



Phagothérapie : anticiper la résistance bactérienne aux bactériophages thérapeutiques

Baptiste Gaborieau

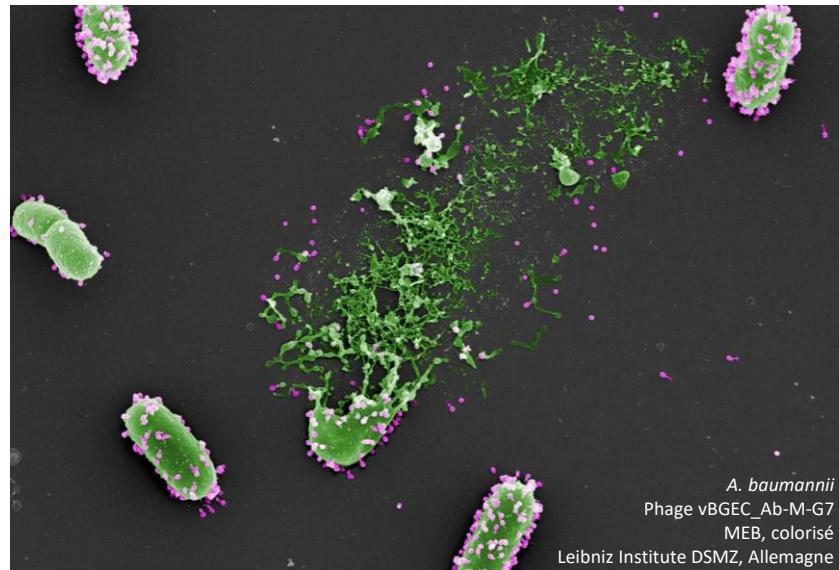
Service de réanimation - Hôpital Louis Mourier

Carnot APHP

PHAGOTHÉRAPIE : UNE ALTERNATIVE AUX ANTIBIOTIQUES

La phagothérapie : qu'est-ce que c'est ?

Utilisation des propriétés lytiques des bactériophages comme thérapeutique antibactérienne

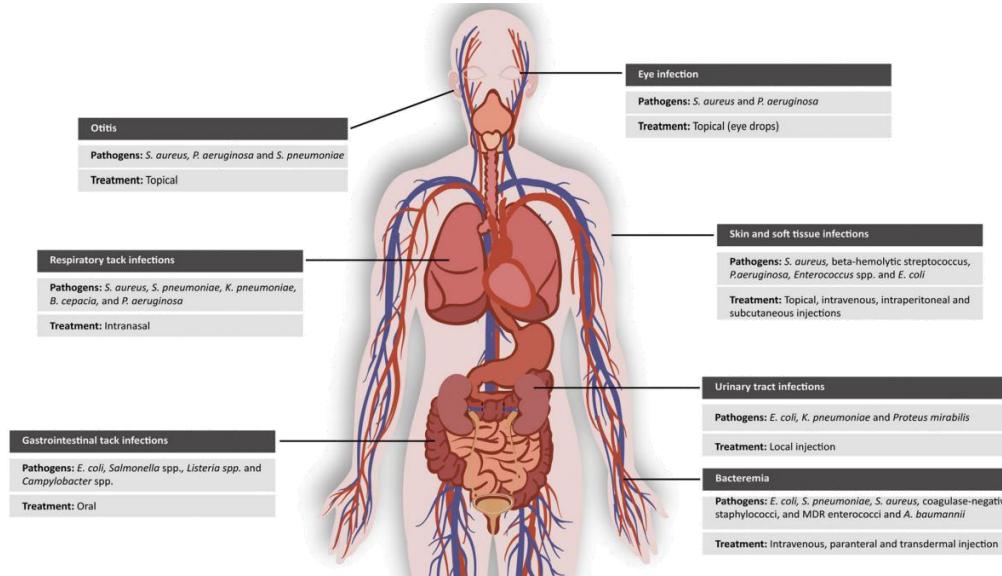


PHAGOTHÉRAPIE : UNE ALTERNATIVE AUX ANTIBIOTIQUES

La phagothérapie : qu'est-ce que c'est ?

