



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

Catherine Schouler

## ► To cite this version:

Catherine Schouler. Explorer le potentiel thérapeutique des coliphages : approche curative des infections causées par *Escherichia coli* chez les oiseaux. Carrefours de l'Innovation Agronomique (CIAG) : Prévenir et guérir les maladies infectieuses dans le concept One Health, Jun 2018, Tours, France. hal-03473194

**HAL Id: hal-03473194**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03473194>**

Submitted on 9 Dec 2021

**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

Catherine Schouler

INRA Val de Loire – UMR ISP Infectiologie et Santé publique



Carrefours de l'innovation  
agronomique

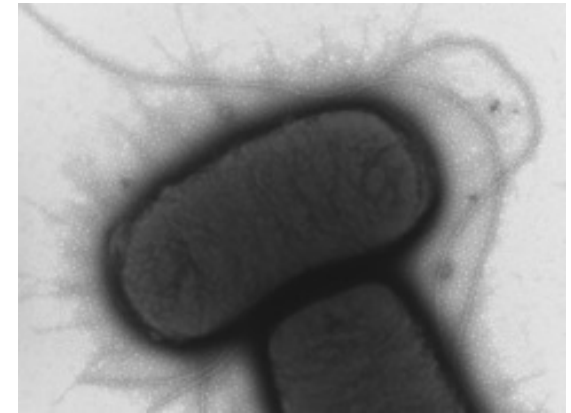


## Prévenir et guérir les maladies infectieuses dans le concept One Health

21 juin 2018 | Lycée Descartes | Tours



# *Escherichia coli*



- Entérobactérie à Gram négatif
- Habitat primaire : intestin
- Habitats secondaires : eau, sol, sédiments...
- Extrême diversité des souches :
  - Non pathogènes
  - Pathogènes à tropisme intestinal (diarrhées aqueuses ou sanglantes)
  - Pathogènes à tropisme extra-intestinal (cystite, méningites, septicémies, infections pulmonaires...)



# *E. coli* pathogène aviaire

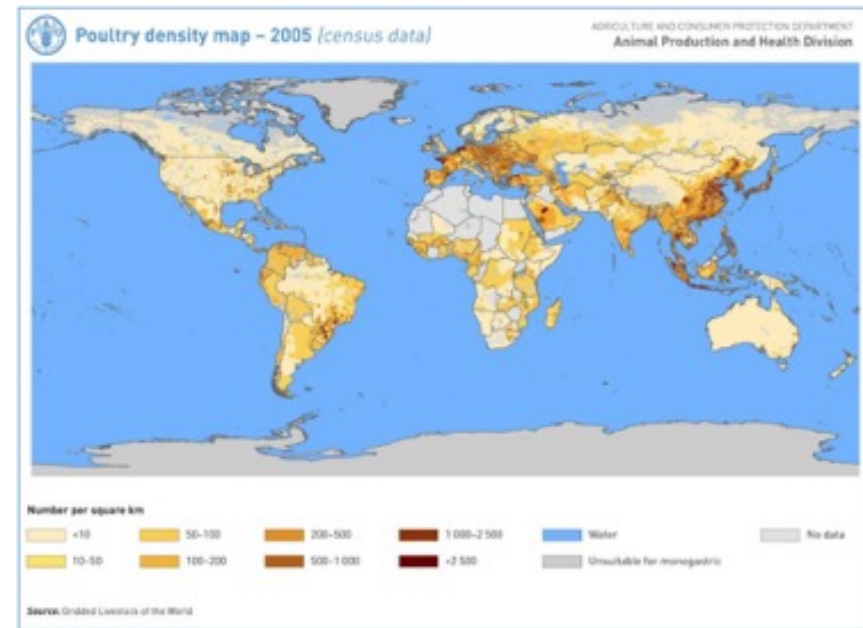
- Extrême **diversité** des souches (50% isolats cliniques sont de sérogroupes O78, O2, O5, O8, O1 et O18)
- **Parenté génétique** entre souches pathogènes humaines et souches isolées de cas pathologiques chez les volailles => risque zoonotique suspecté
- **Multirésistance aux antibiotiques** (résistance à au moins trois antibiotiques parmi les cinq antibiotiques des familles différentes suivantes : ceftiofur, gentamicine, tétracycline, enrofloxacin ou marbofloxacin, association triméthoprime-sulfamides) : 5,3 % chez les poules/poulets et 2,7 % chez les dindes (Resapath 2016).



