

extrêmement prometteurs, ont ouvert depuis peu la voie à l'élaboration d'essais cliniques à fort niveau de preuve. Cependant, la complexité administrative, le manque de financement, et la réticence des agences de régulation des médicaments à autoriser l'utilisation d'organismes vivants pour traiter la population, ont considérablement ralenti le développement de la phagothérapie. Depuis 2022, l'Union européenne et la France semblent avoir enfin saisi l'enjeu et l'importance d'accélérer la recherche sur la phagothérapie face à la montée inexorable de l'antibiorésistance. Des premiers essais cliniques sont en cours (associés à une ACC) mais avec des prérogatives restreintes aux infections articulaires.

Dans leur pratique, les chirurgiens-dentistes sont confrontés à une majorité de pathologies d'origine infectieuse (parodontites, caries, etc.) nécessitant une utilisation massive d'antibactériens (antiseptiques, antibiotiques). Les soins dentaires coûtent chaque année environ 13 milliards d'euros à la sécurité sociale avec une part importante de ces dépenses attribuée aux maladies carieuses et parodontales (131). Actuellement, le traitement de la maladie parodontale est chronophage, onéreux et ses résultats varient de façon importante en fonction des praticiens et du niveau de coopération des patients.

La recherche sur la phagothérapie en odontologie fait face à une contrainte principale intimement liée à la spécificité des maladies buccales. Leurs traitements reposent sur la modification d'un écosystème global, constitué de milliers de populations bactériennes, virales et mycosiques différentes. L'évaluation des effets de la phagothérapie sur l'ensemble du microbiote est extrêmement complexe. Cette difficulté peut expliquer en partie les freins actuels à l'élaboration d'essais cliniques. Par ailleurs, un développement optimal de la phagothérapie dépend à présent de la capacité à confirmer l'innocuité de cette approche, à créer un modèle économique viable et une chaîne de production industrielle performante, incitant ainsi les entreprises privées à investir dans ce domaine de recherche prometteur.

Avec la prise de conscience croissante de la gravité de l'antibiorésistance et les résultats très prometteurs obtenus par la phagothérapie (efficacité, sécurité, production), les obstacles sont progressivement surmontés par les sociétés occidentales. Désormais, il apparaît nécessaire et justifié d'étendre les recherches et les essais cliniques sur la phagothérapie au domaine odontologique.

Aujourd'hui, de nombreux éléments scientifiques sont réunis pour justifier la mise en place d'essais cliniques dans le domaine de la phagothérapie et des maladies parodontales. L'utilisation de cette approche est prometteuse dans l'arsenal thérapeutique des pathologies infectieuses orales.

Professeur Michel SIXOU

Directeur de thèse

Toulouse le 21 novembre 2024  
Avec plaisir



## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Schéma structure bactériophage T4

**Figure 2** : Schéma représentant le changement de conformation des phages lors de la reconnaissance d'une cellule hôte

**Figure 3** : Classification de Baltimore

**Figure 4** : Schéma du cycle lytique des bactériophages

**Figure 5** : Schéma du cycle lytique et lysogénique des bactériophages

**Figure 6** : Schéma du cycle chronique et pseudolysogénique des bactériophages

**Figure 7** : Graphique montrant la coévolution des phages et du bacille cholérique

**Figure 8** : Schéma récapitulatif des différents mécanismes de résistance bactérien

**Figure 9** : Evolution d'incidence des SARM et EBLSE, entre 2002 et 2021 dans l'ensemble des établissements ayant renseigné ces phénotypes (méthodologie BMR-raisin jusqu'en 2018 puis SAPRES)

**Figure 10** : Consommation d'antibiotique en fonction du type d'établissement et du secteur d'activité

**Figure 11** : Evolution de la consommation d'antibiotique entre 2012 et 2021 dans les établissements de santé.

**Figure 12** : Évolution de la production de BLSE chez les souches urinaires de E. coli selon le type d'hébergement. Mission Primo

**Figure 13** : Évolution de la production de BLSE chez les souches urinaires de E. coli selon le type d'hébergement. Mission Primo

**Figure 14** : Résistance aux C3G et % de souches de E. coli productrices de BLSE pour les prélèvements urinaires selon le type d'hébergement. Mission Primo.

