

Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Band: 104 (2025)

Artikel: Phagothérapie, antibiothérapie : deux approches complémentaires plutôt que substitutives?
Autor: Palma, Youssef
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-1092351>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 05.03.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Phagothérapie, antibiothérapie: deux approches complémentaires plutôt que substitutives?

Youssef PALMA^{1*}

PALMA Y., 2025. Phagothérapie, antibiothérapie: deux approches complémentaires plutôt que substitutives? Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles 104: 145-157.

Résumé

L'antibiorésistance constitue une menace croissante pour la santé publique mondiale. Face à cette problématique, la phagothérapie - une approche thérapeutique fondée sur l'utilisation de bactériophages, virus ciblant spécifiquement les bactéries - suscite un regain d'intérêt. Dans cette étude, différentes combinaisons de phages et d'antibiotiques ont été testées sur une souche clinique d'*Escherichia coli*, à l'aide de mesures spectrophotométriques en temps réel. Les résultats indiquent que l'association phage-antibiotique présente, dans la majorité des cas, une efficacité supérieure à celle des traitements administrés isolément, ou à celle de l'association phage-phage. Certaines combinaisons révèlent un effet synergique. Par ailleurs, le ratio entre les agents thérapeutiques s'avère déterminant pour l'efficacité du traitement. Ces observations soulignent le potentiel de la phagothérapie en tant que stratégie complémentaire aux antibiotiques dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Mots-clés: Phagothérapie, antibiorésistance, antibiotiques, bactériophages, thérapies combinées, synergie.

PALMA Y., 2025. Bacteriophage- and antibiotic-based therapies: two complementary approaches rather than substitutives? Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles 104: 145-157.

Abstract

Antibiotic resistance represents an escalating threat to global public health. In response to this challenge, phage therapy – an approach based on the use of bacteriophages, viruses that specifically target bacteria – is regaining interest. In this study, various combinations of phages and antibiotics were tested on a clinical strain of *Escherichia coli* using real-time spectrophotometric measurements. The results indicate that phage–antibiotic combinations are generally more effective than individual treatments or phage–phage combinations. Some combinations even exhibit synergistic effects. Furthermore, the therapeutic ratio between agents plays a key role in treatment efficacy. These findings highlight the potential of phage therapy as a complementary strategy to antibiotics in combating antibiotic resistance.

Keywords: Phage therapy, antibiotic resistance, antibiotics, bacteriophages, combination therapies, synergy.

¹ Gymnase de La Cité, Place de la Cathédrale 1, 1014, Lausanne, Suisse

* Correspondance: youssef.palma@unil.ch

INTRODUCTION

Une menace grandissante: l'antibiorésistance

En 1929, Alexander Fleming publia sa découverte accidentelle de la pénicilline², le tout premier antibiotique naturel, après avoir observé qu'un champignon sécrétait une molécule inhibant la croissance bactérienne (FLEMING 1929). Cette avancée révolutionnaire a ouvert la voie à des décennies de progrès en infectiologie. Depuis, de nombreux antibiotiques ont été découverts, sauvant des millions de vies à travers le monde.

Cependant, l'apparition et la diffusion de souches bactériennes multirésistantes posent un défi majeur à la médecine moderne. PIRNAY *et al.* (2021) le rappellent d'ailleurs, «comme l'épée de Damoclès, la menace d'une ère post-antibiotique pèse sur la tête de l'humanité». Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'antibiorésistance pourrait être responsable de 10 millions de décès annuels d'ici 2050 (WHO 2019), soit un chiffre comparable à la mortalité annuelle liée au cancer (WHO 2022).

Face à cette situation critique pour la santé publique, il devient impératif d'explorer de nouvelles alternatives aux antibiotiques classiques, en particulier des approches capables de contourner les mécanismes de résistance bactérienne.

Les bactériophages: des prédateurs naturels des bactéries

Les bactériophages, ou phages, sont des virus spécifiques aux bactéries. Bien qu'ils ne s'en nourrissent pas au sens strict, ils en assurent le rôle de prédateurs naturels, présents partout où les bactéries prolifèrent (DUBLANCHET 2017). Il s'agit des entités biologiques les plus abondantes sur Terre (DE MELO *et al.* 2018). Leur spécificité d'hôtes est très étroite: un phage donné possède généralement une spécificité restreinte à l'échelle de la souche (KOSKELLA & MEADEN 2013). Découvert par Félix d'Hérelle, biologiste français, en 1916 (DUBLANCHET 2017), les phages ont depuis trouvé des applications variées: en médecine humaine (JAULT *et al.* 2019), en médecine vétérinaire (GIGANTE & ATTERBURY 2019), en agriculture (KAHN *et al.* 2019) ou encore en recherche fondamentale en génétique - le premier génome entièrement séquencé fut celui d'un phage (FIERS *et al.* 1976). Ils peuvent toutefois représenter une problématique dans d'autres domaines, comme dans l'industrie laitière, en perturbant la production de fromage ou yaourts (DE MELO *et al.* 2018).

Structure et multiplication des phages

Les bactériophages, à l'instar des virus, sont composés d'un acide nucléique encapsulé dans une coque protéique appelée capside. Selon les espèces, leur matériel génétique peut être constitué d'ADN ou d'ARN simple ou double brin (GONTIER 2021). Si la capside est une structure ubiquitaire chez les virus, quelques exceptions existent, notamment chez les Pandoravirus qui en sont dépourvus (PHILIPPE *et al.* 2013).

La présente étude se concentre sur les Caudovirales, qui constituent la large majorité des bactériophages caractérisés à ce jour (ANSALDI *et al.* 2018). Ces phages à ADN double brin sont dotés d'une queue, en plus de leur capside. Cette structure caudale joue un rôle crucial dans l'infection bactérienne: elle permet la reconnaissance de la cellule hôte, la perforation de la membrane bactérienne, et l'injection du matériel génétique dans le cytoplasme (ARNAUD 2018). Les fibres caudales assurent l'ancrage spécifique du bactériophage à la surface bactérienne. Une fois fixé aux récepteurs membranaires, le phage insère son acide nucléique par l'intermédiaire de son tube central et grâce à l'action d'enzymes associées telles que les Virion Associated Lysins - (VALs) (SÃO-JOSÉ 2018).

² Phénomène déjà observé par Ernest Duchesne des années auparavant. Approfondissement de cette découverte dans SHAMA (2016).

