

# Phagothérapie : anticiper la résistance bactérienne aux bactériophages thérapeutiques

Baptiste Gaborieau

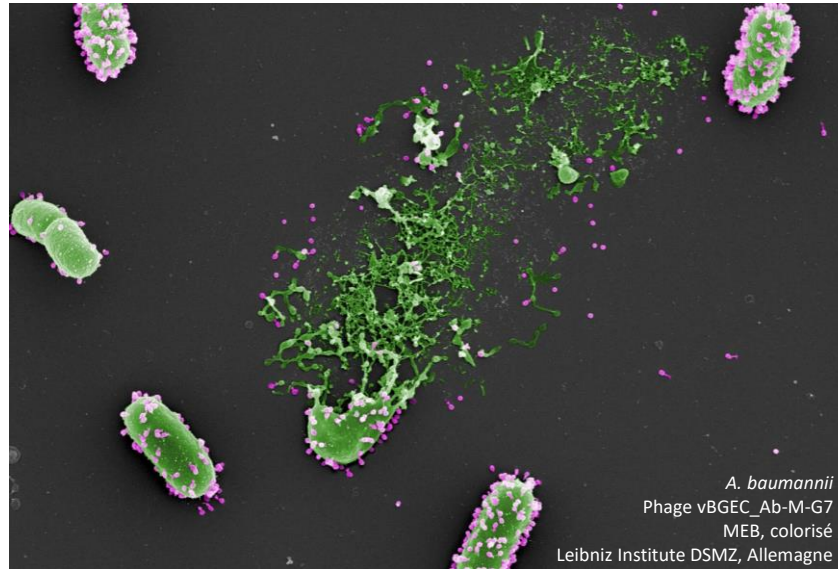
Service de réanimation - Hôpital Louis Mourier

Carnot APHP

# PHAGOTHÉRAPIE : UNE ALTERNATIVE AUX ANTIBIOTIQUES

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

Utilisation des propriétés lytiques des bactériophages comme thérapeutique antibactérienne

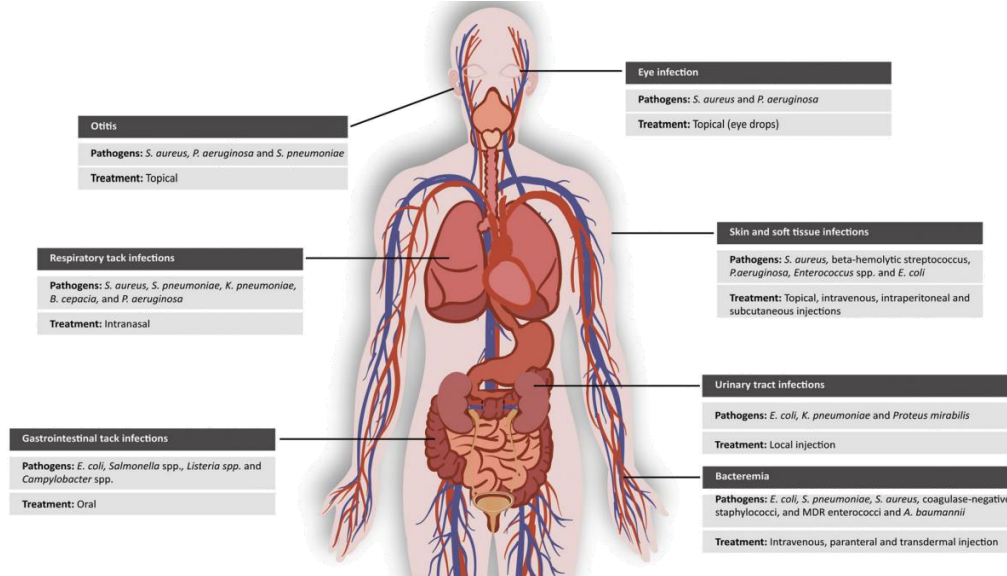


# PHAGOTHÉRAPIE : UNE ALTERNATIVE AUX ANTIBIOTIQUES

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

Utilisation des propriétés lytiques des bactériophages comme thérapeutique antibactérienne