# La colibacillose aviaire

- Maladie infectieuse **extraintestinale** opportuniste et multifactorielle
- Tous les types oiseaux, à tout âge et dans tous les systèmes de production
- Maladie endémique de production (33 à 75%, données RNOEA Réseau National d'Observations Épidémiologiques en Aviculture)
- Un seul vaccin, mesures biosécurité, antibiothérapie

**Maladie à très fort impact pour la filière**



Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Impact pour la filière et la société

- Importantes pertes économiques (6 millions d'euros de pertes par an en Angleterre).
- Mortalité, morbidité, saisies à l'abattoir, chute de ponte, mortalité embryonnaire.
- Retard de croissance, diminution de l'efficacité alimentaire ➔ augmentation des coûts pour l'éleveur en terme de nourriture et de frais d'antibiotiques.
- Impact sociétal: diminution du bien être animal, utilisation d'antibiotiques engendrant des risques accrus de transfert de résistance aux antibiotiques chez l'homme





# Utilisation Ab en élevage avicole

- Le tonnage à destination des volailles a quasiment diminué de moitié depuis 1999 (en 2016, 106 tonnes)
- Les volailles sont traitées majoritairement avec des Polypeptides, des Pénicillines et des tétracyclines, puis avec des Sulfamides et Triméthoprime
- Entre 2014-2015 et 2016, l'exposition aux antibiotiques a diminué pour toutes les familles sauf pour les Aminoglycosides, les Lincosamides, les Sulfamides et Triméthoprime.

source



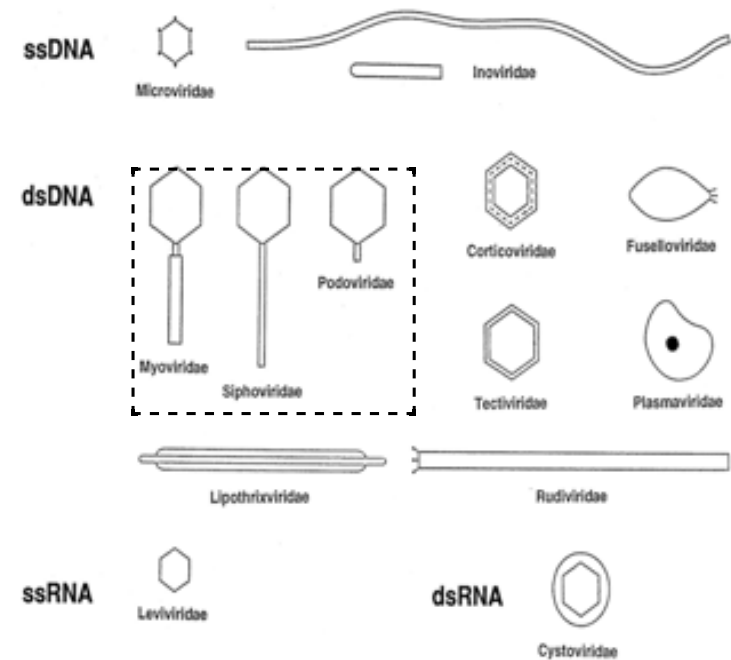
Carrefours de l'innovation  
agricole



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Les phages ou bactériophages

- Virus bactériens
- Frederick W. Twort (1915) et Félix d'Herelle (1917)
- Grande diversité
- Plus importante biomasse de la biosphère
- Rôle important dans la régulation naturelle des populations bactériennes



d'après (Ackermann, 2003)