**Figure 15** : Consommation et prescription d'antibiotiques par sexe et par classes d'âge. France, 2011-2021

**Figure 16** : Prescriptions d'antibiotiques selon la spécialité du prescripteur. France, 2011-2021

**Figure 17** : Prescription d'antibiotique en ville

**Figure 18** : Consommations et prescriptions d'antibiotiques dans les Ehpad sans PUI. France, 2015-2021

**Figure 19** : Essai clinique sur les bactériophages en cours dans le monde

**Figure 20** : Répartition des micro-organismes dans le microbiote oral

**Figure 21** : Diagramme de Socransky

**Figure 22 et 23** : Schémas récapitulatifs de l'hypothèse de Keystone

## ANNEXES

**Annexe 1** : Résumé classification ICTV des phages issu de la thèse de Alizeé Breton « la phagothérapie orale » (49).

Ordre	Famille	Morphologie	Exemples de genres	Symétrie	Acide nucléique	Particularités
C A U D O V I R A L E S	Myoviridae		T4-like viruses, P2, P1, SP01, Mu, PSB1, φH	binaire ou caudé	ADN double brin, linéaire	queue contractile
	Siphoviridae		λ-like viruses, T1, T5, L5, c2, ψM1, φC31, N15	binaire ou caudé	ADN double brin, linéaire	Queue longue et non contractile
	Podoviridae		T7, φ259, P22, N4	binaire ou caudé	ADN double brin, linéaire	Queue courte et non contractile
	Corticoviridae		Corticovirus	cubique ou polyédrale	ADN double brin, circulaire super-enroulé	vésicule interne lipidique
	Tectiviridae		Tectivirus	cubique ou polyédrale	ADN double brin, linéaire	vésicule interne lipidique
				comple	ADN double	Polymorphes, sans capsid, sans queue

P A S D ' O R D R E	Plasmaviridae		Plasmavirus	hexaédrique ou pleiomorphe	brin, circulaire super-enroulé	constitués uniquement d'une enveloppe (lipides) et d'une nucléoprotéine
	Inoviridae		Inovirus, Plectrovirus	hélicoïdal ou filamenteux	ADN simple brin, circulaire	Filamenteux ou en forme de batonnets, symétrie hélicoïdale
	Microviridae		Microvirus, Spiromicrovirus, Bdellovibrionas, Chlamydiovirus	cubique ou polyédrique	ADN simple brin, circulaire	Cubiques avec de grands capsomères
	Cystoviridae		Cystovirus	cubique ou polyédrique	ARN double brin, linéaire segmenté	Enveloppe lipidique, sphériques, à génome fragmenté

	Leviviridae		Levivirus, Allolevivirus	cubique ou polyédrale	ARN simple brin, linéaire	Polarité positive, non enveloppés, sphériques à symétrie cubique (filamenteux, non lytiques donc sans intérêt pour la phagothérapie)
--	-------------	---	-----------------------------	-----------------------	------------------------------	--

## Annexe 2 : Entérobactéries productrices de BLSE : Répartition des espèces (72).

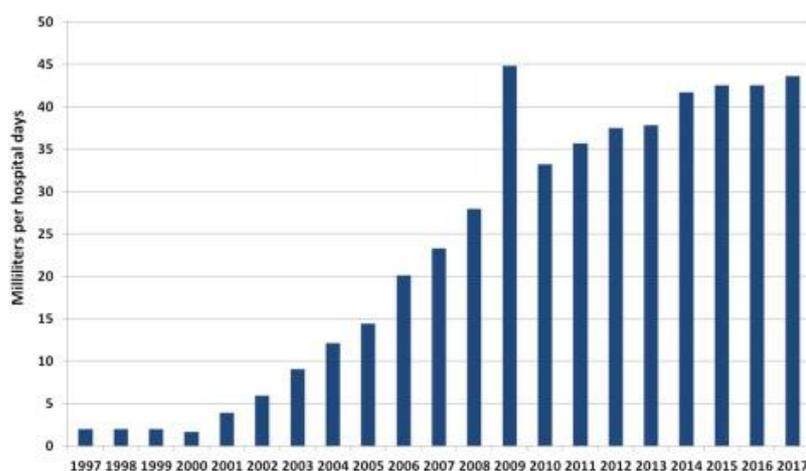
Espèce bactérienne	Nb souches EBLSE	Répartition EBLSE (%)
<i>Escherichia coli</i>	12 450	44,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 218	32,6%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex*	4 454	15,7%
<i>Citrobacter freundii</i>	549	1,9%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	440	1,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	247	0,9%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	220	0,8%
<i>Citrobacter spp</i>	192	0,7%
<i>Morganella morganii</i>	156	0,5%
<i>Enterobacter spp</i>	79	0,3%
<i>Serratia marcescens</i>	76	0,3%
<i>Proteus spp</i>	74	0,3%
<i>Klebsiella spp</i>	47	0,2%
<i>Hafnia alvei</i>	35	0,1%
<i>Providencia spp</i>	22	<0,1%
Autres <i>Enterobacterales</i>	36	0,1%
<b>Total</b>	<b>28 295</b>	<b>100,0%</b>

