

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie et Microbiologie

Mémoire de Fin de d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie microbienne

Les bactériophages: phagothérapie et autres applications biotechnologiques

Présenté par :

- M^{lle} BELMESK Hayat
- M^{lle} BEN MOUHOU B Yasmine

Membres de jury :

Présidente : M^{me} Benahmed Djillali A. Professeur à l'UMMTO
Examinatrice : M^{me} Dermeche S. MCB à l'UMMTO
Promotrice : M^{me} Asmani k. MCA à l'UMMTO

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Madame ASMANK qui a su mettre à disposition ses connaissances pour nous permettre d'avancer dans le présent travail, pour sa généreuse disponibilité et pour son suivi permanent, pour ses remarques et ses conseils précieux, son aide dans le cheminement de cette étude.

Nos remerciements à l'ensemble des membres de jury, qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir étudier et évaluer notre travail.

Finalement nous tenons à remercier nos familles et toute personne qui a, de près ou de loin, contribué d'une manière ou d'une autre au succès de ce travail.

Dédicaces

Grace à dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tiens très chaleureusement à le dédier à :

Ma chère mère Samia et mon père Rabah qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études et pour leurs patiences que dieu les protège et les gardent pour moi.

A mes adorables frères Said, Menad et Islem et ma sœur Yasmine et son mari Houcine.

Et mon cousin Idir.

A mon mari Arezki pour sa présence, son assistance morale et ses conseils.

Mon oncle et sa femme Fatiha.

Et particulièrement à ma binôme Yasmine une sœur qui a toujours veillée à me soutenir

A mes meilleurs amis Nawel et Faufa

Et à mes très cher amis et camarades pour tous les moments d'échange spécialement Nadia et Khedidja

et toutes les personnes qui m'ont soutenue sans oublié mes cousines.

Hayat

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mon très cher grand-père Bachir qui a été pour moi un symbole de dévouement et du courage à qui je souhaite une longue vie

A mes très chères parents que j'aime énormément vous avez été pour moi le support qui me poussaient à aller de l'avant dans les moments difficile, vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de prié pour moi tous les mots de la terre ne seraient suffisants pour exprimer la reconnaissance que je porte envers vous, que dieu vous accorde une bonne santé et une longue vie heureuse.

A mes cher frère Chabane et Ghiles avec qui j'ai partagé les bons moments de mon enfance ainsi mes deux sœurs Celia et Laiticia, Puissent nos liens fraternels se consolident et se pérennisent encore plus.

A ma très chère amie et collègue Hayat avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Cette année fut riche en émotions, je tiens à te remercier pour ce lien tout particulier qui s'est créé entre nous

A mon oncle Houcine et sa famille

A tous mes proches, pour leurs présences et leurs soutiens

A mes grand-mère Ouardia et Tassadit

A mon ami Ait si larbie Kouceila pour son aide

A tous mes amis spécialement Khedidja et Nadia et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Yasmine

Résumé

Les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques sont devenues de plus en plus nombreuses, entraînant un échec thérapeutique pour de nombreux patients. En outre, il y a un manque crucial de nouveaux antibiotiques pour faire face à cette crise majeure. La phagothérapie constitue une piste prometteuse. Elle consiste en l'utilisation de virus infectant des bactéries, appelés bactériophages, contre les infections bactériennes. Ces bactériophages ont la capacité de se multiplier au sein de leur cellule hôte bactérienne et de la détruire en libérant de nouveaux virions. Il s'agit d'une thérapie ancienne, découverte au début du XX^{ème} siècle et en grande partie oubliée lors de l'avènement des antibiotiques. Cette thérapie pourrait être une candidate intéressante dans la lutte contre les bactéries multirésistantes. Notre travail présente une synthèse bibliographique qui retrace l'histoire de cette phagothérapie depuis son émergence il y a un siècle, son fonctionnement, et le rôle potentiel de cette phagothérapie dans le traitement antibactérien dans la médecine moderne humaine et vétérinaire. Nous nous sommes également intéressées à d'autres applications virales de ces phages dans divers domaines tels que l'agriculture, l'alimentation, le traitement des eaux usées, etc.

Mots clés : bactériophage, phagothérapie, infection, résistance bactérienne.

Abstract

Infections caused by bacteria resistant to antibiotics have become increasingly numerous, leading to treatment failure for many patients. Furthermore, there is a critical lack of new antibiotics to deal with this major crisis. Phage therapy is a promising avenue. It involves the use of viruses that infect bacteria, called bacteriophages, against bacterial infections. These bacteriophages have the ability to multiply within their bacterial host cell and destroy it by releasing new virions. It is an ancient therapy, discovered at the beginning of the 20th century and largely forgotten with the advent of antibiotics. This therapy could be an interesting candidate in the fight against multiresistant bacteria. Our work presents a bibliographical synthesis that traces the history of this phage therapy since its emergence a century ago, its operation, and the potential role of this phage therapy in antibacterial treatment in modern human and veterinary medicine. We are also interested in other viral applications of these phages in various fields such as agriculture, food, wastewater treatment, etc.

Keywords: bacteriophage, phage therapy, infections, bacterial resistance.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les bactériophages

1. Définition 4

2. Structure 4

3. Classification 7

4. Cycle de répllication des bactériophages 9

Chapitre II : Phagothérapie

1. Définition 12

2. Avantage sur les antibiotiques..... 12

 2.1. Pouvoir bactéricide même sur les bactéries antibiorésistante 12

 2.2. Croissance rapide et exponentielle des phages 12

 2.3. Destruction des biofilms bactériens 13

3. Infections traitées par la phagothérapie..... 15

 3.1. Infections ostéo-articulaires 15

 3.2. Infection cutanées chez les grands brûlés 16

 3.3. Infections des voies respiratoires 17

 3.4. Infections de l'appareil urinaire 18

 3.5. Infection des yeux, des oreilles et des dents..... 20

 3.6. Infection du tractus gastro-intestinal 21

4. Limites de la phagothérapie 22

5.1. Résistance..... 22

 5.1.1. Résistance aux phages 22

 5.1.2. Résistance aux antibiotiques 27

5.2. Risque de choqe septique 22

5.3. Spécificité..... 22

5.4. Contact bactériophage bactérie 23

Chapitre III : Applications biotechnologiques des bactériophages

1. Applications des bactériophages	26
1.1. Utilisation des bactériophages dans l'agriculture, l'agroalimentaire et la santé animale	26
1.2. Utilisation des bactériophages comme assainisseurs environnementaux dans les hôpitaux.....	29
1.3. Utilisation des bactériophages pour le traitement des eaux usées.....	30
Conclusion	31
Références bibliographiques	33

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RAM	Résistance aux Anti-Microbiens
ICTV	International Committee on Taxonomy of virus
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
IOA	Infection ostéoarticulaire
IAS	Infections associées aux soins

Liste des figures

Figure 1	Infection d'une bactérie par des bactériophages	4
Figure 2	Représentation schématique des 3 familles des bactériophages composant l'ordre des Caudovirales	5
Figure 3	Bactériophage T4	6
Figure 4	Différents morphotypes des phages	7
Figure 5	Représentation des différentes étapes de la formation d'un biofilm	13
Figure 6	Cicatrisation d'une infection ostéo-articulaire, avant traitement par phages et après traitement	16
Figure 7	Infection cutanée sur une brûlure du cou	17
Figure 8	Infection oculaire.	19
Figure 9	Infection dentaire	21
Figure 10	Tests préliminaires de l'action curative d'un traitement par bactériophages ciblant <i>Ralstonia solanacearum</i>	27
Figure 11	Exemples de deux produits commerciaux pour des applications agroalimentaires ciblant <i>Listeria monocytogenes</i>	27
Figure 12	Exemples d'application des phages tout au long de la chaîne alimentaire	28

Liste des tableaux

Tableau I	Classification des bactériophages	8
Tableau II	Synthèse des avantages et inconvénients de l'utilisation thérapeutique des bactériophages	14
Tableau III	Caractéristiques respectives de la phagothérapie et de l'antibiothérapie	23

Introduction

Avant la découverte des antibiotiques, les infections causées par des bactéries étaient une menace majeure pour la santé humaine. La découverte de la pénicilline par Fleming suivie de la généralisation de l'utilisation de nouvelles molécules antimicrobiennes au cours des décennies suivantes, a permis de mieux gérer les maladies causées par les bactéries (Raza et *al.* 2019). Malheureusement, l'utilisation massive et parfois inappropriée d'antibiotiques a conduit à l'apparition et la propagation de mécanismes de résistance aux antimicrobiens (RAM). Au cours des vingt dernières années, l'augmentation de la RAM est devenue une préoccupation mondiale (Rice, 2008). Le nombre élevé des bactéries pathogènes d'origine humaine et animale a donc conduit à un besoin urgent de trouver de nouvelles stratégies pour les traitements thérapeutiques des bactéries, et les bactériophages semblent être un outil prometteur pour atteindre cet objectif.

L'utilisation des bactériophages a commencé au début du XX^{ème} siècle, cette pratique a été ensuite oubliée en Occident. Les bactériophages sont extrêmement spécifiques vis-à-vis de leur hôte, puisqu'ils infectent une espèce spécifique ou même une souche spécifique. Ceci est déterminé par la nature ainsi que la structure des récepteurs présents à la surface des cellules bactériennes qui interagissent avec les protéines de la capsid dans le cas des virus nus et avec les glycoprotéines de l'enveloppe dans le cas des virus enveloppés (Harada et *al.* 2018). Compte tenu de l'activité antibactérienne des phages lytiques, ces derniers sont adaptés pour une utilisation dans le domaine du biocontrôle, alors que les phages lysogènes ne sont pas utilisables en raison de la forte probabilité qu'ils provoquent un transfert horizontal de gènes entre bactéries (Kazmierczak et *al.* 2014). Ceci pourrait favoriser la propagation de la RAM ou d'autres gènes dangereux entre les microbes par transduction bactérienne. Cependant, les phages non lytiques sont également importants dans la recherche biomédicale, étant utilisés dans les techniques de phage display (Mimmi et *al.* 2019), et offrant la possibilité potentielle de surveiller les tumeurs (Mimmi et *al.* 2020) et de traiter certaines maladies (Pelechas et *al.* 2020).

Cette étude a pour objectif de comprendre comment l'évolution des connaissances sur les bactériophages a permis, au fil du temps, de les utiliser en tant qu'outils biologiques dans les laboratoires jusqu'à envisager aujourd'hui de les réutiliser en tant qu'agents thérapeutiques (Dublanche, 2017). Cette étude bibliographique s'organise en trois chapitres, qui suivent cette introduction : un premier chapitre présente les bactériophages, un deuxième chapitre concerne la phagothérapie, et le dernier chapitre présente les autres applications biotechnologiques des bactériophages.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les bactériophages

1. Définition

Les bactériophages (également dénommés phages) sont des virus qui infectent spécifiquement les bactéries (figure 1). Comme tous les virus, ce sont des parasites obligatoires qui ont besoin d'une cellule hôte pour se multiplier. Ils sont nombreux et forment l'entité biologique la plus abondante sur notre planète, on estime qu'il existe près de 10^{31} phages présents dans tous les environnements colonisés par des bactéries. Les bactériophages permettent la régulation des populations bactériennes (Koskella et *al.* 2014 ; Ansaldi et *al.* 2020).

Les bactériophages permettent le transfert d'information génétique entre bactéries ; les travaux de phylogénie moléculaire ont montré que ces échanges sont essentiels dans l'évolution des bactéries. Les bactériophages influent également sur les cycles biogéochimiques (cycle de l'azote, du carbone, du soufre, etc.) en participant au recyclage de la matière organique.

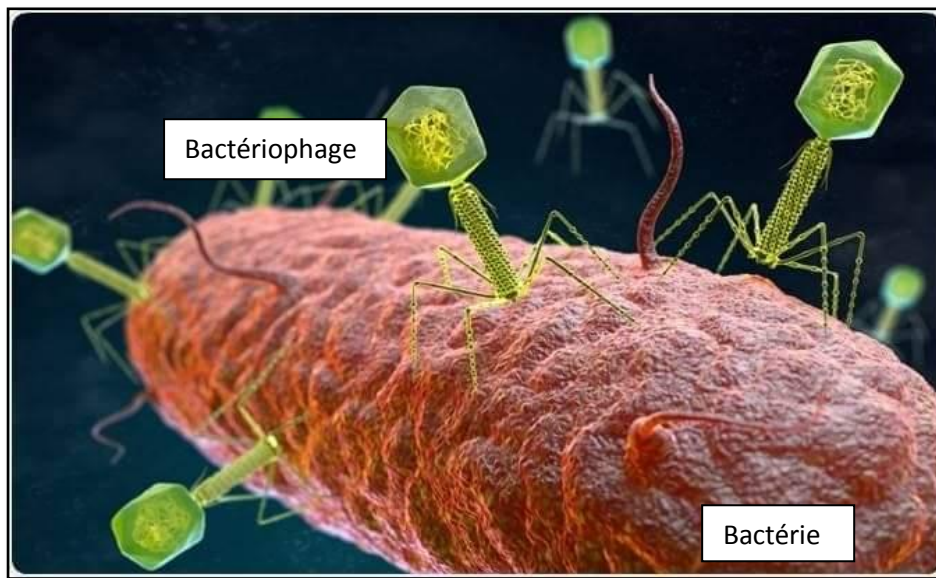


Figure1: Infection d'une bactérie par des bactériophages (Dublanche, 2009)

2. Structure

Les bactériophages ont une taille comprise entre 60 et 300 nanomètres, soit environ un centième de la taille moyenne d'une bactérie. La tête d'un bactériophage se compose d'une capsid protéique et d'un génome viral (ADN ou ARN). La capsid, qui protège l'information génétique, est sous forme d'un polyèdre chez la plupart des phages (Dublanche, 2009 ; Gilmore, 2012). Parfois, cette capsid peut être entourée de lipides et de protéines virales

formant une enveloppe. La queue du phage, de nature protéique, permet l'absorption du virion sur la cellule hôte (Inal, 2003 ; Dublanchet, 2009).