Carrefours de l'innovation  
agronomique

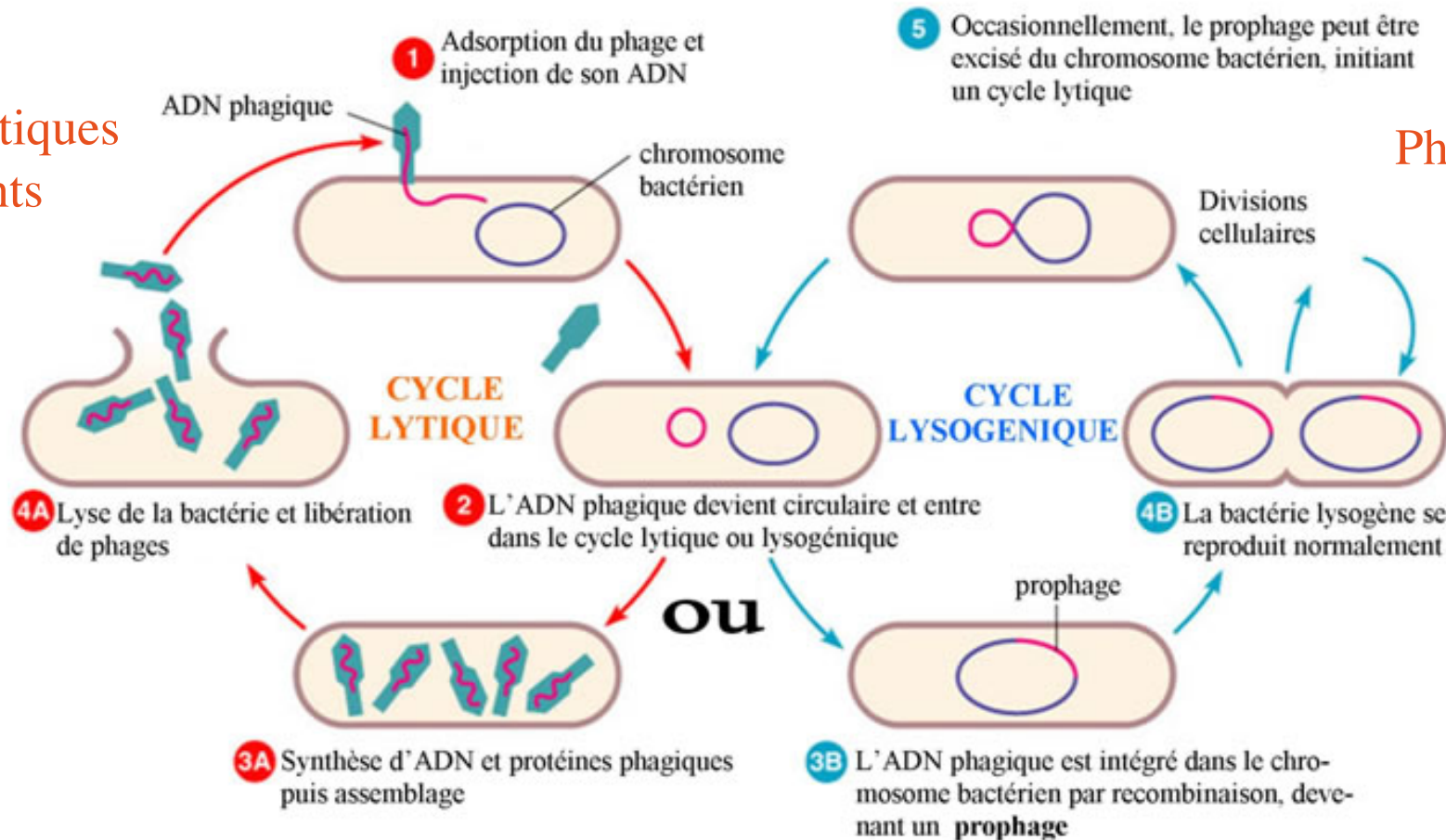


21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Cycles de vie des phages

Phages lytiques  
ou virulents

Phages tempérés



# La thérapie phagique

- Dès 1919: traitement épidémie typhus aviaire (*Salmonella gallinarum*) et dysenterie humaine
- 1940: laissée de côté au profit des antibiotiques (bloc de l'Ouest)
- Regain d'intérêt depuis l'émergence de multirésistances aux antibiotiques (traitement de patients en impasse thérapeutique)



