



HAL
open science

Explorer le potentiel thérapeutique des coliphages : approche curative des infections causées par *Escherichia coli* chez les oiseaux

Angéline Trotereau, Julie Kern, Antoine Viardot, Angèle Thiriet, Catherine Schouler

► To cite this version:

Angéline Trotereau, Julie Kern, Antoine Viardot, Angèle Thiriet, Catherine Schouler. Explorer le potentiel thérapeutique des coliphages : approche curative des infections causées par *Escherichia coli* chez les oiseaux. *Innovations Agronomiques*, 2018, Prévenir et guérir les maladies infectieuses dans le concept One Health, 66, pp.9-17. 10.15454/1.5408046162092197E12 . hal-02735935

HAL Id: hal-02735935

<https://hal.inrae.fr/hal-02735935>

Submitted on 2 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Explorer le potentiel thérapeutique des coliphages : approche curative des infections causées par *Escherichia coli* chez les oiseaux

Trotereau A., Kern J., Viardot A., Thiriet A., Schouler C.¹

¹ Infectiologie et Santé Publique, INRA, Université François Rabelais de Tours, F-37380 Nouzilly

Correspondance : Catherine.Schouler@inra.fr

Résumé

Les *Escherichia coli* pathogènes aviaires (APEC) sont l'agent étiologique de la colibacillose, pathologie extra intestinale multifactorielle la plus commune en élevage avicole. La lutte contre cette pathologie est à l'heure actuelle basée sur un vaccin à spectre étroit et l'antibiothérapie. Cependant l'apparition de souches APEC résistantes aux antibiotiques nécessite la mise en place de stratégies thérapeutiques alternatives ou complémentaires. Parmi ces alternatives, l'utilisation thérapeutique des bactériophages apparaît comme crédible et est actuellement en pleine réévaluation dans les pays occidentaux. Ce travail se propose d'étudier la faisabilité de la phagothérapie pour la prise en charge de la colibacillose. L'évaluation de thérapie phagique dans un contexte de colibacillose aviaire a été abordée dans quelques études. Au sein de l'unité infectiologie et Santé Publique de l'INRA Val de Loire, onze coliphages différents ont été isolés d'échantillons environnementaux. Parmi eux, cinq sont très fortement apparentés au coliphage phAPEC8 dont l'efficacité thérapeutique a été démontrée dans le traitement d'infections chez l'homme. Nous avons montré que deux de ces phages étaient capables de diminuer la mortalité embryonnaire de poulet infecté par une souche APEC. Ceci renforce le potentiel thérapeutique de cette famille de phages en médecine vétérinaire et humaine.

Mots-clés : Thérapie phagique, Colibacillose aviaire, Alternative antibiothérapie

Abstract : Assessing the therapeutic potential of coliphages to cure avian colibacillosis

Avian pathogenic *Escherichia coli* strains (APEC) are the causative agent of avian colibacillosis. This extraintestinal disease is multifactorial and is the most common pathology in poultry farming. The control of the disease is currently based on a narrow-spectrum vaccine and antibiotic therapy. However, the appearance of APEC strains that are resistant to antibiotics requires the development of alternative or complementary therapeutic strategies. Among these alternatives, the therapeutic use of bacteriophages appears feasible and is currently being reassessed in Western countries. This work aims to study the feasibility of phagotherapy for the control of avian colibacillosis. The evaluation of phagotherapy in a context of avian colibacillosis has been addressed in a few studies. In the Infectious Diseases and Public Health unit of INRA Val de Loire, eleven different coliphages have been isolated from environmental samples. Among them, five are closely related to coliphage phAPEC8 whose therapeutic efficacy has been demonstrated in the treatment of infections in humans. We have shown that two of these phages were able to reduce embryo chicken mortality infected with an APEC strain. This result confirms the therapeutic potential of this phage family in veterinary and human medicine.