Utilisation des propriétés lytiques des bactériophages comme thérapeutique antibactérienne

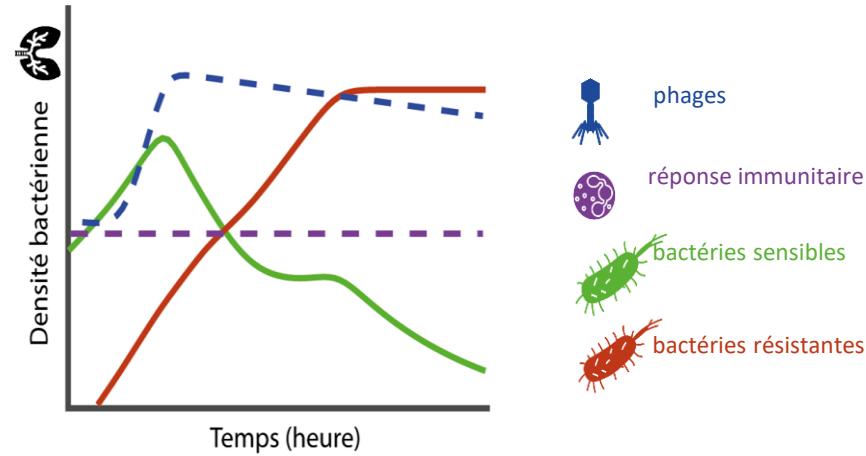
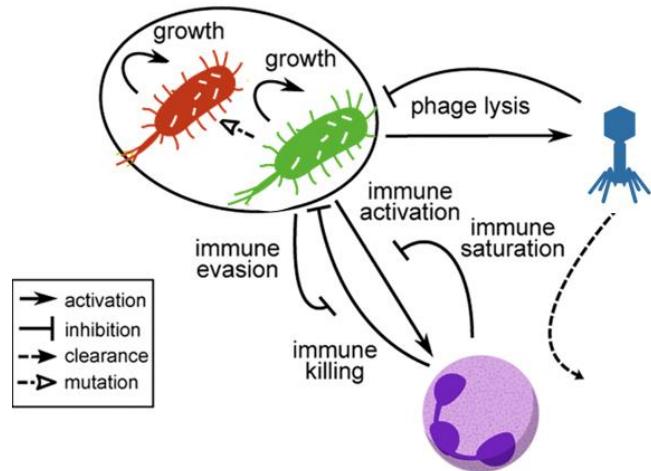
Efficacité démontrée (préclinique)



PHAGOTHÉRAPIE : RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX BACTÉRIOPHAGES

La phagothérapie : quels sont les facteurs de risque d'échec ?

La synergie immuno-phage est indispensable à l'efficacité de la phagothérapie



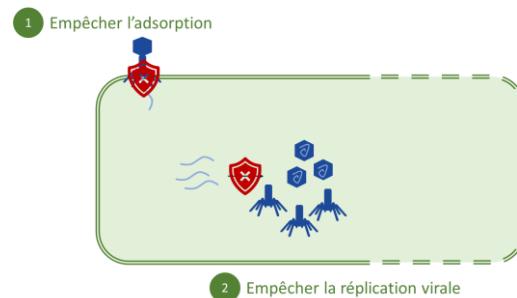
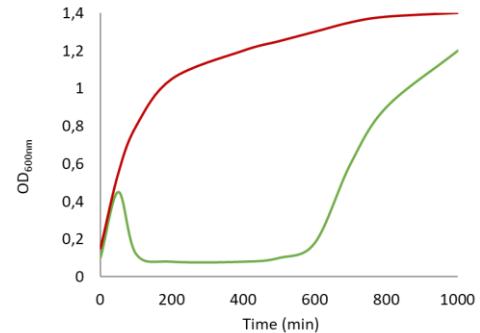
Adapté de Roach et al. Cell host Microbe. 2017

→ **Phago-résistance : facteur de risque d'échec du traitement**

PHAGOTHÉRAPIE : RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX BACTÉRIOPHAGES

Interactions phages-bactéries : que sait-on de la résistance aux phages ?

