



« Phagothérapie : de l'isolement des phages aux modèles expérimentaux »

**Présents :** Ariane Bize, Laurent Debarbieux, Raphaëlle Delattre, Alain Dublanquet, Cindy Fèvre, Rémy Froissart, Grégory Resch, Olivier Sawoo, Catherine Schouler Clara Torres-Barceló.

**Discussions très riches pendant et autour des présentations suivantes :**

- 1) Principes généraux de la phagothérapie expérimentale – L. Debarbieux
- 2) Exemple du modèle de l'endocardite – G. Resch
- 3) Spécificités dans le domaine vétérinaire – C. Schouler
- 4) Spécificités dans le domaine agricole – C. Torres-Barceló

Plus spécifiquement ont été abordés les points suivants :

- **Liens entre aspects scientifiques et applicatifs**

Le nombre de questions scientifiques est quasiment illimité d'où la différenciation entre ce qui est nécessaire pour faire avancer la phagothérapie pour les patients de ce qui est plus « fondamental ». Néanmoins, il semble que les aspects appliqués et fondamentaux avancent en parallèle (voir points abordés ci-dessous) et qu'il n'est donc pas nécessaire de faire deux groupes (et donc deux listes mails). Il est proposé de regrouper les deux listes qui deviendra : [phages.fr-therapie@services.cnrs.fr](mailto:phages.fr-therapie@services.cnrs.fr)

- **A propos des cocktails de phages ; essais *in vivo/in vitro***

Pas de règle reconnue comme consensuelle pour le choix des phages. Le nombre de phages, le type de récepteur et la diversité génétique sont des exemples des critères possibles mais pas validés. Par exemple, faut-il éviter dans un cocktail 2 phages génétiquement proches pour empêcher des recombinaisons éventuelles ? Il semble qu'une fois assemblé un cocktail ait une durée de vie plus courte que les phages individuels. Par ailleurs, les cocktails pré-assemblés ne permettent pas de faire des cocktails « adaptés » au « phago-gramme » des bactéries des patient-e-s.

- **A propos du système immunitaire**

Là encore un manque de consensus. Les phages vont induire la synthèse d'anticorps mais il existe peu (ou pas?) de données permettant de dire si ces anticorps sont neutralisant (la neutralisation nécessiterait une reconnaissance de l'extrémité des protéines de fibre alors que les protéines les plus nombreuses sont celles de la capsid. Un patient peut-il devenir réfractaire au traitement avec des phages ? Et dans ce cas que faire ?

Se pose aussi la question de la définition de la dose (multiplicité d'infection) à appliquer pour un traitement : taper fort tout de suite ou compter sur l'amplification des phages ? Réponse au cas par cas selon la pathologie. A titre d'indication les cocktails géorgiens ont des titres de  $10^5$  à  $10^6$  particules par millilitre laissant supposé que la stratégie est de compter sur l'amplification du phages au site infectieux. Il semble irréaliste de déterminer la quantité de bactérie au site infectieux afin d'ajuster la quantité de phages, donc il faut proposer une autre évaluation que la multiplicité d'infection couramment utilisée comme référence au laboratoire.

La translocation des phages est bien connue mais pas étudiée : passive/active ?



- **A propos des bactéries résistantes**

Il faut distinguer les bactéries résistantes aux phages à cause de mutations génétiques et celles résistantes de manière phénotypique qui sont souvent réversibles (via la régulation d'expression de récepteurs tels que Pili de type IV par exemple). Adapter des phages in vitro ou in vivo peut être une solution pour isoler des phages ciblant les bactéries résistantes mais encore une fois pas de règle/méthode générique.

- **A propos des antibiotiques**

Chez les patients il faut distinguer les bactéries résistantes aux antibiotiques et les bactéries résistantes aux traitements, ces dernières n'étant pas forcément résistantes aux antibiotiques.

Des combinaisons phages + antibiotiques sont synergiques, mais pas tous les phages et pas tous les antibiotiques. Les mécanismes sous-jacents ne pas encore complètement élucidés.

- **Phages et environnement : doit-on restreindre l'utilisation des phages ?**

Si utilisé massivement en agriculture ou en élevage, quid de l'impact écologique des phages ? Voir avec groupe phages.fr/écologie. Nécessité de développer des modèles ?

- **Divers**

Difficulté d'établir des modèles d'infection chronique réalistes. Jusqu'à quel point est-il nécessaire d'avoir un modèle mimant une infection humaine, chez la souris ???

### Autres points de discussion

- **Les groupes consacrés à la phagothérapie expérimentale et humaine vont être fusionnés car ils sont redondants**
- **Phagothérapie comme dernier recours ou premier choix ?**
- **Base de données sur les phages**

Constituer des phagothèques internationales et publiques semble très difficile (intérêts stratégiques, propriété intellectuelle, protocole de Nagoya). Etablir des bases de données contenant le nom, les propriétés et l'emplacement (ie laboratoire) où sont stockés les phages caractérisés semble plus réaliste. Cet inventaire de phages va être mis en place sur le site internet (<http://www.phages.fr/>) (développement par Rémy Froissart).

- **Publication commune ?**

Rémy Froissart propose l'écriture en commun d'une publication scientifique faisant suite à cette réunion sur la phagothérapie et les thématiques restant à étudier (réponse immunitaire, effet sur l'environnement, recombinaison, etc). L'idée est d'exposer nous-mêmes les limites et challenges de la phagothérapie pour rendre plus crédible notre soutien à cette stratégie. Concernant l'angle d'attaque, les discussions débouchent sur deux idées : 1) un article sur les verrous actuels et le besoin de s'appuyer sur d'autres disciplines pour les lever ou 2) un article abordant la question des restrictions à l'utilisation des phages.