\**Enterobacter cloacae* complex = *Enterobacter asburiae* + *Enterobacter nimipressuralis* + *Enterobacter cloacae* + *Enterobacter cloacae* complex + *Enterobacter ludwigii* + *Enterobacter kobei* + *Enterobacter hormaechei*

### Annexe 3 : Indicateur d'impact de la stratégie nationale 2022-2025 (73).

Indicateurs	Cibles à l'horizon 2025
<b>Résistances bactériennes aux antibiotiques ou antibiorésistance</b>	
<i>NB : Les mesures de prévention / contrôle des infections et celles promouvant le bon usage des antibiotiques mettent souvent plusieurs années à réduire l'incidence de l'antibiorésistance.</i>	
Proportion d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (C3G) dans les urines en ville	≤ 3 %, tous les ans, au niveau national et dans toutes les régions
<p>● <b>Les infections urinaires dues à des colibacilles résistants à de nombreux antibiotiques, qui sont plus difficiles à traiter, restent rares dans notre région chez les patients non hospitalisés ; la cible nationale est atteinte.</b></p>	
Proportion d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (C3G) dans les urines en EHPAD	≤ 8 %, tous les ans, au niveau national et dans toutes les régions
<p>● <b>Les infections urinaires dues à des colibacilles résistants à de nombreux antibiotiques, qui sont plus difficiles à traiter, restent peu fréquents dans notre région chez les résidents en EHPAD ; la cible nationale est atteinte.</b></p>	
Proportion de SARM chez <i>Staphylococcus aureus</i> isolés d'hémocultures en établissements de santé	< 10 %, tous les ans, au niveau national et dans toutes les régions
<p>● <b>Les septicémies dues à des staphylocoques dorés résistants à de nombreux antibiotiques, qui sont plus difficiles à traiter, restent peu fréquentes dans notre région chez les patients hospitalisés ; la cible nationale est atteinte.</b></p>	
Proportion de souches résistantes aux carbapénèmes chez <i>K. pneumoniae</i> isolés d'hémocultures en établissements de santé	< 1 %, tous les ans, au niveau national
<p>● <b>Les septicémies dues à certaines bactéries résistantes à presque tous les antibiotiques, qui sont très difficiles à traiter, restent rares chez les patients hospitalisés ; la cible nationale est atteinte.</b></p>	

### Annexe 4 : Utilisation Gel hydroalcoolique en France entre 1997 et 2017.



**Annexe 5 : Effets indésirables lors de l'essai clinique PhagoBurn (97).**

	PP1131 (n=13)	Standard of care (n=13)
All	3 (23%)	7 (54%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
All	0	1 (8%)
Pancytopenia	0	1 (8%)
<b>General disorders and administration-site conditions</b>		
All	1 (8%)	2 (15%)
Hyperthermia	1 (8%)	1 (8%)
Impaired healing	0	1 (8%)
<b>Infections</b>		
All	3 (23%)	6 (46%)
Bacteraemia	1 (8%)	1 (8%)
Bronchitis	0	1 (8%)
Ear infection	1 (8%)	0
Fascial infection	0	1 (8%)
Pneumonia	0	1 (8%)
Pseudomonas sepsis	1 (8%)	0
Pseudomonas infection	0	1 (8%)
Septic shock	0	3 (23%)
Skin-graft infection	0	2 (15%)
Superinfection	1 (8%)	0
Urinary tract infection	1 (8%)	0
<b>Procedural complications</b>		
All	0	1 (8%)
Post-procedural haemorrhage	0	1 (8%)
<b>Investigations</b>		
All	1 (8%)	0
Oxygen saturation decreased	1 (8%)	0
<b>Renal and urinary disorders</b>		
All	1 (8%)	0
Haematuria	1 (8%)	0
Haemorrhage urinary tract	1 (8%)	0
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</b>		
All	1 (8%)	1 (8%)
Hypoxia	1 (8%)	0
Lung disorder	0	1 (8%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		
All	0	1 (8%)
Urticarial	0	1 (8%)
<b>Vascular disorders</b>		
All	0	1 (8%)
Haemorrhagic shock	0	1 (8%)

Data are n (%). PP1131=cocktail of 12 natural lytic anti-*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages.

