

## Introduction

Les **bactériophages**, virus spécifiques des bactéries, constituent une stratégie thérapeutique prometteuse pour **lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques et/ou formant du biofilm**, comme les **staphylocoques**. Ces derniers sont fréquemment responsables d'**infections ostéo-articulaires (IOA) chroniques et/ou récidivantes**. Le recours à la **phagothérapie** dans ces indications à titre **compassionnel** se développe au niveau international et en France, notamment aux **Hospices Civils de Lyon** depuis 2017 (*poster JNI T. Ferry INFRACT01*).

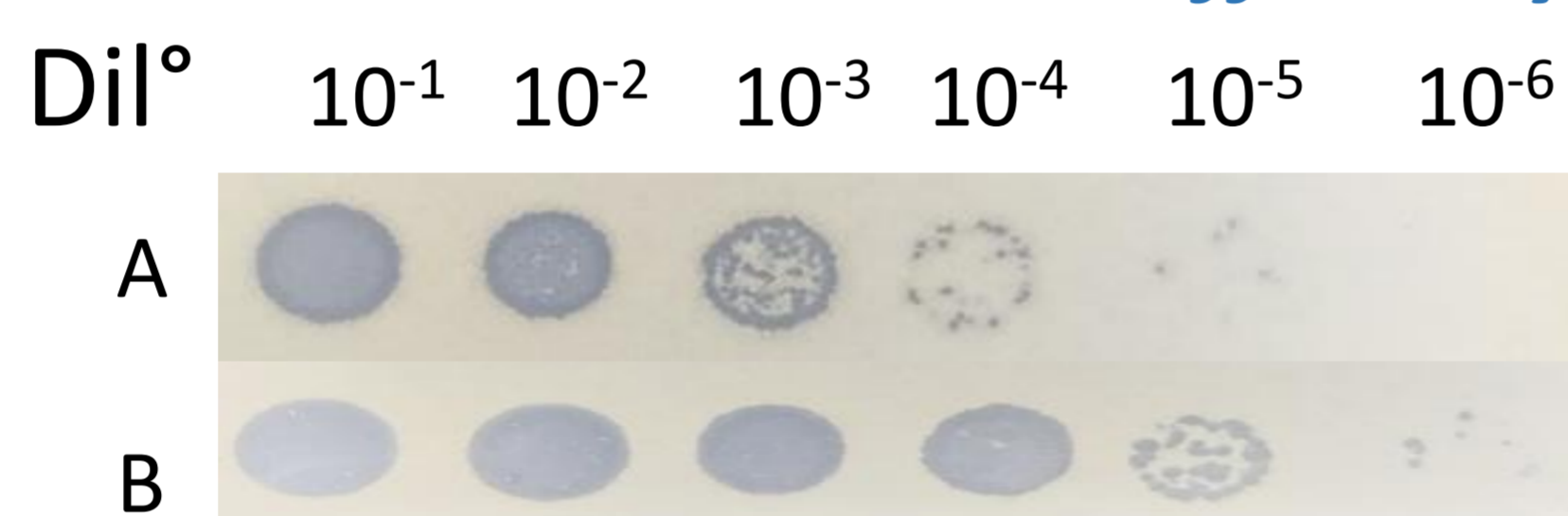
Dans ce contexte, le consortium **PHAGEinLYON** a pour objectif de développer une **production de phages thérapeutiques** en accord avec la volonté de l'**ANSM** d'encourager le développement d'une **plateforme académique nationale de phagothérapie**. Ce projet implique tout d'abord la constitution d'une **banque de bactériophages à large spectre**. Nous rapportons la **caractérisation de 17 nouveaux phages lytiques anti-*Staphylococcus*** et **l'évaluation de leur potentiel thérapeutique** contre une collection de souches cliniques de *S. aureus* et de staphylocoques à coagulase négative (SCN).