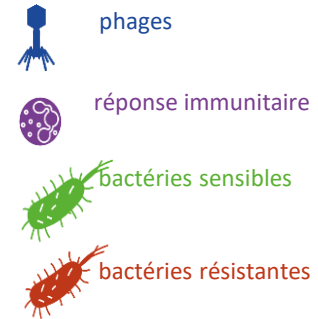
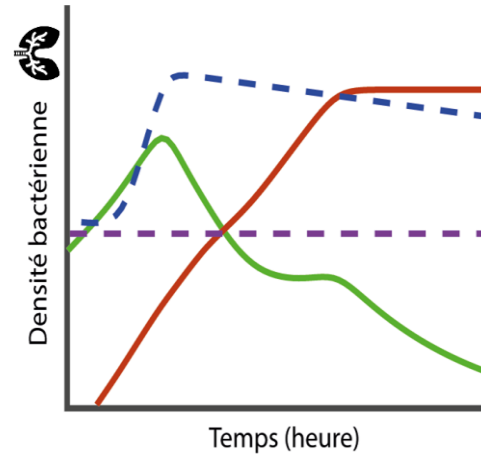
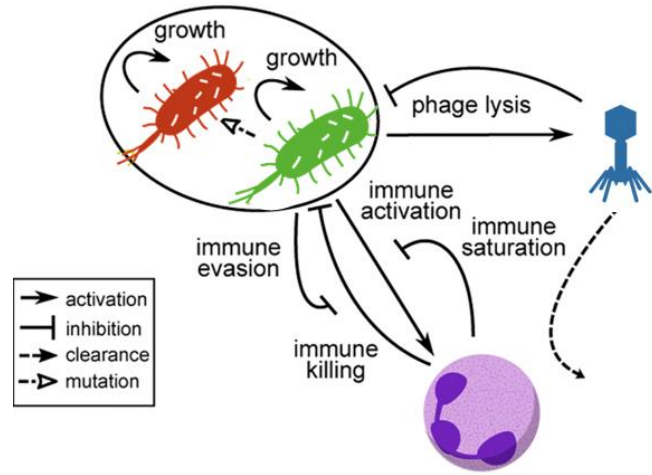
### Efficacité démontrée (préclinique)