Les phages appartenant à l'ordre des *Caudovirales*, où sont inclus la majorité des phages sont partagés en 3 principales familles : *Myoviridae*, *Siphoviridae* et *Podoviridae* (Figure 2). Ils possèdent une symétrie binaire avec une tête icosaédrique et une queue hélicoïdale. La capsid icosaédrique renferme un ADN double brin linéaire et la queue hélicoïdale contient des structures de fixation (plateau de fixation, fibres et spicules).

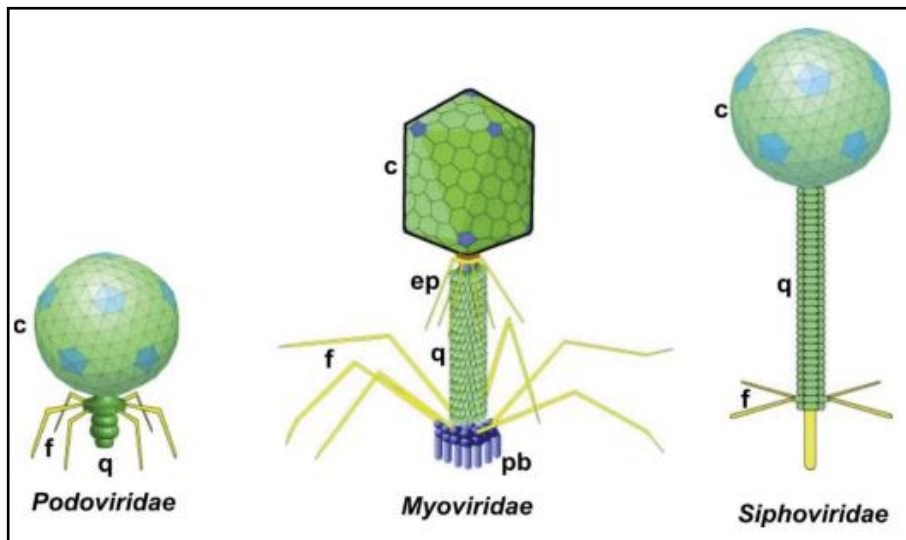


Figure 2 : Représentation schématique des 3 familles des bactériophages composant l'ordre des Caudovirales (Hulo, 2011).

Légende : c=capside, f=fibres caudales, q=queue, pb=plateau basale, ep=fibres.

Le phage T4 qui mesure environ 200 nm est l'un des virus les plus étudiés et le principal représentant de la famille des *Myoviridae* (Figure 3). Les phages T4 infectant *Escherichia coli* possède une symétrie binaire. La tête icosaédrique renferme un ADN double brin et la queue est constituée d'un tube central creux, d'une gaine contractile entourant le tube, d'une plaque terminale munie de crochets et de fibres. Les crochets et les fibres permettent au bactériophage T4 de se fixer aux bactéries.

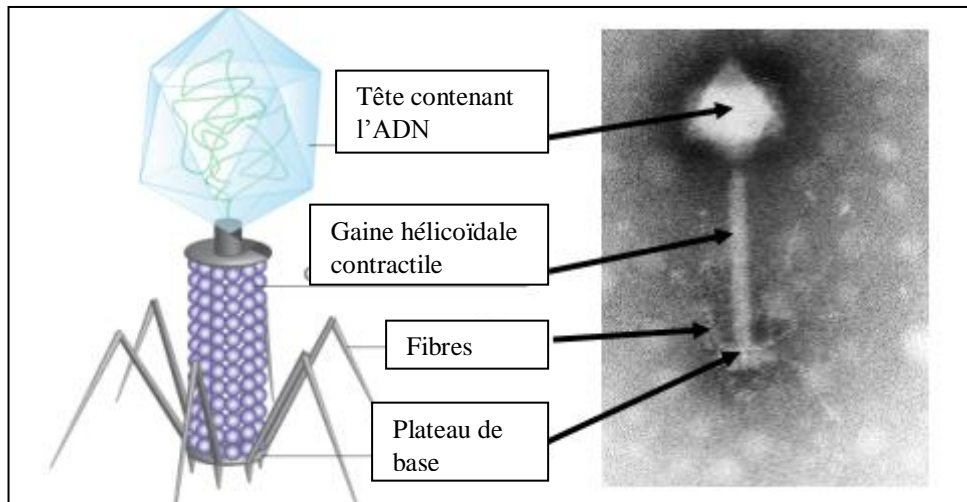


Figure 3 : Bactériophage T4 (Magin, 2019).

A droite une image de microscopie à transmission obtenue après coloration négative.

Le bactériophage T4, se compose d'une tête comportant une capsidie icosaédrique et un ADN double brin, et d'une queue sur laquelle se situent des éléments essentiels à l'attachement du phage sur une bactérie : des fibres caudales et un plateau.

Cependant, les familles de phages n'appartenant pas à l'ordre des *Caudovirales* présentent une morphologie plus variée, qui peut être plus ou moins proche de cette description. Par exemple, la structure des phages filamenteux, que nous évoquerons rapidement, n'est donc pas à symétrie binaire, mais à symétrie hélicoïdale. Ils présentent généralement un ADN simple brin de 6,4 kb et mesurent 6,5 nm sur 900 nm. Parmi ces phages nous citons les phages M13, fd ou f1 (famille des *Inoviridae*) dirigés contre *Escherichia coli* (Christiane et al. 2014) (Figure 4).

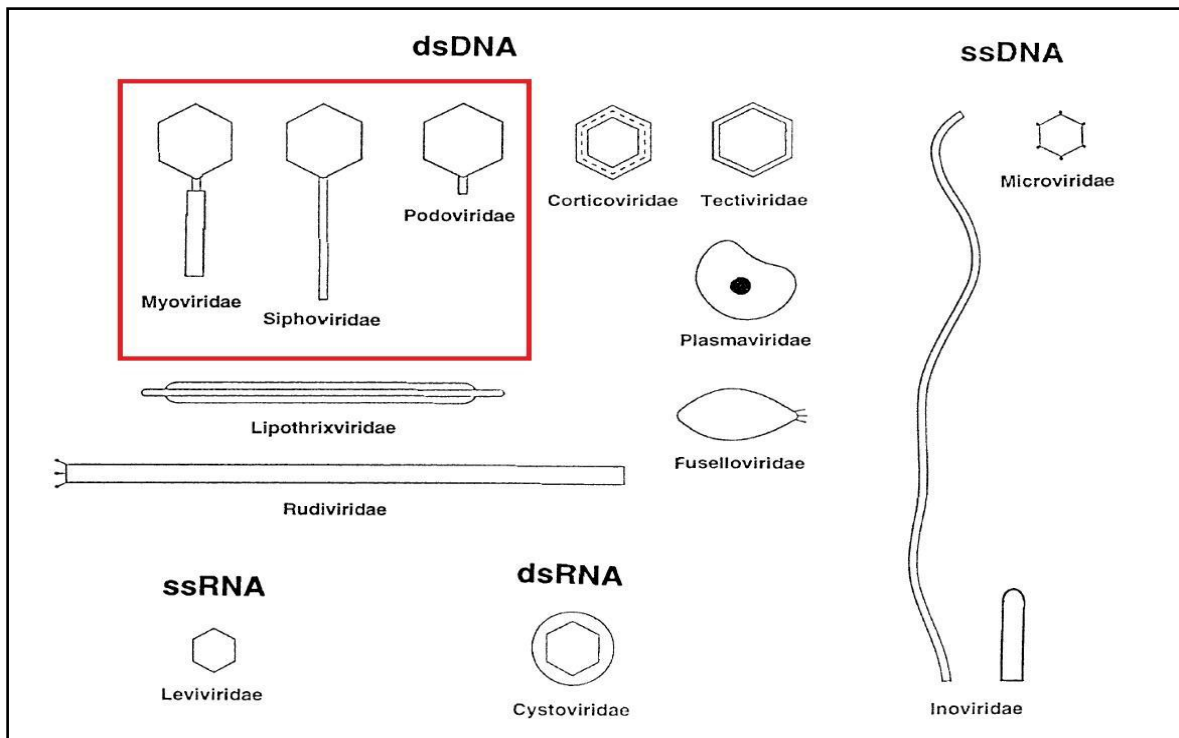


Figure 4 : Différents morphotypes des phages (Ackermann, 2003)

Légende : (ssDNA : ADN simple brin, dsDNA : ADN double brin, ssRNA : ARN simple brin, dsRNA : ARN double brin). Les trois principales familles (encadrées en rouge) sont les *Myoviridae*, les *Podoviridae* et les *Siphoviridae*.

3. Classification

Les premières classifications des bactériophages étaient basées sur leur taille, leur spectre d'hôte et leur résistance aux agents physico-chimiques. Avec la découverte du microscope électronique, la classification des phages s'est basée également sur la morphologie. Le système L.H.T (Lwoff, Home et Tournier), publié en 1960, permet une classification des virus en se basant sur leur morphologie et le type d'acide nucléique.

En 1967, Bradley a proposé une classification comportant six types de bactériophages qui est basée sur les critères suivants: aspect de la capsid et le fait qu'elle soit enveloppée ou non, présence ou absence de la queue, taille de cette dernière, contractilité de la gaine et le type d'acides nucléiques (ADN ou ARN, simple brin ou double brin) (Bradley, 1967).

En 2011, L'ICTV, établit son IX^{ème} rapport faisant état de l'art de la nomenclature des virus et de la taxonomie (King et al. 2012). Actuellement, l'ICTV classe les bactériophages en se basant sur les différences de morphologies et composition de l'acide nucléique et cette classe comprend 19 familles (Tableau I). Sur la base de ces différentes propriétés, l'ICTV a établi une taxonomie virale largement acceptée.

Tableau I : Classification des bactériophages (Ackermann, 2009).

Ordres	Familles	Symétrie	Spécificité	génomé	Genre/Espèce	Exemple		
Caudovirale	<i>Myoviridae</i>	Capside icosaoédrique et queue hélicoidale	Queue longue et contractile	ADN db non segmenté et linéaire	6 sous-familles et 39 genres	T4		
	<i>Siphoviridae</i>		Queue longue mais non contractile		6 sous-familles et 94 genres			
	<i>Pédoviridae</i>		Queue longue et non contractile		3 sous-familles et 20 genres			
ligemenvirales	<i>Lipothrixiviridae</i>	Capside hélicoidale	Enveloppe lipoprotéique	ADN db linéaire	3 genres et 8 espèces	TTV1		
	<i>Rudiviridae</i>		Dépourvue d'enveloppe		1 genre et 3 espèces		SIRV-1	
Autre	familles n'étant rattachées à aucun ordre / phages regroupés selon la géométrie de leur capsidé							
Cubiques	<i>Corticoviridae</i>	Capside icosaoédriques	Capside complexe	ADN circulaire	1 genre et 1 espèce	PM2		
	<i>Cystoviridae</i>		Enveloppe lipidique		ADN db linéaire		1 genre et 1 espèce	φ6
	<i>Leviviridae</i>		Pas d'enveloppe		ARN sb linéaire		2 genres et 4 espèces	
	<i>Mictoviridae</i>		Petite capsidé non enveloppé		ADN sb circulaire		4 genres et 12 espèces	PRDI
	<i>Tectiviridae</i>		Pas d'enveloppe		ADN db linéaire		1 genre et 5 espèces	
Filamenteux	<i>Inoviridae</i>	hélicoidales	Pas d'enveloppe	ADN sb circulaire	2 genres et 43 espèces	M13		
Pléomorphes	<i>Plasmiviridae</i>	Capsidé à symétries	Enveloppe	ADN db	1 genre et 1	L2		

	<i>Fuselloviridae</i>	complexes	lipidique pas de capsid	circulaire	espèce	SSV1
	<i>Bicaudaviridae</i>		Le seul genre		2 genres et 9 espèces	
	Pas rattaché à une famille			ADN db linéaire	1 genre et 1 espèce	ATV
	<i>Ampullaviridae</i>		Enveloppe lipidique		Salterprovirus et 1 espèces	HIS1
	<i>Globuloviridae</i>			ADN db	1 genre et 1 espèce	ABV
	<i>Guttaviridae</i>				1 genre et 2 espèces	PSV
					2 genres et 2 espèces	SNDV

4. Cycle de réplication des bactériophages

Selon leur cycle biologique, on distingue 2 types de bactériophages : les phages tempérés et les phages virulents (Dublanche, 2009). Les phages tempérés sont dotés de la propriété d'intégrer leur génome au chromosome bactérien, ce cycle phagique est dénommé cycle lysogénique . Lors de ce cycle, l'ADN viral est souvent intégré au chromosome bactérien très rapidement après son introduction dans la cellule ; ce qui conduit à la répression des gènes phagiques gouvernant le cycle reproductif du virus. Il est alors dupliqué avec le reste du matériel génétique de la bactérie lorsque celle-ci se divise, il prend alors le nom de prophage. Les prophages sont en dormance mais peuvent conférer, grâce à des gènes spécifiques, différents avantages phénotypiques à la bactérie, comme la virulence et la résistance aux antibiotiques par exemple. Face à différents stress physiologiques, le prophage peut sortir de cette phase de latence et débiter un cycle infectieux lytique, détruisant alors la cellule l'hôte (Dufour et al. 2020).

Les phages virulents, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie. Ils détournent la machinerie bactérienne à leur profit pour se reproduire et se multiplier. Au terme de ce processus appelé cycle lytique, la bactérie éclate et plusieurs dizaines de nouveaux phages, identiques à l'original, sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Le cycle lytique se déroule en plusieurs étapes (arrimage, pénétration, synthèse des génomes et des protéines phagiques, assemblage et libération des nouveaux phages).

Les phages lytiques sont les prédateurs naturels des bactéries, ils sont de ce fait utilisés à des fins thérapeutiques (depuis D'Hérelle) pour lutter contre les infections bactériennes (phagothérapie).

Chapitre II : Phagothérapie

1. Définition

La phagothérapie est le traitement des infections causées par les bactéries en utilisant des bactériophages spécifiques. Cette thérapie utilise les bactéries afin d'éliminer les bactéries pathogènes en les déposant le plus proche possible des sites d'infection (Dublanche et Patey, 2011 ; Dublanche, 2017 ; Breton, 2019).