La morphologie de la queue varie selon les phages: elle peut être longue et contractile, flexible et non contractile, ou courte (ANSALDI *et al.* 2018). Ces différences ne seront pas approfondies ici, car elles n'influencent pas directement les objectifs de la présente étude.

Après injection de l'ADN viral, la cellule bactérienne est détournée de ses fonctions initiales. Elle exprime alors notamment les gènes viraux, produisant les éléments constitutifs de nouveaux phages (capsides, queues, colliers, etc.) qui sont ensuite assemblés. Parallèlement, des enzymes codées par le génome viral dégradent l'ADN bactérien, favorisant ainsi l'expression des gènes du virus. Enfin, d'autres protéines virales, telles que les endolysines et holines, lysent la paroi bactérienne, libérant des virions prêts à infecter de nouvelles cellules (DUBLANCHET 2017, GONTIER 2021).

Ces propriétés bactériolytiques font des phages des candidats pertinents pour traiter les infections bactériennes dans le cadre de la phagothérapie.

Phagothérapie: une stratégie complémentaire aux antibiotiques

Bien que prometteuse, la phagothérapie ne peut à elle seule se substituer à l'antibiothérapie. Les bactéries peuvent en effet développer rapidement des mécanismes de résistance aux phages, notamment via des mutations affectant les récepteurs membranaires (OM, Outer Membrane) empêchant la fixation des protéines virales d'attachement RBPs (Receptor Binding Proteins) (OECHSLIN 2018). Par ailleurs les phages ne peuvent traiter efficacement que les infections où ils peuvent être physiquement amenés au contact des bactéries. Les phages administrés par voie systémique sont souvent éliminés par le système immunitaire, ce qui limite leur usage à des infections localisées ou accessibles. De plus, ils restent inefficaces contre les bactéries strictement intracellulaires (RAVAT *et al.* 2015).

En conséquence, la phagothérapie devrait être envisagée non comme un substitut, mais comme un complément thérapeutique aux antibiotiques (DESGRANGES *et al.* 2019). Cette perspective est d'autant plus justifiée que certaines mutations conférant une résistance aux phages induisent une perte de résistance aux antibiotiques (XUAN *et al.* 2022) ou une réduction de la valeur sélective (fitness) bactérienne (OECHSLIN 2018).

Intérêt des combinaisons phage-antibiotique

De nombreuses études ont mis en évidence un effet synergique entre certains phages et antibiotiques (LI *et al.* 2021, BULSSICO *et al.* 2023). Ces effets se manifestent par une réduction plus importante de la croissance bactérienne qu'avec l'un ou l'autre des traitements pris séparément. Une méta-analyse récente indique que 90 % des combinaisons testées *in vitro* contre des souches cliniques présentent une synergie (PIRNAY *et al.* 2024).

Toutefois, quelques cas d'antagonismes ont été rapportés entre des antibiotiques et des phages (ABEDON 2019). Ces situations sont généralement observées lorsque l'antibiotique empêche l'expression des gènes viraux, comme c'est le cas avec la rifampicine, un inhibiteur de la transcription bactérienne (MCCLURE & CECHE 1978). L'étude de MAN *et al.* (1972) montre ainsi que le nombre moyen de virions produits par infection (*burst size*) passe de 120 en l'absence de rifampicine à 0 en sa présence. Ces effets indésirables peuvent néanmoins être évités par des tests préalables de compatibilité *in vitro*.

Combinaisons de phages: un potentiel encore peu exploré

Au-delà des associations phage-antibiotique, certaines études indiquent également des effets synergiques entre différents phages utilisés conjointement (SCHMERER *et al.* 2014, NIU *et al.* 2021). La synergie phage-phage, bien que moins étudiée, pourrait permettre d'augmenter l'efficacité thérapeutique tout en retardant l'émergence de résistances. À l'inverse, des cas d'antagonisme phage-phage ont aussi été signalés, soulignant la nécessité d'une sélection rigoureuse des combinaisons utilisées (MOLINA *et al.* 2022).

La nature de l'interaction (synergique, additive ou antagoniste) dépend de plusieurs facteurs, dont le mode d'action des antibiotiques impliqués. L'étude d'ABEDON (2019) recense ainsi de nombreux cas d'antagonisme dans lesquels les antibiotiques utilisés ciblaient l'expression génique bactérienne, entravant par conséquent la réplication virale.

Dans ce contexte, la présente étude vise à explorer les questions suivantes:

- Dans quelle mesure le mécanisme d'action d'un antibiotique impacte-t-il l'efficacité de sa combinaison avec un bactériophage, sur une souche de *Escherichia coli* isolée cliniquement?
- Une combinaison de plusieurs phages est-elle plus efficace qu'un traitement basé sur un seul phage, pour cette même souche?

MÉTHODES

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de combinaisons thérapeutiques de phages et d'antibiotiques, ainsi que de phages entre eux, sur une souche clinique d'*Escherichia coli* (*E. coli* B:006C2), en identifiant les effets synergiques, additifs, antagonistes ou l'absence d'interaction. L'expérimentation a été conduite sur quatre jours dans le laboratoire de neuro-urologie de l'Hôpital universitaire de Balgrist (Zurich), sous la supervision de ses membres. Ce laboratoire est spécialisé dans la préparation de traitements magistraux à base de phages (parfois modifiés génétiquement) pour le traitement d'infections urinaires associées à la présence de cathéter, fréquemment causées par *Escherichia coli*.

