

intro

Résistance aux antibiotiques

- Bactéries autrefois infections bénignes pouvant être facilement traitées par des antibiotiques classiques maintenant rendues tellement résistantes aux ATB disponibles qu'elles menacent la vie des gens

Solutions au problème de la résistance aux antibiotiques

- Investissements dans le développement de nouvelles classes d'antibiotiques
- Accélérer et faciliter le processus d'approbation et de mise en marché des nouveaux antibiotiques
- Meilleure gestion et prescription des antibiotiques en médecine humaine
- Réduction de l'utilisation des antibiotiques pour la croissance animale

Autres alternatives thérapeutiques qui pourraient remplacer les antibiotiques

- Les bactériophages thérapeutiques (phagothérapie)
- La vaccination
- Les probiotiques et la bactériothérapie

Bactériophage ou phage

Bactéries peuvent être infectées par des virus. "phage" = virus mangeurs de bactéries

Pagothérapie

Phagothérapie:

Utilise phages lytiques pour traiter ou prévenir des infections bactériennes.

Découverte des phages

Frederic Twort et Félix d'Hérelle en 1915-17

1919

Traitement de la dysenterie à Shigella (France)

1920

Traitement de la peste bubonique (Egypte)

1923

Pagothérapie (cont)

Fondation de l'Institut George Eliava (République de Géorgie)

1927

Traitement du choléra (Inde)

1949

Traitement de la fièvre typhoïde (Québec)

1952

Fondation de l'Institut Hirsfeld (Pologne)

1940-70

Eli Lilly (États-Unis) commercialise des préparations de phages thérapeutiques

Phagothérapie est autorisée dans les pays occidentaux. VRAI OU FAUX

FAUX

Où est-ce que l'utilisation de phages est permise?

Chez les animaux d'élevage, en agriculture, même sur les carcasses de viande dans les usines de transformation des produits de la viande et des produits prêts à la consommation

Comment les phages peuvent être administrés?

Voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, par nébulisation (aérosolisation) ou de façon topique (traitement des plaies)

Avantages des phages

1. Très spécifiques à la bactérie ciblée (pas d'effets secondaires sur le microbiote)
2. Ils s'auto-amplifient au site d'infection
3. Efficaces contre des bactéries multirésistantes aux antibiotiques
4. Leur innocuité a été démontrée par plusieurs décennies d'utilisation
5. Les phages peuvent être rapidement isolés dans la nature et des mutants peuvent être isolés si une résistance aux phages se développe chez la bactérie (ce qui est une possibilité comme pour les antibiotiques)

Pagothérapie (cont)

Inconvénients des phages

- Parfois trop spécifiques, alors il faut connaître exactement la souche infectante pour utiliser le bon phage, ou utiliser un cocktail de plusieurs phages pour couvrir le spectre des souches possibles.
 - 2. Une résistance peut se développer, parfois même assez rapidement
 - 3. Quantité minimale de bactéries métaboliquement actives sont nécessaires pour que les phages puissent se répliquer in vivo et avoir leur effet thérapeutique et le "timing" de l'administration semble crucial dans certains cas.
 - 4. Une lyse trop rapide et massive de bactéries à Gram négatif peut risquer de libérer une grande quantité d'endotoxines et causer un choc septique.
 - 5. Les phages sont des virus, ils évoluent de façon naturelle même lors de leur préparation en vue d'en faire des cocktails à administrer
 - 6. Phages tempérés posent un risque de conversion lysogénique
- #### Indications thérapeutiques variées
1. Infections des voies respiratoires supérieures: Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus, Burkholderia
 2. Septicémies: Pseudomonas, Staphylococcus
 3. Infections intestinales (diarrhées): Escherichia coli, Shigella, Salmonella, Campylobacter
 4. Infections de plaies (ulcères diabétiques, grands brûlés): Escherichia coli, Pseudomonas, Staphylococcus



By **tryingnottodie**

Not published yet.

Last updated 2nd November, 2022.

Page 1 of 3.

Sponsored by **Readable.com**

Measure your website readability!