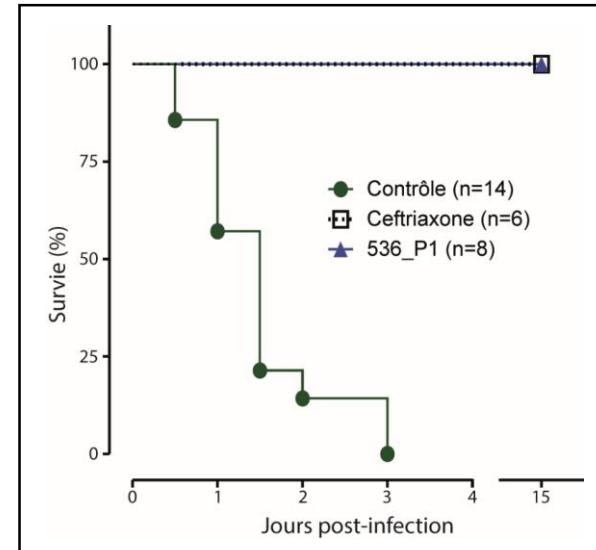
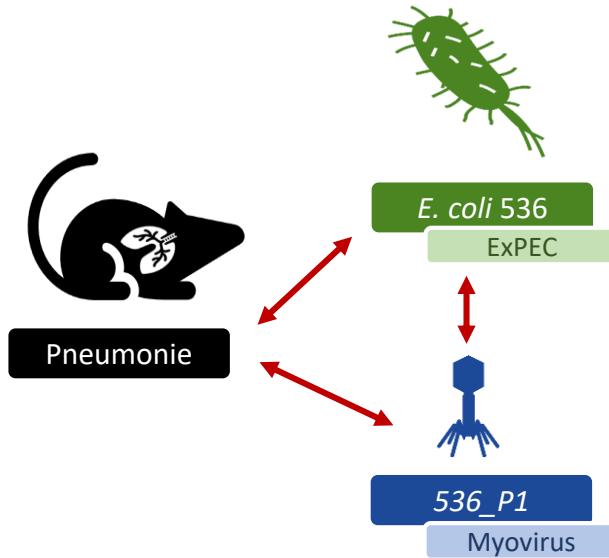
- Emergence rapide
- Mécanismes multiples



- Coût : diminution virulence +++ (certains mécanismes)

ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Modèle murin de phagothérapie pour une infection pulmonaire



Dufour et al. Crit Care Med. 2015



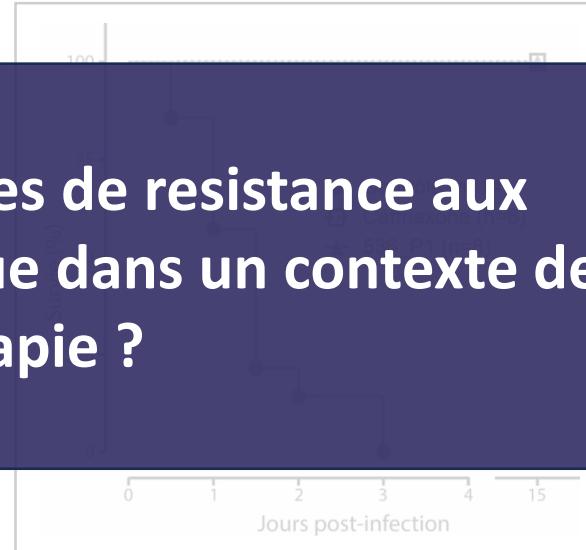
Etude populationnelle des clones résistants émergeant

6

Modèle murin de phagothérapie pour une infection pulmonaire



Quels sont les mécanismes de résistance aux bacteriophage thérapeutique dans un contexte de phagothérapie ?



Dufour et al. Crit Care Med. 2015



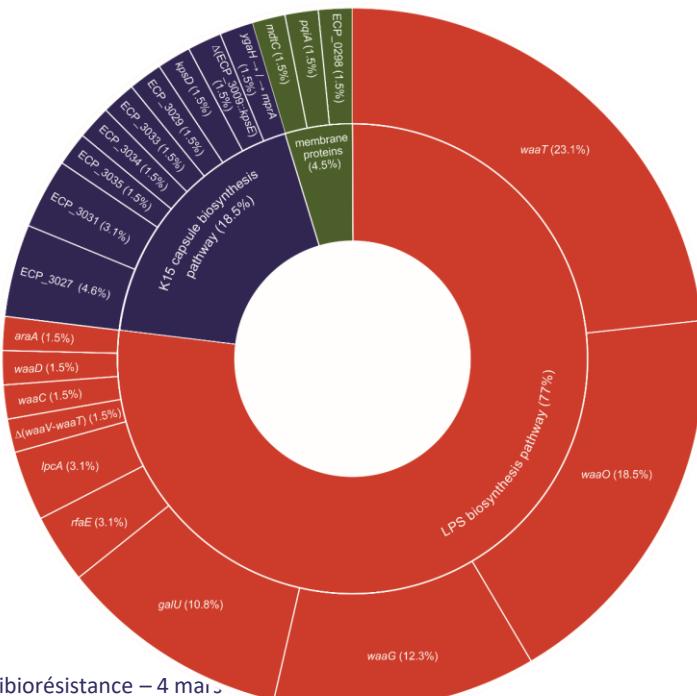
Etude populationnelle des clones résistants émergeant