# 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

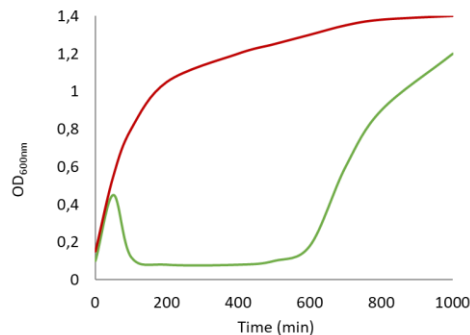


**Phago-résistance : facteur de risque d'échec du traitement**

# PHAGOTHÉRAPIE : RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX BACTÉRIOPHAGES

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

- Emergence rapide
- Mécanismes multiples



1 Empêcher l'adsorption

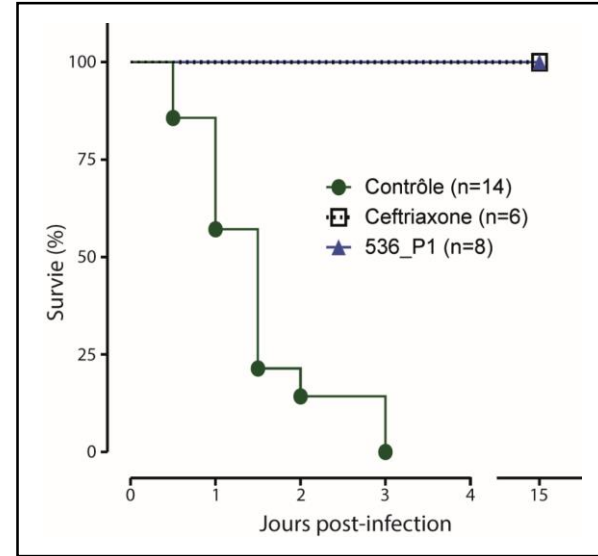
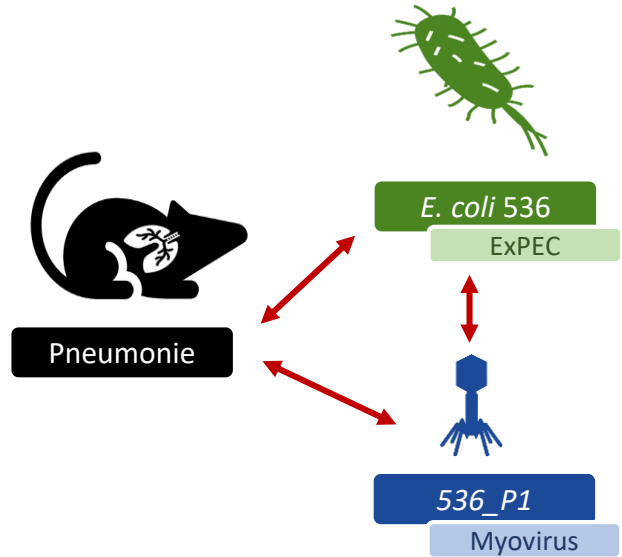


2 Empêcher la réplication virale

- 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



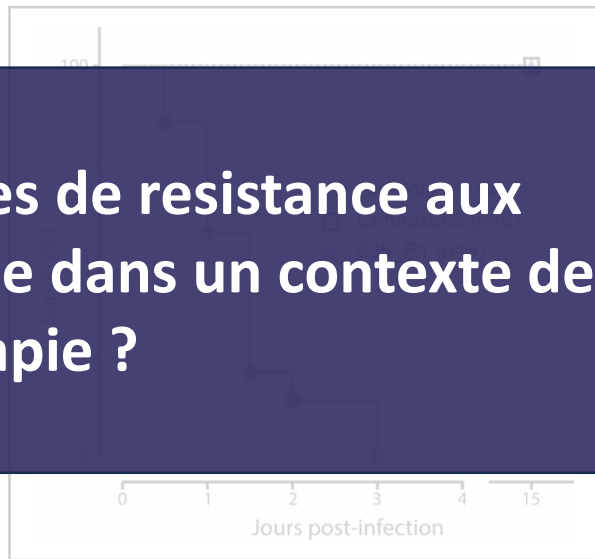
## Etude populationnelle des clones résistants émergent