Keywords : Phage therapy, Avian colibacillosis, Antibiotherapy alternative

1. *Escherichia coli*, une espèce bactérienne particulièrement diverse

E. coli est une bactérie à Gram- de la famille des *Enterobacteriaceae*, commensale intestinale de l'homme et des animaux à sang chaud et pouvant également être associée à la muqueuse vaginale. Elle représente moins de 0,1% de la masse bactérienne du gros intestin chez l'homme, mais elle constitue l'espèce aérobie dominante (80% de la flore aérobie) où elle est source de ménaquinone (vitamine K2) (Kindberg *et al.*, 1987). C'est la première bactérie, avec les streptocoques, qui s'implante dans le tube digestif du nouveau-né dans les 24 à 48 h suivant la naissance (Cibik *et al.*, 2004). Une étude sur le suivi de l'implantation d'*E. coli* a montré qu'il existe une succession continue des souches d'*E. coli* dans le tractus intestinal. Alors que certaines de ces souches sont présentes et persistent dans la flore pendant plusieurs mois (souches résidentes), d'autres ne passent que de façon transitoire et ne sont détectées que quelques jours (souches transitoires) (Nowrouzian *et al.*, 2003). Par ailleurs, une moyenne de 5 biotypes différents a été retrouvée dans les fèces de sujets sains, indiquant la diversité au sein des souches d'*E. coli* appartenant au microbiote intestinal (Apperloo-Renkema *et al.*, 1990). Le mécanisme mis en jeu par *E. coli* pour coloniser le tractus intestinal n'est pas encore connu. Il existe cependant de plus en plus d'évidences suggérant que les souches commensales d'*E. coli* résident au niveau de la lumière intestinale et plus particulièrement à la surface du mucus tapissant l'intestin, sans être associées à l'épithélium (van der Waaij *et al.*, 2005). *E. coli* est également capable de survivre dans l'eau, les sédiments et le sol, en attendant de coloniser un nouvel hôte (Savageau, 1983). Habituellement *E. coli* est une bactérie inoffensive. Toutefois, certaines souches peuvent être des pathogènes vrais ou des germes opportunistes chez l'homme et chez les animaux (veau, porc, mouton, chien, chat et espèces aviaires). Elles sont impliquées dans des pathologies intestinales (dysenteries, diarrhées du voyageur, syndrome hémolytique urémique, maladie de Crohn) et extra-intestinales (cystites, pyélonéphrites, méningites du nouveau-né, septicémies, pneumonies et infections diverses chez les volailles) (Dho-Moulin et Fairbrother, 1999 ; Kaper *et al.*, 2004). Les souches pathogènes capables de provoquer des syndromes extraintestinaux ont été regroupés sous le terme d'ExPEC (Extraintestinal pathogenic *E. coli*) (Russo et Johnson, 2000). Elles sont capables de coloniser un troisième type d'habitat, les liquides physiologiques et certains organes en fonction de la pathologie engendrée. Par ailleurs il a été montré que des souches d'*E. coli* pathogènes pour l'Homme ou pour l'animal possèdent de nombreux facteurs de virulence communs et sont phylogénétiquement très liées (Moulin-Schouleur *et al.*, 2006 ; Moulin-Schouleur *et al.*, 2007 ; Clermont *et al.*, 2011).

2. *Escherichia coli*, pathogène chez les volailles

Ces dernières années, on assiste à une recrudescence élevée des pathologies causées par les *E. coli* dans les élevages avicoles de par le monde, ce qui fait de la colibacillose aviaire la première pathologie bactérienne de la filière (Zhuang *et al.*, 2014 ; ANSES, 2012). La colibacillose aviaire est une maladie dite de production. Les maladies de production des animaux d'élevage sont des troubles d'étiologie multifactorielle développés dans le contexte des systèmes agricoles spécifiques qui résultent de l'exposition des animaux à plusieurs facteurs de stress (y compris les agents pathogènes) liés à la gestion du système. Contrairement aux maladies infectieuses qui sont contrôlées par l'élimination de l'agent pathogène causal, les maladies de production, en raison de leur origine multifactorielle, ne peuvent pas être entièrement contrôlées par la simple suppression de l'agent pathogène, mais repose sur la réduction de l'exposition des animaux à des risques multiples. En outre, des animaux très sélectionnés pour l'amélioration des performances peuvent être plus vulnérables aux maladies, soit directement (par exemple, des taux de croissance élevés exercent une forte pression sur le développement du squelette) ou parce que leurs capacités à faire face à l'infection sont réduites. En effet, l'hypothèse d'un compromis entre les fonctions productives et les fonctions immunitaires est préoccupante dans les systèmes d'élevage intensifs où la sélection génétique a permis une amélioration spectaculaire des performances. Par ailleurs, le développement de l'élevage de type plein air, parcours, ou liberté (free-range production systems) va entraîner une augmentation de l'incidence