7

ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Mécanismes : génomiques

Mutations de gènes de biosynthèse de composants de la paroi bactérienne



LPS (~75%)

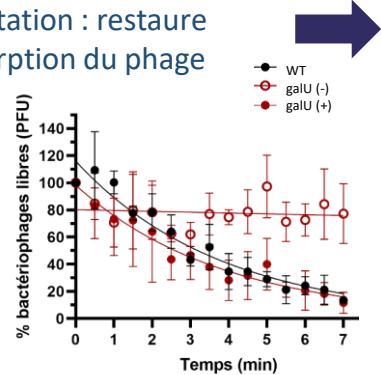
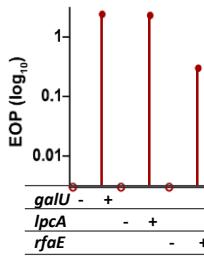
Capsule K15 (~20%)

ETUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

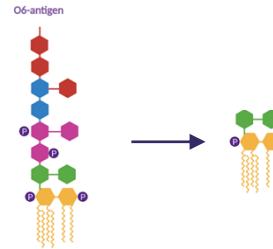
Mécanismes : empêcher l'adsorption du phage

Trans-complémentation : restaure sensibilité et adsorption du phage

LPS (~75%)



Troncature *outer core LPS* (modification récepteur)

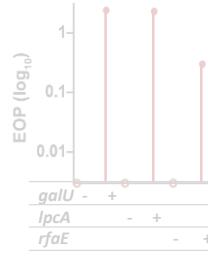


ETUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

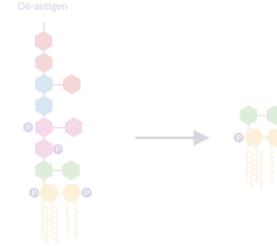
Mécanismes : empêcher l'adsorption du phage

Trans-complémentation : restaure sensibilité et adsorption du phage

LPS (~75%)

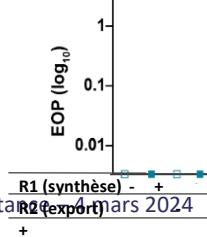


Troncature outer core LPS (modification récepteur)



Trans-complémentation : ne restaure pas sensibilité et adsorption du phage

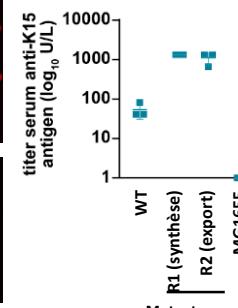
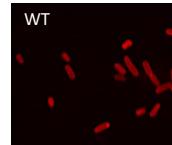
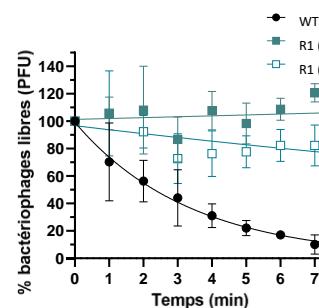
Capsule K15 (~20%)



Colloque antibiorésistance
Paris 20 mars 2024



Hyper-capsulation (masquage récepteur)



Mutants capsule

ETUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Mécanismes : empêcher l'adsorption du phage

Trans-complémentation : restaure sensibilité et adsorption du phage



Troncature *outer core LPS* (modification récepteur)

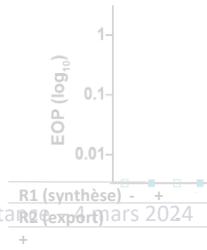
Quels sont le coût de ces mécanismes pour la bactérie?