Chaque phage a une bactérie qui lui correspond, l'efficacité de la phagothérapie est donc basée sur le choix des phages (Schooley et *al.* 2017). La phagothérapie peut se faire par deux méthodes ; soit par un cocktail de bactériophages qui couvre un large spectre d'action, et diminue ainsi le risque de rencontrer des résistances bactériennes (Tableau II), soit par l'utilisation d'un bactériophage qui sera spécifique à la bactérie pathogène (Breton, 2019). Par ailleurs, l'isolement de la bactérie peut prendre beaucoup de temps. En effet, une fois isolée, la bactérie est testée *in vitro* grâce aux nombreux phages disponibles dans une collection de bactériophages étudiés auparavant, nommée phagothèque. Néanmoins, cette utilisation ciblée des phages serait plus efficace (Abedon et *al.* 2011 ; Breton, 2019).

La phagothérapie repose sur l'utilisation de phages virulents afin de traiter les infections bactériennes, car ces derniers peuvent détruire la bactérie (Labrie et *al.* 2010). À l'inverse, les bactériophages tempérés avec un cycle lysogénique, sont en dormance à l'intérieur de la bactérie sous forme de prophage intégré au chromosome bactérien, et ils n'engendrent pas de lyse dans l'immédiat. De plus, ils peuvent être à l'origine de transduction de gènes pouvant être dangereux (Dedrick et *al.* 2019).

2. Avantages sur les antibiotiques

3.1. Pouvoir bactéricide même sur les bactéries antibio-résistantes

Les bactériophages sont des microorganismes qui peuvent tuer des bactéries, ils peuvent donc constituer une alternative aux antibiotiques. La bactérie est détruite quand elle est infectée par un phage virulent (Turner, 2011). De plus, l'existence de résistances des bactéries aux antibiotiques n'empêche pas les phages de détruire ces bactéries (Magali et *al.* 2014). En effet, les mutations offrant aux bactéries la capacité de résister aux antibiotiques ne leur permettent pas de résister aux phages, car ces derniers utilisent des mécanismes différents (Neurohr, 2016 ; Bouyahia et *al.* 2017).

3.2. Croissance rapide et exponentielle des phages

Quand le bactériophage injecte son propre génome dans une bactérie, cela permet la lyse de cette dernière et la production de plusieurs virions qui vont attaquer d'autres cellules bactériennes. Cette multiplication virale se fait assez rapidement (Hetz et *al.* 2020). Un certain nombre de bactéries peuvent être lysées par des phages différents, ce qui conduit à la libération en même temps d'une quantité importante de virions (Chu et *al.* 2018 ; Nounsi, 2019).

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il faut qu'il soit administré d'une façon successive et avec de fortes doses afin de maintenir une concentration suffisante du principe actif pour compenser leur élimination par l'organisme (Sulakvelidze et *al.* 2001 ; Nounsi, 2019). En ce qui concerne la phagothérapie, une seule administration est suffisante pour contrôler l'infection, sans avoir besoin d'utiliser une dose élevée de phages (Gilmore, 2012 ; Magali et *al.* 2014 ; Nounsi, 2019). Les bactériophages se multiplient au niveau des sites d'infection en lysant les bactéries, ce qui permet la compensation des phages éliminés (Dublanche et Patey, 2011 ; Ha et *al.* 2020 ; Nounsi, 2019).

3.3. Destruction des biofilms bactériens

Le biofilm peut être défini comme étant l'ensemble des populations bactériennes de même espèce ou encore d'espèces différentes attachées à une surface naturelle ou artificielle. Les microorganismes sont alors enveloppés dans une matrice de substances polymériques extracellulaires produites par les bactéries elles-mêmes (Costerton, 1999) (figure 5).

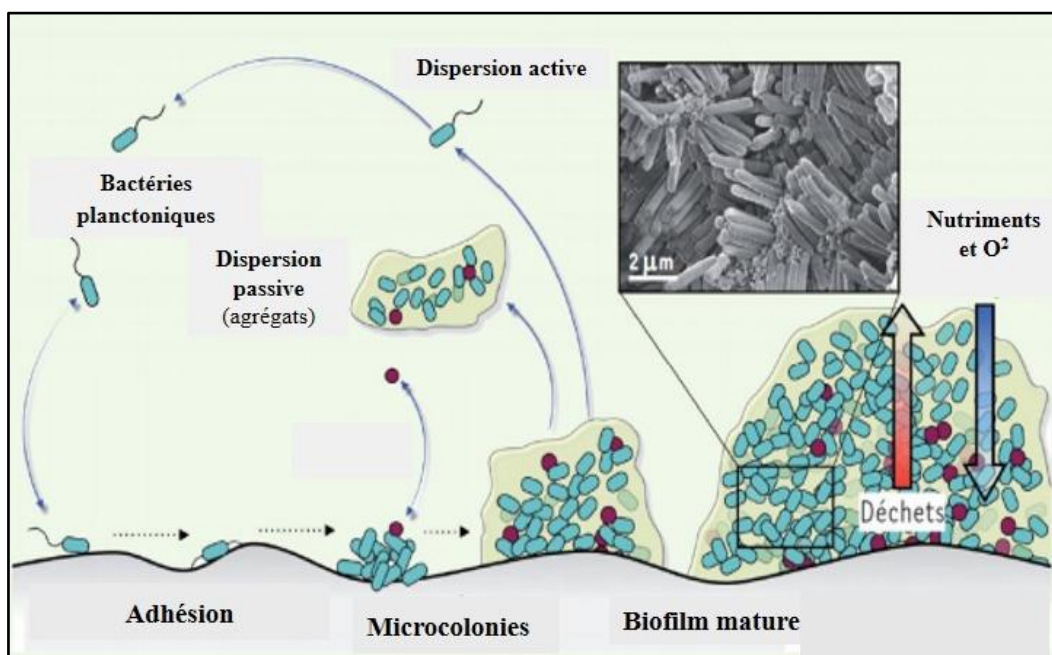


Figure 5 : Représentation des différentes étapes de la formation d'un biofilm (Tasse, 2017)

La formation d'un biofilm est un cycle se déroulant en plusieurs étapes : i) une phase d'adhésion initialement réversible puis dans un second temps irréversible qui va permettre à la bactérie de se fixer à une surface ; ii) une phase de maturation du biofilm au cours de laquelle la production de la matrice est initiée ; et iii) une phase de dispersion où les bactéries sont libérées, permettant la colonisation de nouvelles surfaces et le renouvellement du cycle.

Lors d'une infection bactérienne chronique, les bactéries peuvent former des biofilms (El Khatib et *al.* 2019), qui les protègent de l'attaque des antibiotiques, leur permettant de perdurer ainsi dans l'organisme en formant des micro-colonies demeurant à l'état quiescent (El Khatib et *al.* 2017). Malgré la formation de biofilms par les bactéries pour se protéger contre l'attaque des phages, ces derniers sont dotés d'un mécanisme enzymatique qui peut détruire le biofilm créé (Dublanche et Patey, 2011).

Tableau II : Synthèse des avantages et inconvénients de l'utilisation thérapeutique des Bactériophages (Mireille et *al.* 2020).

Caractéristiques	Avantages	Inconvénients
Spectre d'hôte étroit	<ul style="list-style-type: none"> • Impact nul sur les bactéries non ciblées (microbiote) • Limitation du nombre de souches susceptibles de développer une résistance à un bactériophage donné 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les approches probabilistes, cela implique l'utilisation de cocktails de bactériophages pour augmenter la couverture antibactérienne
Grande diversité	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilité élevée d'isoler un bactériophage infectant une souche pathogène 	
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> • Activité bactéricide rapide • Activité lytique indépendante de la résistance aux antibiotiques • Activité anti-biofilm de certains bactériophages (capables de dépolymériser les polysaccharides composant les biofilms) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comme les antibiotiques, relargage d'endotoxines (et autres) lors de la lyse
Nature virale (virus de bactéries)	<ul style="list-style-type: none"> • Diffusion prouvée dans un grand nombre de tissus • Incapacité à infecter les cellules eucaryotes • Réplicatif : augmentation de la concentration sur le lieu de l'infection • Présents naturellement dans 	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en jeu possible d'une immunité humorale avec production d'anticorps neutralisants • Stabilité variable dans le temps, influencée par les conditions de stockage (pH, température, UV, etc.)

	l'environnement, il n'est pas nécessaire de les fabriquer • Isolement rapide de nouveaux bactériophages possible (en quelques heures ou jours) pour un grand nombre de pathogènes	• Capacité potentielle à induire du transfert horizontal de gènes par transduction généralisée (facteur de virulence, résistance aux antibiotiques)
--	--	---

4. Infections traitées par la phagothérapie

La phagothérapie peut traiter toutes les infections quelque soit leurs localisations (tableau II). Une infection localisée (préalablement traitée, éventuellement chirurgicalement) est le cas le plus habituel. C'est ainsi que d'excellents résultats ont été rapportés pour les abcès, ostéites, otites, etc. Pratiquement, la plupart des bactéries pathogènes pour lesquelles on dispose de phage(s) ont conduit à des tentatives de phagothérapie (Dublanchet, 2015).

4.1. Infections ostéoarticulaires

Une infection ostéo-articulaire (IOA) est une infection qui touche un os, une articulation ou une prothèse articulaire (Torres et *al.* 2016) (Figure 6). Elles sont rares, mais ce sont des pathologies graves pouvant mettre en danger le patient (Chibber et *al.* 2017).

La prise en charge médico-chirurgicale de ces infections est difficile. Les antibiotiques ne sont pas efficaces à cause de leurs faibles diffusions dans l'os et les articulations (Aslam et *al.* 2019). De plus, la présence de matériaux complique encore le traitement, car les bactéries ont la capacité de former des biofilm, ce qui constitue un frein à la propagation des antibiotiques (Dedrick et *al.* 2019). Ainsi, le traitement de ces infections va nécessiter, de façon quasi systématique, une intervention chirurgicale pour éliminer le maximum de germes enfermés dans le biofilm. Parfois, il est nécessaire de changer ou d'enlever tout ou une partie du matériel (prothèse, clou, plaque, vis, etc.) (Schooley et *al.* 2017).

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont difficiles à traiter et sont souvent chroniques, elles sont notamment causées par différentes souches de staphylocoques. Les traitements prolongés participent au développement des résistances. Un cocktail de « staphyphages » est préparé dont les caractéristiques permettraient de traiter les IOA non seulement en agissant directement sur les bactéries, mais aussi en empêchant le développement des biofilms qu'elles produisent, notamment en présence de matériel étranger (Ferry et *al.* 2021). L'utilisation des phages pour traiter l'infection de deux patients aux Hospices Civils de Lyon a montrée une réussite, et l'infection a été contrôlée rapidement. (Nir-Paz et *al.* 2019).



Figure 6 : Cicatrisation d'une infection ostéo-articulaire, avant traitement par phages (gauche) et après traitement par phages (droite) (Allard, 2020).

4.2. Infection cutanées chez les grands brûlés

Les infections cutanées sont le résultat de la destruction de l'intégrité de la peau. Ces infections comprennent l'érythème, l'impétigo, l'ecthyma, la folliculite, l'érysipèle et la cellulite, allant d'inoffensives à potentiellement mortelles (O'Dell 1998 ; Ki et Rotstein 2008). Les infections de la peau et des tissus mous (ITSS) sont des motifs courants d'hospitalisation et de soins d'urgence.

Une grande variété de microorganisme colonise la peau, dont la plupart sont des bactéries (Byrd et *al.* 2018). Les zones les plus humides du corps, à savoir l'aisselle, les narines et la zone intertrigineuse, sont ceux où se trouvent des populations bactériennes plus importantes (Grice et Segre, 2011). Plusieurs facteurs rentrent dans la composition des microbiotes cutanés tels que le climat, l'âge, le sexe, l'hygiène, le stress, des habitudes alimentaires et des interactions biochimiques dans des zones spécifiques (SanMiguel et Grice, 2015).

Habituellement, les plaies sont la cause principale des ITSS, y compris celles développées dans les brûlures (Figure 10) (Church et *al.* 2006). De plus, les infections du pied diabétique sont un problème majeur, étant une conséquence du diabète sucré (Lavery et *al.* 2006). En raison d'une mauvaise circulation sanguine, de la formation de biofilms sur les plaies, les agents pathogènes bactériens qui colonisent les plaies sont souvent résistants aux médicaments. De ce fait, les patients atteints de telles infections courent un risque élevé d'amputation (Trivedi et *al.* 2014).

Les bactéries causant les ITSS qui sont les plus signalées sont: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*spp., *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*spp., et *Escherichia coli* (Moet et *al.* 2007 ; Ki et

Rotstein, 2008 ; Zilberberg et *al.* 2009 ; Jenkins et *al.* 2010 ; Eckmann et Dryden, 2010 ; SanMiguel et Grice, 2015).

L'utilisation de bactériophages pour traiter les ITSS a été largement étudiée et testée sur divers animaux modèles. Le modèle *in vivo* le plus courant est le modèle de plaie de souris (Basu et *al.* 2015 ; Yin et *al.* 2017) y compris les modèles de brûlures (Kumari et *al.* 2010, 2011 ; Chadha et *al.* 2016), les plaies chirurgicales tumorales (Dabrowska et *al.* 2014) et les blessures aux coussinets plantaires (Trigo et *al.* 2013). Néanmoins, la possibilité des phages de combattre les ulcères du pied diabétique infecté a également été évaluée dans deux différents modèles animaux (rats et porcins). Étant donné que les infections sont généralement multi-microbiennes, l'application topique de mélanges de phages couvrant trois agents pathogènes différents, bien que réussie dans les deux modèles, s'est considérablement améliorée chez les rats. (Mendes et *al.* 2013).