de la colibacillose aviaire par une plus grande exposition des oiseaux à des agents pathogènes de l'environnement, aux stress et aux blessures associées à la formation d'une hiérarchisation sociale du troupeau. La colibacillose aviaire est une pathologie opportuniste dont la forme respiratoire est la plus communément rencontrée dans les élevages (Guabiraba et Schouler, 2015). Elle fait suite à une fragilisation des voies respiratoires supérieures. Cette fragilisation est consécutive à une infection primaire causée par les virus de la bronchite infectieuse, les maladies de Gumboro ou de Newcastle, par des mycoplasmes ou par des coccidies, soit elle est induite par des agents physiques agressifs comme l'ammoniac à forte concentration. Il s'ensuit une diminution du nombre de cellules sécrétrices de mucus ainsi qu'une déciliation des cellules épithéliales. Les oiseaux peuvent alors se contaminer en inhalant des particules de poussières souillées par *E. coli*. Les premières lésions apparaissent au niveau des sacs aériens qui s'épaississent. Une pneumonie et une pleuropneumonie peuvent s'ajouter à l'aérosacculite. L'infection s'étend alors au sac péricardique sous la forme d'une péricardite séro-fibrineuse. La compression et l'infection du myocarde provoquent une chute de la pression sanguine, une congestion passive et une perihépatite fibrineuse (Barnes, 2008). Les souches d'*E. coli* impliquées dans la colibacillose aviaire sont nommées APEC pour avian pathogenic *E. coli*. Les souches APEC fortement associées à la colibacillose respiratoire appartiennent aux sérogroupes O78, O2, O5, O8, O1 et O18, sérogroupes fréquemment isolés d'infections extra-intestinales chez l'homme (Schouler *et al.*, 2012).

En ce qui concerne les moyens à disposition pour lutter contre la colibacillose aviaire, ceux-ci sont essentiellement thérapeutiques (traitement antibiotique). A l'heure actuelle, l'antibiotique le plus prescrit en cas de colibacillose est le triméthoprim-sulfométhaxole suivi des quinolones. La multirésistance a été définie par le Resapath comme la résistance à au moins trois antibiotiques parmi les cinq antibiotiques des familles différentes suivantes : ceftiofur, gentamicine, tétracycline, enrofloxacin ou marbofloxacin, association triméthoprim-sulfamides. Entre 2011 et 2016, la proportion de souches sensibles a doublé en filières avicoles. La proportion de souches multi-résistantes est de 5,3 % chez les poules/poulets et 2,7 % chez les dindes (<https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2016.pdf>). L'émergence de bactéries multi résistantes aux antibiotiques représente un problème critique tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Par conséquent, les recherches pour développer des traitements alternatifs/complémentaires à l'utilisation des antibiotiques deviennent d'un intérêt majeur. Un de ces traitements alternatifs est la thérapie phagique. Cette thérapie de l'ère pré-antibiotique est remise sur le devant de la scène. Elle consiste à utiliser des bactériophages (ou phages) qui sont des prédateurs naturels des bactéries. Les phages ont la particularité de n'infecter que les bactéries, ils sont donc notamment incapables d'infecter des cellules eucaryotes.

3. Généralités sur les phages

Les phages ont été découverts dans les années 1910 indépendamment par le britannique Felix Twort (1915) et par le franco-canadien Felix d'Herelle (1917) qui donna leur nom de bactériophages (mangeurs de bactéries). Ces virus bactériens peuvent être de 2 types, soit virulents ou soit tempérés selon leur cycle de vie (Figure 1). Un phage virulent ne peut que se répliquer par cycle lytique, indépendamment du génome bactérien, produisant de nouveaux phages (jusqu'à 200) et aboutissant à la lyse de la bactérie et à la libération de ceux-ci. Les phages tempérés peuvent entrer en cycle lytique et lysogénique où le phage appelé prophage sera sous forme de plasmide (par exemple le phage P1) ou s'intégrera dans le génome bactérien (phage λ), il se répliquera alors de concert avec l'ADN de l'hôte. Sous condition de stress le prophage quittera l'état lysogénique et produira des virions qui seront libérés de la bactérie le plus souvent par lyse ou par sécrétion. Les phages représentent la plus importante biomasse de la biosphère avec environ 10^{30} particules et jouent un rôle important dans la régulation des populations bactériennes (Chibani-Chennoufi *et al.*, 2004).