Trans-complémentation : ne restaure pas sensibilité et adsorption du phage

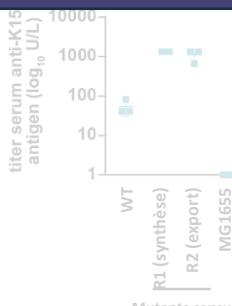
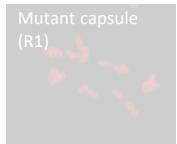
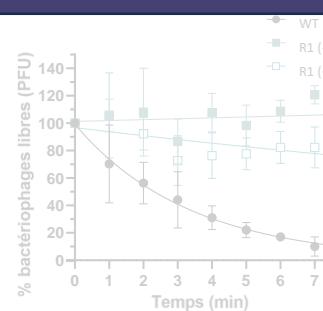


Hyper-capsulation (masquage récepteur)

Capsule K15 (~20%)

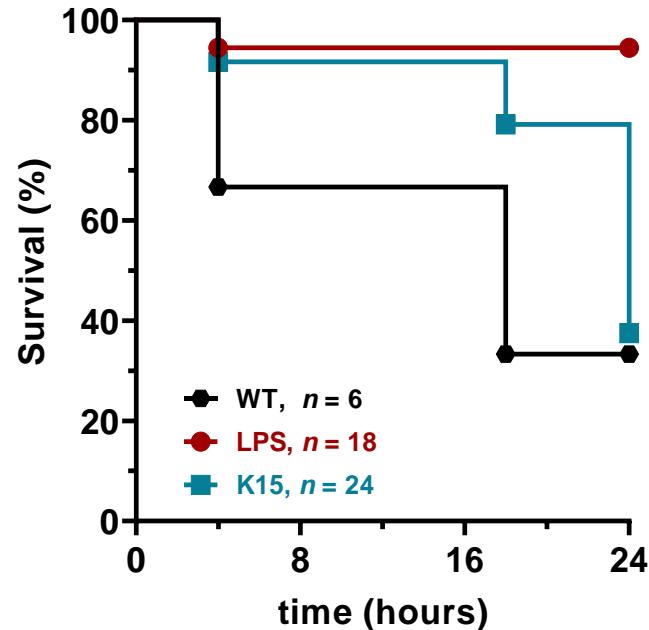


Colloque antibiorésistance
12-14 mars 2024



ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Mécanismes : coût pour la virulence bactérienne



