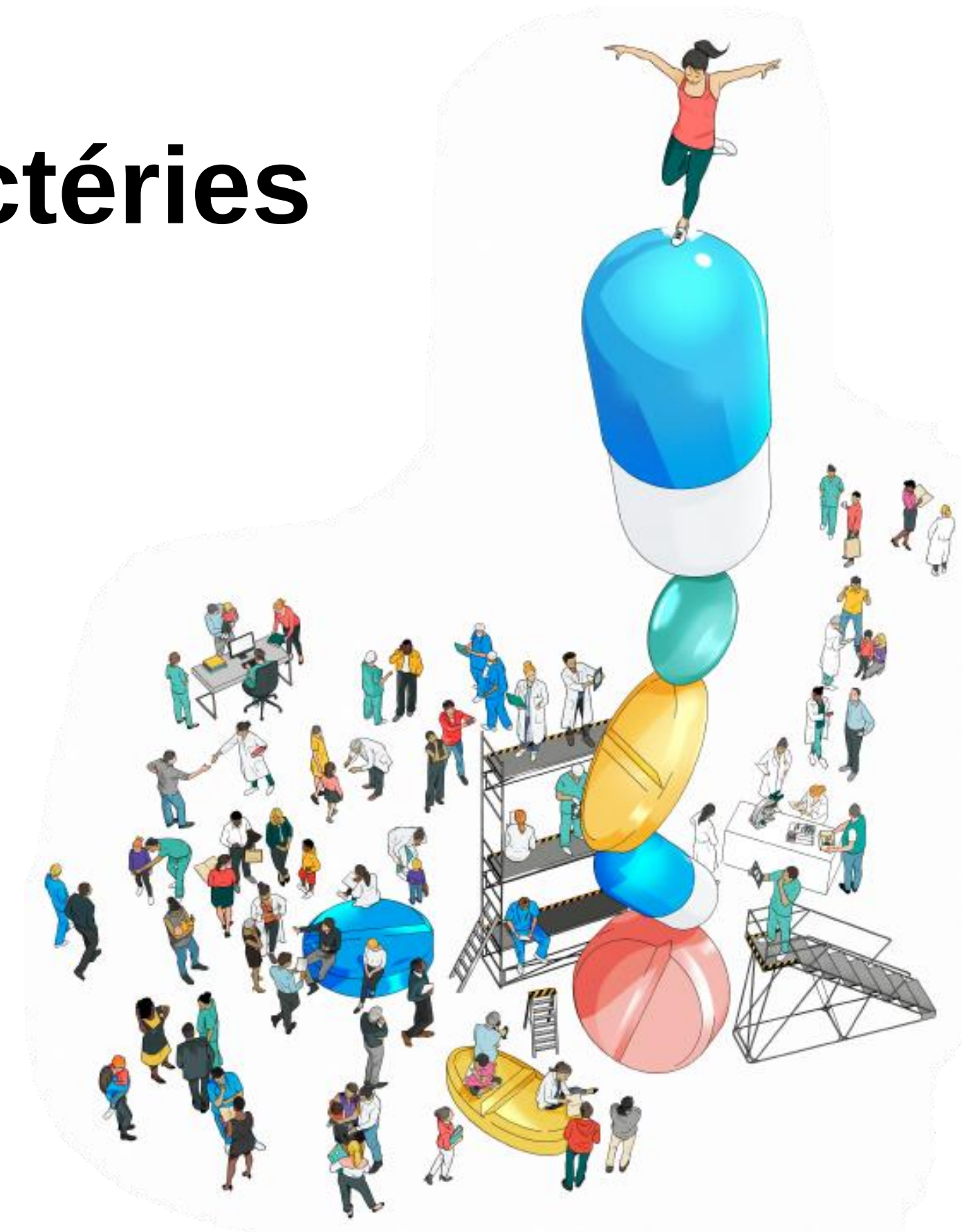


6° Journées Francophones de la Mucoviscidose, Montpellier, 26-28 mars 2026

Phagothérapie et mycobactéries non tuberculeuses

Laurent Kremer
Institut de Recherche en Infectiologie de
Montpellier



Introduction

Mycobacterium abscessus et son traitement

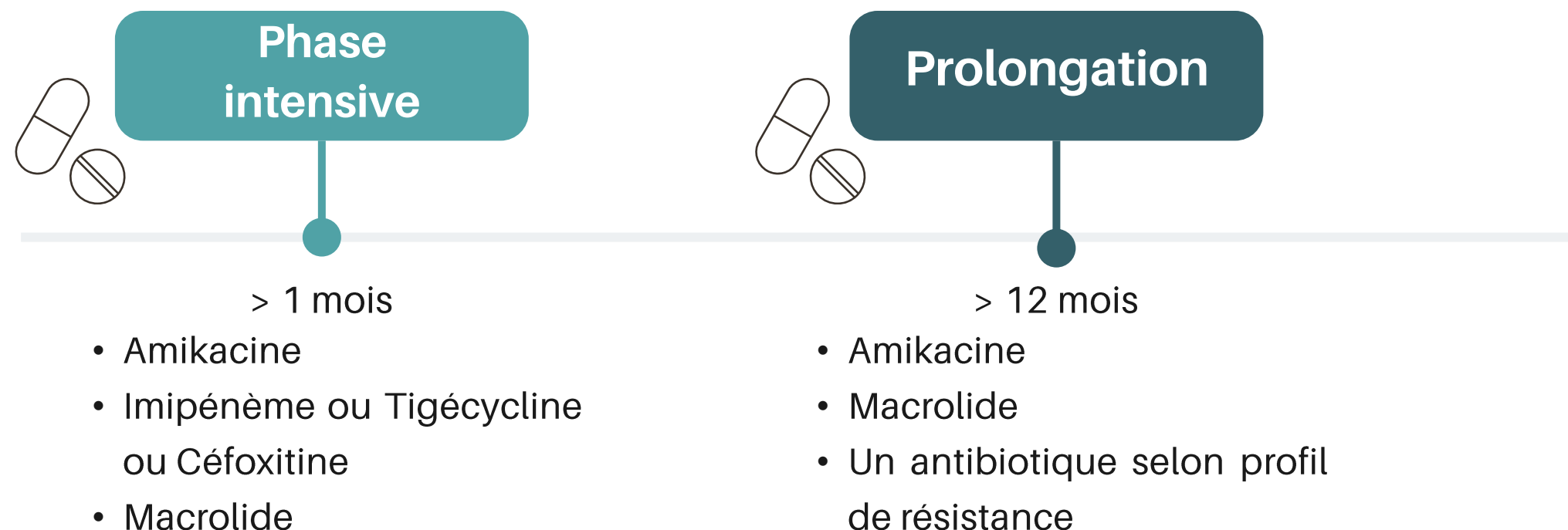
Mycobacterium abscessus

Mycobactérie non tuberculeuse à croissance **rapide**

Pathogène **opportuniste** pouvant provoquer des infections **multiples** et **disséminées**

Multi-**résistante** aux antibiotiques

Les traitements sont **longs** avec un fort taux d'**échec thérapeutique**



Il y a besoin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les infections à *M. abscessus*.