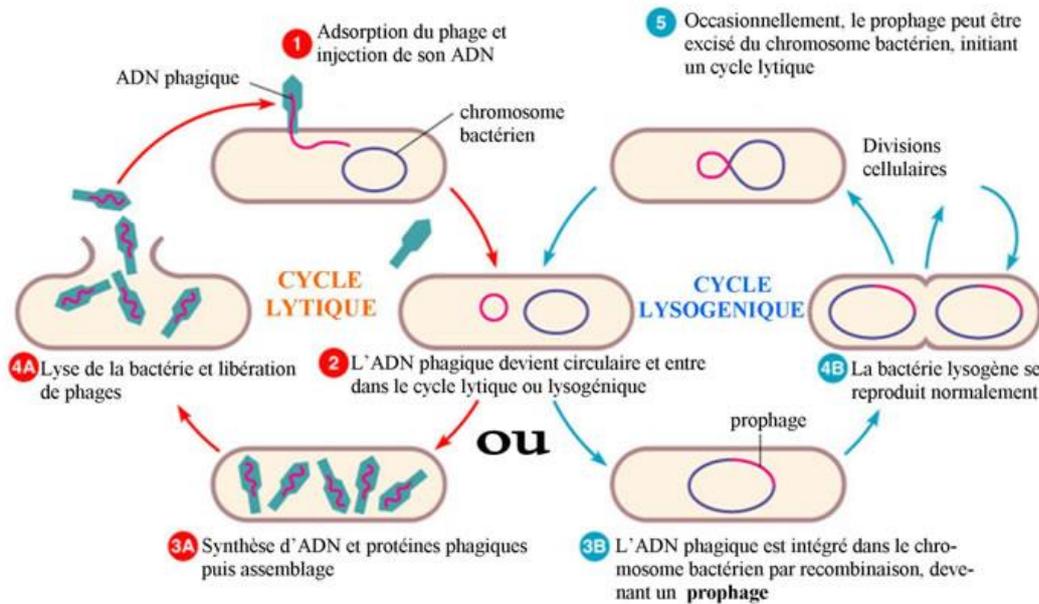


Figure 1 : Les différents cycles de répliation des phages. <http://www.microbiologie-medicale.fr/virologie/generalitesvirus.htm>

A l'heure actuelle, une immense diversité est rencontrée chez les phages illustrée par leur diversité morphologique. En effet, 7077 bactériophages sont connus dont 4785 appartenant à l'ordre des Caudovirales regroupant les familles des *Podoviridae*, *Myoviridae* et *Siphoviridae*. Les phages de l'ordre des *Caudovirales* sont les plus retrouvés avec 67% des phages décrits appartenant à cet ordre. En ce qui concerne les coliphages, 1321 ont été identifiés comme appartenant à l'ordre des *Caudovirales*, avec 600 *Myoviridae*, 219 *Podoviridae* et 502 *Siphoviridae* (Figure 2) (données NCBI, 2016). Cette diversité nécessite d'étudier plus particulièrement ces phages afin de déterminer ceux pouvant être de bons candidats thérapeutiques.

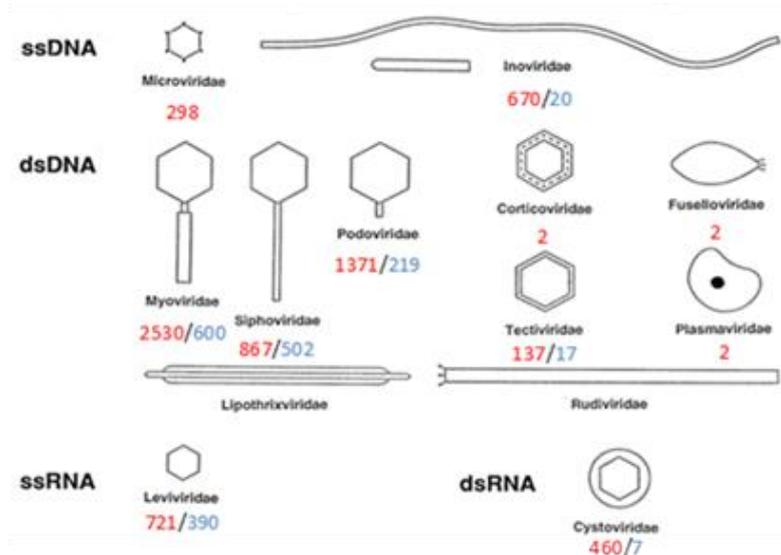


Figure 2 : Classification des bactériophages d'après (Ackermann, 2003). Sont indiqués en rouge le nombre de phages décrits dans chaque famille et en bleu le nombre de coliphages.

4. La thérapie phagique

La première utilisation des phages en thérapie a été réalisée dès 1919 par Felix d'Herelle à Paris. En premier lieu, il s'est à lui-même ainsi qu'à des internes administré une suspension phagique afin d'en vérifier l'innocuité et avant de l'administrer à un enfant de 12 ans atteint de dysenterie sévère. Celui-ci a guéri en quelques jours. Puis trois autres patients ont guéri après traitement par la suspension phagique. En 1921, des phages ont été utilisés par Joseph Maisin et Richard Bruynoghe pour traiter une infection de la peau par des staphylocoques (Bruynoghe et Maisin 1921). Très rapidement, plusieurs laboratoires commercialisent des préparations phagiques à visée thérapeutique. La thérapie phagique sera en plein essor dans les pays du bloc de l'ouest jusqu'en 1940 lorsque sera commercialisé le premier antibiotique, la pénicilline. Dès lors, la phagothérapie ne sera plus utilisée que dans les pays de l'Europe de l'Est et en Union Soviétique soit seule, soit en complément de l'antibiothérapie. En particulier, deux instituts, toujours en activité, ont été créés : l'institut Eliava à Tbilisi (Géorgie) en 1920 (<http://www.eliava-institute.org/>) et l'institut Hirsfeld à Wroclaw (Pologne) en 1952 (<http://www.iitd.pan.wroc.pl/en/Institute/>). Ces instituts sont essentiellement positionnés en médecine humaine, néanmoins ils développent ses dernières années des applications en médecine vétérinaire. Depuis l'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques on assiste à un regain d'intérêt pour la thérapie phagique qui se reflète par le nombre croissant de publications sur le sujet (Carlton, 1999).