Figure 7 : Infection cutanée sur une brûlure du cou (Derfaoui, 2018)

4.3. Infections des voies respiratoires

Une infection des voies respiratoires inférieures peut être dangereuse et mortelle. Elle a donc été largement étudiée sur des modèles de souris et de visons. Les modèles de souris ont été largement utilisés pour tester les bactériophages dans les infections pulmonaires causées par *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus* (Cao et *al.* 2015). De plus, les taux de cytokines (facteur de nécrose tumorale) et interleukine-6 dans le tissu pulmonaire des souris traitées avec des

phages étaient remarquablement inférieures à celles des souris témoins, démontrant l'effet anti-inflammatoire du traitement, et la réussite de la phagothérapie pour guérir ces infections.

Roach et *al.* (2017) ont montré que la fonction du système immunitaire était essentielle et efficace et cela en appliquant des phages contre une pneumonie induite par *P. aeruginosa* chez plusieurs souris dans différentes conditions : (i) immunocompétent sain de type sauvage, (ii) déficient en MyD88, déficient en lymphocytes et (iii) des souris appauvries en neutrophiles. Les résultats ont démontré que les neutrophiles étaient nécessaires pour contrôler les bactéries sensibles aux phages et celles résistantes aux phages, augmentant ainsi l'efficacité de la phagothérapie chez les patients immunodéficients.

Semler et *al.* (2014) ont montré que la dissémination par aérosol du phage KS12 était plus efficace que l'injection de phages pour traiter *B. cenocepacia*. Les différences observées peuvent être attribuées à la Souche bactérienne, à la dose infectieuse, à l'espèce de phage ou autre facteurs liés aux expérimentations animales telles que les souches de souris. Il a également démontré que les phages permettaient de mieux contrôler les infections que les antibiotiques (Dufour et *al.* 2019).

4.4. Infections de l'appareil urinaire

Les infections des voies urinaires (IVU) sont très courantes et abondantes (Stamm et Norrby, 2001). On estime qu'aux États-Unis seulement, 10 millions de patients sont admis dans des établissements hospitaliers en raison d'une infection urinaire (Foxman, 2014). Ces infections sont causées chez les femmes (tout âge), les nourrissons, les garçons et les hommes plus âgés (Flores et *al.* 2015). Ces infections touchent n'importe quelle partie des voies urinaires, telles que les reins, les uretères, la vessie et l'urètre. Ces infections sont généralement causées par des entérobactéries, à savoir *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Proteus mirabilis* (Flores Mireles et *al.* 2015).

Escherichia coli est la principale bactérie qui cause des infections urinaires, et pour contrôler ce type d'infections, Nishikawa et *al.* (2008) ont utilisé la phagothérapie sur un modèle de souris. Dans cette étude, une dose mortelle d'une souche *E. coli* uro-pathogène a été injectée dans la vessie. Les auteurs ont observé que lorsque les phages étaient injectés dans la cavité péritonéale, leur efficacité dans le contrôle des infections variait selon la souche du phage et la dose. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le phage T4, avec une survie de 100 % des souris (Nishikawa et *al.* 2008). En utilisant une méthode d'administration similaire, deux phages ont été utilisés pour lutter contre les infections urinaires de *Cronobacter turicensis*. Ce cocktail réduit de 70% la charge bactérienne sur les reins des

souris. De plus, d'autres paramètres d'infection ont été réduits grâce à la phagothérapie (Tothova et al. 2011).

A ce jour, plusieurs études sur les différentes infections se poursuivent afin de couvrir le manque d'informations y compris celles sur les effets de dose, la spécificité de la voie phagique et la durée d'utilisation. Cependant, les résultats positifs décrits à ce jour indiquent des applications possibles de la phagothérapie aux voies urinaires (Chang et al. 2018).

4.5. Infection des yeux, des oreilles et des dents

a. Infections oculaires

Une infection oculaire (Figure 8) peut être due à des agents pathogènes qui envahissent et colonisent la cornée ou la conjonctive. *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est l'agent pathogène de l'œil le plus fréquent, provoquant par exemple une conjonctivite, un abcès palpébral, une kératite, une endophtalmie endogène, une cellulite orbitaire et une blébite (Blomquist, 2006). Ce type d'infection est aussi causée par d'autres agents pathogènes bactériens tels que *E. faecalis* et *P. aeruginosa* (Gorski et al. 2009).

Même si l'infection oculaire est très abondante chez les patients, les données épidémiologiques sont limitées. Le phage KPP12 de *P. aeruginosa* a été isolé et caractérisé, et sa capacité à traiter la kératite chez les souris a été évaluée. KPP12 a été administré comme des gouttes de 10^8 UFC/mL sur un œil infecté par *P. aeruginosa*. Les résultats ont montré qu'une seule dose de phage contrôlait l'infection, préservant la structure cornéenne (Fukuda et al. 2012). Un cocktail de phages composé de deux phages a également été appliqué sous forme de collyre pour lutter contre une infection de kératite à *P. aeruginosa* chez la souris (Furusawa et al. 2016).



Figure 8: Infection oculaire (Furusawa et al. 2016).

b. Infections des oreilles

L'otite concerne les inflammations et les infections de l'oreille interne, moyenne ou externe. L'otite moyenne aiguë est un problème courant et l'une des principales causes de consultation, de soins et de traitements antibiotiques chez les enfants (Fong et al. 2019). Les études sur ce genre d'infections sont insuffisantes mais le traitement par des phages spécifiques semble donner de bons résultats. En outre, d'autres tests pertinents sur d'autres agents causant des otites devraient être abordés, à savoir contre *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* (Broides et al. 2009).

c. Infections dentaires

L'infection dentaire est une infection qui peut toucher les dents ou des structures porteuses de dents et qui peuvent facilement se propager dans tout le tissu environnant. Ces infections (Figure 9) surviennent généralement après un traumatisme, le développement de caries ou de procédures dentaires, ce qui permet aux bactéries d'accéder à la pulpe dentaire et se propager aux tissus adjacents. Aux États-Unis, on estime que plus de 20 % des populations souffrent de caries dentaires non traitées, et environ 75 % ont au moins une restauration dentaire au cours de leur vie (Dye et al. 2012). Les infections dentaires qui sont dynamique au cours de la vie causent des caries dentaires remarquées beaucoup plus chez les adultes que les enfants (Beltran-Aguilar et al. 2005 ; Pourhajibagher et al. 2017).

L'infection buccale est due à la présence de bactéries spécifiques. Cette infection peut être traitée à l'aide des bactériophages qui peuvent réduire l'impact des infections dues aux biofilms (Galletto, 2013). La croissance de ces derniers peut être limitée ou détruite par la phagothérapie (Bensaid et al. 2015).



Figure 9 : Infection dentaire (Bensaid et *al.* 2015).

4.6. Infection du tractus gastro-intestinal

Les infections du tractus gastro-intestinal (ITG) appelées aussi gastro-entérites, sont des inflammations de l'estomac et/ ou les intestins qui résultent d'infections entériques aiguës et de maladies diarrhéiques. Ces infections représentent la cause principale de mortalité sur l'échelle mondiale (Elliott, 2007 ; Lozano et *al.* 2012).

Plusieurs agents pathogènes peuvent causés ces infections tels que *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Enteritidis* et *Listeria monocytogenes*, et également par *Clostridium difficile* et *Vibrio cholerae*, de façon moins fréquentes mais toujours importantes. Ce genre d'infections apparait quand il s'agit d'une mauvaise hygiène, d'un manque d'eau potable ou d'aliments contaminés et sont généralement connus comme une intoxication alimentaire. Pour traiter les ITG humaines, l'efficacité des phages a été étudiée dans des modèles animaux (souris, lapin et hamster). Généralement, les bactériophages peuvent vivre dans le tractus gastro-intestinal, et surtout, ils protègent les animaux des ITG. Dans d'autre cas, les antibiotiques peuvent offrir un meilleur effet antimicrobien (Jaiswal et *al.* 2014).

Chez les lapins, Jaiswal et *al.* (2013) ont démontré que les cocktails de phages pouvaient réduire la charge de *V. cholerae* qui est administrée 6 à 12 h après la provocation de l'infection bactérienne. De même, Jaiswal et *al.* (2014) ont comparé un cocktail de phages avec des antibiotiques pour contrôler l'infection à *V. cholerae*, et ils ont réussi à démontrer que les phages tous seuls peuvent traiter l'infection et diminuer la charge bactérienne.

L'utilisation de phages se base sur la possibilité de couvrir une gamme plus large de bactéries capable de provoquer ces infections. Autrement dit soit une thérapie monophagique ou administré sous forme de cocktail (Vahedi *et al.* 2018). Bien que les deux stratégies aient été utilisées avec succès pour contrôler les agents pathogènes entériques, les cocktails de phages ont été les plus souvent utilisés (Jun *et al.* ,2014). Naturellement, certains phages peuvent résister aux infections gastriques (Bruttin et Brussow, 2005 ; Litt et Jaroni, 2017). Cependant, le pH extrême de l'estomac varie entre rongeurs (3,5-5,2) et humains (1,5) (Kararli, 1995 ; Fallingborg, 1999 ; Beasley *et al.* 2015).

5. Limites de la phagothérapie

5.1. Résistance

5.1.1. Résistance aux phages

Les bactéries peuvent également résister aux bactériophages, comme c'est le cas avec les antibiotiques (Dublanche et *al.* 2017 ; Allard, 2020). Cependant, l'utilisation d'un cocktail de phage diminue la résistance bactérienne (MC Grath et Sinderen, 2007; Allard, 2020). Dans la nature, les interactions entre les bactéries pathogènes et les phages qui les infectent, peuvent engendrer une faible virulence bactérienne (Yin *et al.* 2017 ; Allard, 2020).

5.1.2. Résistance aux antibiotiques

Les bactériophages lytiques sont les plus utilisés en phagothérapie. Cependant, sous l'influence de plusieurs facteurs environnementaux, le prophage peut s'intégrer dans le chromosome bactérien, et causer ainsi l'apparition de résistance aux antibiotiques (Dublanche, 2017 ; Allard, 2020). Par ailleurs, des travaux ont montré que les phages peuvent être à l'origine de résistance bactérienne (Allard, 2020).

5.2. Risque de choc septique

Le choc septique est une diminution de la circulation sanguine due aux toxines bactériennes lors d'une infection entraînant un dysfonctionnement cardiaque (Boisset, 2018). La lyse bactérienne entraîne une séparation des composants de la paroi et de la membrane bactérienne ce qui peut provoquer un choc septique ou une défaillance d'organes (Asuming *et al.* 2019).

5.3. Spécificité

La phagothérapie a comme avantage la spécificité des phages envers leurs bactéries. De ce fait, la flore bactérienne digestive est donc protégée (Allard, 2020 ; Leitner et *al.* 2021). De plus, grâce à cette spécificité, le bactériophage n'attaque jamais les cellules humaines. Cependant, contrairement aux antibiotiques, il est nécessaire d'effectuer un prélèvement, d'isoler la bactérie incriminée afin de désigner le bactériophage spécifique qui pourra traiter l'infection (Allard, 2020) (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques respectives de la phagothérapie et de l'antibiothérapie (Ravat et *al.* 2015).

Bactériophage	Antibiotiques
Très spécifiques (1 seule espèce bactérienne)	Non spécifiques (action sur la flore commensale également)
Procédé industriel Rapide et peu coûteux	Développement industriel Long et très coûteux
Bactérie cible Connue ou supposée	Bactérie cible Possiblement inconnue
Pas d'effets secondaires	Effets secondaires multiples

5.4. Contact bactériophage-bactérie

La phagothérapie est basée sur une reconnaissance entre le bactériophage et la bactérie. Ces phages peuvent accéder directement aux sites d'infections quand il s'agit de plaies ou de brûlures par exemples. En ce qui concerne les bactéries intracellulaires, le contact entre la bactérie et le phage est impossible (Allard 2020).

**Chapitre III : Autres
applications
biotechnologiques des
bactériophages**

1. Applications des bactériophages

En plus de l'utilisation des bactériophages dans le traitement des infections bactériennes, ces derniers sont également utilisés dans différents domaines autres que dans le domaine médical, tels que l'agriculture et l'agroalimentaire, comme assainisseurs environnementaux dans les hôpitaux, pour le traitement des eaux usées, pour lutter contre les infections chez les animaux, etc. (Nami, 2020). Un autre exemple d'application majeure récompensée en 2018 par le Prix Nobel de Chimie est la technique de Phage Display appliquée à l'immunologie (Guyon et *al.* 2021).

1.1. Utilisation des bactériophages dans l'agriculture, l'agro-alimentaire et la santé animale

a. Dans l'agro-alimentaire et l'agriculture

L'utilisation des antibiotiques dans quelques domaines tels que l'élevage et l'agriculture est très réglementée et parfois même interdite. De ce fait, la santé humaine et animale est fortement menacée par les agents pathogènes. Pour éliminer ces derniers, les bactériophages constituent une bonne alternative (Ansaldi, 2020 ; Vandamm et *al.* 2019).

La lutte biologique contre les bactéries pathogènes de plantes, en utilisant des phages, a débuté en 1924 (Wisuthiphaet et *al.* 2019). L'utilisation de ces phages afin d'éliminer certains pathogènes tels que *Xanthomonas* spp. , *Erwinia amylovora*, *Streptomyces scabies* et *Ralstonia solanacearum* a donné des résultats probants (Bultimer et *al.* 2017 ; Ansaldi, 2019) (Figure 10). Depuis, plusieurs entreprises telles qu'Omnilytics se sont lancées dans la production de bactériophages. Cette société américaine a mis sur le marché un biopesticide nommé Agriphage qui permet de lutter contre certains pathogènes tels que *Xanthomonas pestris* et *Pseudomonas syringae*, qui menacent les cultures de tomates et de poivrons (Zaczek et *al.* 2015 ; Ansaldi, 2019).