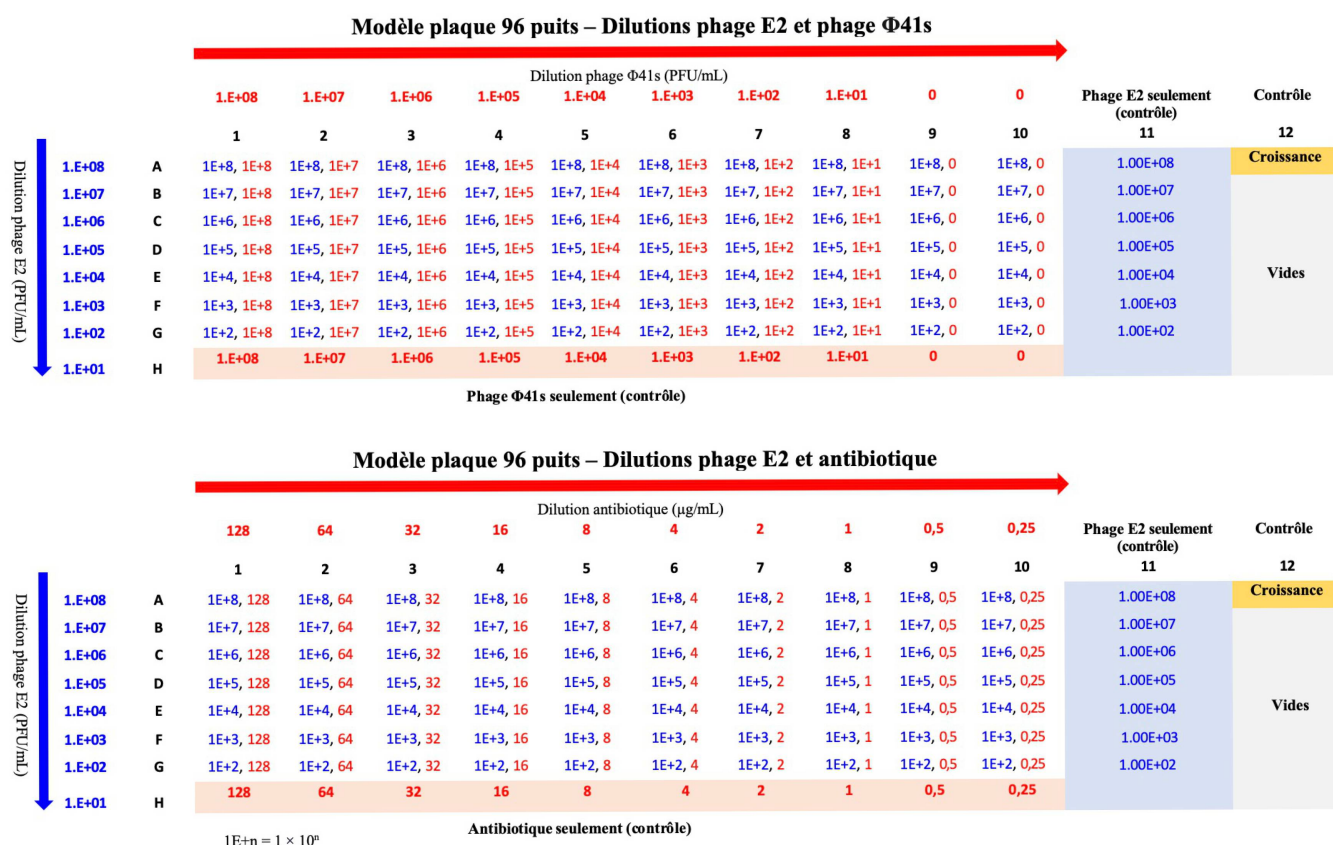


Figure 1. Modèles de dilution réalisés sur des plaques à 96 puits. Les dilutions en série des phages et des antibiotiques (ou d'un second phage) ont été disposées selon une géométrie en damier (*checkerboard*), permettant de tester l'effet combiné de différentes concentrations de chaque agent thérapeutique.

Préparation des plaques de culture

L'expérience repose sur la méthode de synographie (LIU *et al.* 2020), qui permet de visualiser l'effet combinatoire de bactériophages et d'antibiotiques via une approche de type dilution croisée (*checkerboard*), voir figure 1.

Trois plaques 96 puits ont été préparées selon les modalités suivantes:

- Plaque 1: combinaisons du phage E2 avec la ciprofloxacine
- Plaque 2: combinaisons du phage E2 avec la gentamicine
- Plaque 3: combinaisons du phage E2 avec un second phage Φ41s

Des dilutions verticales en base dix du phage E2 ont été réalisées de 4×10^8 et 4×10^2 PFU (Plaque-forming unit: unité de quantification des phages décrivant le nombre de phages capables de former des plaques de lyses sur une culture bactérienne en boîte de pétri)/mL ainsi que des dilutions horizontales de l'antibiotique en base 2 de 512 et 1 µg/mL. Les deux séries de dilutions ont ensuite été combinées dans une plaque, générant une matrice croisée de traitements. La concentration finale des antibiotiques variait entre 128 et 0,25 µg/mL, et celle des phages entre 1×10^8 et 1×10^2 PFU/mL.

Les lignes et colonnes périphériques ont servi de contrôles:

- Colonnes avec phages seuls
- Lignes avec antibiotiques seuls
- Un puits contenant uniquement le milieu de culture liquide a été utilisé comme contrôle de stérilité.

Pour la plaque phage-phage (E2 et Φ41s) des dilutions croisées en base 10 ont été réalisées pour chaque phage selon le même principe.

Analyse spectrophotométrique

L'efficacité des traitements a été mesurée par spectrophotométrie à 600 nm, méthode permettant de suivre l'évolution de la densité optique (DO) des cultures bactériennes en fonction du temps (figure 1). Une DO élevée traduit une forte concentration bactérienne, tandis qu'une diminution indique une inhibition ou une lyse bactérienne.

Le spectrophotomètre utilisé est un BioTek (Agilent) LogPhase 600 Microbiology Reader appartenant au laboratoire de neuro-urologie de l'Hôpital universitaire de Balgrist. Les plaques ont été incubées à température optimale (37°C et gradient de température), avec agitation de 800 tr/min, et la DO a été enregistrée toutes les 10 minutes pendant 18 heures. Cette mesure en continu a permis d'établir des cinétiques de croissance bactérienne sous l'effet des différents traitements.

Traitement des données

Les données brutes obtenues par spectrophotométrie ont été exploitées pour générer:

- des graphiques de croissance bactérienne (figure 5)
- des cartes thermiques (figures 2 à 4) illustrant l'efficacité relative des différentes combinaisons.

Ces cartes ont été établies à partir du pourcentage de réduction bactérienne (basé sur la dernière mesure de DO) selon la formule proposée par MASCARENHAS *et al.* (2022):

$$\text{Réduction bactérienne [\%]} = \frac{\text{Absorbance}_{\text{contrôle}} - \text{Absorbance}_{\text{traitement}}}{\text{Absorbance}_{\text{contrôle}}} \times 100$$

Avec $\text{Absorbance}_{\text{contrôle}}$ correspondant au puits sans traitement (croissance maximale), et

$\text{Absorbance}_{\text{traitement}}$ correspondant au puits traité.