## REFERENCES

1. Twort FW. AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES. The Lancet. 4 déc 1915;186(4814):1241-3.
2. Hérelle F d'. Autobiographie de Félix d'Hérelle 1873-1949. Dublanchet A, éditeur. Paris: Editions médicales internationales; 2017. 1 p.
3. Raymond Lemieux. Félix d'Hérelle, trop rebelle pour le Nobel [Internet]. Multimondes. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.entrepotnumerique.com/p/99440?f=pdf>
4. D'Herelle F. On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux. 1917. Res Microbiol. sept 2007;158(7):553-4.
5. Sur l'identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Hérelle.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/267865/1/Sur%20l%27identit%C3%A9%20du%20ph%C3%A9nom%C3%A8ne%20de%20Twort%20et%20du%20ph%C3%A9nom%C3%A8ne%20de%20H%C3%A9relle.pdf>
6. T. Kabeshima. Thérapie expérimentale des porteurs de germes. Comptes Rendus Société Biol. 1920;170:71.
7. T. Kabeshima. Sur le ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit "microbe filtrant bactériophage" de d'Herelle. Comptes Rendus Société Biol. 1920;83:219-21.
8. Bordet J, Ciuca M. Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible. Comptes Rendus Séances Société Biol Ses Fil. 1920;83:1293-5.
9. Hérelle FH d'. Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage, par F. d'Hérelle, directeur du service bactériologique, conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Égypte. impr. L. Maretheux ; Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain; 1925. 12 p.
10. Hérelle F d'. Le bactériophage et son comportement. Masson; 1926. 570 p.
11. D'Herelle F. L'étude d'une maladie: le choléra, maladie à paradoxes. Lausanne: Rouge; 1946. 265 p. (Sciences et médecine. Sér. médicale).
12. EATON MD, BAYNE-JONES S. BACTERIOPHAGE THERAPY: REVIEW OF THE PRINCIPLES AND RESULTS OF THE USE OF BACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF INFECTIONS. J Am Med Assoc. 8 déc 1934;103(23):1769-76.
13. EATON MD, BAYNE-JONES S. BACTERIOPHAGE THERAPY: REVIEW OF THE PRINCIPLES AND RESULTS OF THE USE OF BACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF INFECTIONS. J Am Med Assoc. 22 déc 1934;103(25):1934-9.
14. EATON MD, BAYNE-JONES S. BACTERIOPHAGE THERAPY: REVIEW OF THE PRINCIPLES AND RESULTS OF THE USE OF BACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF INFECTIONS. J Am Med Assoc. 15 déc 1934;103(24):1847-53.

15. Desranleau JM. Progress in the Treatment of Typhoid Fever with Vi Bacteriophages. *Can J Public Health Rev Can Santee Publique*. 1949;40(11):473-8.
16. Dr. Raiga-clémenceau. Pétition en faveur de la renaissance de la bactériophagie thérapeutique. *Panorama du médecin*. 8 juin 1978;
17. Jacques CHARPIN. Rapport - Sur la demande d'autorisation de fabrication de bactériophages et vaccins thérapeutiques présentée par MM. Pérouse de Montclos, Drouet, Denoyel et Mme Richoud. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Disponible sur: [https://avibep.org/wp-content/uploads/2019/12/1988-demande-de-Pasteur-Lyon-pour-autorisation-de-fabrication-de-bact%C3%A9riophages-Bulletin\\_de\\_lAcad%C3%A9mie\\_nationale\\_de\\_...Acad%C3%A9mie\\_nationale\\_bpt6k6264260j.pdf](https://avibep.org/wp-content/uploads/2019/12/1988-demande-de-Pasteur-Lyon-pour-autorisation-de-fabrication-de-bact%C3%A9riophages-Bulletin_de_lAcad%C3%A9mie_nationale_de_...Acad%C3%A9mie_nationale_bpt6k6264260j.pdf)
18. ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Actualité - Phagothérapie : l'ANSM autorise un accès compassionnel pour des bactériophages dans les infections ostéo-articulaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/phagotherapie-lansm-autorise-un-acces-compassionnel-pour-des-bacteriophages-dans-les-infections-osteo-articulaires>
19. Chanishvili N, Sharp R. Bacteriophage therapy: experience from the Eliava Institute, Georgia. *Microbiol Aust*. 2008;29(2):96-101.
20. Kutateladze M, Adamia R. Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Med Mal Infect*. août 2008;38(8):426-30.
21. Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Górski A. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 3 août 2007;61:461-5.
22. Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Górski A. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2000;48(6):547-51.
23. Gorski A, Dabrowska K, Switala-Jeleń K, Nowaczyk M, Weber-Dabrowska B, Boratynski J, et al. New insights into the possible role of bacteriophages in host defense and disease. *Med Immunol*. 14 févr 2003;2:2.
24. Breitbart M. Marine viruses: truth or dare. *Annu Rev Mar Sci*. 2012;4:425-48.
25. Letarov A, Kulikov E. The bacteriophages in human- and animal body-associated microbial communities. *J Appl Microbiol*. juill 2009;107(1):1-13.
26. Méndez J, Audicana A, Cancer M, Isern A, Llana J, Moreno B, et al. Assessment of drinking water quality using indicator bacteria and bacteriophages. *J Water Health*. sept 2004;2(3):201-14.
27. Dufour N, Debarbieux L. La phagothérapie - Une arme crédible face à l'antibiorésistance. *médecine/sciences*. 1 avr 2017;33(4):410-6.
28. Dublanche A. La phagothérapie: des virus pour combattre les infections : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Nouvelle édition augmentée et mise à jour. Lausanne: Éditions Favre; 2017. 247 p.
29. Bradley DE. Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins. *Bacteriol Rev*. déc 1967;31(4):230-314.