Colloque antibiorésistance – 4 mars 2024

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

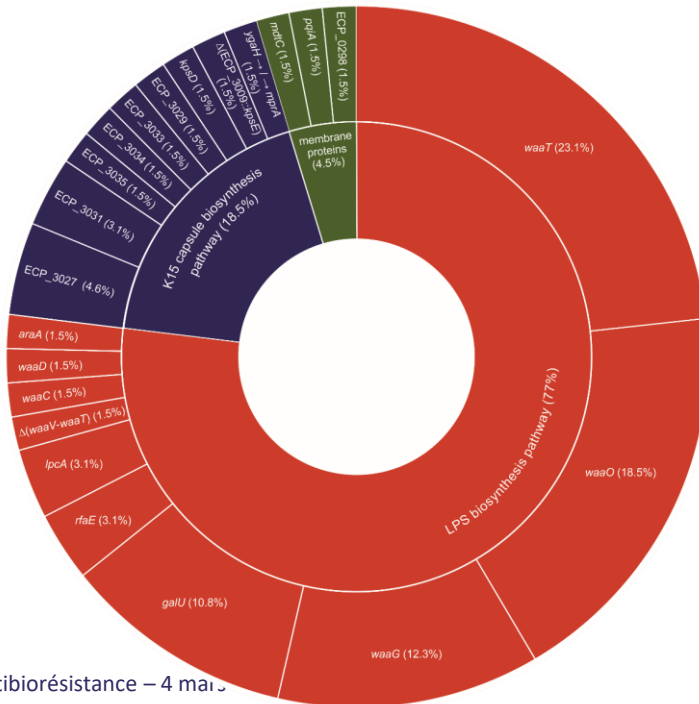


**Etude populationnelle des clones résistants émergeant**

# 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

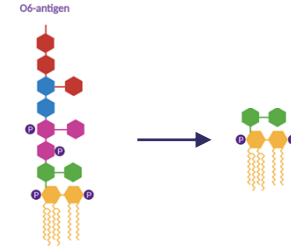
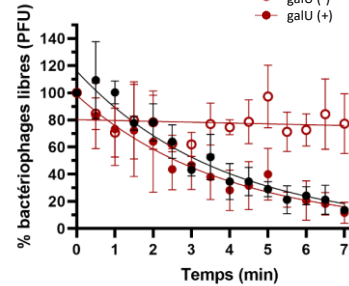
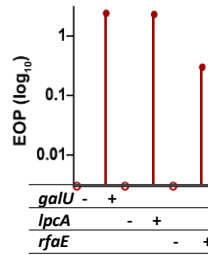
## Mécanismes : empêcher l'adsorption du phage

Trans-complémentation : restaure sensibilité et adsorption du phage



Troncature *outer core* LPS (modification récepteur)

LPS (~75%)



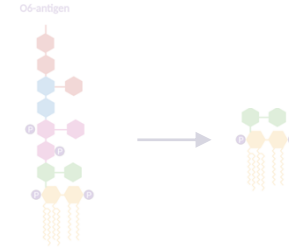
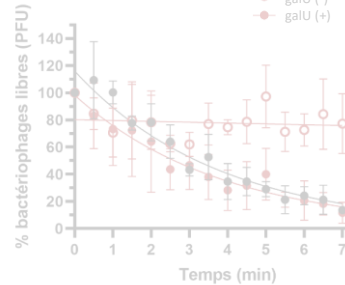
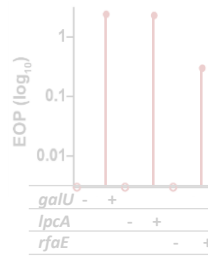
# ETUDIER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR PHAGE

## Mécanismes : empêcher l'adsorption du phage

Trans-complémentation : restaure sensibilité et adsorption du phage

Troncature *outer core* LPS (modification récepteur)

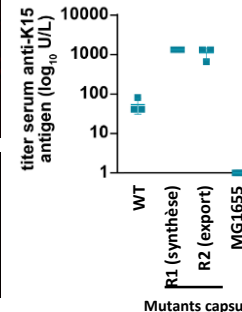
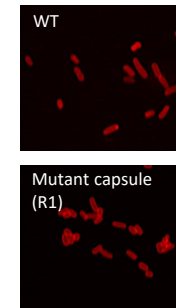
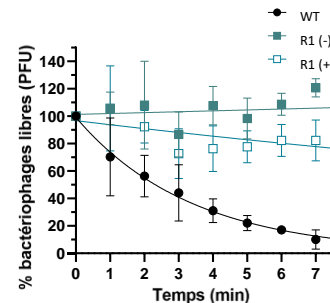
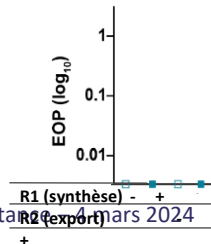
LPS (~75%)



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

Hyper-capsulation (masquage récepteur)

Capsule K15 (~20%)