<https://readable.com>

autres alternatives aux antibiotiques

Vaccination

POSITIF

- Approche très efficace pour immuniser gens contre certaines infections bactériennes

- Cible la bactérie elle-même ou des composants bactériennes comme les toxines qu'elles produisent

NÉGATIF

- Pas toujours facile à développer contre certaines bactéries pq on trouve pas d'Antigènes de surface unique à la bactérie pathogène ou pouvoir immunogène limité

Transplantation fécale

- Efficace contre *C. difficile*

- En ce moment ATB MAIS tue aussi bonnes bactéries de l'intestin qui protègent normalement contre *C. difficile* donc récurrence de l'infection

- 90% efficacité

- Prélever des fèces d'une personne saine dans l'entourage du patient (parent par exemple) puis homogénéiser fèces pour en faire une suspension qu'on administre ensuite au patient par voie rectale ou nasogastrique

- Fèces du donneur doivent passer une batterie de tests

Risques TF

Certains agents pathogènes non-détectés pourraient aussi être transférés

Probiotiques

- Consommer des bactéries vivantes, issues de processus de fermentation

- Les plus fréquents: *Lactobacillus*, *Lactococcus* et *Bifidobacterium* ou levures dans yogourts, kéfir, choucroute, kombucha, etc.

- Leur effet dépend du microbiome des receveurs, mais aussi souche et méthodes de préparation ont un impact

autres alternatives aux antibiotiques (cont)

- Trop grande variabilité

Prébiotiques

Certains substrats qui peuvent stimuler croissance de certaines bactéries intestinales dont la présence et l'activité métabolique sont désirables pour la santé

- Certains sucres complexes et fibres alimentaires favorisent croissance de certaines bactéries qui produisent acides gras à courtes chaînes

Microbiote sain

Généralement capable de prévenir colonisation par des bactéries pathogènes opportunistes.

Déséquilibre dans la composition du microbiote = associé à ue + grande susceptibilité aux infections

structure des virus et matériel génétique

Bactériophage ou phage

Bactéries peuvent être infectées par des virus. "phage" = virus mangeurs de bactéries

Capside protéique

Enferme l'ADN

Famille des Siphoviridae

Phage avec une queue longue et flexible

Famille des Myoviridae

Phage avec une gaine contractile

Famille des Podoviridae

Phage avec une queue petite et courte

Ordre des Caudovirales

Phage possédant une queue

Plasmaviridae et Cystoviridae

Phage possédant une membrane lipidique entourant la capsid protéique

Corticoviridae et Tectiviridae

Phage possédant une membrane lipidique à l'intérieur de la capsid

Spicules et fibres sur les capsides et les queues

structure des virus et matériel génétique (cont)

Joueraient un rôle dans la reconnaissance de la cellule cible

Thérapie par les phages ou "phagothérapie"

Utilisation de phages thérapeutiques pour traiter ou prévenir certaines infections bactériennes

Taille des phages

Autour de 50-70nm de diamètre pour la capsid et une queue entre 10-20 nm de diamètre par 100-400 nm de longueur

Taille des génomes des phages

Relativement petite (30-70 kilobases = milliers de paires de bases, kb)

bcq + petit que le génome d'une bactérie (3-4 mégabases)

Jumbo phages

Génome + gros (autour de 200kb) et une capsid + large (100-160nm de diamètre) et une queue + longue (près de 500nm)

Megaphages

Phages dans l'intestin encore + gros.

Génome peut dépasser >540kb

Alternative aux phages entiers

alternative au phages entiers

1. Utilisation d'endolysines
2. Utilisation de bactériocines s'apparentant à des queues de phages

Endolysines

Enzymes produites par les phages lors du cycle lytique.

Rôle: dégrader la paroi des peptidoglycane à la fin du cycle afin de permettre aux phages de lyser la cellule pour s'en échapper.

-Capables de traverser la membrane plasmique pour atteindre le peptidoglycane qu'elles hydrolysent, fragilisant ainsi la cellule qui finit par éclater sous la pression osmotique.



By **tryingnottodie**

cheatography.com/tryingnottodie/

Not published yet.

Last updated 2nd November, 2022.

Page 2 of 3.

Sponsored by **Readable.com**

Measure your website readability!