# Thérapie par les phages et colibacillose aviaire (1998-2014)

- Les phages sont capables d'atteindre la circulation sanguine et de s'y multiplier
- Des phages injectés dans les sacs aériens, ou en intramusculaire ou en aérosol ont permis de réduire de façon significative la morbidité et la mortalité
- Effet synergique entre les phages et l'enrofloxacin
- Effet protecteur lorsque les phages sont vaporisés sur la litière, avec une diminution de l'excrétion d'*E. coli*

Barrow et al. 1998, Huff et al. 2002, 2003, 2004 et 2009  
Oliveira et al. 2010, El-Gohary et al. 2014



Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Projet Antibiophasage



Le but du projet est de démontrer la valeur ajoutée de traitements ciblés par les phages dans la réduction de l'impact des pathologies induites par des souches d'*E. coli* résistantes aux antibiotiques

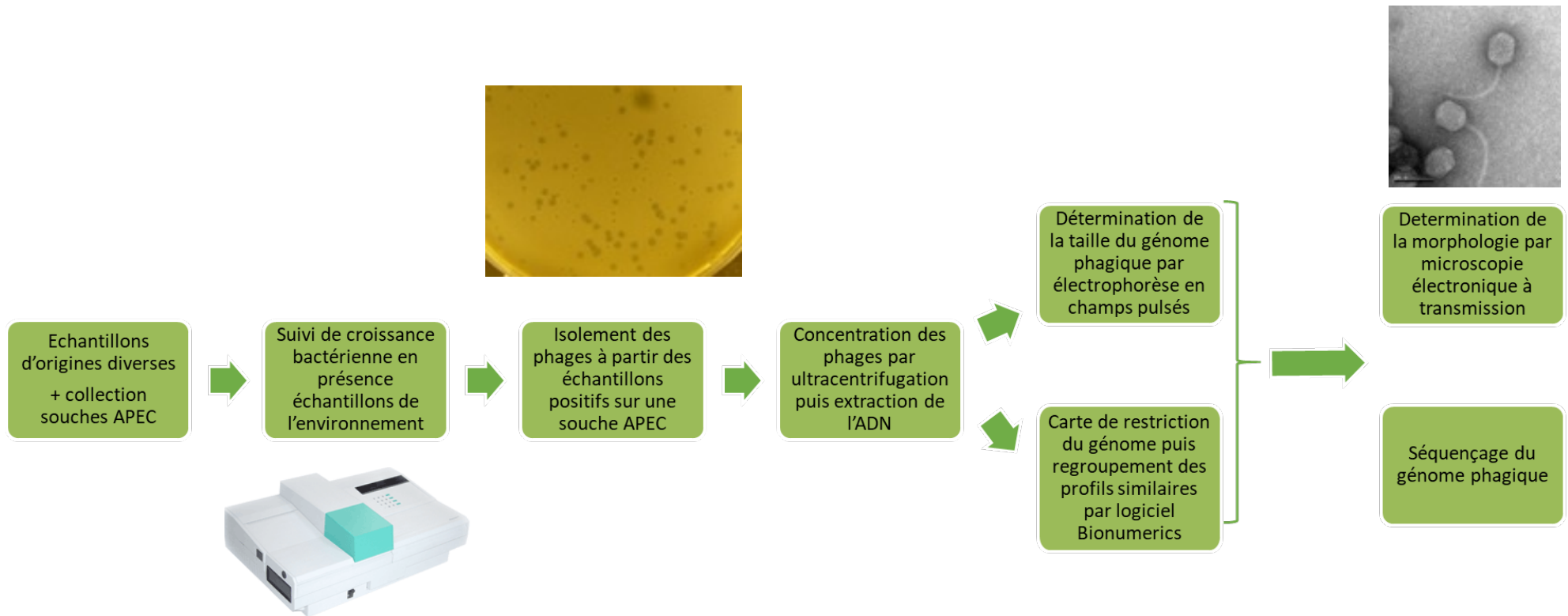


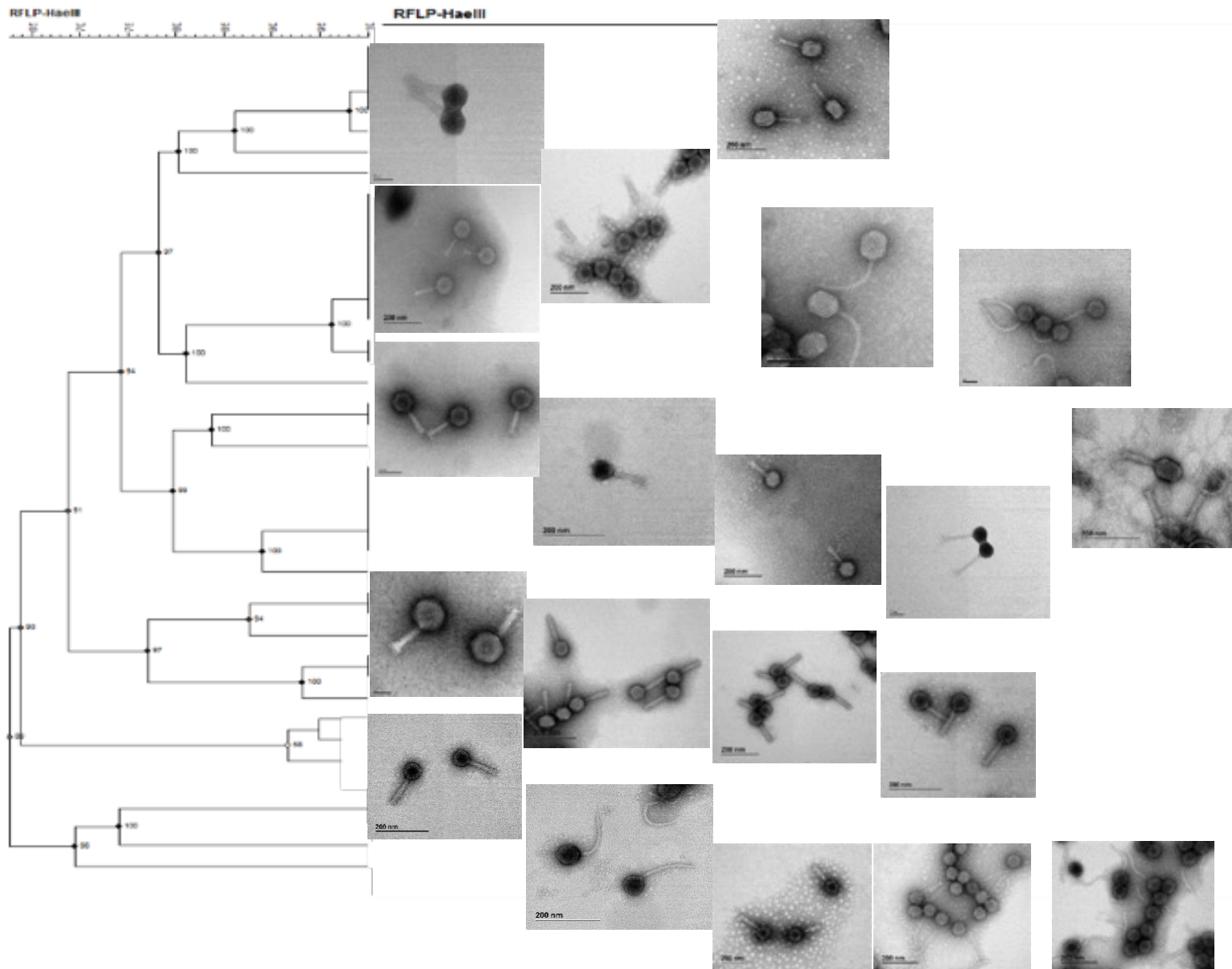
Carrefours de l'innovation  
agricole



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Pipeline d'isolement des phages