30. Yap ML, Rossmann MG. Structure and function of bacteriophage T4. *Future Microbiol.* oct 2014;9:1319-27.
31. Hu B, Margolin W, Molineux IJ, Liu J. Structural remodeling of bacteriophage T4 and host membranes during infection initiation. *Proc Natl Acad Sci.* sept 2015;112(35):E4919-28.
32. Hu B, Margolin W, Molineux IJ, Liu J. Structural remodeling of bacteriophage T4 and host membranes during infection initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 sept 2015;112(35):E4919-4928.
33. Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, Orton RJ, Siddell SG, Smith DB. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2018;46(D1):D708-17.
34. Dowah ASA, Clokie MRJ. Review of the nature, diversity and structure of bacteriophage receptor binding proteins that target Gram-positive bacteria. *Biophys Rev.* avr 2018;10(2):535-42.
35. Washizaki A, Yonesaki T, Otsuka Y. Characterization of the interactions between *Escherichia coli* receptors, LPS and OmpC, and bacteriophage T4 long tail fibers. *MicrobiologyOpen.* déc 2016;5(6):1003-15.
36. Prescott LM, Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. *Microbiologie de Prescott.* 5e édition. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. 103 p.
37. Wang IN, Smith DL, Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:799-825.
38. Schmelcher M, Donovan DM, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol.* oct 2012;7(10):1147-71.
39. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters.* 31 mars 2015;28(1):13-20.
40. Dufour N, Chevallereau A, Debarbieux L. Les bactériophages: Comment ces virus alliés fonctionnent-ils? 1 févr 2016;31-4.
41. Ripp S, Miller RV. The role of pseudolysogeny in bacteriophage-host interactions in a natural freshwater environment. *Microbiol Read Engl.* juin 1997;143(6):2065-70.
42. Gontier M. Planet-Vie. 2021 [cité 24 oct 2024]. Les bactériophages, de leur découverte à leurs utilisations. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/les-bacteriophages-de-leur-decouverte-a-leurs-utilisations>
43. Guillaume F. La phagothérapie : une thérapeutique d'espoir face à l'antibiorésistance ? 2020.
44. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
45. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.* juill 2009;11(7):1034-43.

46. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. févr 2004;2(2):95-108.
47. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. déc 2000;64(4):847-67.
48. Pires DP, Oliveira H, Melo LDR, Sillankorva S, Azeredo J. Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. mars 2016;100(5):2141-51.
49. Parasion S, Kwiatek M, Gryko R, Mizak L, Malm A. Bacteriophages as an alternative strategy for fighting biofilm development. *Pol J Microbiol*. 2014;63(2):137-45.
50. Hughes KA, Sutherland IW, Jones MV. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology*. 1998;144(11):3039-47.
51. Breton A. La phagothérapie orale [Internet]. 2019 [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02143436>
52. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. août 2010;59(3):447-55.
53. Curtin JJ, Donlan RM. Using Bacteriophages To Reduce Formation of Catheter-Associated Biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2006;50(4):1268-75.
54. Sutherland IW, Hughes KA, Skillman LC, Tait K. The interaction of phage and biofilms. *FEMS Microbiol Lett*. 1 mars 2004;232(1):1-6.
55. Donlan RM. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol*. 1 févr 2009;17(2):66-72.
56. Hanlon GW, Denyer SP, Olliff CJ, Ibrahim LJ. Reduction in exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol*. juin 2001;67(6):2746-53.
57. Sillankorva S, Oliveira R, Vieira MJ, Sutherland I, Azeredo J. Bacteriophage  $\Phi$  S1 Infection of *Pseudomonas fluorescens* Planktonic Cells versus Biofilms. *Biofouling*. 1 mai 2004;20(3):133-8.
58. Tait K, Skillman LC, Sutherland IW. The efficacy of bacteriophage as a method of biofilm eradication. *Biofouling*. 1 janv 2002;18(4):305-11.
59. Sillankorva S, Neubauer P, Azeredo J. Phage control of dual species biofilms of *Pseudomonas fluorescens* and *Staphylococcus lentus*. *Biofouling*. 2010;26(5):567-75.
60. Bedi MS, Verma V, Chhibber S. Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World J Microbiol Biotechnol*. 1 juill 2009;25(7):1145-51.
61. PENICILLIN'S FINDER ASSAYS ITS FUTURE; Sir Alexander Fleming Says Improved Dosage Method Is Needed to Extend Use Other Scientists Praised Self-Medication Decried. *The New York Times* [Internet]. 26 juin 1945 [cité 15 nov 2023]; Disponible sur:

- <https://www.nytimes.com/1945/06/26/archives/penicillins-finder-assays-its-future-sir-alexander-fleming-says.html>
62. Coignard B. Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde. Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2019;203(3):159-69.
  63. Executive Board 101. Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. 1998 [cité 15 nov 2023]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/79554>
  64. Frimodt-Møller N. Microbial Threat – the Copenhagen Recommendations Initiative of the EU. J Vet Med Ser B. 2004;51(8-9):400-2.
  65. Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull Académie Vét Fr. 2008;161(1):7-12.
  66. Muylaert A, Mainil J. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann Médecine Vét [Internet]. 2013 [cité 17 nov 2023];156. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/168957>
  67. Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell. 23 mars 2007;128(6):1037-50.
  68. Guardabassi L, Courvalin P. Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. In: Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cité 30 nov 2023]. p. 1-18. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555817534.ch1>
  69. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Novembre 2022. 2022;
  70. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing E. coli using a “One Health” approach: implementation and opportunities [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240021402>
  71. Des réseaux de surveillance nationaux [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/article/des-reseaux-de-surveillance-nationaux>
  72. Qu’est-ce qu’un établissement de santé ? | vie-publique.fr [Internet]. 2022 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/37864-quest-ce-quun-etablissement-de-sante>
  73. Livre Ier : Etablissements de santé (Articles L6111-1 à L6163-10) - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140636/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140636/)
  74. SPF. Surveillance de la consommation d’antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2021 [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-s pares.-resultats-2021>

75. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 16 nov 2023]. Le ministère des Solidarités et de la Santé présente la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/le-ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-presente-la-strategie-nationale>
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2723930/fr/mieux-prescrire-les-antibiotiques-pour-les-infections-respiratoires-hautes-et-les-infections-urinaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723930/fr/mieux-prescrire-les-antibiotiques-pour-les-infections-respiratoires-hautes-et-les-infections-urinaires)
77. Quelle est la définition de ESSMS ? | Mon Parcours Handicap [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/glossaire/essms>
78. Section 1 : Etablissements et services sociaux et médico-sociaux (Article L312-1) - Légifrance [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006174436/>
79. SPF. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo : résultats 2021 [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primo>
80. SPF. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France, 2011-2021 [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2011-2021>
81. SPF. Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise en 2021 [infographie] [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/infographie/prescriptions-d-antibiotiques-en-medecine-de-ville-reprise-en-2021-infographie>
82. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard JD. Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Pneumonia With Bacteriophages. *Crit Care Med*. juin 2015;43(6):e190-198.
83. Wang J, Hu B, Xu M, Yan Q, Liu S, Zhu X, et al. Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bacteremia. *Int J Mol Med*. févr 2006;17(2):347-55.
84. Sillankorva S, Oliveira D, Moura A, Henriques M, Faustino A, Nicolau A, et al. Efficacy of a broad host range lytic bacteriophage against E. coli adhered to urothelium. *Curr Microbiol. avr* 2011;62(4):1128-32.
85. Broxmeyer L, Sosnowska D, Miltner E, Chacón O, Wagner D, McGarvey J, et al. Killing of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent mycobacterium: a model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens. *J Infect Dis*. 15 oct 2002;186(8):1155-60.
86. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of Proteus mirabilis and Escherichia coli. *FEMS Immunol Med Microbiol*. août 2010;59(3):447-55.