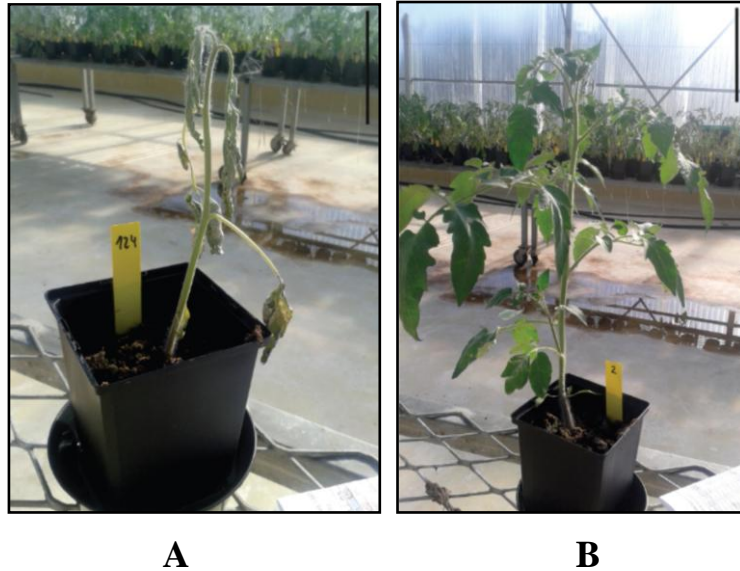


Figure 10 : Tests préliminaires de l'action curative d'un traitement par bactériophages ciblant *Ralstonia solanacearum* (Ansaldi *et al.* 2020).

A) Plant de tomates flétri sept jours après l'inoculation de *R. solanacearum* ; B) Plant de tomates en bonne santé suite à l'inoculation conjointe de *R. solanacearum* et de bactériophage.

Dans l'industrie agroalimentaire, les bactériophages sont principalement utilisés durant les étapes de transformation ou directement sur les surfaces en contact avec les aliments pour éliminer certains pathogènes (Figueiredo *et al.* 2017 ; Zhang *et al.* 2019). Des phages anti-*Listeria* tels que ListShield™ et PhageGuard Listex™ (Figure 11) sont utilisés comme additifs lors de la fabrication des aliments, pour prévenir contre les infections à *Listeria monocytogenes*, un pathogène rencontré particulièrement dans les produits laitiers et les viandes (Hagens, 2014 ; Perera *et al.* 2015 ; Moye *et al.* 2018 ; Ansaldi, 2019).



Figure 11 : Exemples de deux produits commerciaux pour des applications agroalimentaires ciblant *Listeria monocytogenes* (Ansaldi *et al.* 2020)

Staphylococcus aureus est considéré comme un agent pathogène important dans l'industrie agro-alimentaire, ainsi que pour les consommateurs (El haddad, 2014 ; Zhang et al. 2017). La plus part des souches de *S. aureus* peuvent libérer des toxines causant des nausées, des diarrhées et des vomissements chez les personnes ayant ingéré un aliment contaminé (El haddad, 2014 ; Suzuki et al. 2012). L'utilisation d'un cocktail de phage dans du lait UHT a permis d'éliminer les souches de *S. aureus* et d'empêcher la production d'enterotoxines (El haddad, 2014 ; Philippe et al. 2018).

Pour éviter des dommages importants, il est nécessaire de détecter rapidement les pathogènes présents dans les aliments (Schmelcher et al. 2014) (Figure 12). Un phage rapporteur est un phage génétiquement modifié. Le principe repose sur l'insertion d'un gène dans le génome du phage qui ne pourra être exprimé que lorsque l'infection de la bactérie aura lieu (Lu et al. 2011). Cela permettra la détection de l'hôte infecté par mesure de la bioluminescence, la fluorescence ou la conversion enzymatique d'un substrat chromogénique (Schmelcher et al. 2014). Zhang et al. (2016) ont pu détecter *E.coli* même a une concentration faible dans du bœuf haché et dans un délai de 9 h.

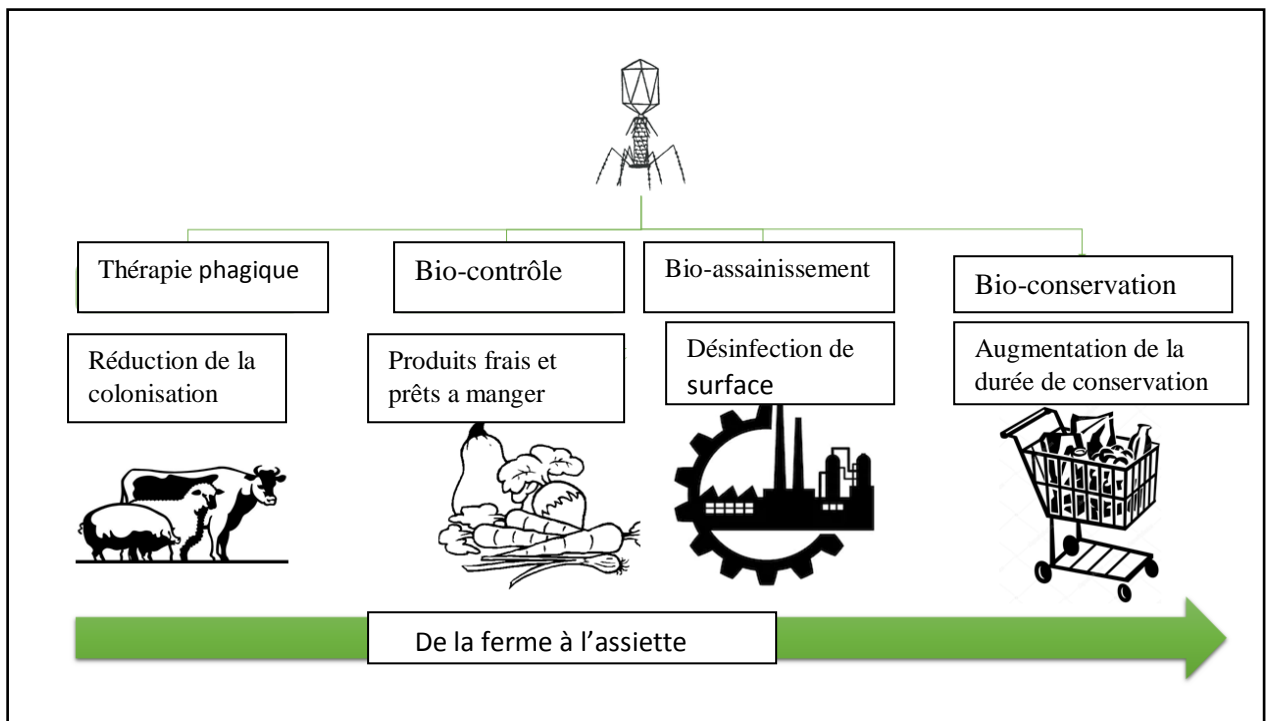


Figure 12 : Exemples d'application des phages tout au long de la chaîne alimentaire (Garcia et al. 2008).

b. Dans le domaine vétérinaire

Depuis quelques années, des antibio-résistances sont apparues chez la bactérie *E. coli*, suite à une utilisation abusive d'antibiotiques pour traiter les infections bactériennes dans les élevages de volailles. Pour pallier cette situation, les éleveurs ont diminué l'utilisation d'antibiotiques, et les scientifiques cherchent de nouvelles solutions (INRAe, 2018 ; Schouler, 2020).

La bactérie *E. coli* est responsable de colibacillose, une infection qui touche la plupart des élevages de volaille (Sanderson et al. 2013 ; INRAe, 2018). L'utilisation des antibiotiques engendre le développement de multi-résistances aux antibiotiques. Ces bactéries résistantes sont susceptibles d'être transmises de l'animal à l'Homme (Ahmadi et al. 2016 ; INRAe, 2018). Les phages ont donc été utilisés pour traiter efficacement la colibacillose, en remplacement des antibiotiques (Jones et al. 2013 ; INRAe, 2018).

La phagothérapie est une pratique ancienne. Les phages ont été utilisés pour la première fois en France contre la fièvre typhoïde des oiseaux (Gazeev, 2018). Dans cette étude, le traitement d'une infection à *Salmonella* et *E. coli* par des bactériophages a donné de bons résultats. Par contre chez les souris, les bactériophages ont été utilisés pour guérir des blessures, réduire les lésions pulmonaires et diminuer la charge bactérienne pulmonaire due aux infections à *Pseudomonas aeruginosa* (Saussereau, 2012).

1.2. Utilisation des bactériophages comme assainisseurs environnementaux dans les hôpitaux

Les phages ont été également utilisés dans la décontamination des milieux hospitaliers qui peuvent être une cause d'infection pour les patients. En effet, cette contamination bactérienne est la cause majeure de la transmission des IAS (Infection Associé aux Soins), qui constituent l'un des problèmes les plus fréquents et les plus importants pour les patients hospitalisés dans tous les établissements de santé (Maurice et al. 2018). *Pseudomonas aeruginosa* (Pachori et al. 2019), *Staphylococcus aureus* (dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, SARM) et *E. coli* (Larramedy et al. 2020), sont parmi les agents les plus fréquents des IAS.

Les infections au niveau des centres hospitaliers sont particulièrement difficiles à éliminer car certains pathogènes développent des résistances aux produits chimiques utilisés pour la désinfection (D'Accolti et al. 2018). De plus, les désinfectants tuent les micro-organismes de

façon non sélective, éliminant ainsi les bactéries bénéfiques présentes sur les surfaces, ce qui favorise la propagation des bactéries pathogènes, souvent multi-résistantes (Caselli et al. 2016).

Les phages peuvent être utilisés comme des désinfectants (Jensen et al. 2015). Par exemple, un cocktail de bactériophages contenant des phages lytiques infectant spécifiquement *E. coli* était capable d'éliminer ou de réduire considérablement la contamination au niveau des surfaces dures telles que les lamelles de verre et les plaques de plâtre (D'Accolti et al. 2019). De même, il a été démontré que des cocktails de bactériophages lytiques peuvent diminuer le nombre de Salmonelles sur une surface (Kramer et al. 2006 ; Bock et al. 2016 ; Oechsilin, 2018).

1.3. Utilisation des bactériophages pour le traitement des eaux usées

La contamination des stations d'épuration par des agents pathogènes constitue un problème de santé majeur, en raison des maladies causées, mais également en raison du coût élevé des méthodes de désinfection utilisées dans les usines de traitement (Rhmane et al. 2017). Ces maladies hydriques sont causées par différents agents pathogènes tels que : *Vibrio*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonella* et *Shigella*, qui sont connus pour provoquer plusieurs maladies avec différents degrés de gravité. De ce fait, il est urgent de trouver des méthodes efficaces pour contrôler leur croissance et empêcher le développement de la RAM (Ghrabi et al. 2011). Les phages sont donc utilisés pour éliminer ou réduire ces infections (Figure 16) (Jassim et al. 2016).

En raison de leur spécificité, les phages sont choisis selon l'agent pathogène incriminé (Zhai et al. 2017). Ils permettent de façon générale l'élimination des bactéries filamenteuses dans les systèmes ASP (Activated Sludge Process). Ce sont des traitements aérobies universels largement utilisés pour réduire la quantité de matière organique en utilisant des micro-organismes (*Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., et *Campylobacter* spp.), et pour le contrôle de la mousse (Srivastava et al. 2016). Pour que cette application soit efficace, il est nécessaire de bien choisir les phages qui sont capables de cibler les agents pathogènes indésirables (Wu et al. 2016) à condition qu'ils soient présents en grande quantité pour obtenir des résultats concluants (Chen et al. 2016).

Conclusion

L'augmentation mondiale de la résistance aux antimicrobiens a conduit les scientifiques à rechercher des traitements alternatifs aux antibiotiques pour contrer les infections humaines et animales. L'utilisation de pesticides en agriculture, ou de désinfectants pour le nettoyage des surfaces, est associée à une pollution de l'environnement en plus de l'émergence de résistances aux produits chimiques eux-mêmes. Dans le but de surmonter ces problèmes, les bactériophages lytiques ont été considérés comme des outils alternatifs pour contrer la propagation bactérienne, en particulier, sans impact sur la pollution de l'environnement ou la RAM.

Dans la littérature scientifique, plusieurs études rapportent l'utilisation potentielle des bactériophages comme stratégie de lutte biologique dans plusieurs domaines dont la médecine, l'agriculture, les industries alimentaires et les stations d'épuration. Les résultats semblent très prometteurs, malgré quelques problèmes techniques qui devraient être résolus avant que les phages puissent être largement utilisés comme décontaminant.

Cependant, leur utilisation est déjà approuvée contre les agents pathogènes alimentaires, et a été testée avec succès contre de nombreuses autres bactéries responsables d'infections animales et humaines. Enfin, des résultats intéressants ont été obtenus en utilisant des bactériophages pour le nettoyage hospitalier, montrant un potentiel très important de décontamination ciblée contre des agents pathogènes spécifiques. Cela pourrait potentiellement aider à prévenir la persistance d'agents pathogènes ciblés, diminuant ainsi le risque de contracter les infections associées. Pris ensemble, les résultats rapportés ouvrent la voie à des perspectives nouvelles et intéressantes pour améliorer la santé humaine et obtenir simultanément un environnement plus sain.

Références bibliographique

A

- **Abedon, S.T., Thomas-Abedon, C., Thomas, A., Mazure, H. (2011).** Bacteriophage prehistory. *Bacteriophage*; 1(3):174-8.
- **Ackermann, H.W. (2003).** Bacteriophage observations and evolution. *Research in Microbiology*, 245-251.
- **Ahmadi, M., Karimi, Torshizi, M.A., Rahimi, S., Dennehy, J.J. (2016).** Administration prophylactique de bactériophages plus efficace que l'administration post-infection pour réduire l'excrétion de *Salmonella entericaséovarEnteritidis* chez les cailles. *Microbiol avant*; 7 : 1253
- **Aliakbar, Ahovan, Z, Hashemi, A., De Plano, L.M., Gholipourmalekabadi, M., Seifalian, A. (2020).**Bacteriophage based biosensors: trends, outcomes and challenges. *Nanomaterials (Basel)*, 10:501 <http://dx.doi.org/10.3390/nano10030501>. This is an excellent review on developments in the area of phage-based biosensors.
- **Alizée Breton.(2019).** La phagothérapie orale. *Sciences du Vivant [q-bio].ffdumas-*02143436f.
- **Ansaldi Mireille., Pascale Boulanger., Charlotte Brives., Laurent Debarbieux., Nicolas Dufour., et al. (2020).** Les applications antibactériennes des bactériophages. *Virologie, John Libbey Eurotext*, 24 (1), p.23-36. 10.1684/vir.2019.0805. hal-02530998.
- **Ansaldi Mireille., Pascale Boulanger., Charlotte Brives., Laurent Debarbieux., Nicolas Dufour., Remy Froissart., Sylvain Gandon., Claire Le Hénaff., Marie-Agnès Petit., Eduardo Rocha., Clara Torres-Barcelo. (2020).** Un siècle de recherche sur les bactériophages. 24(1), p 9-22. 10.1684/vir.2019.0805. hal-02530998.
- **Aslam, S., Courtwright, A.M., Koval, C., Lehman, S.M., Morales, S., Furr, C.L.L, Rosas, F., Brownstein, M.J., Fackler, J.R., Sisson, B.M., et al. (2019).**Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 19(9): 2631–2639.
- **Asuming-Bediako, N., Kunadu, AP.H., Abraham, S., Habib, I., (2019).** Campylobacter at the Human–Food Interface: The African Perspective. *Pathogens* 8 (87): 1-30. Doi: 10.3390/pathogens8020087.