→ 64 phages isolés  
→ 21 groupes  
4 syphoviridae  
17 myoviridae

|           |       | Size (bp) | Phage homologue                           |
|-----------|-------|-----------|-------------------------------------------|
| ESCO 13   | myo   | 149813    | PhAPEC8                                   |
| ESCO 19   | myo   | 149841    | PhAPEC8                                   |
| ESCO25    | myo   | 149073    | PhAPEC8                                   |
| ESCO 37   | myo   | 149266    | phAPEC8                                   |
| ESCO 5    | myo   | 149312    | phAPEC8                                   |
| ESCO 10   | myo   | 171102    | vB_EcoM_VR5                               |
| ESCO 30-1 | sipho | 112 242   | Shigella phage SHSML-45                   |
| ESCO47    | myo   | 162604    | <a href="#">Shigella phage SHSML-52-1</a> |
| ESCO 32   | myo   | 147431    | Enterobacteria phage ECGD1                |
| ESCO 46   | myo   | 112153    | Enterobacteria phage ECGD1                |
| ESCO 8    | myo   |           | Enterobacteria phage ECGD1                |
| ESCO 9    | myo   |           | Enterobacteria phage ECGD1                |
| ESCO 40   | sipho |           | Samonella phage Shivani                   |
| ESCO 41   | sipho | 50 800    | Escherichia phage vB_Ecos_CEB_EC3a        |
| ESCO 45   | Myo   | 82488     | Salmonella phage mushroom                 |
| ESCO 49   | myo   | 84827     | Salmonella phage mushroom                 |
| ESCO 50   | myo   | 86046     | Salmonella phage Mushroom                 |
| ESCO 64   | myo   | 84219     | Salmonella phage Mushroom                 |
| ESCO 56   | myo   | 83591     | Salmonella phage Mushroom                 |
| ESCO 58   | myo   | 167971    | Enterobacteria phage RB14                 |
| ESCO 3    | sipho |           | Enterobacteria phage 9g                   |

# phAPEC8



Virology

Volume 443, Issue 2, 1 September 2013, Pages 187–196



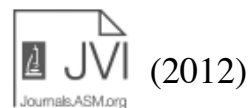
## Safety analysis of a Russian phage cocktail: From MetaGenomic analysis to oral application in healthy human subjects

Shawna McCallin<sup>a</sup>, Shafiqul Alam Sarker<sup>b</sup>, Caroline Barretto<sup>a</sup>, Shamima Sultana<sup>b</sup>, Bernard Berger<sup>a</sup>, Sayeda Huq<sup>b</sup>, Lutz Krause<sup>a, 1</sup>, Rodrigo Bibiloni<sup>a, 2</sup>, Bertrand Schmitt<sup>a</sup>,

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.022>

[Get rights and content](#)



(2012)

GENOME ANNOUNCEMENT

## Complete Genome Sequence of the Novel *Escherichia coli* Phage phAPEC8

J. Tsonos,<sup>a,b,c</sup> E. M. Adriaenssens,<sup>a</sup> J. Klumpp,<sup>d</sup> J.-P. Hernalsteens,<sup>b</sup> R. Lavigne,<sup>a</sup> and H. De Greve<sup>c</sup>

Division of Gene Technology, KU Leuven, Leuven, Belgium<sup>a</sup>; Viral Genetics, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium<sup>b</sup>; Department of Structural Biology, VIB, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium<sup>c</sup>; and Institute of Food Nutrition and Health, ETH Zurich, Zurich, Switzerland<sup>d</sup>

Bacteriophage phAPEC8 is an *Escherichia coli*-infecting myovirus, isolated on an avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) strain. APEC strains cause colibacillosis in poultry, resulting in high mortality levels and important economic losses. Genomic analysis of the 147,737-bp double-stranded DNA phAPEC8 genome revealed that 53% of the 269 encoded proteins are unique to this phage. Its closest relatives include the *Salmonella* phage PVP-SE1 and the coliphage rv5, with 19% and 18% similar proteins, respectively. As such, phAPEC8 represents a novel, phylogenetically distinct clade within the *Myoviridae*, with molecular properties suitable for phage therapy applications.