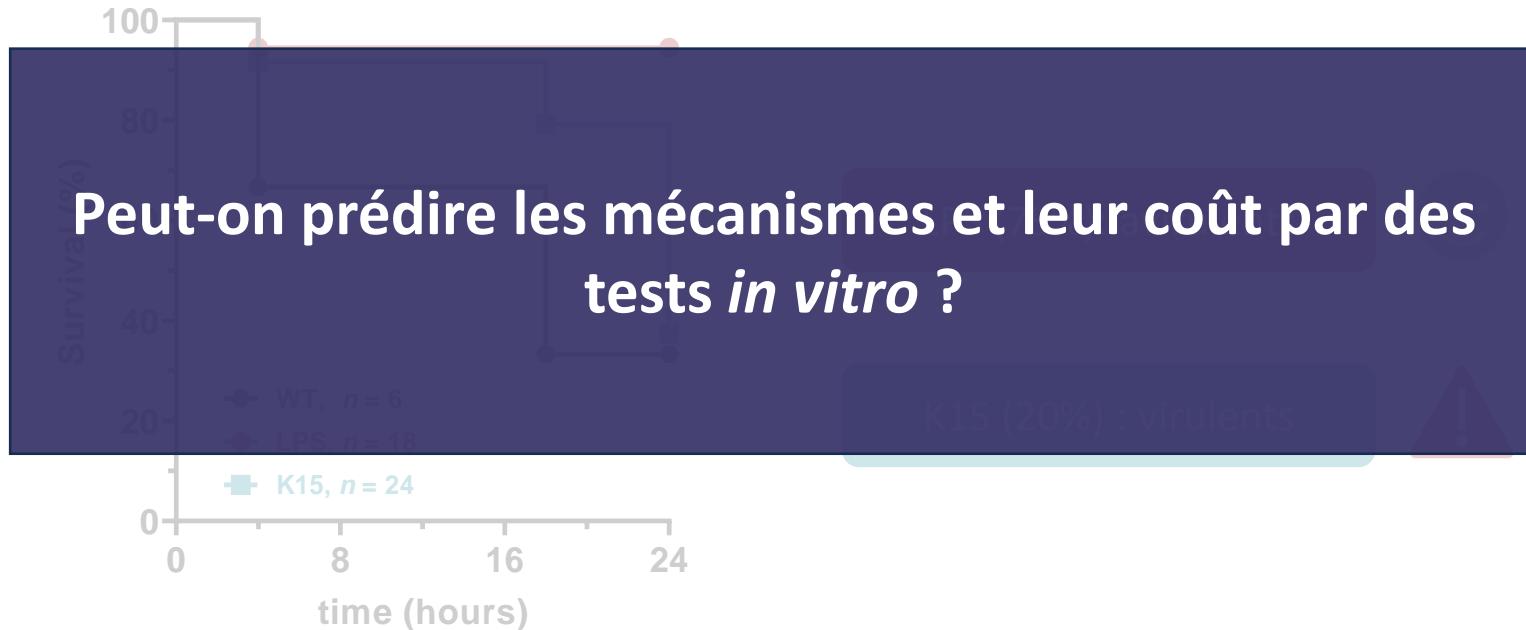
LPS (75%): avirulents



K15 (20%): virulents



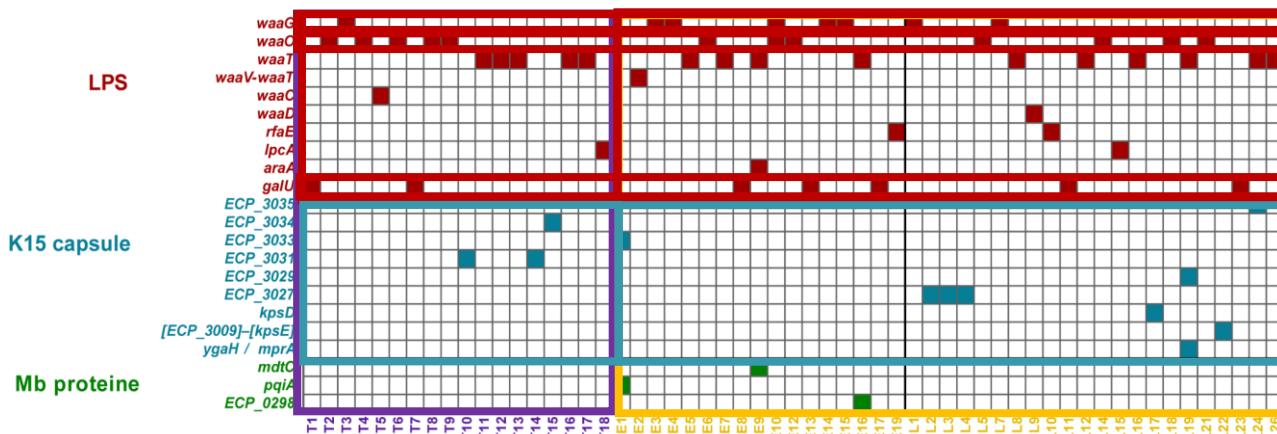
Mécanismes : coût pour la virulence bactérienne



ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Prédiction des mécanismes de résistance en *in vitro*