Cette approche a permis d'identifier les combinaisons les plus efficaces ainsi que les phénomènes de synergie, d'additivité, d'antagonisme ou encore l'absence d'effet combinatoire.

RÉSULTATS

Cartes thermiques des combinaisons phage-antibiotique

Les résultats des combinaisons entre le phage E2 et deux antibiotiques (ciprofloxacine et gentamicine) sont représentés sous forme de cartes thermiques (figures 2 et 3), dans lesquelles chaque cellule de la plaque 96 puits correspond à un pourcentage de réduction bactérienne. Les cases plus claires indiquent les traitements les plus efficaces. Certains puits présentant des valeurs aberrantes, dus à des anomalies de mesure spectrophotométrique, ont été exclus de l'analyse.

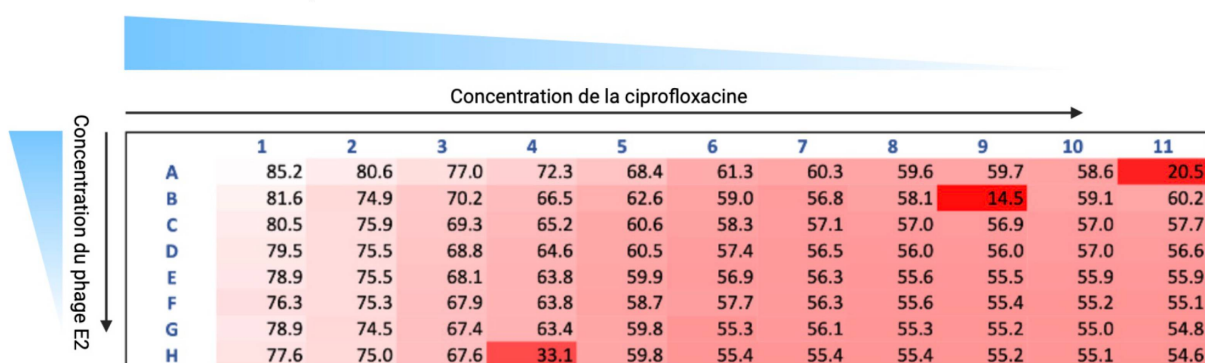


Figure 2. Carte thermique des effets combinés du phage E2 et de la ciprofloxacine. Les pourcentages indiqués correspondent à la réduction de la croissance bactérienne d'*Escherichia coli*, calculée d'après les analyses en spectrophotométrie. Les valeurs les plus élevées (en clair) indiquent une inhibition plus marquée.

Dans la figure 2, la combinaison la plus efficace entre le phage E2 et la ciprofloxacine atteint 85,2% de réduction bactérienne, ce qui constitue une augmentation de 7,6% par rapport au meilleur traitement à base de ciprofloxacine seule (77,6%) et de 25% par rapport au phage seul (60,2%). Ces données indiquent que l'association des deux agents peut aboutir à une efficacité accrue. Dans les cinq premières colonnes de la plaque (128–8 µg/mL de ciprofloxacine), l'activité antibactérienne observée semble principalement résulter d'interactions combinées entre les deux agents, tandis que dans les colonnes suivantes (4–0,25 µg/mL), l'effet du phage E2 semble prédominer.

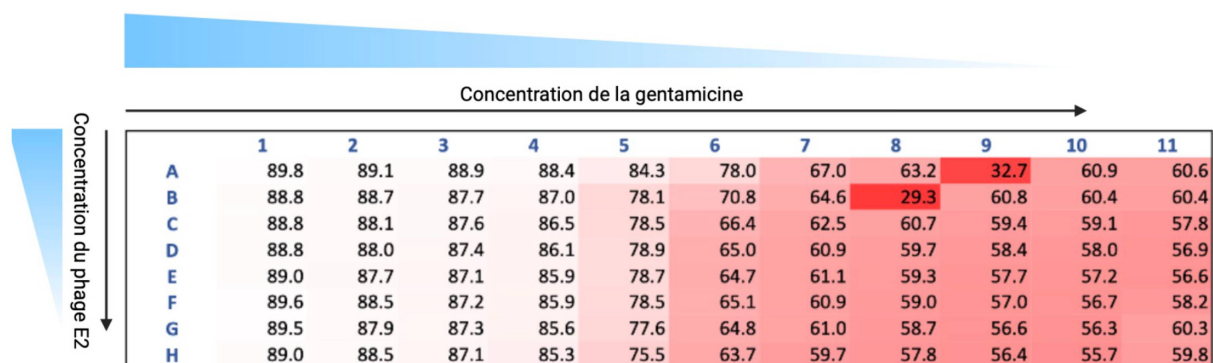


Figure 3. Carte thermique des effets combinés du phage E2 et de la gentamicine. La réduction bactérienne est exprimée en pourcentage, sur la base des mesures d'absorbance après 18 h d'incubation.

Pour la figure 3, représentant les résultats du traitement combiné phage E2 et gentamicine, la combinaison la plus efficace atteint 89,8 %, soit seulement 0,8 % de plus que la gentamicine seule (89 %) mais 29,2 % de plus que le phage seul (60,6 %). Là encore, les premières colonnes (128–32 µg/mL de gentamicine) indiquent une efficacité largement imputable à l'antibiotique. En revanche, les colonnes médianes (16–1 µg/mL) révèlent une interaction entre les deux traitements, et les colonnes les plus diluées (0,5–0,25 µg/mL) semblent correspondre à l'activité seule du phage. Ce profil est très similaire à celui décrit par C.G. LIU *et al.* (2020), avec une carte thermique divisée en trois zones: dominance de l'antibiotique, interactions, puis dominance du phage.

Cartes thermiques des combinaisons phage-phage

La figure 4 illustre les résultats obtenus avec la plaque testant les deux phages E2 et Φ41s. Le traitement combiné le plus efficace atteint 75,1 % de réduction bactérienne, ce qui représente une augmentation de 8,7 % par rapport au phage E2 seul (66,4 %), mais seulement 0,3 % de plus que le phage Φ41s seul (74,8 %). Cela suggère que la majeure partie de l'effet observé peut être attribuée au phage Φ41s. Dans de nombreuses combinaisons, les pourcentages de réduction bactérienne semblent correspondre à ceux de Φ41s seul, ce qui rend difficile la mise en évidence d'une interaction synergique.