Introduction

Mycobacterium abscessus et son traitement

Mycobacterium abscessus

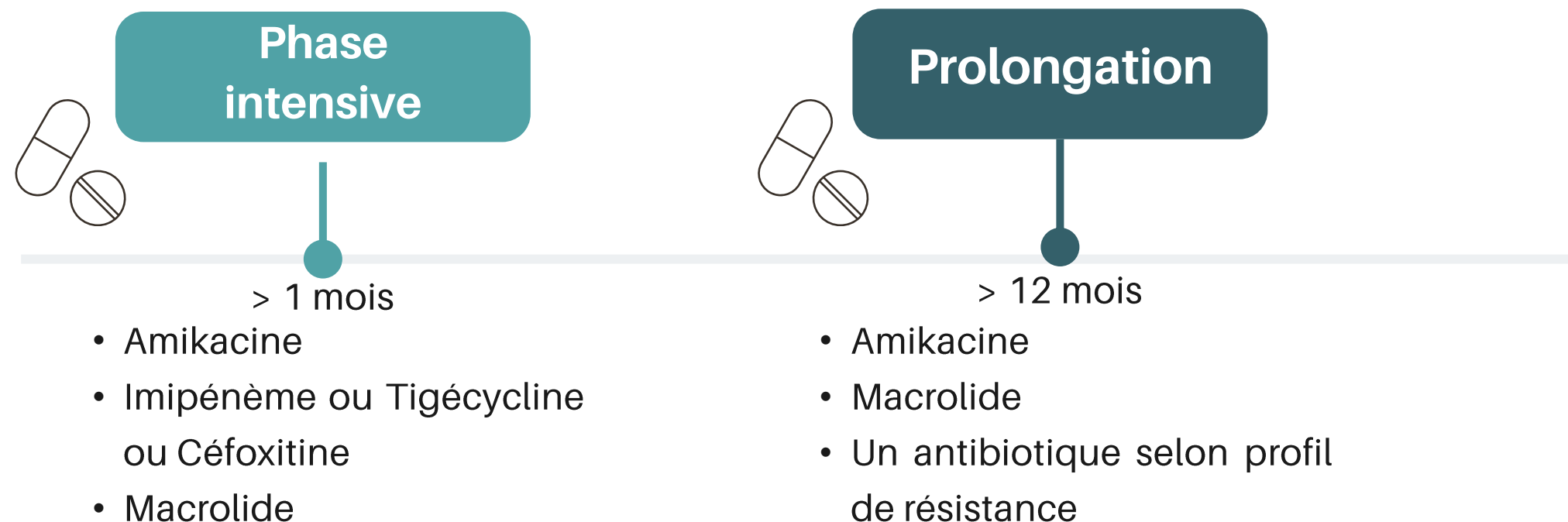
Mycobactérie non tuberculeuse à croissance **rapide**

Pathogène **opportuniste** pouvant provoquer des infections **multiples** et **disséminées**

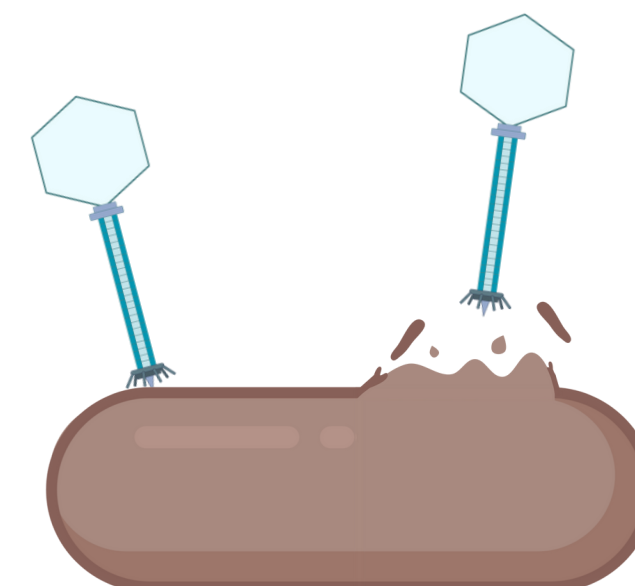
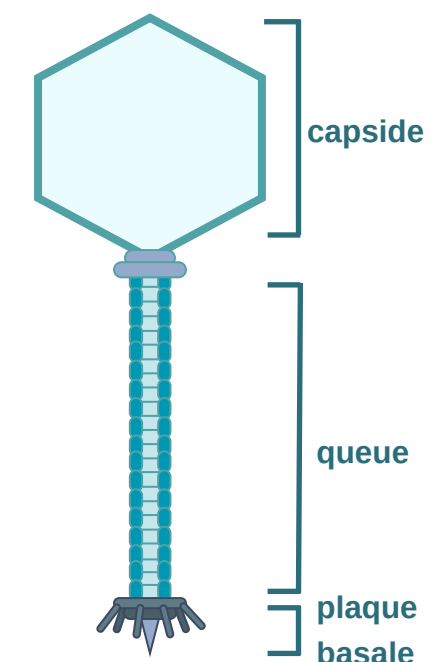
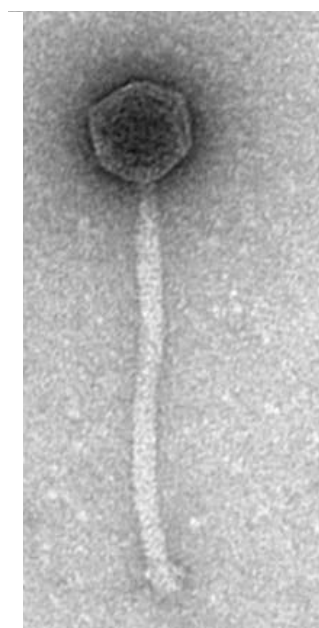
Multi-**résistante** aux antibiotiques

Les traitements sont **longs** avec un fort taux d'**échec thérapeutique**

Il y a besoin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les infections à *M. abscessus*.