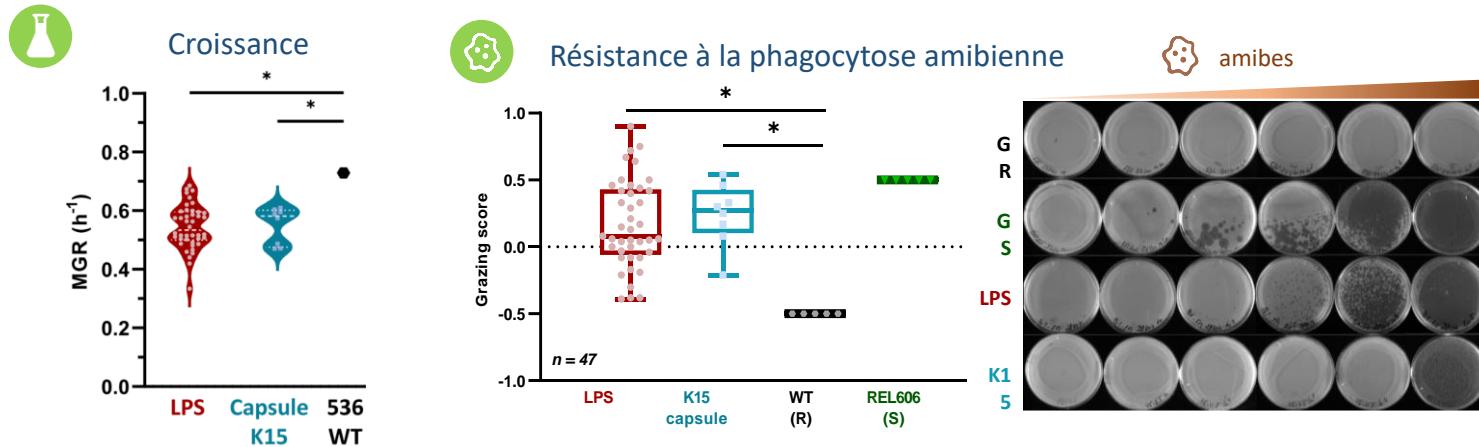
Convergence mutationnelle *in vitro* vs *in vivo*



ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Prédition du coût sur le fitness des mécanismes de résistance en *in vitro*

Pas de distinction en fonction du mécanisme de résistance par deux tests *in vitro*



→ Pas de prédictibilité du coût du mécanisme ?

15

ÉTUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

Prédiction du coût sur le fitness des mécanismes de résistance en *in vitro*

Pas de distinction en fonction du mécanisme de résistance par deux tests *in vitro*



→ Pas de prédictibilité du coût du mécanisme ?

16

PHAGOTHÉRAPIE : PRENDRE EN COMPTE LA PHAGORESISTANCE

Quelles solutions face à la phago-résistance ?

Deux possibilités :

- Mécanisme de résistance → perte de virulence = pas de risque d'échec



Phagothérapie comme stratégie atténuation virulence

- Mécanisme de résistance → virulence +++ = risque d'échec



Phagothérapie : empêcher l'émergence de résistance par contrainte évolutive

- Synergie phage-antibiotique (re-sensibilisation aux antibiotiques)
- Cocktails de phages

PHAGOTHÉRAPIE : PRENDRE EN COMPTE LA PHAGORESISTANCE

Quelles solutions face à la phago-résistance ?

Deux possibilités :

- Mécanisme de résistance → perte de virulence = pas de risque d'échec

Quelles solutions pour contre-carrer la phago-résistance ?

- Mécanisme de résistance → virulence +++ = risque d'échec



Phagothérapie : empêcher l'émergence de résistance par contrainte évolutive

- Synergie phage-antibiotique (re-sensibilisation aux antibiotiques)
- Cocktails de phages

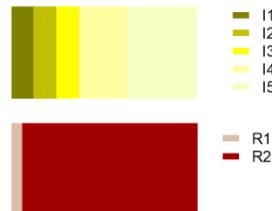
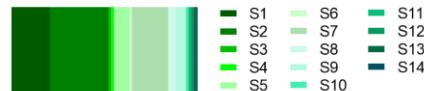
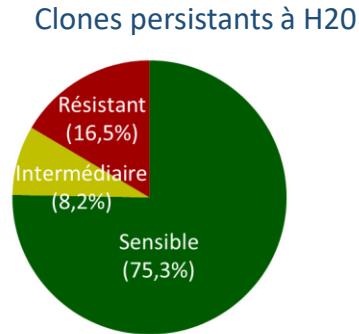
PHAGOTHÉRAPIE : PRENDRE EN COMPTE LA PHAGORESISTANCE

Comment designer des cocktails de phages pour contrecarrer la phago-résistance ?



L. Debarbieux X. Menatong

Ratio
phages:bactéries
1:1



Ratio
phages:bactéries
10:1

Pas de clones persistants à H2O



Cocktails de phage : peut diminuer/ empêcher la phagorésistance

- Etude des cross-résistances
- Etudes des re-sensibilisation aux phages

Données préliminaires

Baptiste Gaborieau
Service de Réanimation
Hôpital Louis Mourier
Carnot APHP

baptiste.gaborieau@aphp.fr