Néanmoins, certains cas, comme les puits B1 et B2, montrent une réduction de 3,9 % et 3,8 % respectivement par rapport à Φ41s seul, ce qui suggère un antagonisme possible. Toutefois, en l'absence de triplicats, il est impossible de confirmer ces observations par des tests statistiques. Cette même limite s'applique aux deux plaques précédentes.

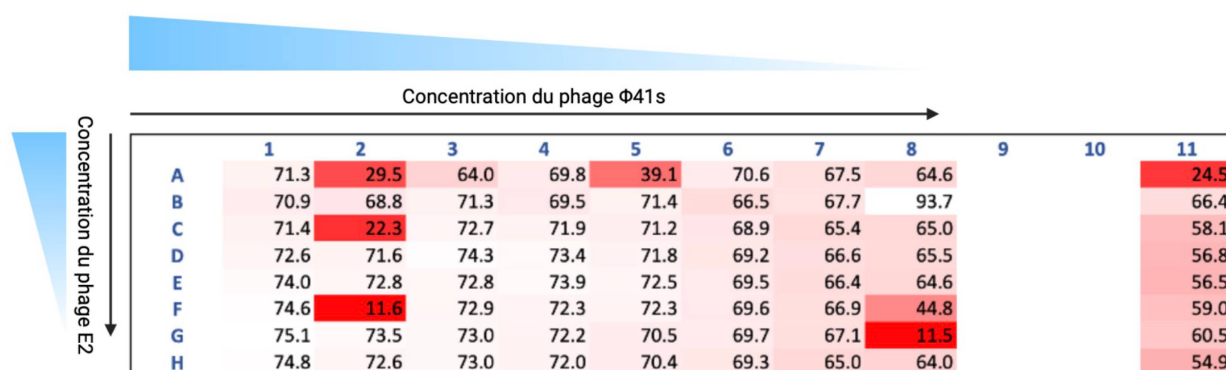


Figure 4. Carte thermique des effets combinés des phages E2 et Φ41s. Les pourcentages de réduction bactérienne permettent d'évaluer l'effet des combinaisons phage-phage sur *Escherichia coli*.

Analyse complémentaire par courbes de croissance

Afin d'affiner l'interprétation des résultats obtenus par cartes thermiques, une méthode complémentaire a été employée: l'analyse des courbes de croissance bactérienne en fonction du temps. Cette approche permet de mieux caractériser les interactions entre agents thérapeutiques en observant la dynamique de croissance d'une culture bactérienne soumise à différents traitements, seuls ou combinés. Les résultats sont présentés dans la figure 5, qui regroupe quatre graphiques issus de la plaque 96 puits contenant les différentes combinaisons testées.

Dans le premier graphique (figure 5a), trois courbes illustrent respectivement la croissance bactérienne après exposition au phage E2 seul (rouge), à la ciprofloxacine seule (violet), et à leur combinaison (bleu). La courbe correspondant au traitement combiné suit un tracé intermédiaire, relativement parallèle aux deux autres, sans présenter de rupture nette ou de déviation marquée. Cette configuration correspond au modèle de l'effet additif tel que

défini par LIU *et al.* (2020), dans lequel la combinaison n'entraîne pas un effet supérieur à la somme attendue des deux traitements individuels, mais conserve une efficacité notable.

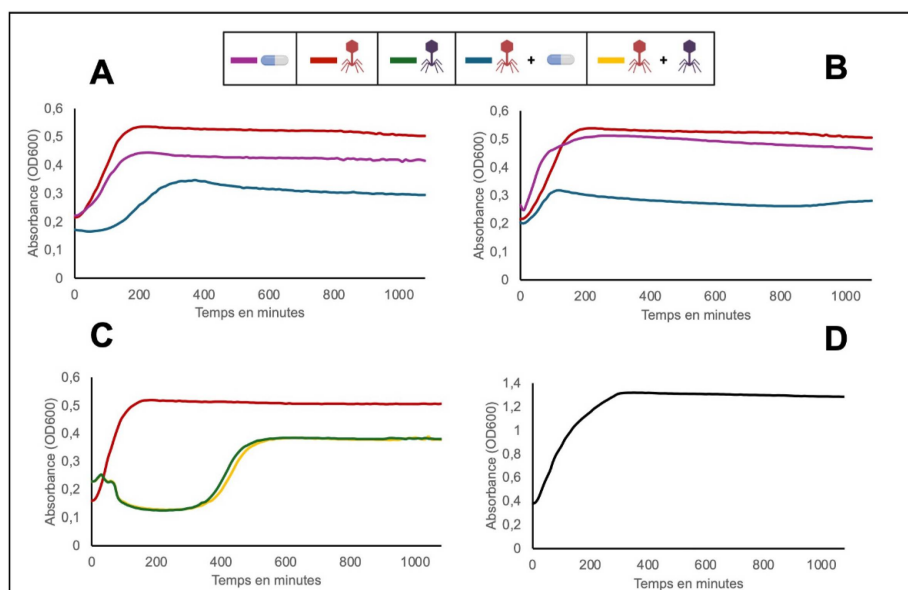


Figure 5. Croissance de *E. coli* B:006C2 exposée à différents traitements: **a.** Traitement combiné du phage E2 avec la ciprofloxacine. **b.** Traitement combiné du phage E2 avec la gentamicine. **c.** Traitement combiné des phages E2 et Φ41s. **d.** Contrôle de croissance sans traitement. Les courbes montrent l'évolution de l'absorbance à 600 nm pendant 18 h, permettant de distinguer les effets synergique, additif ou neutre des différentes combinaisons. Chaque combinaison présentée dans cette figure correspond à l'association de traitements simples appliqués aux mêmes concentrations.

En revanche, le graphique de la figure 5b, représentant la croissance bactérienne exposée à la combinaison du phage E2 avec la gentamicine, révèle une dynamique différente. Les courbes de croissance associées aux traitements individuels sont relativement proches l'une de l'autre, mais la courbe correspondant à la combinaison présente une décroissance significative de la densité optique, marquant une inhibition bactérienne nettement supérieure. Ce profil est caractéristique d'un effet synergique, dans lequel la combinaison exerce un effet thérapeutique amplifié, supérieur à la simple addition des deux effets indépendants. Cela suggère une interaction favorable entre la gentamicine et le phage E2 dans les conditions testées.