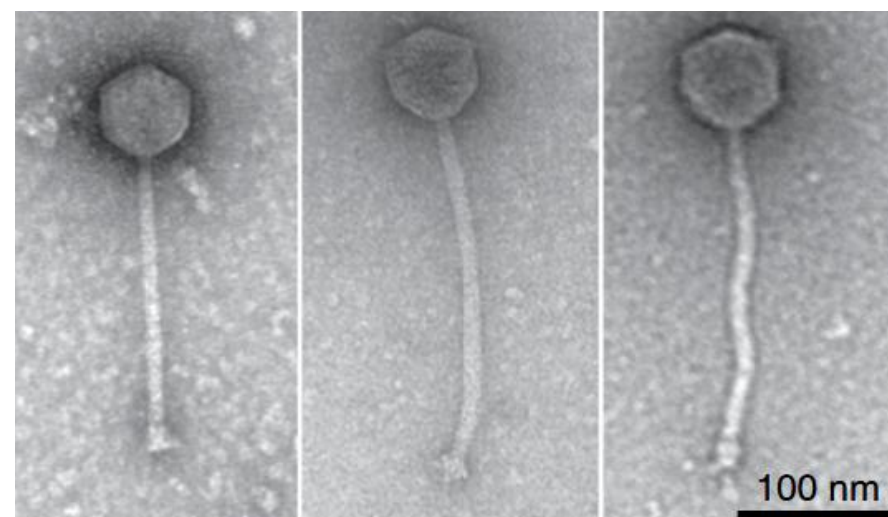
Intérêt pour la phagothérapie : utilisation de phages, des virus de bactéries, pour éliminer l'infection



Introduction

Alternative à l'antibiothérapie : la phagothérapie

En 2019, une patiente de 15 ans atteinte de **mucoviscidose** et d'une **infection disséminée à *M. abscessus*** a été traitée avec un **cocktail de trois phages**.



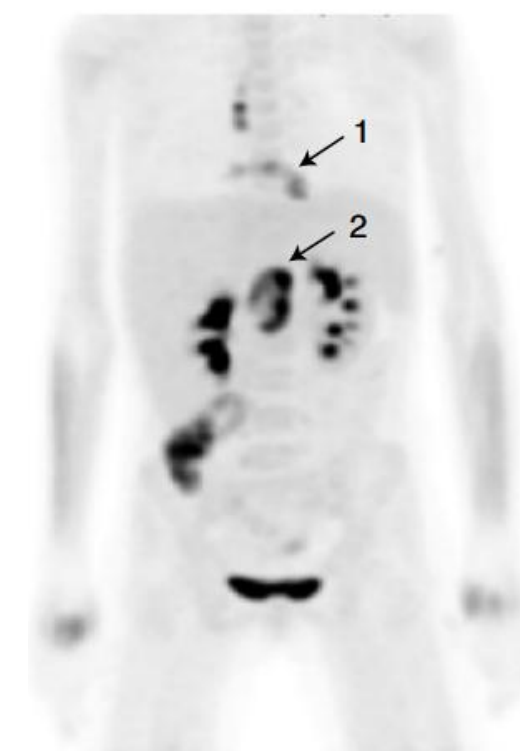
Muddy

BPs

ZoeJ



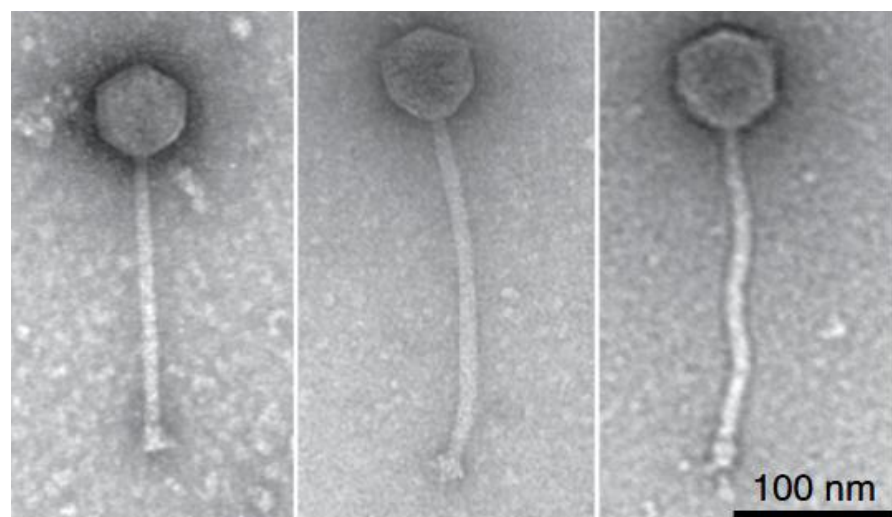
Pre-traitement



Introduction

Alternative à l'antibiothérapie : la phagothérapie

En 2019, une patiente de 15 ans atteinte de **mucoviscidose** et d'une **infection disséminée à *M. abscessus*** a été traitée avec un **cocktail de trois phages**.



Muddy

BP

ZoeJ

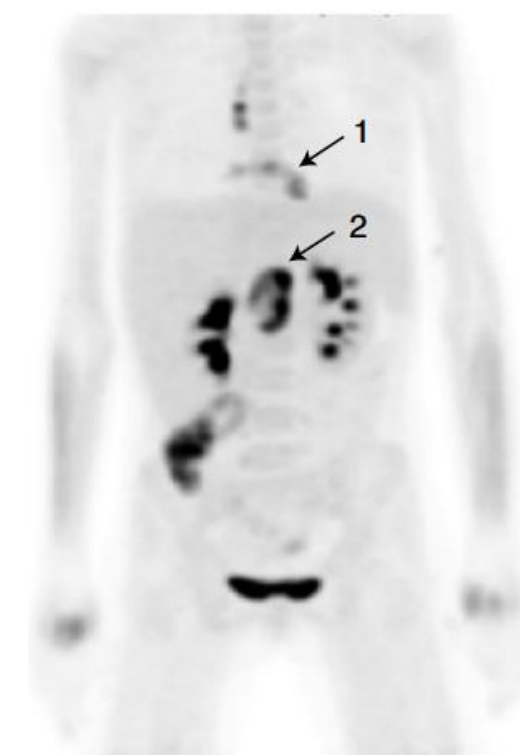


Pre-traitement



Post-traitement

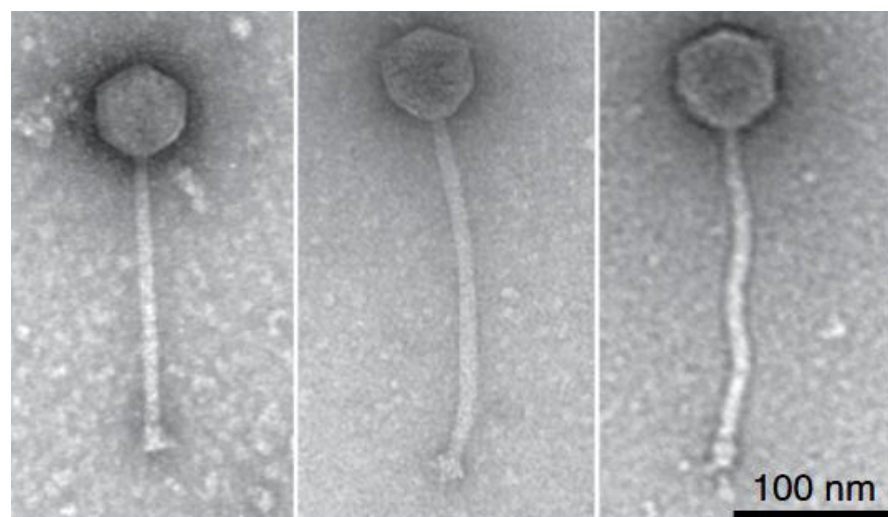
La phagothérapie a été **bien tolérée** et a entraîné une **amélioration clinique** significative, notamment la **cicatrisation des plaies** et l'**amélioration de la fonction hépatique**.