B

- **Bai, J., Kim, Y.-T., Ryu, S. et Lee, J.H. (2016).** Biocontrol and rapid detection of food-borne pathogens using bacteriophages and endolysins. *Frontiers in microbiology*, 7:474.
- **Barbara Maciejewska., Tomas Olszak., Zuzanna Drulis-kawa. (2018).** Applications of bacteriophages versus phages enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Applied microbiology and biotechnology* 102 (6), 2563-2581.
- **Barr, J.J., Auro, R., Furlan, M. (2013).** Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 110 : 10771–10776.
- **Barrette, G. (2015).** Évaluation de l'utilisation des bactériophages anti-staphylococcus aureus pour l'assainissement de surfaces (masters). École Polytechnique de Montréal, Canada.
- **Basu, S., Agarwal, M., Kumar Bhartiya, S., Nath, G., Kumar Shukla, V. (2015).** An in vivo wound model utilizing bacteriophage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Ostomy Wound Manage.* 61(8):16–23.
- **Beasley, D.E., Koltz, A.M., Lambert, J.E., Fierer, N., Dunn, R.R. (2015).** The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. *PLoS One.* 10(7):e0134116.
- **Beloin, C., Roux, A., et Ghigo, J.M. (2008).** *Escherichia coli* biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 322, 249-289. 84
- **Beltran-Aguilar, E.D., Barker, L.K., Canto, M.T., Dye, B.A., Gooch, B.F., Griffin, S.O., Hyman, J., Jaramillo, F., Kingman, A., Nowjack-Raymer, R., et al. (2005).** Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis—United States, 1988-1994 and 1999-2002. *MMWR Surveill Summ.* 54(3):1–43.
- **Bensaid, B., Nicolas, J.F., Valeyrie-Allanore, I., et al. (2015).** hypersensibilité aux médicaments. Exanthèmes médicamenteux et toxidermie sévère. Signe généraux et muqueux impose l'arrêt immédiat des médicaments. *Rev Prat* 65:981–4.

- **Berger Savin, M., (2014).** La phagothérapie: historique et potentielle utilisation contre les infections à bactéries multirésistantes (Thèse d'exercice). École nationale vétérinaire d'Alfort, France.
- **Bertouzi Silva, J., Stroms, Z., Sauvageau, D. (2016).** Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*; 363: pii: fnw002.
- **Blomquist, P.H. (2006).** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections of the eye and orbit (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 104:322–345.
- **Bock, L.J., Baguette, MOI, Sutton, J.M. (2016).** Activité variable des désinfectants à base de chlorhexidine contre les isolats cliniques de *Klebsiellapneumoniae* et les souches adaptées. *J. Hosp. Infecter*, 93 , 42-48
- **Boisset, S. (2018).** Résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif. Cours Thérapeutiques anti-infectieuses Université Joseph Fourier;92
- **Born, Yannick, Bosshard, Lars, Duffy, Brion, et al.(2015).** Protection of *Erwinia amylovora* bacteriophage Y2 from UV-induced damage by natural compounds. *Bacteriophage* 5, e1074330.
- **Boukhari, S., Jamal, M., Andleeb, S., Ali, M., Rasa, S., Nawaz, M.A., Hussein, T., Rahman, SU., Shah.(2019).**SSA Bactériophages: un aperçu des stratégies de contrôle contre de multiples infections bactériennes dans différents domaines. *J. Microbiol de base.* 59, 123-133.
- **Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J., Dakka, N., Lavoisier SAS. (2017).** Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries Resistance to Antibiotics and Mechanisms of Action of Essential Oils against Bacteria.
- **Bradley, D.E. (1967).** Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins. *Bacteriol. Rev.* 31, 230–314
-
- **Broides, A., Dagan, R., Greenberg, D., Givon-Lavi, N., Leibovitz, E. (2009).** Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis.* 49(11):1641–1647.
- **Bruttin, A., Brussow, H. (2005).** Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 49(7):2874–

2878. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. 2018. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 16(3):143–155.

- **Buttimer, C., Mcaullife, O., Rose, R.P., Hill, C., O’Mahoney, J., Coffey, A. (2017).** Bacteriophages and bacterial plant diseases. *Front Microbiol*, 8-34.
- **Byrd, A.L., Belkaid, Y., Segre, J.A. (2018).** The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 16(3):143–155

C

- **Cao, Z, Zhang, J., Niu, Y.D., Cui, N., Ma, Y., Cao, F., Jin, L, Li, Z, Xu, Y. (2015).** Isolation and characterization of a “phiKMV-like” bacteriophage and its therapeutic effect on mink hemorrhagic pneumonia. *PLoS One.* 10(1):e0116571.
- **Carmody, L.A., Gill, J.J., Summer, E.J., Sajjan, U.S., Gonzalez, C.F., Young, R.F., LiPuma, J.J. (2010).** Efficacy of bacteriophage therapy in a model of *Burkholderia cenocepacia* pulmonary infection. *J Infect Dis.* 201(2):264–271.
- **Caselli, E., D’Accolti, M., Vandini, A., Lanzoni, L., Camerada, MT., Coccagna, M., Branchini, A., Antonioli, P., Balboni, P.G., Di Luca, D., et al. (2016).** Impact d’une intervention de nettoyage à base de probiotiques sur l’écosystème du microbiote des surfaces hospitalières : Focus sur la modulation du Resistome. *PLoS ONE*, 11 , e0148857.
- **Catherine Schouler. (2020).** Les bactériophages une alternative à l’usage des antibiotiques pour le traitement de la colibacillose aviaire?. *Rencontres Interprofessionnelles de pathologie Aviaire-Rippa, chêne vert conseil.* Pleumeleuc, FRA., France. 74 p. hal-02750096.
- **Chadha, P., Katare, O.P., Chhibber, S. (2016).** In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. *Microb Pathog.* 99:68–77.
- **Chang, R.Y.K., Chen, K., Wang, J., Wallin, M., Britton, W., Morales, S., Kutter, E., Li, J., Chan, H.K. (2018).** Proof-of-principle study in a murine lung infection model of antipseudomonal activity of phage PEV20 in a dry-powder formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 62(2):e01714–e01717.
- **Chanishvili, T. (2011).** Experience of the Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and virology in development of the innovative. Bio-preparations and

their commercialization. Presented at the Innovative Drug Discovery Workshop, ISTC, Toronto, Canada.

- **Charlotte, B. (2021).** Evolutions et involutions dans la biomedecine. P 3-15.
- **Chen, Z.J., Tian, Y.H., Zhang, Y., et al. (2016).** Effects of root organic exudates on rhizosphere microbes and nutrient removal in the constructed wetlands. *Ecol Eng* 92:243–250 . doi: 10.1016/j.ecoleng.2016.04.001.
- **Chhibber, S., Shukla, A., Kaurn, S. (2017).** Transfersomal phage cocktail is an effective treatment against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-mediated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(10):e02146.
- **Chu, H., Chan, C.M., Zhang, X. et al. (2018).** Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells. *J Biol Chem* ; 293 : 11709–11726.
- **Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., Lindsay, R. (2006).** Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 19(2):403–434.
- **Costerton, J. William. (1999).** Introduction to biofilm. *International journal of antimicrobial agents*, vol. 11, no 3-4, p. 217-221.

D

- **Dabrowska, K., Kazmierczak, Z., Majewska, J., Miernikiewicz, P., Piotrowicz, A., Wietrzyk, J., Lecion, D., Hodyra, K., Nasulewicz- Goldman, A., Owczarek, B., et al. (2014).** Bacteriophages displaying anticancer peptides in combined antibacterial and anticancer treatment. *Future Microbiol.* 9(7):861–869.
- **D'Accolti, M., Soffritti, I., Piffanelli, M., Bisi, M., Mazzacane, S., Caselli, E. (2018).**Élimination efficace des agents pathogènes hospitaliers des surfaces dures grâce à une utilisation combinée de bactériophages et de probiotiques: potentiel en tant qu'agents désinfectants. *Infecter. Résistance aux drogues.*
- **Dedrick, R.M., Guerrero-Bustamante, C.A., Garlena, R.A., et al. (2019).**Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med* ; 25 : 729–730.
- **Dedrick, R.M., Guerrero-Bustamante, C.A., Garlena, R.A., Russell, D.A., Ford, K., Harris, K., Gilmour, K.C., Soothill, J., Jacobs-Sera, D., Schooley, R.T., et al.**

- (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med.* 25(5):730–733.
- **Del Rio, B., Sanchez-Llana, E., Redruello, B., et al. (2019).** *Enterococcus faecalis* bacteriophage 156 is an effective biotechnological tool for reducing the presence of tyramine and putrescine in an experimental cheese model. *Front Microbiol* ; 10 : 566.
 - **D’Herelle, F.(1917).** On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D’Herelle, presented by Mr. Roux. 1917. *C. R. Acad. Sci. Paris* 165, 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.07.005> D’Hérelle F., 1921. *Le Bactériophage: son rôle dans l’immunité.* Paris, France.
 - **D’Hérelle, F.(1918a).** Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire. *Comptesrendus l’Académie des Sci.* 970–972.
 - **D’Hérelle, F.(1918b).** Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (*Bacteriophagum intestinale*). *Comptes-rendus la Société Biol.* 1160–1162.
 - **Dias, E., Ebdon, J., Taylor, H. (2018).** The application of bacteriophages as novel indicators of virals pathogens in wastewater treatment systems. *Water Res* 129:172–179 . doi: 10.1016/j.watres.2017.11.022
 - **Díaz-Munoz, S.L., Koskella, B. (2014).** Bacteria-phage interactions in natural environment. *Adv Appl Microbiol* ; 89 : 135-83.
 - **Dublanchet, A., Bourne, S. (2007).** The epic of phage therapy. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 18, 15– 18.
 - **Dublanchet, A. (2009).** Découverte des virus et bactériophages. « des virus pour combattre les infections ». Favre Ed.
 - **Dublanchet, A. (2009).** Les premiers traitements. « des virus pour combattre les infections », Favre Ed, 108-9.
 - **Dublanchet, A. (2009).** Extension mondiale. « des virus pour combattre les infections ». Favre Ed.
 - **Dublanchet, A. (2009).** Dix années de polémique. « des virus pour combattre les infections ». Favre Ed.
 - **Dublanchet, A., Fruciano, E. (2008).** Brève histoire de la phagothérapie. *Med Mal Infect*, 415-20.
 - **Dublanchet, A. (2009).** La phagothérapie : renouveau d’un traitement au secours des antibiotiques. « des virus pour combattre les infections ». Favre Ed.

- **Dublanchet, A. (2009).** Morphologie et classification. «des virus pour combattre les infections ». Favre Ed, 60-4.
- **Dublanchet, A. (2009).** Reproduction et propagation. In : « des virus pour combattre les infections », Favre Ed, 69-73.
- **Dublanchet, A. 2009.** Cycle phagique. In « des virus pour combattre les infections », Favre Ed, 73-7.
- **Dublanchet, A., Patey, O. (2011).** La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation). *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 26, 165–175.
- **Dublanchet A, Patey O. (2015).** Nouveaux regards sur la phagothérapie (deuxieme partie). *Feuillets de biologie* 2015; 322:35-46.
- **Dublanchet A. (2017).** Antibiothérapie vs phagothérapie. In: *La phagothérapie: des virus pour combattre les infections. [Nouvelle édition augmentée et mise à jour].* Lausanne : Éditions Favre; p. 174-87.
- **Dufour, N., Delattre, R., Chevallereau, A., Ricard, J.D., Debarbieux, L. (2019).** Phage therapy of pneumonia is not associated with an over stimulation of the inflammatory response compared to antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 63(8):e00379–19.
- **Dufour, N., Delattre, R., Ricard, J-D., Debarbieux, L. (2017).** The Lysis of Pathogenic Escherichia coli by Bacteriophages Releases Less Endotoxin Than by β -Lactams. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*; 64(11):1582-8.
- **Dufour, N., Delattre, R., Chevallereau, A., Ricard, J-D., Debarbieux, L. (2019).** Phage Therapy of Pneumonia Is Not Associated with an Overstimulation of the Inflammatory Response Compared to Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*; 63(8):e00379-19, /aac/63/8/AAC.00379-19.atom.
- **Dye, BA., Li, X., Beltran-Aguilar, E.D. (2012).** Selected oral health indicators in the United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief.* 96):1–8.

E

- **Eckmann, C., Dryden, M. (2010).** Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res.* 15(12):554–563.

- **Elisabeth, BS., Magali, Christiane. (2014).** DOCTORAT VETERINAIRE. Créteil, 15-21.
- **Elliott, E.J. (2007).** Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 334(7583):35–40.
- **El haddad, Lynn.(2014).** Utilisation des bactériophages pour le contrôle de *Staphylococcus aureus* dans les produits laitiers. Thèse de l'Université de Laval canada
- **El Khatib, M., Tran, Q.T., Nasrallah, C., et al. (2017).** *Providencia stuartii* form biofilms and floating communities of cells that display high resistance to environmental insults. *PLoS One*; 12: e0174213.
- **El Khatib, Mariam., Guillaume, Tetreau., Jacques Philippe, Collertier. (2019).** Les porines: un rôle vital et un lien social au sein du biofilm de *Providencia stuartii*. ; 35 ; 291-295.