Dans le cas de la figure 5c, qui examine la combinaison des deux phages (E2 et Φ41s), la situation est plus nuancée. Les courbes de croissance correspondant aux traitements individuels (E2 en rouge, Φ41s en vert) et à leur combinaison (jaune) sont quasiment superposées, en particulier dans les premières heures d'incubation. L'absence de différenciation claire entre les courbes indique que la combinaison n'apporte pas d'effet supplémentaire par rapport au traitement le plus efficace seul. Ce cas illustre une absence d'interaction significative, ou ce que LIU *et al.* (2020) décrivent comme un effet nul ou non-additif.

Enfin, la figure 5d présente la courbe de croissance de la souche de *E. coli* B:006C2 en l'absence de tout traitement, utilisée comme contrôle de croissance. Elle sert de référence pour mesurer l'efficacité relative des traitements en comparant leur capacité à ralentir ou inhiber la multiplication bactérienne.

Cette approche cinétique, bien qu'elle ne se substitue pas à une analyse statistique approfondie, permet néanmoins d'apporter un éclairage qualitatif sur la nature des interactions thérapeutiques. En complément des cartes thermiques, elle contribue à mieux visualiser les dynamiques de synergie, d'additivité ou de neutralité entre agents. Toutefois, pour affirmer avec certitude la nature des effets observés, des tests statistiques rigoureux sur données répliquées seraient indispensables, ce qui n'a pu être mis en œuvre dans le cadre de cette étude.

DISCUSSION

Phagothérapie et antibiotiques: des synergies thérapeutiques prometteuses

Les résultats obtenus dans cette étude confirment que l'association entre phages et antibiotiques peut présenter des effets thérapeutiques supérieurs à ceux des traitements simples, que ce soit en termes de réduction bactérienne ou de rapidité d'action. Comme l'illustrent les figures 2, 3 et 5a–b, les combinaisons phage-antibiotique ont souvent produit des effets synergiques ou additifs, sans qu'aucun cas net d'antagonisme ne soit observé. Cette observation renforce l'idée que les phages ne doivent pas être considérés comme une alternative aux antibiotiques, mais plutôt comme des alliés complémentaires dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Ce constat peut paraître contre-intuitif au regard des mécanismes biochimiques impliqués. En effet, la ciprofloxacine inhibe la réplication de l'ADN, un processus a priori indispensable à la multiplication virale lors du cycle lytique. De même, la gentamicine perturbe la traduction protéique, essentielle à l'assemblage des phages. Pourtant, dans les deux cas, des effets synergiques sont observés. Ces résultats rejoignent des travaux antérieurs montrant que les effets combinatoires ne peuvent pas toujours être prédits sur la seule base des mécanismes d'action des agents (COYNE *et al.* 2024). Certaines hypothèses permettent néanmoins de concilier ces observations: par exemple, la filamentation bactérienne induite par la ciprofloxacine pourrait augmenter l'adsorption des phages (BULSSICO *et al.* 2023), tandis que la sensibilité accrue des bactéries stressées par la gentamicine pourrait amplifier l'action lytique du phage.

Ce manque de prévisibilité souligne la nécessité d'évaluer expérimentalement chaque combinaison thérapeutique, en tenant compte des concentrations relatives des agents. Notre étude montre en effet que l'effet global dépend étroitement des proportions phage-antibiotique utilisées, ce qui constitue un levier d'optimisation non négligeable pour les applications cliniques futures.

Interactions phage-phage: complexité et incertitudes

Contrairement aux résultats obtenus avec les antibiotiques, les interactions entre phages se sont révélées plus ambiguës et difficilement interprétables (figures 4 et 5c). Bien que certaines combinaisons aient montré de légers effets positifs, d'autres ont suggéré un possible antagonisme, notamment dans les puits B1 et B2. Ces observations rejoignent la littérature, qui souligne que les phages peuvent entrer en compétition lorsqu'ils partagent les mêmes récepteurs bactériens ou co-infectent une même cellule hôte (MOLINA *et al.* 2022). L'absence de réplicats dans notre protocole expérimental ne permet cependant pas de trancher avec certitude entre des variations liées à des artefacts expérimentaux et de véritables phénomènes d'interférence biologique.

Ce flou méthodologique met en lumière l'importance de standardiser les approches d'analyse des interactions combinatoires. L'utilisation conjointe de cartes thermiques et de courbes de croissance (figure 5), comme le propose la méthode de LIU *et al.* (2020), permet une première évaluation visuelle, mais reste insuffisante pour tirer des conclusions robustes

en l'absence de données statistiques. À l'avenir, la généralisation d'essais réalisés en triplicat, l'adoption d'indices quantitatifs tels que le FIC (Fractional Inhibitory Concentration) ou le recours à des modélisations dynamiques pourraient améliorer la reproductibilité et la comparabilité des études dans ce domaine. Cependant, il semble important de mentionner que l'usage d'un indice FIC n'a pas été retenu pour cette étude, celui-ci se basant sur des valeurs de CMI (concentration minimale inhibitrice), inhérentes aux antibiotiques, mais, qui n'ont pas semblées pertinentes pour décrire l'efficacité d'un traitement à base de bactériophages, étant donné la cinétique bien différentes de la concentration des phages.

Perspectives thérapeutiques et défis à relever

L'ensemble des résultats obtenus appuie l'idée que la phagothérapie peut jouer un rôle significatif dans les stratégies de lutte contre l'antibiorésistance, en particulier lorsqu'elle est utilisée en combinaison raisonnée avec des antibiotiques. Toutefois, pour que ces traitements puissent être intégrés de manière fiable dans les pratiques cliniques, des essais contrôlés plus poussés sont nécessaires.

L'étude PhagoBurn (JAULT *et al.* 2019), premier essai randomisé européen à grande échelle sur la phagothérapie, a constitué une étape décisive. Bien qu'interrompue en raison de problèmes de stabilité des cocktails de phages, elle a permis d'élaborer un protocole conforme aux bonnes pratiques de fabrication, approuvé par plusieurs agences nationales du médicament. Elle a également souligné les défis logistiques et réglementaires associés à l'utilisation de produits biologiques vivants.