Introduction

Alternative à l'antibiothérapie : la phagothérapie

En 2019, une patiente de 15 ans atteinte de **mucoviscidose** et d'une **infection disséminée à *M. abscessus*** a été traitée avec un **cocktail de trois phages**.



Muddy

BPs

ZoeJ



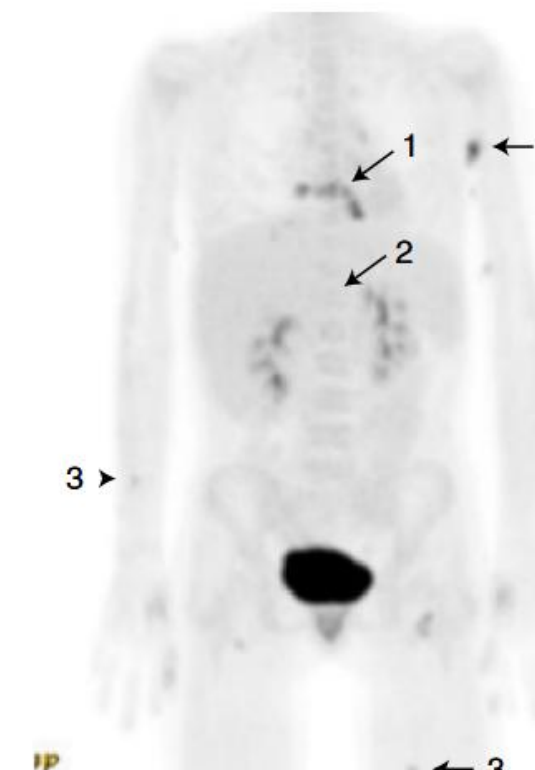
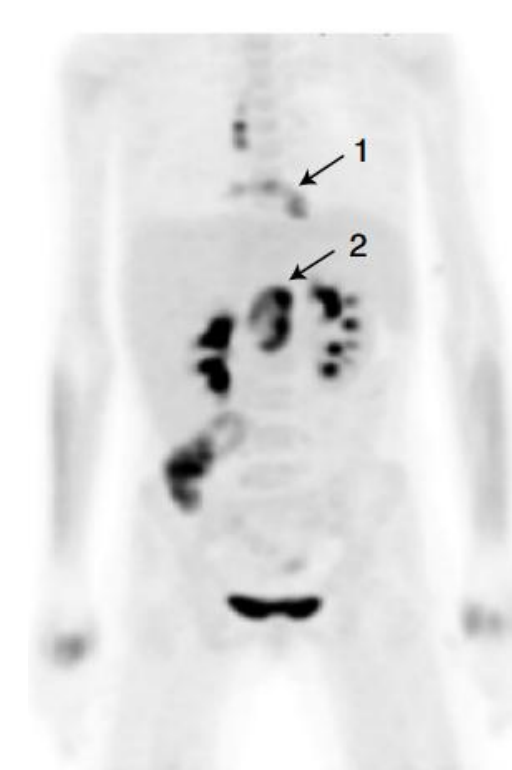
Pre-traitement



Post-traitement

La phagothérapie a été **bien tolérée** et a entraîné une **amélioration clinique** significative, notamment la **cicatrisation des plaies** et l'**amélioration de la fonction hépatique**.

Première utilisation thérapeutique de phages pour **traiter une infection mycobactérienne chez l'Homme**.



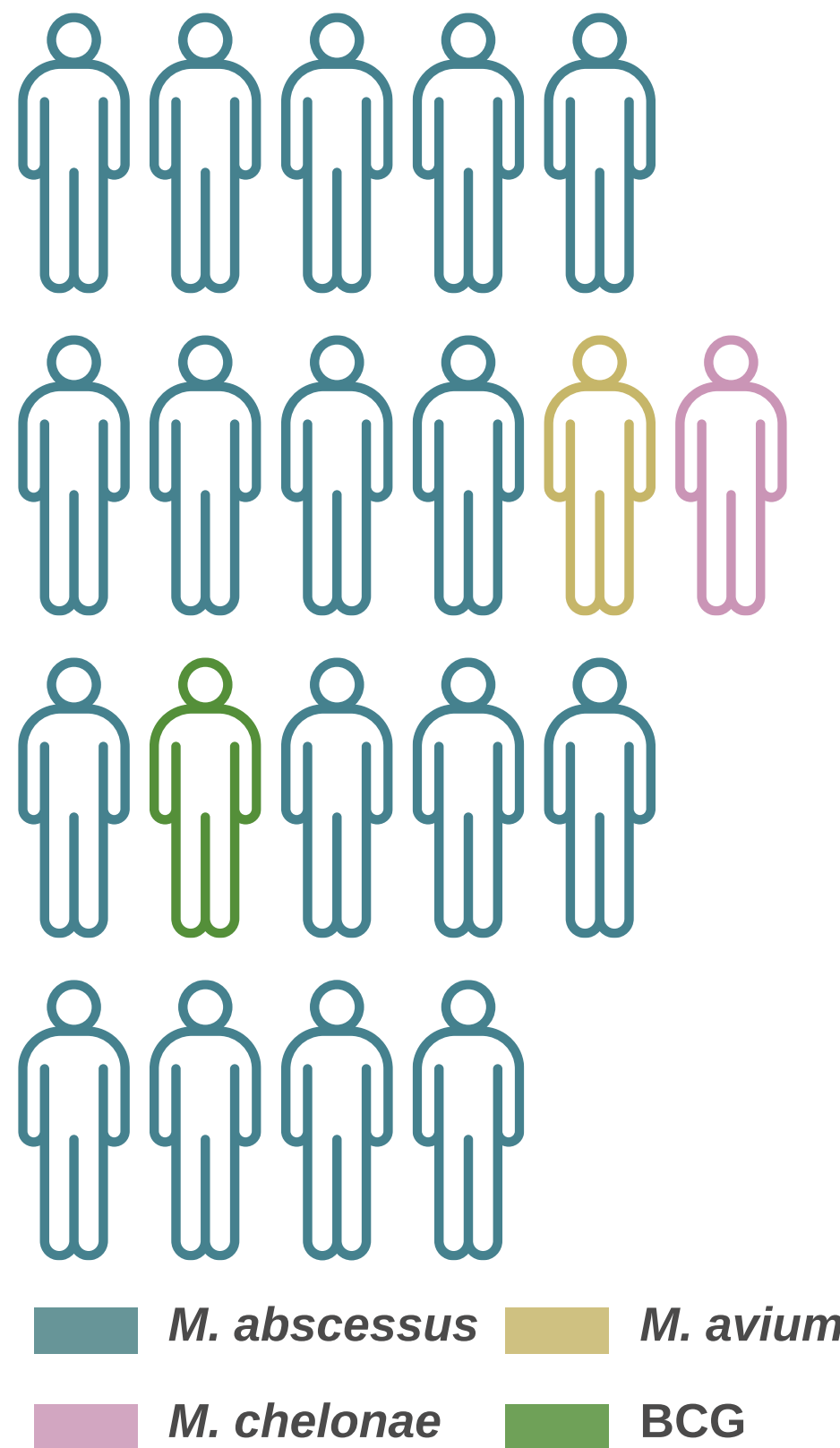
Phagothérapie associée à une **antibiothérapie**.