Seuls les phages se multipliant selon un cycle lytique sont considérés en thérapeutique car ils peuvent agir en détruisant les bactéries. Divers points sont à prendre en considération pour maximiser les chances de succès de la thérapie phagique (Carlton, 1999 ; Sulakvelidze *et al.*, 2001 ; Loc-Carrillo et Abedon, 2011 ; Prevel et Dufour, 2016). Le plus important est de s'assurer que les phages utilisés sont strictement à cycle lytique et que leur génome ne code pas de gènes indésirables comme des gènes de virulence. Bien que plusieurs études rapportent que les phages pourraient coder des gènes de résistance aux antibiotiques, une étude récente tend à démontrer le contraire (Enault *et al.*, 2016). Les phages ont une étroite spécificité d'hôtes dans la mesure où ils n'agissent que sur certaines souches bactériennes. Avant traitement il est donc préférable d'isoler la bactérie responsable de l'infection pour pouvoir cibler le traitement par les phages. Ensuite deux types d'approches thérapeutiques peuvent être envisagées : soit une stratégie de traitement « prêt-à-porter » avec l'administration de cocktails de bactériophages ciblant les principales souches bactériennes de l'espèce identifiée, cette approche nécessitant dans l'idéal une veille microbiologique pour adapter régulièrement la composition de ces cocktails ; soit une stratégie de traitement « sur mesure » avec l'administration d'un cocktail de bactériophages ciblant spécifiquement la souche bactérienne responsable (Pirnay *et al.*, 2015). Il est primordial de s'assurer de l'extrême pureté des suspensions phagiques utilisées afin d'éviter la présence de débris bactériens, de bactéries, de phages lysogènes ou de toxines. La phagothérapie présente toutefois une multitude d'aspects positifs qui en font un bon choix dans le traitement des pathologies bactériennes humaines et vétérinaires. De nombreux auteurs se sont intéressés entre autres au traitement et à la prévention de la colibacillose aviaire en utilisant des bactériophages.

5. La thérapie phagique en aviculture

Dès 1998, l'équipe de Paul Barrow s'est intéressée à l'utilisation des phages pour le traitement de la colibacillose aviaire. Ils ont utilisés le phage R pour le traitement de méningites et septicémies expérimentales chez le poulet induites par une souche d'*E. coli* O18:K1:H7 (Barrow *et al.*, 1998). Ils ont observé que le phage R pouvait se multiplier aussi bien à 37°C qu'à 44°C ce qui en fait un phage pouvant être utilisé chez la poule dont la température corporelle est de 41.5°C. Ils ont observé une diminution de la mortalité et de la morbidité lors d'injections intramusculaires du phage suite à une injection intra crâniale ou intramusculaire d'*E. coli* (100% de mortalité pour une absence de traitement à 0% de mortalité suite à l'injection de phages). L'injection de 10⁴ phages permet d'obtenir une protection suffisante suite à l'injection de 10⁶ *E. coli* en intramusculaire et une protection avec 10⁸ phages suite à

l'injection en intra crâniale de *E. coli*. Ils se sont ensuite intéressés à l'effet de l'administration avant et après l'injection de la souche d'*E. coli*. En ce qui concerne l'administration des phages avant l'injection d'*E. coli*, une protection est obtenue uniquement pour une injection de 10^6 phages moins de deux jours avant l'infection par 10^5 *E. coli*. Une injection de phages 8h après l'injection intra crâniale d'*E. coli* a permis d'obtenir une guérison de tous les oiseaux infectés. L'équipe de Paul Barrow montre ainsi en 1998 que les phages peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de la colibacillose aviaire (Barrow *et al.*, 1998). Tout récemment la séquence du phage R a été déterminée. La grande efficacité de ce phage serait due à son cycle réplicatif très rapide et au fait qu'il coderait une ARN polymérase spécifique (Baig *et al.*, 2017).