Colloque antibiorésistance 2024

# 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)

WT  
galU (-)  
galU (+)

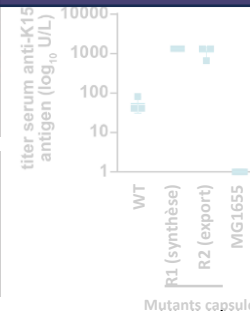
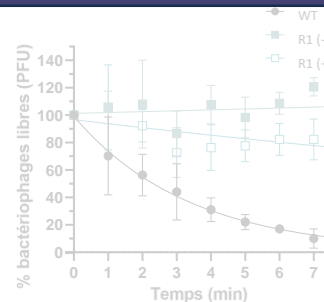
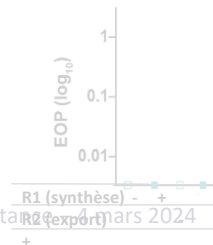
## Quels sont le coût de ces mécanismes pour la bactérie?

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



Hyper-capsulation (masquage récepteur)

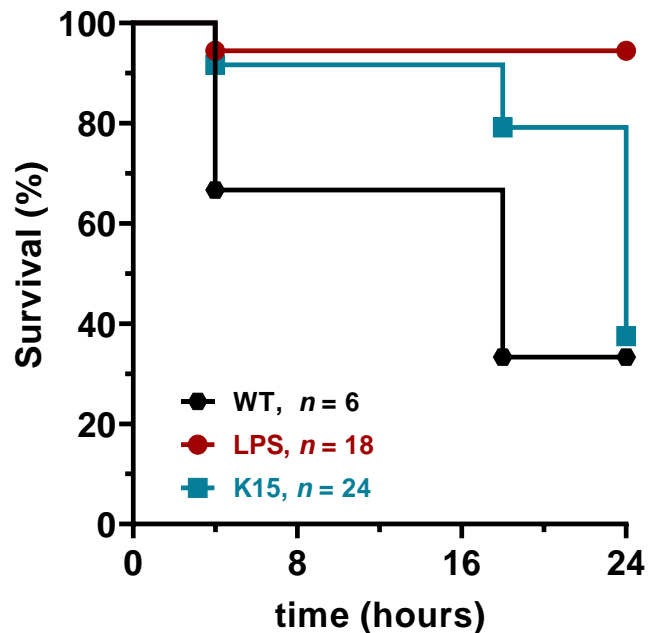
Capsule K15 (~20%)



Colloque antibiorésistance 2024

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

## Mécanismes : coût pour la virulence bactérienne



LPS (75%): avirulents

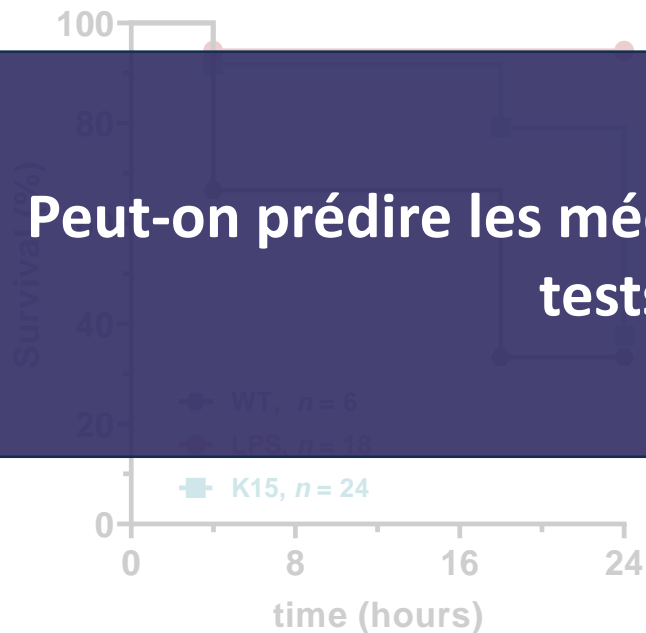


K15 (20%) : virulents



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

## Mécanismes : coût pour la virulence bactérienne



Peut-on prédire les mécanismes et leur coût par des tests *in vitro* ?