Peu utilisée, réservée à un **usage compassionnel** en cas **d'échec du traitement antibiotique**.

Phagothérapie associée à une **antibiothérapie**.

Peu utilisée, réservée à un **usage compassionnel** en cas **d'échec du traitement antibiotique**.

20 patients atteints d'une **infection à MNT**, en **échec thérapeutique**



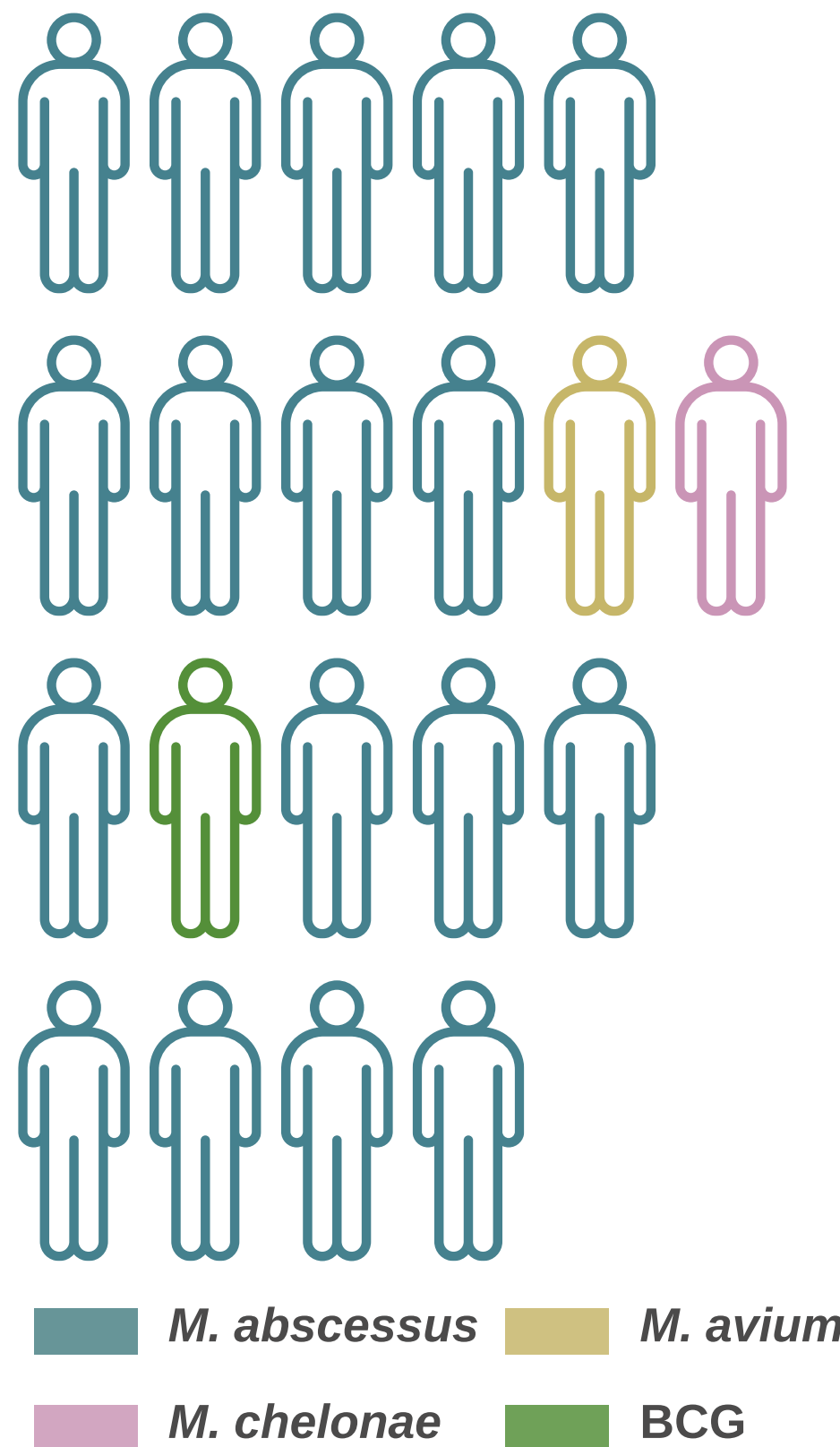
Introduction

Alternative à l'antibiothérapie : la phagothérapie

Phagothérapie associée à une **antibiothérapie**.

Peu utilisée, réservée à un **usage compassionnel** en cas **d'échec du traitement antibiotique**.