Microgen ColiProteus utilisé en traitement des infections causées par *E. coli/Proteus*



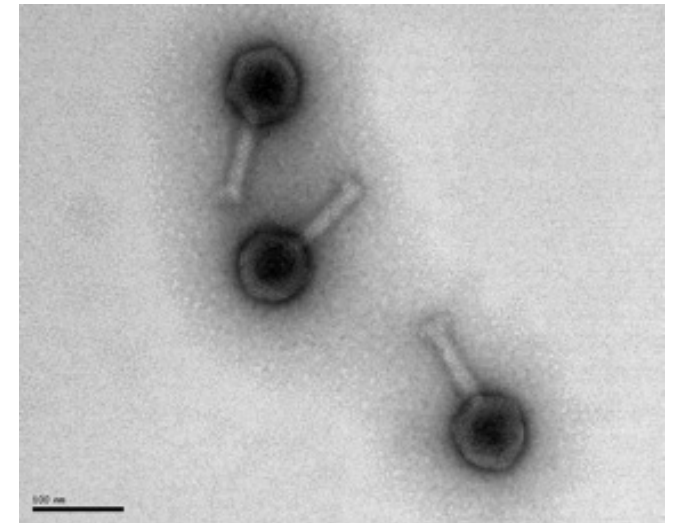
Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Un membre de la famille phAPEC8 : ESCO5

- Capacité à se propager sur 34 des 56 souches testées
- Sur une souche APEC (O18) : une bactérie infectée produit 135 phages



Trotureau et al, 2017



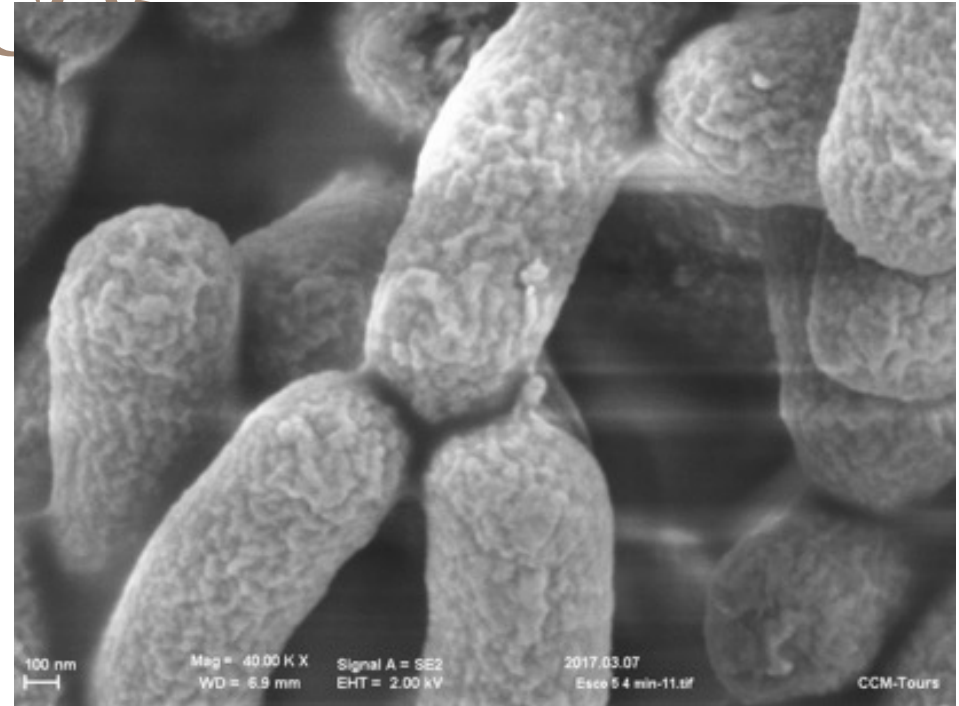
Carrefours de l'innovation  
agricole



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Un membre de la famille phAPEC8 : ESCCO5