Enfin, plusieurs pistes de recherche émergentes pourraient permettre de surmonter les limites actuelles de la phagothérapie. Parmi celles-ci figurent la modification génétique des phages pour en améliorer la spécificité, la tolérabilité ou l'efficacité (MEILE *et al.* 2021), le développement de plateformes bioinformatiques permettant d'associer rapidement les phages les plus adaptés à un profil bactérien donné, ou encore l'utilisation d'endolysines (enzymes virales à effet bactéricide) comme alternatives « synthétiques » aux phages entiers. Ces approches, encore en développement, témoignent du potentiel d'innovation considérable de la phagothérapie, à condition qu'elle soit rigoureusement encadrée, cliniquement validée et scientifiquement normalisée.

CONCLUSION

Cette étude met en évidence le potentiel thérapeutique des combinaisons phage-antibiotique pour lutter contre les infections bactériennes résistantes. Les résultats obtenus suggèrent que, dans certaines conditions, ces traitements combinés surpassent l'efficacité des traitements simples, sans présenter d'antagonisme notable. En revanche, les interactions entre phages apparaissent plus variables et incertaines, soulignant la nécessité de protocoles rigoureux pour l'élaboration de cocktails.

Au-delà de ces observations, notre travail illustre l'intérêt d'une approche expérimentale structurée pour mieux comprendre les dynamiques complexes entre agents antibactériens. Il constitue une base de réflexion pour de futures recherches cliniques ou précliniques visant à intégrer la phagothérapie de manière complémentaire aux antibiotiques traditionnels.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie sincèrement la Dre Shawna McCallin ainsi que tous les membres du laboratoire de neuro-urologie de l'Hôpital universitaire de Balgrist, sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Ma gratitude va également au Dr Grégory Resch, du laboratoire des bactériophages et de phagothérapie du CHUV, pour sa précieuse expertise et son accueil.

Enfin et surtout, un immense merci à Madame Solange Grosjean, enseignante de biologie au gymnase de La Cité, pour sa supervision éclairée et pour ses commentaires pertinents tout au long de mon travail.

RÉFÉRENCES

- ABEDON, S. T. (2019). Phage-Antibiotic Combination Treatments: Antagonistic Impacts of Antibiotics on the Pharmacodynamics of Phage Therapy? *Antibiotics*, 8(4), 182. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040182>.
- ANSALDI, M., BOULANGER, P., BRIVES, C., DEBARBIEUX, L., DUFOUR, N., FROISSART, R., GANDON, S., HÉNAFF, C.L., PETIT, M., ROCHA, E.P.C., & TORRES-BARCELÓ, C. (2018). A century of research on bacteriophages. *Virologie*, 24(1), 922. <https://doi.org/10.1684/vir.2020.0809>.
- ARNAUD, C.-A. (2018). *Structure de la queue du phage T5 et mécanisme de perforation de l'enveloppe bactérienne par les Siphoviridae* [Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes]. <https://theses.hal.science/tel-01771870v1/document>.
- BORGES, A.L. (2021). How to train your bacteriophage. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 118(28). <https://doi.org/10.1073/pnas.2109434118>.
- BULSSICO, J., PAPUKASHVILI, I., ESPINOSA, L., GANDON, S., & ANSALDI, M. (2023). Phage-antibiotic synergy: Cell filamentation is a key driver of successful phage predation. *PLoS Pathogens*, 19(9), e1011602. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011602>.
- CHAVES, B.J., & TADI, P. (2023, 10 avril). *Gentamicin*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>
- COYNE, A.J.K., ESHAYA, M., BLEICK, C., VADER, S., BISWAS, B., WILSON, M., DESCHENES, M.V., ALEXANDER, J., LEHMAN, S. M., & RYBAK, M.J. (2024). Exploring synergistic and antagonistic interactions in phage-antibiotic combinations against ESKAPE pathogens. *Microbiology Spectrum*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00427-24>.
- DE MELO, A.G., LEVESQUE, S., & MOINEAU, S. (2018). Phages as friends and enemies in food processing. *Current Opinion In Biotechnology*, 49, 185190. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.004>
- DESGRANGES, F., BOCHUD, P., & RESCH, G. (2019). Infectiologie sur mesure - 2. Phagothérapie: de la théorie à l'évidence clinique. *Revue Médicale Suisse*, 15(646), 771775. <https://doi.org/10.53738/revmed.2019.15.646.0771>.
- DUBLANCHET, A. (2017). *La phagothérapie: des virus pour combattre les infections - Renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques* (2e éd.). Favre.
- DUNNE, M., PROKHOROV, N.S., LOESSNER, M.J., & LEIMAN, P. (2021). Reprogramming bacteriophage host range: design principles and strategies for engineering receptor binding proteins. *Current Opinion In Biotechnology*, 68, 272281. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.02.006>.
- Fagoterapia*. (s. d.). <https://www.fagoterapia.it>
- FIERS, W., CONTRERAS, R., DUERINCK, F., HAEGEMAN, G., ISERENTANT, D., MERREGAERT, J., JOU, W.M., MOLEMANS, F., RAEYMAEKERS, A., VAN DEN BERGHE, A., VOLCKAERT, G., & YSEBAERT, M. (1976). Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene. *Nature*, 260(5551), 500507. <https://doi.org/10.1038/260500a0>.
- FLEMING, A. (1929). *On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>