20 patients atteints d'une **infection à MNT**, en **échec thérapeutique**



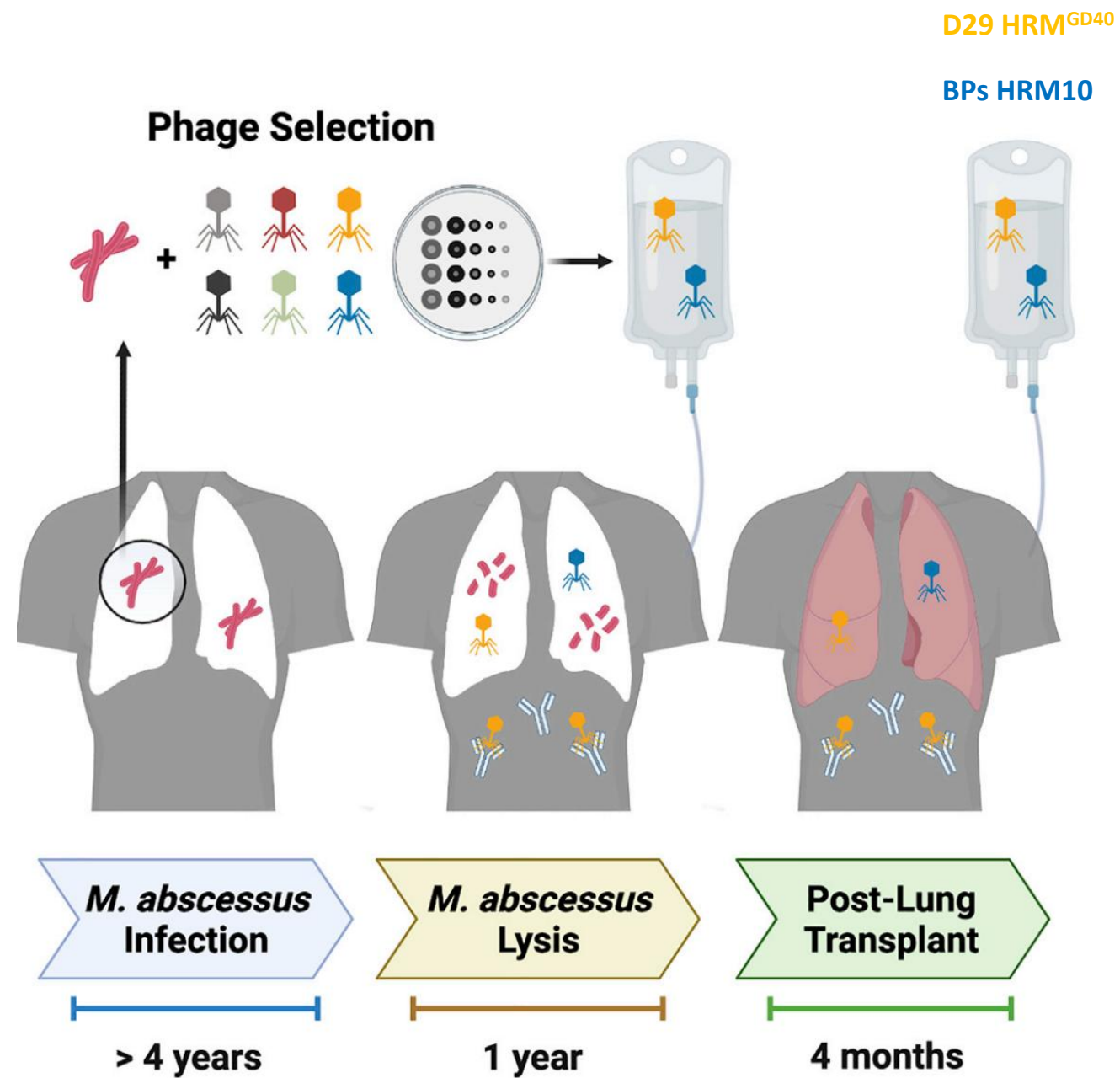
11 patients ont présenté une **amélioration clinique**

5 patients ont présenté une **amélioration clinique incomplète**

4 patients n'ont pas répondu à la phagothérapie

Introduction

Alternative à l'antibiothérapie : la phagothérapie



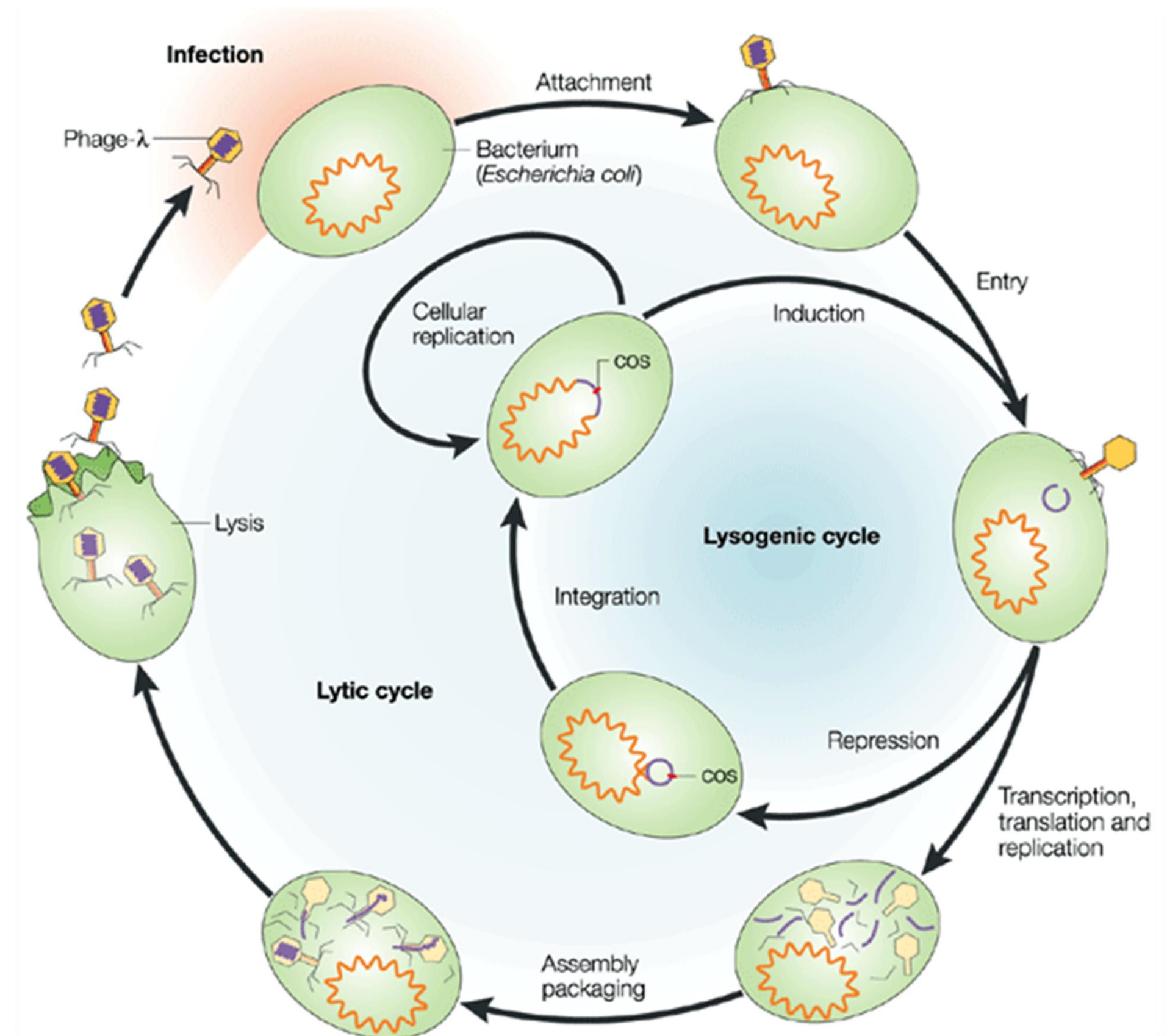
Introduction

Deux types de bactériophages

Phages tempérés : s'intègrent au génome bactérien et peuvent rester en **dormance** pendant de nombreuses générations

Phages lytiques : se multiplient dans la bactérie hôte et libèrent de nouveaux virions en **lysant** la cellule