87. Lourenço M, Chaffringeon L, Lamy-Besnier Q, Titécat M, Pédrón T, Sismeiro O, et al. The gut environment regulates bacterial gene expression which modulates susceptibility to bacteriophage infection. *Cell Host Microbe*. 13 avr 2022;30(4):556-569.e5.
88. Institut Pasteur [Internet]. 2022 [cité 18 janv 2024]. Comment les bactéries échappent aux bactériophages in vivo. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/comment-bacteries-echappent-aux-bacteriophages-vivo>
89. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 22 sept 2017;61(10):e00954-17.
90. Law N, Logan C, Yung G, Furr CLL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. août 2019;47(4):665-8.
91. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. mai 2019;25(5):730-3.
92. P C, Z L, X T, H W, Y L, Y K, et al. Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biosci Trends* [Internet]. 17 mai 2022 [cité 22 janv 2024];16(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444073/>
93. Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gaillard R, Gustave CA, Lustig S, et al. Case Report: Arthroscopic “Debridement Antibiotics and Implant Retention” With Local Injection of Personalized Phage Therapy to Salvage a Relapsing *Pseudomonas Aeruginosa* Prosthetic Knee Infection. *Front Med*. 5 mai 2021;8:569159.
94. Doub JB, Johnson AJ, Nandi S, Ng V, Manson T, Lee M, et al. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 févr 2023;76(3):e1463-6.
95. Cano EJ, Cafilisch KM, Bollyky PL, Van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, et al. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2021;73(1):e144-51.
96. Ferry T, Kolenda C, Laurent F, Leboucher G, Merabischvilli M, Djebara S, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun*. 22 juill 2022;13:4239.
97. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. janv 2019;19(1):35-45.
98. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, Nath G, Bhartiya SK. Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *Int J Low Extrem Wounds*. juin 2019;18(2):171-5.
99. le saviez vous mucovicirose et phagothérapie - Recherche Google [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=le+saviez+vous+mucovicirose+et+phagoth%C3%A9rapie&>

oq=le+saviez+vous+mucovicirose+et+phagoth%C3%A9rapie&gs\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEU  
YOTIJCAEQIRgKGKAB0gEINTcyNGowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8

100. BiomX, Inc. [Internet]. 2023 [cité 19 févr 2024]. BiomX Announces Positive Topline Results from Part 2 of the Phase 1b/2a Trial Evaluating BX004 for Treatment of Chronic Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis. Disponible sur: <https://ir.biomx.com/news-events/press-releases/detail/99/biomx-announces-positive-topline-results-from-part-2-of-the>
101. Ltd B, Ziona N. Urania Rappo<sup>1</sup>, Maya Kahan-Hanum<sup>2</sup>, Xilla Ussery<sup>1</sup>, Edith Kario<sup>2</sup>, Hadas Tamar Nevenzal<sup>2</sup>, Iddo Nadav Weiner<sup>2</sup>, Hila Sberro Livnat<sup>2</sup>, Tamar Gera<sup>2</sup>, Jagoda Jablonska<sup>2</sup>, Nufar Buchshtab<sup>2</sup>, Tim Axelrod<sup>2</sup>, Ori Bahar<sup>2</sup>, Vered Lev<sup>2</sup>, Yaron Tzur<sup>2</sup>, Yulia Zarchin<sup>2</sup>, Myriam Golemo<sup>2</sup>, Regis Vilchez<sup>1</sup>, Eitan Kerem<sup>3</sup>, Merav Bassan<sup>2</sup>.
102. Ferry T. Une thérapeutique, « non traditionnelle ».
103. Palmer RJ. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol* 2000. févr 2014;64(1):20-39.
104. Siqueira WL, Custodio W, McDonald EE. New insights into the composition and functions of the acquired enamel pellicle. *J Dent Res*. déc 2012;91(12):1110-8.
105. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. déc 2014;162(2 0 0):22-38.
106. Le microbiote et les maladies métaboliques [Internet]. Institut Pasteur de Lille. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/actualites/dossiers/recherche-microbiote/>
107. Inserm [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
108. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030 [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061484>
109. corriges\_synthese\_carie\_dentaire\_version\_postcollege-10sept2010.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges\\_synthese\\_carie\\_dentaire\\_version\\_postcollege-10sept2010.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges_synthese_carie_dentaire_version_postcollege-10sept2010.pdf)
110. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol*. 2017;44(S18):S12-22.
111. Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;193(1):1-6.
112. Merritt J, Qi F. The mutacins of *Streptococcus mutans*: regulation and ecology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(2):57-69.
113. Kang MS, Oh JS, Lee HC, Lim HS, Lee SW, Yang KH, et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus reuteri* on periodontopathic and cariogenic bacteria. *J Microbiol Seoul Korea*. avr 2011;49(2):193-9.
114. Santé bucco-dentaire [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

115. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.
116. Olczak T, Simpson W, Liu X, Genco CA. Iron and heme utilization in *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Rev.* janv 2005;29(1):119-44.
117. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* oct 2012;10(10):717-25.
118. Anusha RL, Umar D, Basheer B, Baroudi K. The magic of magic bugs in oral cavity: Probiotics. *J Adv Pharm Technol Res.* 2015;6(2):43-7.
119. Pageot M, Primault F. Le point sur les probiotiques en parodontologie et odontologie conservatrice en 2015. 21 janv 2016;149.
120. Lundtorp-Olsen C, Markvart M, Twetman S, Belstrøm D. Effect of Probiotic Supplements on the Oral Microbiota—A Narrative Review. *Pathogens.* 16 mai 2024;13(5):419.
121. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 1 mai 2016;48:16-25.
122. Olivier PH, François PC, Florence DF. INTÉRÊT DES PROBIOTIQUES COMME TRAITEMENT ADJUVANT DES MALADIES PARODONTALES.
123. Szafranski SP, Winkel A, Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. *J Biotechnol.* 20 mai 2017;250:29-44.
124. Zhao X, Li C, Yang H, Wei H, Li Y. Antibacterial Activity of a Lysin LysP53 against *Streptococcus mutans*. *J Dent Res.* oct 2023;102(11):1231-40.
125. Azam AH, Tan XE, Veerananarayanan S, Kiga K, Cui L. Bacteriophage Technology and Modern Medicine. *Antibiotics.* 18 août 2021;10(8):999.
126. Anomaly J. The Future of Phage: Ethical Challenges of Using Phage Therapy to Treat Bacterial Infections. *Public Health Ethics.* 1 avr 2020;13(1):82-8.
127. Décision n° 2004-498 Dc du 29 juillet 2004 - Dossier documentaire - Loi relative à la bioéthique [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: [https://www.conseil-constitutionnel.fr/sites/default/files/as/root/bank\\_mm/decisions/2004498dc/doc.pdf](https://www.conseil-constitutionnel.fr/sites/default/files/as/root/bank_mm/decisions/2004498dc/doc.pdf)
128. ANSM [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Actualité - Phagothérapie : l'ANSM autorise un accès compassionnel pour des bactériophages dans les infections ostéo-articulaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/phagotherapie-lansm-autorise-un-acces-compassionnel-pour-des-bacteriophages-dans-les-infections-osteo-articulaires>
129. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJM, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2014;20(11):1119-25.
130. Lagier JC, Raoult D. Greffe de microbiote fécal et infections - Mise au point, perspectives. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):991-7.
131. Les dépenses de santé en 2022 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2023\_0.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023->

11/Les%20d%C3%A9penses%20de%20sant%C3%A9%20en%202022%20-  
%20R%C3%A9sultats%20des%20comptes%20de%20la%20sant%C3%A9%20-  
%20%C3%89dition%202023\_0.pdf

## **Intérêt de la phagothérapie en odontologie**

---

RESUME EN FRANÇAIS : Cette thèse dresse un état des lieux des connaissances historiques et scientifiques sur la phagothérapie. Elle présente les résultats obtenus lors de l'utilisation de la phagothérapie chez certains patients, ainsi que les résultats d'expérimentations in-vivo sur des animaux et in-vitro. Différentes approches sont proposées pour intégrer la phagothérapie dans le traitement des maladies odontologiques telles que la parodontite et la carie dentaire. La thèse aborde également les limites éthiques, organisationnelles et technologiques qu'il est nécessaire de surmonter pour permettre un développement optimal de cette nouvelle thérapeutique biologique.

---

TITRE EN ANGLAIS :

The interest of phage therapy in dentistry

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

---

MOTS-CLES : Phagothérapie, Phages, Thérapeutiques biologiques, parodontologie

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de santé – Département d'Odontologie 3 chemin des  
Maraîchers 31062Toulouse Cedex09

---

Directeur de thèse : Pr Michel SIXOU

---