Huff et collaborateurs ont ensuite réalisé plusieurs études de phagothérapie envers la forme respiratoire de la colibacillose aviaire. Ils ont isolé deux phages, SPR02 et DAF6 actifs sur une souche APEC de sérotype O2. L'administration de ces deux phages juste avant ou après l'inoculation de la souche APEC à des poulets par voie respiratoire protégeait les animaux. Lorsque l'administration des phages était effectuée 24h après l'inoculation de la souche APEC, ils observaient une relative bonne protection, par contre les animaux étaient peu protégés si les phages étaient administrés 48h après l'inoculation de la souche APEC. Huff et collaborateurs ont également montré que l'administration par aérosol des phages pouvait protéger les animaux jusqu'à 3 jours avant un challenge infectieux par une souche APEC. Ils ont identifié qu'une exposition préalable des animaux à des phages pourrait limiter l'efficacité de la thérapie phagique probablement par un mécanisme de réponse immunitaire adaptative (apparition d'anticorps dirigés contre les phages qui les neutraliseraient). La conclusion de ces études est que la phagothérapie pourrait constituer une alternative efficace à l'utilisation des antibiotiques pour ou guérir la colibacillose aviaire, ou la prévenir si les phages sont administrés aux animaux peu de temps avant la rencontre avec l'agent infectieux (Huff *et al.*, 2002, 2003a,b ; Huff *et al.*, 2010 ; El-Gohary *et al.*, 2014).

Le travail réalisé au sein de l'UMR Infectiologie et Santé Publique de l'INRA Val de Loire s'inscrit dans le cadre du projet Era-Net Anihwa AntibioPhage (2015-2019). Le projet a pour but final de créer un panel de bactériophages efficaces pour contrôler la colibacillose aviaire et qui vise des souches d'*Escherichia coli* résistantes aux antibiotiques. Ce projet peut aussi avoir un impact important dans le concept One Health, étant donné les similarités entre les souches d'*E. coli* pathogènes qui infectent les animaux et l'Homme. La première étape du projet a consisté à isoler et caractériser des nouveaux coliphages. Nous avons ainsi mis en place un pipeline d'isolement (Figure 3).

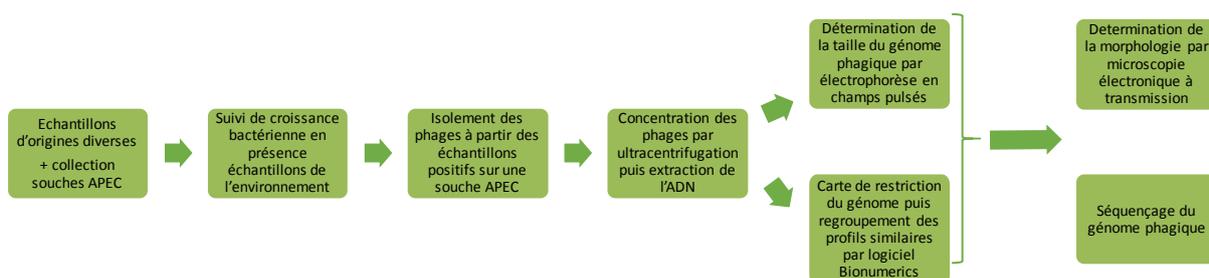


Figure 3 : Pipeline d'isolement des phages

Nous avons collecté des échantillons environnementaux de diverses origines tels que des contenus caecaux d'oiseaux divers, des prélèvements d'eaux usées de stations d'épuration, de mares, de fosses de ferme et d'étang. Les échantillons ont été filtrés pour éliminer les bactéries qu'ils contenaient puis mis en contact avec des une collection de souches APEC. Le suivi de croissance des souches APEC en présence de chaque échantillon a été réalisé afin d'identifier les échantillons qui induisaient un retard de croissance d'une souche bactérienne indiquant ainsi la présence de coliphages actifs envers la souche au sein de l'échantillon. Puis les coliphages actifs ont été isolés. Nous en avons isolés 64. Ils

ont ensuite été propagés en grand volume puis purifiés afin de pouvoir en extraire l'ADN. Ces ADN ont ensuite été clivés par des enzymes de restriction afin d'étudier les similitudes envers les profils. Nous avons ainsi déterminé 21 profils différents. La morphologie de ces phages a été déterminée par microscopie électronique à transmission, 4 phages sont des *siphoviridae* et 7 sont des *myoviridae*. Le génome d'un phage de chaque groupe a été séquencé puis analysé. Par exemple, nous avons observé que 5 phages sont très similaires au phage phAPEC8, un coliphage caractérisé en Belgique en 2012 (Tsonos *et al* 2012). Au final, sur la base de l'analyse génomique nous avons retenu 11 phages différents. La séquence de deux coliphages apparentés au phage phAPEC 8 a été publiée (Trottereau *et al.*, 2017).