Les phages **lytiques** sont les phages d'**intérêt** en **phagothérapie**



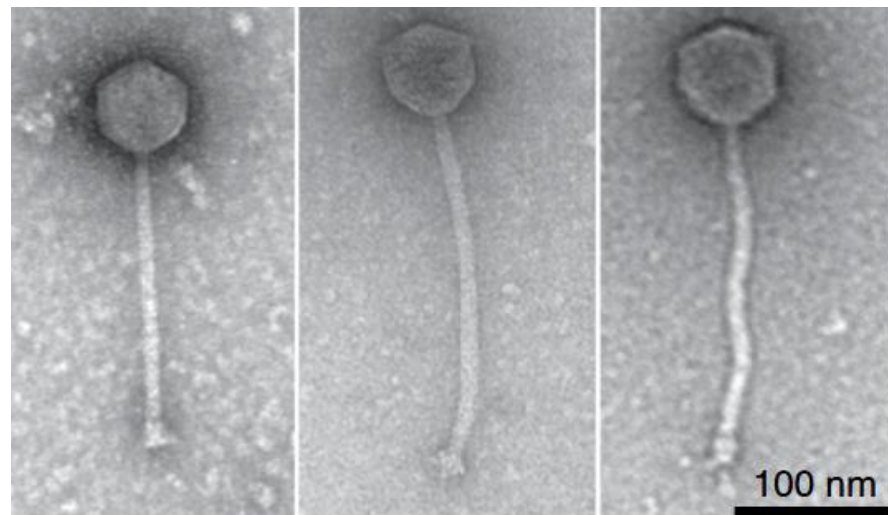
Introduction

Deux types de bactériophages

Phages tempérés : s'intègrent au génome bactérien et peuvent rester en **dormance** pendant de nombreuses générations

Phages lytiques : se multiplient dans la bactérie hôte et libèrent de nouveaux virions en **lysant** la cellule

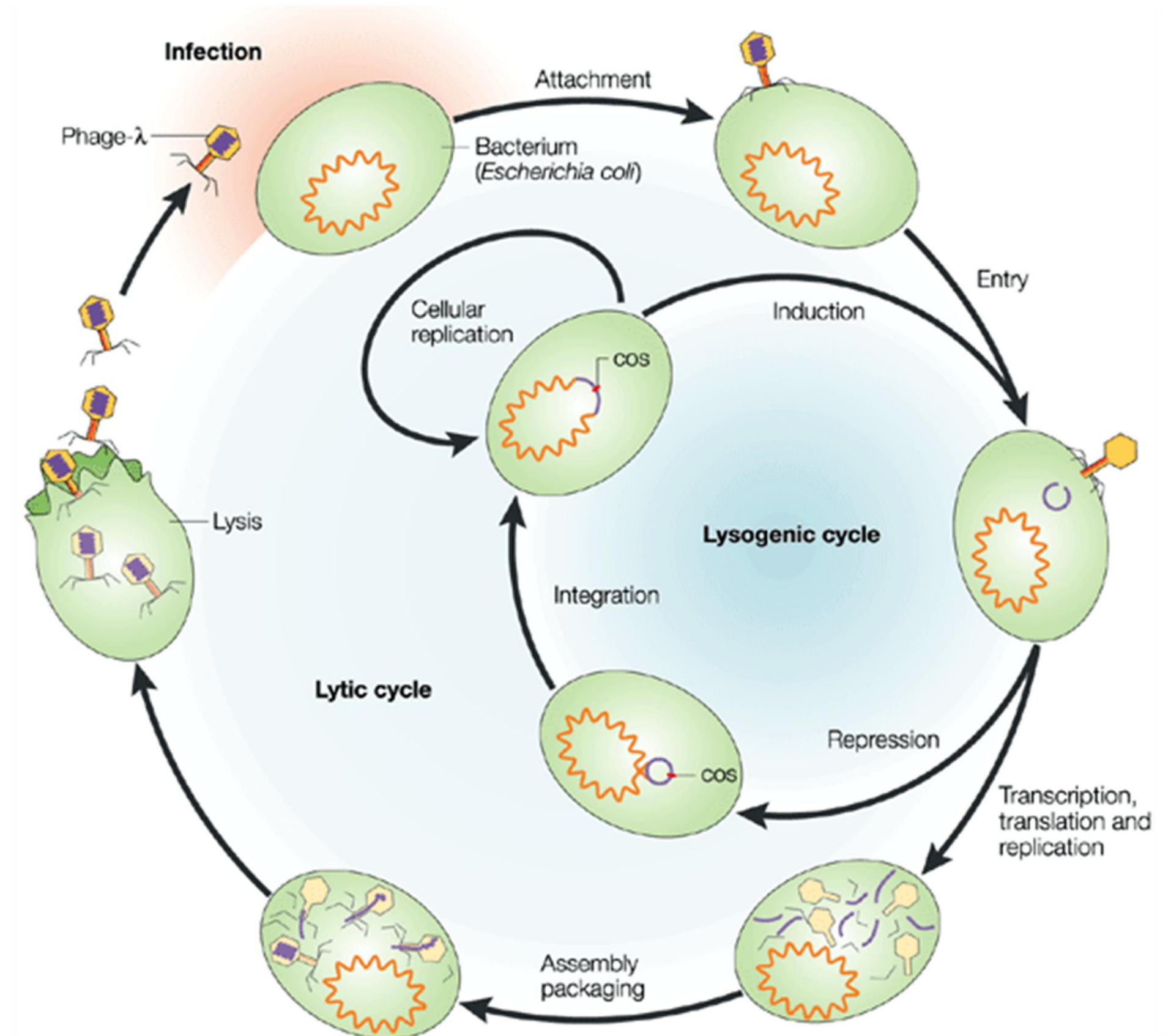
Les phages **lytiques** sont les phages d'**intérêt** en **phagothérapie**