## Matériel et méthodes

Dix-sept bactériophages ont été isolés à partir d'échantillons d'eaux usées. Leur identification a été obtenue par séquençage complet de leur génome par la technique Illumina. Pour l'évaluation de leur spectre d'activité, nous avons utilisé :

- La technique du **spot test assay** avec détermination du **ratio Efficiency Of Plating**:

$$EOP = \frac{A = \text{titre phages sur souche test}}{B = \text{titre phages sur souche réf}}$$



L'efficacité du phage est maximale si  $EOP \approx 1$ .  
Le cut off  $EOP \geq 0.001$  a été utilisé pour considérer un phage efficace.

- Une collection de **30 souches de *S. aureus* génétiquement caractérisées** et représentatives des principaux fonds génétiques et **33 souches de 7 espèces de staphylocoques coagulase négative** responsables d'IOA.

## Résultats

Tous les phages isolés appartiennent à la famille des **Myoviridae** : 14/17 et 3/17 aux genres **Kayvirus** et **Silviavirus** respectivement.

### *Staphylococcus aureus*

- Les phages **Silviavirus** sont **plus efficaces** que les **Kayvirus**: le phage V1SA20 a le spectre d'activité le plus large ( $EOP \geq 0,001$  pour 90% des souches)
- Les phages sont significativement **plus efficaces contre les souches de MSSA que MRSA** ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney test).
- 77% des souches étaient sensibles au phage présentant le spectre le plus large de chacun des genres, leur combinaison représentant une opportunité prometteuse pour prévenir l'émergence de résistance.

Phage	Kayvirus										Silviavirus						
	V1SA1	V1SA5	V1SA6	V1SA7	V1SA8	V1SA9	V1SA10	V1SA11	V1SA12	V1SA13	V1SA14	V1SA15	V1SA16	V1SA18	V1SA19	V1SA20	V1SA22
MSSA	82	41	76	82	71	76	71	76	88	18	76	12	47	65	82	94	82
MRSA	38	15	23	46	54	46	46	38	38	0	31	15	15	38	54	85	62
Total	63	30	53	67	63	63	60	60	67	10	57	13	33	53	70	90	73

Tableau 1: Spectre d'activité contre une collection de 30 souches de *S. aureus* (% de souches avec  $EOP \geq 0,001$  pour chaque phage)

### Staphylocoques coagulase négative

Les phages **Kayvirus** avaient une activité étendue à plusieurs espèces de SCN (45% des souches testées pour le phage avec le spectre le plus large), principalement ***S. lugdunensis***, ***S. capitis*** et ***S. caprae***, alors que les phages **Silviavirus** étaient seulement actifs sur 6 à 12% des souches testées.

	Total	Kayvirus	Silviavirus
<i>S. epidermidis</i>	10	4	1
<i>S. capitis</i>	5	4	0
<i>S. caprae</i>	3	2	0
<i>S. haemolyticus</i>	3	1	1
<i>S. lugdunensis</i>	5	4	2
<i>S. pseudintermedius</i>	4	0	1
<i>S. warneri</i>	3	2	0
Total	33	17	5

Tableau 2: Spectre d'activité contre une collection de 33 souches de SCN (nombre de souches avec  $EOP \geq 0,001$  pour au moins 1 phage)

## Contact

Dr. Camille Kolenda  
Institut des Agents Infectieux, Hôpital  
de la Croix Rousse, HCL  
04.72.00.37.80  
camille.kolenda@chu-lyon.fr

Remerciements à la fondation HCL



## Conclusion – Perspectives du projet PHAGEinLYON

Nous rapportons la **caractérisation d'une large collection de nouveaux phages** appartenant à deux genres différents présentant des **spectres d'activité complémentaires** contre une collection de souches de *S. aureus* et de staphylocoques à coagulase négative. Les travaux ultérieurs se concentrent actuellement i) sur **l'isolement de phages anti-*S. epidermidis***, espèce peu sensible aux phages décrits alors qu'elle constitue un pathogène majeur dans le contexte des IOA, ii) au **développement des protocoles de production et purification** de ces phages afin de répondre aux **exigences de l'ANSM** dans le cadre d'une future administration chez l'homme.