Nous avons montré que ces deux phages étaient capables de réduire le taux de mortalité d'embryons de poulet infectés par une souche APEC et étaient capables de se propager sur des souches d'*E. coli* cliniques humaines (données non publiées).

Conclusion et perspectives

Les phages apparentés au phage phAPEC8 semblent particulièrement prometteurs en thérapie phagique de par nos résultats en médecine vétérinaire tant qu'en médecine humaine. En effet, un phage apparenté au phage phAPEC8 a été isolé à partir d'un cocktail phagique commercialisé en Russie pour traiter des infections humaines à *E. coli/Proteus* (McCallin *et al.*, 2013). Par ailleurs, un phage apparenté au phAPEC8 a été utilisé en traitement contre une souche d'*E. coli* responsable de pneumonies humaines en modèle murin de pneumonie et a montré une capacité à contrer l'infection 48h post-infection (Dufour *et al.*, 2015). Au-delà de ces perspectives prometteuses, il reste des freins à lever avant la mise en place effective de la phagothérapie en élevage : faire accepter par la société l'utilisation d'entités biologiques en milieu ouvert ; faire évoluer la législation, pour le moment floue dans le cadre de la thérapie phagique ; évaluer si les phages impactent l'écosystème environnemental ; déterminer si les phages induisent une immunité adaptative.

Références bibliographiques

- Ackermann H.W., 2003. Bacteriophage observations and evolution. *Res. Microbiol.*, 154, 245-251.
- ANSES, 2012. Rapport. <https://www.anses.fr/sites/default/files/files/SANT2010sa0280Ra.pdf>
- Apperloo-Renkema H.Z., Van der Waaij B.D., Van der Waaij D., 1990. Determination of colonization resistance of the digestive tract by biotyping of *Enterobacteriaceae*. *Epidemiol. Infect.*, 105, 355-361.
- Baig A., Colom J., Barrow P., Schouler C., Moodley A., Lavigne R., Atterbury R., 2017. Biology and genomics of an historic therapeutic *Escherichia coli* bacteriophage collection. *Front Microbiol*, 8, 1652.
- Barnes H.J., Nolan L.K., Vaillancourt J.-P., 2008. Colibacillosis. In: Diseases of poultry. Y. M. Saif A.M.F., J. R. Glisson, L. R. McDougald, L. K. Nolan, and D. E. Swayne (Ed). Blackwell Publishing, 691-737.
- Barrow P., Lovell M., Berchieri A.Jr., 1998. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 5, 294-298.
- Bruynoghe R., Maisin J., 1921. Essais de thérapeutique au moyen du bacteriophage du Staphylocoque. *Compt Rend Soc Biol*, 85, 1120-1121.
- Carlton R.M., 1999. Phage therapy: past history and future prospects. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 47, 267-274.
- Chibani-Chennoufi S., Sidoti J., Bruttin A., Kutter E., Sarker S., Brussow H., 2004. *In vitro* and *in vivo* bacteriolytic activities of *Escherichia coli* phages: implications for phage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48, 2558-2569.