- GIGANTE, A., & ATTERBURY, R.J. (2019). Veterinary use of bacteriophage therapy in intensively-reared livestock. *Virology Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1260-3>
- GONTIER, M. (2021). Les bactériophages, de leur découverte à leurs utilisations. *Planet-Vie*. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/les-bacteriophages-de-leur-decouverte-a-leurs-utilisations>
- JAUULT, P., LECLERC, T., JENNES, S., PIRNAY, J.P., QUE, Y., RESCH, G., ROUSSEAU, A. F., RAVAT, F., CARSIN, H., FLOCH, R. L., SCHAAL, J.V., SOLER, C., FEVRE, C., ARNAUD, I., BRETAUDEAU, L., & GABARD, J. (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. Infectious Diseases/The Lancet. Infectious Diseases*, 19(1), 3545. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30482-1).
- KAHN, L.H., BERGERON, G., BOURASSA, M.W., DE VEGT, B., GILL, J., GOMES, F., MALOUIN, F., OPENGART, K., RITTER, G.D., SINGER, R.S., STORRS, C., & TOPP, E. (2019). From farm management to bacteriophage therapy: strategies to reduce antibiotic use in animal agriculture. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1441(1), 3139. <https://doi.org/10.1111/nyas.14034>.
- KOSKELLA, B., & MEADEN, S. (2013). Understanding Bacteriophage Specificity in Natural Microbial Communities. *Viruses*, 5(3), 806823. <https://doi.org/10.3390/v5030806>.
- LI, X., HE, Y., WANG, Z., WEI, J., HU, T., SI, J., TAO, G., ZHANG, L., XIE, L., ABDALLA, A.E., WANG, G., LI, Y., & TENG, T. (2021). A combination therapy of phages and antibiotics: two is better than one. *International Journal Of Biological Sciences*, 17(13), 35733582. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60551>.
- LIU, C.G., GREEN, S.I., MIN, L., CLARK, J.R., SALAZAR, K.C., TERWILLIGER, A.L., KAPLAN, H.B., TRAUTNER, B.W., RAMIG, R.F., & MARESSO, A.W. (2020). Phage-Antibiotic Synergy Is Driven by a Unique Combination of Antibacterial Mechanism of Action and Stoichiometry. *mBio*, 11(4). <https://doi.org/10.1128/mbio.01462-20>.
- LIU, D., VAN BELLEGHEM, J.D., DE VRIES, C.R., BURGNER, E., CHEN, Q., MANASHEROB, R., ARONSON, J.R., AMANATULLAH, D.F., TAMMA, P.D., & SUH, G.A. (2021). The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses*, 13(7), 1268. <https://doi.org/10.3390/v13071268>.
- LIU, H., HU, Z., LI, M., YANG, Y., LU, S., & RAO, X. (2023). Therapeutic potential of bacteriophage endolysins for infections caused by Gram-positive bacteria. *Journal Of Biomedical Science*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00919-1>.
- MAN, L.D.B., WITONSKY, P., & MCCORQUODALE, D.J. (1972). Effect of Rifampin on the Growth of Bacteriophage T5. *Journal Of Virology*, 10(2), 179186. <https://doi.org/10.1128/jvi.10.2.179-186.1972>.
- MASCARENHAS, L.A.B., SANTOS, L.M.C.D., OLIVEIRA, F.O., DE ALENCAR PEREIRA RODRIGUES, L., NEVES, P.R.F., MOREIRA, G.A.F., SANTOS, A.A.B., LOBATO, G.M., NASCIMENTO, C., GERHARDT, M., & MACHADO, B.A.S. (2022). Evaluation of the microbial reduction efficacy and perception of use of an ozonized water spray disinfection technology. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16953-2>.
- MCCLURE, W., & CECHE, C. (1978). On the mechanism of rifampicin inhibition of RNA synthesis. *Journal Of Biological Chemistry/The Journal Of Biological Chemistry*, 253(24), 89498956. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)34269-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)34269-2).
- MEILE, S., DU, J., DUNNE, M., KILCHER, S., & LOESSNER, M.J. (2021). Engineering therapeutic phages for enhanced antibacterial efficacy. *Current Opinion In Virology*, 52, 182191. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.12.003>.
- MOLINA, F., MENOR-FLORES, M., FERNÁNDEZ, L., VEGA-RODRÍGUEZ, M.A., & GARCÍA, P. (2022). Systematic analysis of putative phage-phage interactions on minimum-sized phage cocktails. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06422-1>.

- NIU, Y.D., LIU, H., DU, H., MENG, R., MAHMOUD, E.S., WANG, G., McALLISTER, T.A., & STANFORD, K. (2021). Efficacy of Individual Bacteriophages Does Not Predict Efficacy of Bacteriophage Cocktails for Control of *Escherichia coli* O157. *Frontiers In Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.616712>.
- OECHSLIN, F. (2018). Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*, 10(7), 351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>.
- PHILIPPE, N., LEGENDRE, M., DOUTRE, G., COUTÉ, Y., POIROT, O., LESCOT, M., ARSLAN, D., SELTZER, V., BERTAUX, L., Bruley, C., Garin, J., Claverie, J., & Abergel, C. (2013). Pandoraviruses: Amoeba Viruses with Genomes Up to 2.5 Mb Reaching That of Parasitic Eukaryotes. *Science*, 341(6143), 281286. <https://doi.org/10.1126/science.1239181>.
- PIRNAY, J., DJEBARA, S., STEURS, G., GRISELAIN, J., COCHEZ, C., DE SOIR, S., GLONTI, T., SPIESSENS, A., VANDEN BERGHE, E., GREEN, S., WAGEMANS, J., LOOD, C., SCHREVEENS, E., CHANISHVILI, N., KUTATELADZE, M., DE JODE, M., CEYSSENS, P., DRAYE, J., VERBEKEN, G., MERABISHVILI, M. (2024). Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nature Microbiology*, 9(6), 14341453. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x>.
- PIRNAY, J., FERRY, T., & RESCH, G. (2021). Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. *Fems Microbiology Reviews*, 46(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab040>.
- RAVAT, F., JAULT, P., & GABARD, J. (2015). Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals Of Burns And Fire Disasters*, 28(1), 1320. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665175/pdf/Ann-Burns-and-Fire-Disasters-28-13.pdf>.
- SÃO-JOSÉ, C. (2018). Engineering of Phage-Derived Lytic Enzymes: Improving Their Potential as Antimicrobials. *Antibiotics*, 7(2), 29. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020029>.
- SCHMERER, M., MOLINEUX, I.J., & BULL, J.J. (2014). Synergy as a rationale for phage therapy using phage cocktails. *PeerJ*, 2, e590. <https://doi.org/10.7717/peerj.590>.
- SHAMA, G. (2016). La Moisissure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne. *Endeavour*, 40(3), 188200. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2016.07.005>.
- THAI, T., SALISBURY, B.H., & ZITO, P.M. (2023, août 28). *Ciprofloxacin*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535454/>.
- World Health Organization [WHO]. (2019, 29 avril). Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens. *who.int*. <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>.
- World Health Organization [WHO]. (2022, 3 février). Cancer. *who.int*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- XUAN, G., LIN, H., KONG, J., & WANG, J. (2022). Phage Resistance Evolution Induces the Sensitivity of Specific Antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01356-22>.