F

- **Fallingborg, J. (1999).** Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull*. 46(3):183–196.
- **Ferry, T., Kolenda, C., Briot, T., Lustig, S., Batailler, C., Leboucher, G., Laurent, F. (2021).** Mise en place d'un centre de phagothérapie en France dédié aux infections ostéo-articulaires complexe: 4 ans d'expérience de multidisciplinarité et d'interactions multi-étapes. 539.
- **Figueiredo, A.C.L., et Almeida, R.C.C. (2017).** Antibacterial efficacy of nisin, bacteriophage P100 and sodium lactate against *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat sliced pork ham. *Braz J Microbiol* 48, 724-729.10.1016/j.bjm. 2017.02.010
- **Flores-Mireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., Hultgren, S.J. (2015).** Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 13(5): 269–284.
- **Fong, S.A., Drilling, A.J., Ooi, M.L., Paramasivan, S., Finnie, J.W., Morales, S., Psaltis, A.J., Vreugde, S., Wormald, P-J. (2019).** Safety and efficacy of a bacteriophage cocktail in an in vivo model of *Pseudomonas aeruginosa* sinusitis. *Transl Res*. 206:41–56.
- **Foxman, B. (2014).** Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 28(1):1–13.

- **Fukuda K., Ishida, W., Uchiyama, J., Rashel, M., Kato, S-i., Morita, T., Muraoka, A., Sumi, T., Matsuzaki, S., Daibata, M., et al. (2012).** Pseudomonas aeruginosa keratitis in mice: effects of topical bacteriophage KPP12 administration. PLoS One. 7(10): e47742.
- **Furusawa, T., Iwano, H., Hiyashimizu, Y., Matsubara, K., Higuchi, H., Nagahata, H., Niwa, H., Katayama, Y., Kinoshita, Y., Hagiwara, K., et al. (2016).** Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis. Appl Environ Microbiol. 82(17):5332–5339.

G

- **Gabard, J., Jault, P., Ravat, F. (2015).** Bactériophages et phagothérapie : utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. Using natural viruses to treat bacterial infections. 17-18.
- **Galetto, A. (2013).** Syndrome de Stevens-Johnson <http://raft.g2hp.net/wp-content/blogs.dir/9/files/2014/09/Syndrome-de-stevens-Johnson.pdf>. (Dernier accès le 20 octobre 2017)..
- **Gandon, S. (2016).** Why Be Temperate : Lessons from Bacteriophage. Trends Microbiol ; 24 : 356-65.
- **Garcia, P., Martinez, B., Obeso, J. et Rodriguez, A. (2008).** Bacteriophages and their application in food safety. *Letters in applied microbiology*, 47(6):479–485.
- **Georgopoulos, C. (2006).** Toothpicks, serendipity and the emergence of the *Escherichia coli* Dnak (Hsp70) and Gro EL (Hsp60) chaperone machines; 174: 1699-707.
- **Ghrabi, A., Bouselmi, L., Masi, F., Regelsberger, M. (2011).** Constructed wetland as a low cost and sustainable solution for wastewater treatment adapted to rural settlements: The Chorfech wastewater treatment pilot plant. *Water Sci Technol* 63:3006–3012 . doi: 10.2166/wst.2011.563
- **Gilmore, BF. (2012).** Bacteriophages as anti-infective agents: recent developments and regulatory challenges. *Expert review of anti-infective therapy*, 10, 533-535.

- **Gorski, A., Targonska, M., Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B. (2009).** The potential of phage therapy in bacterial infections of the eye. *Ophthalmologica*. 223(3):162–165.
- **Gratia, J. (2021).** Génétique des virus bactériens : bactériophages et plasmides. *From the book Sexualité, génétique et évolution des bactéries*.
- **Grice, E.A., Segre, J.A. (2011).** The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 9(4):244–253.

H

- **Ha, D.P., Van Krieken, R., Carlos, A.J., et al. (2020).** The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. *J Infect*; 81: 452–82.
- **Hagens, S., Loessner, M.J. (2014).** Phages of *Listeria* offer novel tools for diagnostics and biocontrol. *Front Microbiol* ; 5 : 159.
- **Hankin M.E., (1896).** The bactericidal action of the waters of the Jamuna and Ganges rivers on Cholera microbes. *Ann. Inst. Pasteur* 10, 511:523.
- **Harada, L.K., Silva, CE., Campos, WF., Delfiol, FS., Villa, M., Dabrowska, K., Krylov, VN., Balcao, VM. (2018).** Applications biotechnologiques des bactériophages : état de l’art. *Microbiologie*. Rés, 212, 38-58.
- **Hayes, S., Vincentelli, R., Mahoney, J., Nauta, A., Ramond, I., Lugli, G.A., et al. (2018).** Functional carbohydrate binding modules identified in evolved dits from siphophages infecting various gram-positive bacteria. *Mol Microbiol* ; 110: 777-95.
- **Hetz, C., Zhang, K., Kaufman, R.J. (2020).** Mechanism, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 21: 421–38.
- **Hughes, K.A., Sutherland, I.W., Jones, M.V. (1998).** Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology*, **144**, 3039–3047.
- **Hulo, C., de Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., et al. (2011).** ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res* 39(Database issue): D576-582. PMID: 20947564.

I

- **ICTV. (2012).** Virus Taxonomy: Release In/ *International committee on taxonomy of viruses.*
- **Inal, J.M. (2003).** Phage therapy: a reappraisal of bacteriophages as antibiotics. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 51, 237-244..

J

- **Jaiswal, A., Koley, H., Mitra, S., Saha, D.R., Sarkar, B. (2014).** Comparatives analysis of different oral approaches to treat *Vibrio cholerae* infection in adult mice. *Int J Med Microbiol.* 304(3–4):422–430.
- **Jaiswal, A., Koley, H., Ghosh, A., Palit, A., Sarkar, B. (2013).** Efficacy of cocktail phage therapy in treating *Vibrio cholerae* infection in rabbit model. *Microbes Infect.* 15(2):152–156.
- **Jaultn, P., Leclerc, T., Jennes ,S., et al. (2019).**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* ; 19 : 35–45.
- **Jassim, SA., Limoges, RG., El-Cheikh, H. (2016).** Biocontrôle des bactériophages dans le traitement des eaux usées. *Monde J. Microbiol. Biotechnologie.*
- **Jean-Pierre, Gratia. (2021).** Génétique des virus bactériens: bactériophages et plasmides. From the book *Sexualité génétique et évaluation des bactéries* ; 978.
- **Jenkins, T.C., Sabel, A.L., Sarcone, E.E., Price, C.S., Mehler, P.S., Burman, W.J. (2010).**Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center:
- **Jensen, K.C., Cheveux, B.B., Wienclaw, T.M., Murdock, M.H., Hatch, J.B., Trente, A.T., Blanc, T.D., Haskell, K.J., Berges. (2015).** Isolement BK et gamme d'hôtes de bactériophage avec activité lytique contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et utilisation potentielle comme décontaminant fomite. *PLoS ONE* 2015 , 10 ..
- **Jones, B.A., Grace, D., Kock, R., Alonso, S., Rushton, J., Said, MY. (2013).** Emergence de zoonoses liée à l'intensification agricole et aux changements environnementaux. *Proc NatlAcadSci.*
- **Jun, J.W., Shin, T.H., Kim, J.H., Shin, S.P., Han, J.E., Heo, G.J., De Zoysa, M., Shin , G.W., Chai, J.Y., Park, S.C., et al. (2014).** Bacteriophage therapy of a *Vibrio*

parahaemolyticus infection caused by a multiple-antibiotic-resistant O3:K6 pandemic clinical strain. *J Infect Dis.* 210(1):72–78.

K

- **Kazmierczak, Z., Gorski, A., Dabrowska, K. (2014).** Face à la résistance aux antibiotiques : *Staphylococcus aureus* phage comme outil médicale. *Virus*, 6, 2551-2570.
- **Kararli, T.T. (1995).** Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory-animals. *Biopharm Drug Dispos.* 16(5): 351–380.
- **Kolenda, C., Medina, M., Legendre, T., Bergot, M., Roussel-Gaillard, T., Martins-Simoes, P., Tristane, A., Ferry, T., Laurent, F. (2021).** Traitement innovant par phagothérapie des infections ostéo-articulaires à staphylocoques: caractérisations de dix-sept bactériophages anti-staphylococcus ; 597.
- **Koskella, B., Brockhurst, MA. (2014).** Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities. *FEMS Microbial Rev*; 38(5): 916-31.
- **Ki, V., Rotstein, C. (2008).** Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 19(2):173–184.
- **King, M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., et al. (2012).** *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*, *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* <https://doi.org/ISBN9780123846846>
- **Kim, K.H., Ingale, S.L., Kim, J.S., Lee, S.H., Lee, J.H., Kwon, I.K., et al. (2014).** Le bactériophage et les probiotiques améliorent tous deux les performances des porcs en croissance, mais les bactériophages sont plus efficaces. *AnimFeedSciTechnol*; 196:88-95
- **Kramer, A., Schwebke, I., Kampf, G. (2006).** Combien de temps les agents pathogènes nosocomiaux persistent-ils sur les surfaces inanimées? Une revue systématique. *BMC Infect.*

- **Kumari, S., Harjai, K., Chhibber, S. (2010).** Isolement et caractérisation des bactériophages spécifiques de *Klebsiella pneumoniae* à partir d'échantillon d'égout. *Folia Microbiol.* 55, 221-227.
- **Kumari, S., Harjai, K., Chhibber, S. (2011).** Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. *J Med Microbiol.* 60(2):205–210..

L

- **Labrie, S.J., Samson, J.E., Moineau, S. (2010).** Bacteriophage resistance mechanism. *Nat Rev Microbiol*; 8 : 317-27.
- **Larramedy, S., Deglaire, V., Dusollier, P., Fournier, juge de paix, Caillon, J., Beaudou, F., Moret, L. (2020).** Facteurs de risque des infections des voies urinaires acquises par la communauté à *Escherichia coli* produisant des bêta-lactamases à spectre étendu : une revue systématique. *Infecter. Résistance aux drogues.* 13 , 3945-3955.
- **Lavery, L.A., Armstrong, D.G., Wunderlich, R.P., Mohler, M.J., Wendel, C.S., Lipsky, B.A. (2006).** Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 29(6):1288–1293.
- **Leitner, L., Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkonia, I., Rigvava, S., Chkhotua, A., Changashvili, G., McCallin, S., Schneider, M.P. et al. (2021).** Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(3), 427-436.
- **Litt, P.K., Jaroni, D. (2017).** Isolation and physiomorphological characterization of *Escherichia coli* O157:H7-infecting bacteriophages recovered from beef cattle operations. *Int J Microbiol.* 2017:1–12.
- **Loutre, J.A., Yezli, S., French, G. (2011).** Le rôle joué par les surfaces contaminées dans la transmission des agents pathogènes nosocomiaux. *Infecter. Suite Hôpital.* 32, 687-699
- **Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, SY., et al. (2012).** Global and regional

mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380(9859):2095–2128.

- **Lu, T.K. et Koeris, M.S. (2011).** The next generation of bacteriophage therapy. *Current opinion in microbiology*, 14(5):524–531. Schmelcher, M. et Loessner, M. J. (2014). Application of bacteriophages for detection of foodborne pathogens. *Bacteriophage*, 4(2):e28137.
- **Lucie Allard, (2020).** Le bactériophage au service de notre santé: phagothérapie, production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques par “ Phage display ” et utilisation diagnostique en tant que détecteur de bactéries. *Sciences du Vivant [q-bio]*. dumas-02938084.

M

- **Malik, D.J., Sokolov, I.J., Vinner, G.K., Mancuso, F., Cinquerrui, S., Vladislavjevic, G.T., Clokie, M.R.J., Garton, N.J., Stapley, A.G.F., Kirpichnikova A, et al. (2017).**Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 249:100–133.
- **Mathieu De Jode, Dwayne Roach, Laurent Debarbieux. (2018).** La synergie immunophage au cœur du succès de la phagothérapie pulmonaire ;34 ;291-293.
- **Maurice, Nouveau-Mexique, Bedi, B., Sadikot, R.T. (2018).** Pseudomonas aeruginosa Biofilms: Réponse de l'hôte et implications cliniques dans les infections pulmonaires. *Un m. J. Rép. Mol cellulaire. Biol*, 58 , 428-439
- **Mendes, J.J., Leandro, C., Corte-Real, S., Barbosa, R., Cavaco-Silva, P., Melo-Cristino, J.G., orski, A., Garcia, M. (2013).**Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 21(4):595–603.
- **Mimmi, S., Maisano, D., Quinto, I., Iaccino, E. (2019).**Phage Display : Tendence pharmacol. *Sci*. 40, 87-91.
- **Mimmi, S., Maisano, D., Nistico, N., Vecchio, E., Chiurazzi, F., Ferrar, K, Lannalfo, M., D'Ambrosiume, A., Fiume, G., Iaccino, A. (2020).** Détection des sous-populations de leucémie lymphoïde chronique dans le sang périphérique par les ligands phagiques des récepteurs tumoraux des cellules immunoglobulines B. *Leucémie*.