K15 (20%) : virulents

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

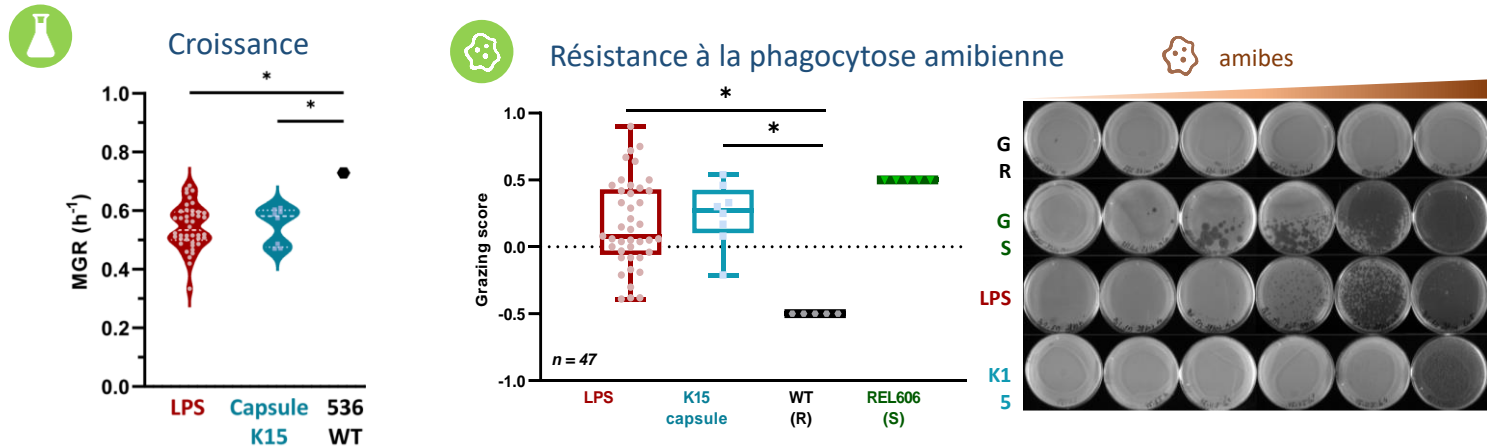
## Convergence mutationnelle *in vitro* vs *in vivo*



# 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 ?

# ETUDIER 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*

Quelles solutions pour contre-carrer la phago-résistance ?



Pas de prédictibilité du coût du mécanisme ?



# 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 PHAGORÉSISTANCE

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



L. Debarbieux

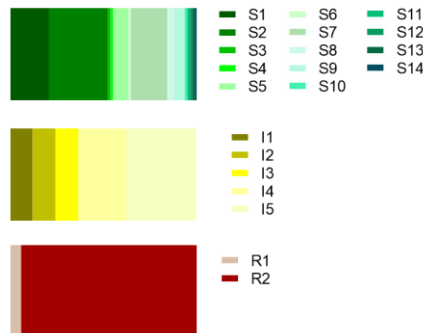
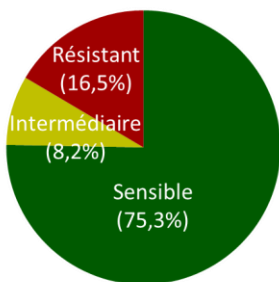
X. Menatong

### Cocktail de 5 phages

- design : couverture maximale cumulée sur une collection de 196 souches cliniques d'*E. coli* responsables de PAVM

Ratio  
phages:bactéries  
1:1

Clones persistants à H2O



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](mailto:baptiste.gaborieau@aphp.fr)

# Merci