- Cibik R., Marcille F., Corthier G., Dore J., 2004. Bacterial intestinal flora: development, characteristics and influence of the type of feeding. *Arch. Pediatr.*, 11, 573-575.
- Clermont O., Olier M., Hoede C., Diancourt L., Brisse S., Keroudean M., Glodt J., Picard B., Oswald E., Denamur E., 2011. Animal and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic backgrounds. *Infect. Genet. Evol.*, 11, 654-662.
- Dho-Moulin M., Fairbrother J.M., 1999. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Vet Res*, 30, 299-316.
- Dufour N., Debarbieux L., Fromentin M., Ricard J.D., 2015. Treatment of highly virulent extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* pneumonia with bacteriophages. *Crit Care Med*, 43, e190-198.
- El-Gohary F.A., Huff W.E., Huff G.R., Rath N.C., Zhou Z.Y., Donoghue A.M., 2014. Environmental augmentation with bacteriophage prevents colibacillosis in broiler chickens. *Poult. Sci.*, 93, 2788-2792.
- Enault F., Briet A., Bouteille L., Roux S., Sullivan M.B., Petit M.A., 2016. Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. *ISME J*, 11, 237-247.
- Guabiraba R., Schouler C., 2015. Avian colibacillosis: still many black holes. *FEMS Microbiol. Lett.*, 362, fmv118.
- Huff W.E., Huff G.R., Rath N.C., Balog J.M., Donoghue A.M., 2002. Prevention of *Escherichia coli* infection in broiler chickens with a bacteriophage aerosol spray. *Poult. Sci.*, 81, 1486-1491.
- Huff W.E., Huff G.R., Rath N.C., Balog J.M., Donoghue A.M., 2003a. Bacteriophage treatment of a severe *Escherichia coli* respiratory infection in broiler chickens. *Avian Dis.*, 47, 1399-1405.
- Huff W.E., Huff G.R., Rath N.C., Balog J.M., Donoghue A.M., 2003b. Evaluation of aerosol spray and intramuscular injection of bacteriophage to treat an *Escherichia coli* respiratory infection. *Poult. Sci.*, 82, 1108-1112.
- Huff W.E., Huff G.R., Rath N.C., Donoghue A.M., 2010. Immune interference of bacteriophage efficacy when treating colibacillosis in poultry. *Poult. Sci.*, 89, 895-900.
- Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L., 2004. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*, 2, 123-140.
- Kindberg C., Suttie J.W., Uchida K., Hirauchi K., Nakao H., 1987. Menaquinone production and utilization in germ-free rats after inoculation with specific organisms. *J. Nutr.*, 117, 1032-1035.
- Loc-Carrillo C., Abedon S.T., 2011. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1, 111-114.
- McCallin S., Alam Sarker S., Barretto C., Sultana S., Berger B., Huq S., Krause L., Bibiloni R., Schmitt B., Reuteler G., Brussow H., 2013. Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virology*, 443, 187-196.
- Moulin-Schouleur M., Reperant M., Laurent S., Bree A., Mignon-Grasteau S., Germon P., Rasschaert D., Schouler C., 2007. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains of avian and human origin: link between phylogenetic relationships and common virulence patterns. *J Clin Microbiol*, 45, 3366-3376.
- Moulin-Schouleur M., Schouler C., Tailliez P., Kao M.R., Bree A., Germon P., Oswald E., Mainil J., Blanco M., Blanco J., 2006. Common virulence factors and genetic relationships between O18:K1:H7 *Escherichia coli* isolates of human and avian origin. *J Clin Microbiol*, 44, 3484-3492.
- Nowrouzian F., Hesselmar B., Saalman R., Strannegard I.L., Aberg N., Wold A.E., Adlerberth I., 2003. *Escherichia coli* in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage. *Pediatr. Res.*, 54, 8-14.
- Pirnay J.P., Blasdel B.G., Bretaudeau L., Buckling A., Chanishvili N., Clark J.R., Corte-Real S., Debarbieux L., Dublanquet A., De Vos D., Gabard J., Garcia M., Goderdzishvili M., Gorski A., Hardcastle J., Huys I., Kutter E., Lavigne R., Merabishvili M., Olchawa E., Parikka K.J., Patey O., Pouillot F., Resch G., Rohde C., Scheres J., Skurnik M., Vanechoutte M., Van Parys L., Verbeken G., Zizi M., Van den Eede G., 2015. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res*, 32, 2173-2179.
- Prevel R., Dufour N., 2016. [Potential use of bacteriophages in modern infectiology]. *Rev Med Interne*.

- Russo T.A., Johnson J.R., 2000. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J. Infect. Dis.*, 181, 1753-1754.
- Savageau M.A., 1983. *Escherichia coli* habitats, cell types, and molecular mechanisms of gene control. *The American Naturalist*, 122, 732-744.
- Schouler C., Schaeffer B., Bree A., Mora A., Dahbi G., Biet F., Oswald E., Mainil J., Blanco J., Moulin-Schouleur M., 2012. Diagnostic strategy for identifying avian pathogenic *Escherichia coli* based on four patterns of virulence genes. *J Clin Microbiol*, 50, 1673-1678.
- Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G., Jr., 2001. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45, 649-659.
- Trotreau A., Gonnet M., Viardot A., Lalmanach A.C., Guabiraba R., Chanteloup N.K., Schouler C., 2017. Complete genome sequences of two *Escherichia coli* phages, vB_EcoM_ESCO5 and vB_EcoM_ESCO13, which are related to phAPEC8. *Genome Announc*, 5.
- Tsonos J., Adriaenssens E.M., Klumpp J., Hernalsteens J.P., Lavigne R., De Greve H., 2012. Complete genome sequence of the novel *Escherichia coli* phage phAPEC8. *J. Virol.*, 86, 13117-13118.
- van der Waaij L.A., Harmsen H.J., Madjipour M., Kroese F.G., Zwiers M., van Dullemen H.M., de Boer N.K., Welling G.W., Jansen P.L., 2005. Bacterial population analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA-based fluorescent probes: commensal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*, 11, 865-871.
- Zhuang Q.Y., Wang S.C., Li J.P., Liu D., Liu S., Jiang W.M., Chen J.M., 2014. A clinical survey of common avian infectious diseases in China. *Avian Dis.*, 58, 297-302.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).