- S'adsorbe rapidement sur la bactérie



Bon  
candidat

Trotureau et al, 2017



Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Efficacité du phage ESCO5 *in ovo*

Inoculation d'environ 100 *E. coli*

2 heures après: inoculation de 2000 phages



éclosion

12 13 14 15 18

21

Suivi de mortalité

Trotureau et Schouler, 2018,  
Bacteriophages: methods and protocols, vol4, Springer

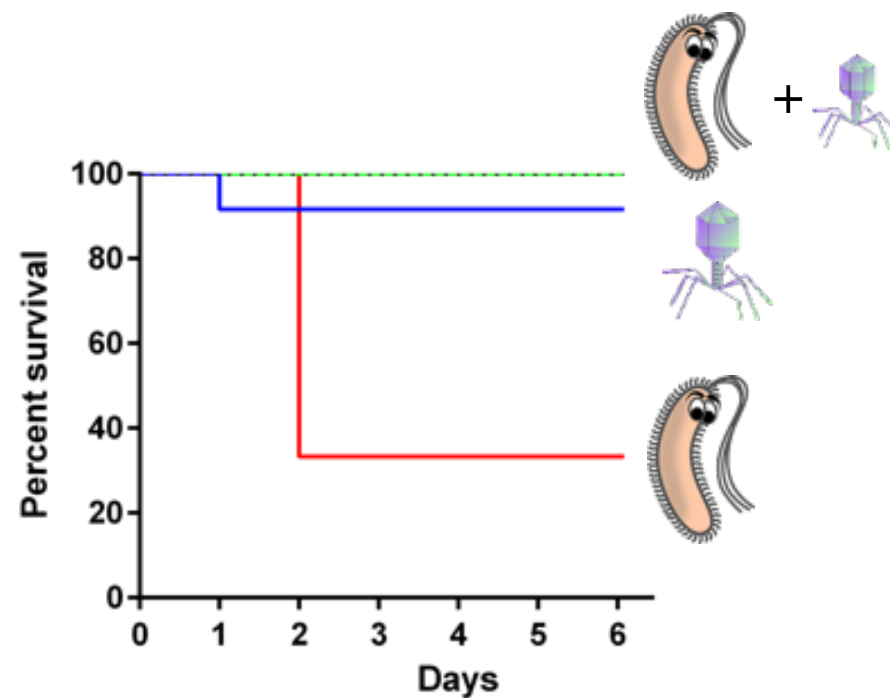


Carrefours de l'innovation  
agricole



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Courbes de survie des embryons



Très bonne efficacité  
thérapeutique



Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours

# Perspectives à court terme

- Test de son efficacité pour traiter des pathologies chez l'adulte (atteinte respiratoire et de l'appareil reproducteur)
- Test d'association de phages pour définir un cocktail



# Perspectives à plus long terme

- Travailler sur la formulation et sur le mode d'administration (eau de boisson, aérosolisation...)
- Evolution de la législation → test terrain
- Estimer l'impact sur l'environnement



Carrefours de l'innovation  
agricole



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours



**PCA**

Angéline Trotereau

Luka Courtier

Théo Charbonnier

Angèle Thiriet

Julie Kern

Emilie Rabier

Antoine Viardot

**PGBA**

Matthieu Gonnet



Laurence Mérat

Patrice Cousin



Sonia Georgeault



The University of  
Nottingham

Robert Atterbury

Abiyad Baig



Rob Lavigne

Jeroen Wagemans



Arshnee Moodley

Dziuginta Jakociune



**cgfb**

GÉNOME TRANSCRIPTOME



Carrefours de l'innovation  
agronomique



21 juin 2018  
Lycée Descartes Tours