- **Mirandola, P., Gobbi, G., Malinverno, C., Carubbi, C., Ferne, F. M., Artico, M., Vitale, M., Vaccarezza, M. (2013).** Impact of sulphurous water politzer inhalation on audiometric parameters in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 6(1):7–11.
- **Mireille, A., Pascale, B., Charlotte, B., Laurent, D., Nicolas, D. (2020).** Les applications antibactériennes des bactériophages. *Virologie, John Libbey Eurotext*, 24(1), 23-36
- **Moet, G.J., Jones, R.N., Biedenbach, D.J., Stilwell, M.G., Fritsche, T.R. (2007).** Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 57(1):7–13.
- **Monds, R.D., O’Toole, G.A. (2009).** The developmental model of microbial biofilms : ten years of a paradigm up for review. *Trends in microbiology*, 17, 73–87.
- **Moye, Z.D., Woolston, J., and Sulakvelidze, A. (2018).** Bacteriophage applications for food production and processing. *Viruses* 10.10.3390/v10040205

N

- **Nada Nounsi. (2019).** Pénurie en antibiotiques : quelles alternatives ? Université Mohammed V de Rabbat
- **Nicolas Dufour, Laurent Debarbieux, (2017).** La phagothérapie une arme crédible face à l’anti-bio-résistance. *Médecine/science*, 410-416.
- **Nicolas Dufour, Mireille Ansaldi, Charlotte Brives, Laurent Debarbieux, Pascale Boulanger. (2020).** Les applications antibactériennes des bactériophages. *Virologie, John Libbey Eurotext*, 24(1), 23-36. 10.1684/vir.2019.0805. hal 02530998.
- **Nir-Paz, R., Gelman, D., Khouri, A., Sisson, B.M., Fackler, J., Alkalay- Oren, S., Khalifa, L., Rimon, A., Yerushalmy, O., Bader, R., et al. (2019).** Successful treatment of antibiotic resistant, polymicrobial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin Infect Dis.* 69(11):2015–2018.
- **Nishikawa, H., Yasuda, M., Uchiyama, J., Rashel, M., Maeda, Y., Takemura, I., Sugihara, S., Ujihara, T., Shimizu, Y., Shuin, T., et al. (2008).** T-even-related bacteriophages as candidates for treatment of Escherichia coli urinary tract infections. *Arch Virol.* 153(3):507–515.

O

- **O'Dell, M.L. (1998).** Skin and wound infections: an overview. *Am Fam Phys.* 57(10):2424–2432.
- **Oechslin, F. (2018).** Développement de la résistance aux bactériophages se produisant pendant la thérapie bactériophage. *Virus.*
- **Omulo, S., Thumbi, S.M., Njenga, M.K. (2005).** *Antimicrob Resist Infect Control* 2015
- **O'Neil, J. (2015).** Tracking a Global Health Crisis: Initial Steps; Review of Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and UK Government London UK.
- **O'Sullivan, L., Bolton, D., McAuliffe, O., Coffey, A. (2019).** Bacteriophages in food applications: from foe to friend. *Annu Rev Food Sci Technol*, 10:151-172.

P

- **Pachori, P.; Gothwal, R.; Gandhi, P. (2019).** Emergence de la résistance aux antibiotiques *Pseudomonas aeruginosa* en unité de soins intensifs; Une revue critique. *Gènes Dis.* 109–119
- **Page, S., Gautier, P. (2012).** Use of antimicrobial agents in livestock. *Rev Sci Tech*, 31:145-188.
- **Pascale, L. (2014).** Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance, pharmacien, Paris.
- **Patey, O., Dublanchet, A. (2015).** La lettre de l'infectiologue. *Phage therapy*, 145-146.
- **Paulina Sliwka, Marta Ochocka, Aneta Skaradzinska. (2021).** Applications of bacteriophages against intracellular bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 1-18.
- **Pelechas, E., Voulgari, P.V., Drosos, A.A. (2020).** Découverte préclinique et développement de l'adalimumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Avis d'experts. Drogue Discov.* 1-8.
- **Perera, M.N., Abuladze, T., Li, M., Woolston, J., and Sulakvelidze, A. (2015).**

Bacteriophage cocktail significantly reduces or eliminates *Listeria monocytogenes* contamination on lettuce, apples, cheese, smoked salmon and frozen foods. *Food Microbiol* 52, 42-48.10.1016/j.fm.2015.06.006.

- **Philippe, C., Krupovic, M., Jaomanjaka, F., Claisse, O., Petrel, M., le Marrec, C. (2018).** Bacteriophage GC1, a novel tectivirus infecting *gluconobacter cerinus*, an acetic acid bacterium associated with wine-making. *Viruses* 2018 ; 10(1) : E39.
- **Pimay, JP., Verbeken, G., Rose, T., Jennes, S., Zizi, M. (2012).** Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future virol*, 379-90.
- **Pires, D.P., Oliveira, H., Melo, L.D.R., Sillankorva, S., Azeredo, J. (2016).** Bacteriophages-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. *Appl Microbiol Biotechnol*; 100: 2141-51.
- **Pourhajibagher, M., Ghorbanzadeh, R., Parker, S., Chiniforush, N., Bahador, A. (2017).** The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 18:198–203.

R

- **Rasha, Alqs Matti, Miguel Camacho Rufino, Ugo Hirigoyen, Elisa Mazonod et Guillaume Seuzaret. (2020).** Un bactériophage exploite le système de communication de son hôte bactérien pour entrer en cycle lytique; 36 :1078-1080.
- **Rehman, F., Pervez, A., Khattak, B.N., Ahmad, R. (2017).** Constructed Wetlands: Perspectives of the Oxygen Released in the Rhizosphere of Macrophytes. *Clean - Soil, Air, Water* 45: . doi: 10.1002/clen.201600054
- **Rice, L.B. (2008).** Financement fédéral pour l'étude de la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes nosocomiaux : pas d'SKAPE *J. Infecter. Dis.* 197, 1079-1081.
- **Riera Romon, M., Pérez-Martínez, D., Castillo Ferrer, C. (2016).** Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*; 148 : 125–39.

S

- **Sanderson, K.E., Nair, S. (2013).** Taxonomie et concepts d'espèces dans le genre Salmonella, Dans : Barrow PA, Methner U, éditeurs. Salmonelles chez les animaux domestiques. 2e éd. Wallingford : CAB International. p. 1–19
- **SanMiguel, A., Grice, E.A. (2015).** Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci.* 72(8): 1499–1515.
- **Schmidt, C. (2019).** Phage therapy's latest makeover. *Nat Biotechnol* doi: 10.1038/s41587-019-0133-z
- **Schooley, R.T., Biswas, B., Gill, J.J., et al. (2017).** Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*; 61 : e00954–17.
- **Sébastien NEUROHR . (2016).** La phagothérapie : des virus au service de la médecine. Thèse de l'université de Lorraine.
- **Semler, D.D., Goudie, A.D., Finlay, W.H., Dennis, J.J. (2014).** Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(7):4005–4013.
- **Seo, B.J., Song, E.T., Lee, K., Kim, J.W., Jeong, C.G., Moon, S.H., et al. (2018).** Évaluation de la capacité lytique à large spectre de cocktails de bactériophages contre divers sérovars de Salmonella et de leurs effets sur des porcs sevrés infectés par Salmonella Typhimurium. *J Vet Med Sci.*
- **Shkoporov, A.N., Clooney, A.G., Sutton, T.D.S., Ryan, F.J., Daly, K.M., Nolan, J.A., McDonnell, S.A., Khokhlova, E.V., Draper, L.A., Forde, A., et al. (2019).** The human gut virome is highly diverse, stable and individual-specific. *bioRxiv*, 657528.10.1101/657528.
- **Soffer, N., Woolston, J., Li, M., Das, C., and Sulakvelidze, A. (2017).** Bacteriophage preparation lytic for *Shigella* significantly reduces *Shigella sonnei* contamination in various foods. *PLoS One* 12, e0175256.10.1371/journal.pone.0175256 NAMI (2020). The United States Meat Industry at a Glance. 01/10/2020. [https:// www.meatinstitute.org/index.php?ht=d/sp/i/47465/pid/47465](https://www.meatinstitute.org/index.php?ht=d/sp/i/47465/pid/47465)
- **Stamm, W.E., Norrby, S.R. (2001).** Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 183(s1):S1–S4.

- **Stecher, B. (2015).** The roles of inflammation, nutrient availability and the commensal microbiota in enteric pathogen infection. *Microbiol Spectr*; 3. doi: 10.1128/microbiolspec.
- **Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, JG, Jr. (2001).** Thérapie bactériophage. *Antimicrobien. Agents chemother.* 45, 649-659.
- **Suzuki, H., Lefébure, T., Bitar, P. P., Stanhope, M. J. (2012).** Comparative genomic analysis of the genus *Staphylococcus* including *Staphylococcus aureus* and its newly described sister species *Staphylococcus simiae*. *BMC Genomics* 13, 38.

T

- **Tasse, Jason. (2017).** Apport de l'antibiofilmogramme et de la mesure de la capacité de formation du biofilm dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires à staphylocoques. .Thèse de doctorat. Université de Lyon.
- **Torres-Barcelo, C., Hochberg, M.E. (2016).** Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends Microbiol.* 24(4):249–256.
- **Tothova, L., Celec, P., Babickova, J., Gajdosova, J., Al-Alami, H., Kamodyova, N., Drahovska, H., Liptakova, A., Turna, J., Hodosy, J., et al. (2011).** Phage therapy of Cronobacter-induced urinary tract infection in mice. *Med Sci Monit.* 17(7): BR173–178.
- **Trigo, G., Martins, T.G., Fraga, A.G., Longatto-Filho, A., Castro ,A.G., Azeredo, J., Pedrosa, J. (2013).** Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *Plos Negl Trop Dis.* 7(4):e2183.
- **Trivedi, U., Parameswaran, S., Armstrong, A., Burgueno-Vega, D., Griswold, J., Dissanaik, S., Rumbaugh, K.P. (2014).** Prevalence of multiple antibiotic resistant infections in diabetic versus nondiabetic wounds. *J Pathog.* 2014:1–6.
- **Turner, M. (2011).** German *Escherichia coli* outbreak caused by previously unknown strain. *Nature.* doi: 10.1038/news.2011.345
- **Twort, F.W.(1915).** An investigation on the nature of ultra microscopic viruses. *Lancet* 186, 1241–1243.

V

- **Vahedi, A., Dallal, M.M.S., Douraghi, M., Nikkhahi, F., Rajabi, Z., Yousefi, M., Mousavi, M. (2018).** Isolation and identification of specific bacteriophage against enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and in vitro and in vivo characterization of bacteriophage. *FEMS Microbiol Lett.* 365(16): fny136.
- **Vandamme, E.J., Mortelmans, K., (2019).** A century of bacteriophage research and applications: impacts on biotechnology, health, ecology and the economy!: A century of bacteriophage research and applications. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 94, 323–342. <https://doi.org/10.1002/jctb.5810>.
- **Vanessa, Magin. (2019).** Exploitation du potentiel des bactériophages dans le traitement des surfaces en contact avec l'eau, contaminées par un biofilm de *P. aeruginosa*. Ingénierie de l'environnement. Ecole nationale supérieure Mines-Télécom Atlantique.
- **Vinueza-Burgos, C., Wautier, M., Martiny, D., Cisneros, M., Van Damme, I., De Zutter L, (2017).** Prevalence, antimicrobial resistance and genetic diversity of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in Ecuadorian broilers at slaughter age. *Poultry Science* 96(7): 2366–2374. Doi: 10.3382/ps/pew487.
- **Viggiano, D., Ianiro, G., Vanella G., et al. (2015).** Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* ; 19 : 1077–1085

W

- **Wang, X., Kim, Y., Ma, Q., Hong, S.H., pokusaeva, K., Sturino, J.M., et al. (2010).** Cryptic prophages help bacteria cope with adverse environments; 1: 147.
- **Wen Yen, Lu Liu, Jin He. (2019).** Biofilms: The Microbial “Protective Clothing” in Extreme Environments State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Life Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, 20(14), 3423.
- **Wisuthiphaet, N., Yang, X., Young, G.M., Nitin, N. (2019).** Rapid detection of *Escherichia coli* in beverages using genetically engineered bacteriophage T7. *AMB Express*, 9:55.
- **Wu, S., Carvalho, P.N., Müller, J.A., et al. (2016).** Sanitation in constructed wetlands: A review on the removal of human pathogens and fecal indicators. *Sci Total Environ* 541:8–22 . doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.047.

Y

- **Ye, L.P., Zhang, C., Zhu, Q.X. (2016).** The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta analysis. *PLoS One* 11:e0167120
- **Ye, M., Sun, M., Huang, D., Zhang, Z., Zhang, H., Zhang, S., Hu, F., Jiang, X., Jiao, W., (2019).** A review of bacteriophage therapy for pathogenic bacteria inactivation in the soil environment. *Environ. Int.* 129, 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.062>
- **Yin, S., Huang, G., Zhang, Y., Jiang, B., Yang, Z., Dong, Z., You, B., Yuan ,Z., Hu, F., Zhao, Y., et al. (2017).** Phage Abp1 rescues human cells and mice from infection by pan-drug resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Cell Physiol Biochem.* 44(6): 2337–2345.

Z

- **Zaczek, M., Weber-Dabrowska, B., Gorski, A. (2015).** Phages in the global fruit and vegetable industry. *J Appl Microbiol*, 118(3), 537-556.
- **Zhai, Y., Zhao, X., Teng, Y., et al. (2017).** Groundwater nitrate pollution and human health risk assessment by using HHRA model in an agricultural area, NE China. *Ecotoxicol Environ Saf* 137:130–142 . doi: 10.1016/j.ecoenv.2016.11.010
- **Zhang, D., Coronel-Aguilera, C. P., Romero, P. L., Perry, L., Minocha, U., Rosenfield, C., Gehring, A. G., Paoli, G. C., Bhunia, A. K. et Applegate, B. (2016).** The use of a novel Nanoluc-based reporter phage for the detection of *Escherichia coli* O157: H7. *Scientific reports*, 6:33235.
- **Zhang, D.F., Zhi, X.Y., Zhang,J., Paoli, G.C., Cui,Y., Shi, C., Shi, X., (2017).** Preliminary comparative genomics revealed pathogenic potential and international spread of *Staphylococcus argenteus*. *BMC Genomics* 18, 808–817.
- **Zilberberg, M.D., Shorr, A.F., Micek, S.T., Hoban, A.P., Pham, V., Doherty, J.A., Ramsey, A.M., Kollef, M.H. (2009).** Epidemiology and outcomes of hospitalizations with complicated skin and skin-structure infections: implications of healthcare-associated infection risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 30(12):1203–1210.

-