<https://readable.com>

Alternative aux phages entiers (cont)

- Spectre d'action + larges que les phages et tuent tt les souches d'une même espèce (pas seulement quelques souches)

Holine

Petite protéine membranaire s'accumule au fil du cycle de réplication et à un certain point, il y en a assez dans la membrane pour qu'elles s'associent ensemble pour former des pores (ouvertures)

Avantage des endolysines

-On peut produire ces protéines à grande échelle, et qd en présence de Gram +, elles ont direct accès à paroi de peptidoglycane et peuvent donc lyser cellules par l'extérieur.

Inconvénient endolysines

-Protéines qui ont un pouvoir immunogène (comme phages) et peuvent donc induire une réponse immunitaire.
-Faut en administrer de grandes quantités et production à l'échelle industrielle peut être difficile.

Bactériocines

-Produit de façon naturelle par certaines bactéries.
-S'apparentent à des queues de phages, plus particulièrement des queues contractiles.
Transportent pas matériel génétique, mais reconnaissent cellules cibles via protéines (fibres) à l'extrémité queue.
-Gaine entourant le tube de la queue se contracte, forçant tube à perforer membrane plasmique à la manière d'une seringue, brisant équilibre de la cellule et menant à la mort.

multiplication virale

Étapes de la multiplication virale

- Absorption
- Injection de l'ADN
- Transcription
- Réplication de l'ADN
- Synthèse des protéines structurales
- Assemblage de la capsid et de la queue
- Maturation
- Libération des virions

Assemblage de la capsid

- Commence par la liaison des protéines de la capsid entre elles pour former des capsomères, puis les capsomères s'associent ensuite en capsid vide, sans acide nucléique.
- Capsid vide a une structure grande que celle virus mature donc acide nucléique peut entrer grâce à certaines enzymes virales (terminases)

- Acide nucléique inséré = maturation s'accomplit par le clivage de certaines protéines de la capsid = ferme la capsid de façon étanche et protège acide nucléique viral des nucléases présentes dans l'espace extracellulaire

Phage de type lytique

Qu'ils s'échappent de leur bactérie hôte en faisant éclater la cellule (par lyse), suite à l'action d'enzyme qui dégradent la paroi de peptidoglycane (les endolysines, on y reviendra)

Phages dit virulents

Ne se propagent que par ce mécanisme et c'est la raison pour laquelle ils sont utilisés en phagothérapie depuis 100 ans dans certains pays de l'Europe de l'Est pour traiter toutes sortes d'infections bactériennes

Infection chronique

Certains phages filamenteux peuvent s'échapper en bourgeonnant de la cellule sans la faire lyser

Phage display

multiplication virale (cont)

Consiste à exprimer à l'extrémité du phage des protéines recombinantes. L'interaction entre ces protéines recombinantes et d'autres protéines ou molécules peut ensuite être étudiée plus facilement.

Phages tempérés

- Ceux-ci ont la capacité de se propager via cycle lytique, mais peuvent aussi s'intégrer dans l'ADN de leur bactérie hôte et demeurer ainsi sous forme de prophage pendant de longues périodes.
- Phase lysogénique

Conversion lysogénique

Bactéries pathogènes qui doivent une partie de leur pouvoir pathogène à un ou des prophages encodant des toxines ou des gènes de virulence.

Pourquoi des phages strictement lytiques doivent absolument être utilisés en phagothérapie?

Étant donné le risque de conversion lysogénique avec les phages tempérés.

Réplication des phages cycle lytique

1. Récepteur spécifique
2. Facteur de l'hôte requis pour la réplication
3. Évitement des défenses de l'hôte

Type de récepteurs

Protéine
Sucres, LPS
Acide teichoïque
Flagelle
Pili
Capsule

Transduction

Pendant la phase de réactivation, certains phages peuvent emporter de l'ADN provenant de l'hôte



By [tryingnottodie](https://tryingnottodie.com/)

cheatography.com/tryingnottodie/

Not published yet.

Last updated 2nd November, 2022.

Page 3 of 3.

Sponsored by [Readable.com](https://readable.com/)

Measure your website readability!

<https://readable.com>