Muddy

BPs

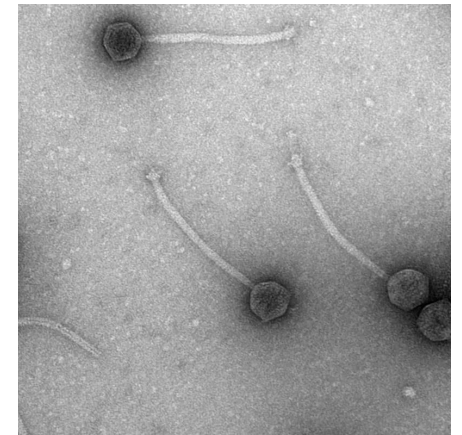
ZoeJ



Article

<https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>

**Therapeutically useful mycobacteriophages
BPs and Muddy require trehalose
polyphleates**



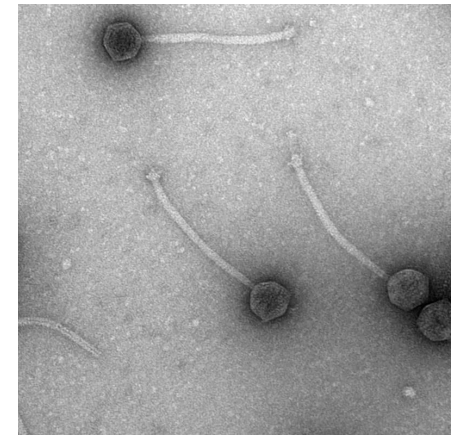
BPs

Les **TPP** sont nécessaires pour l'**infection** du phage BPs

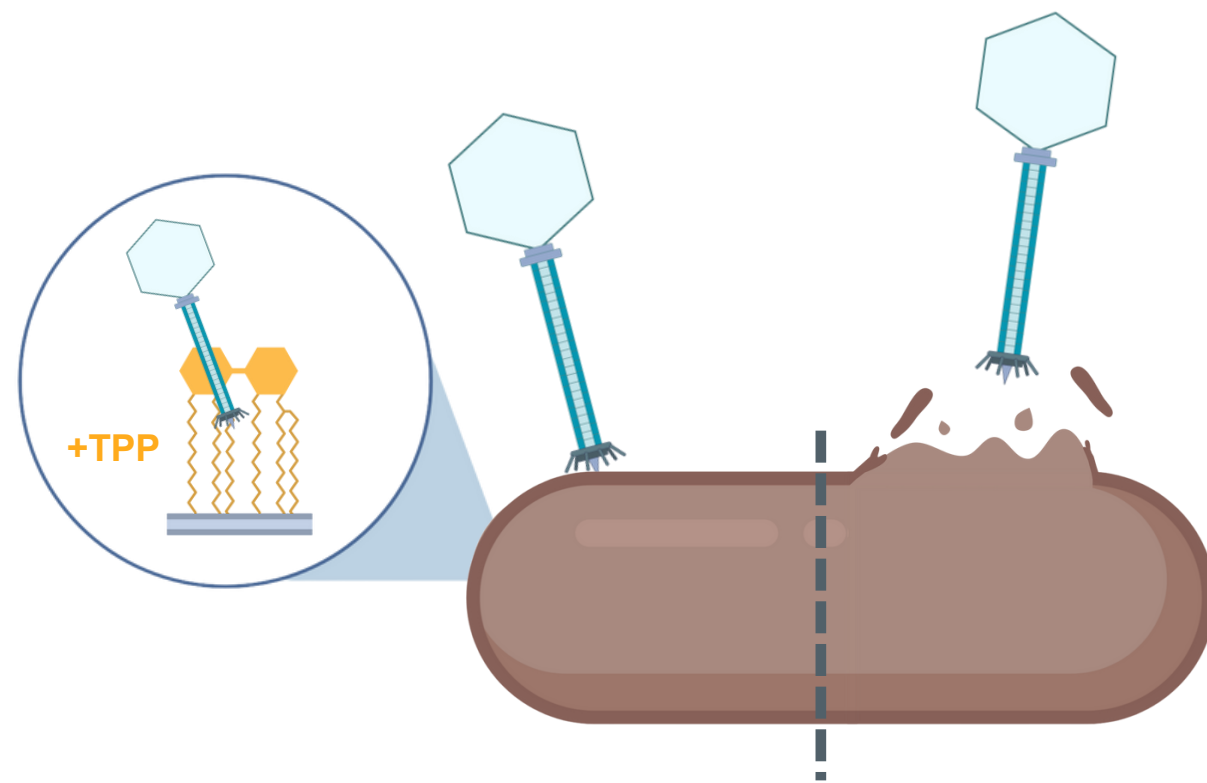
Article

<https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>

Therapeutically useful mycobacteriophages BPs and Muddy require trehalose polyphosphates



BPs



Phage BPs

Les mécanismes de résistance aux phages

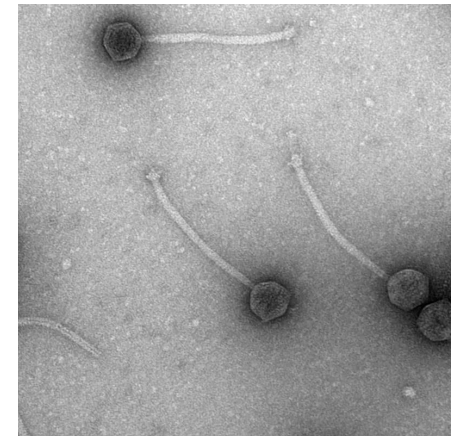
Les **TPP** sont nécessaires pour l'**infection** du phage BPs

La bactérie peut **perdre** ces TPP pour **résister** au phage

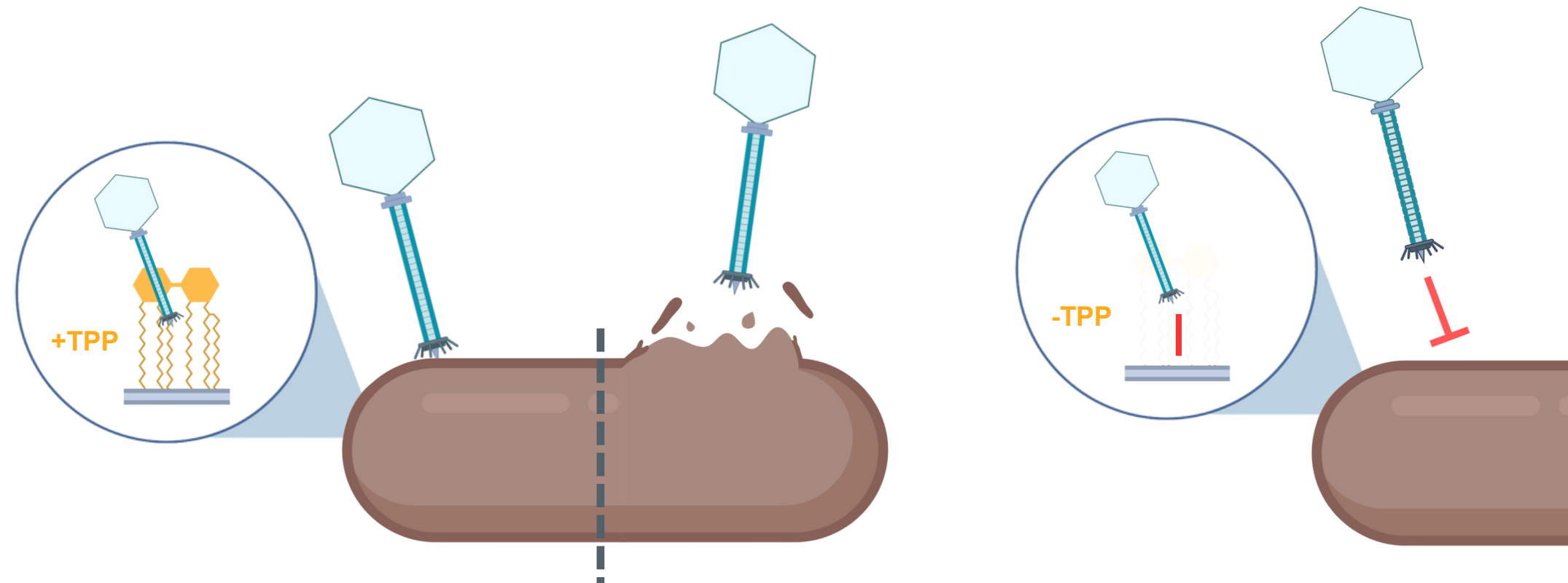
Article

<https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>

Therapeutically useful mycobacteriophages BPs and Muddy require trehalose polyphosphates



BPs



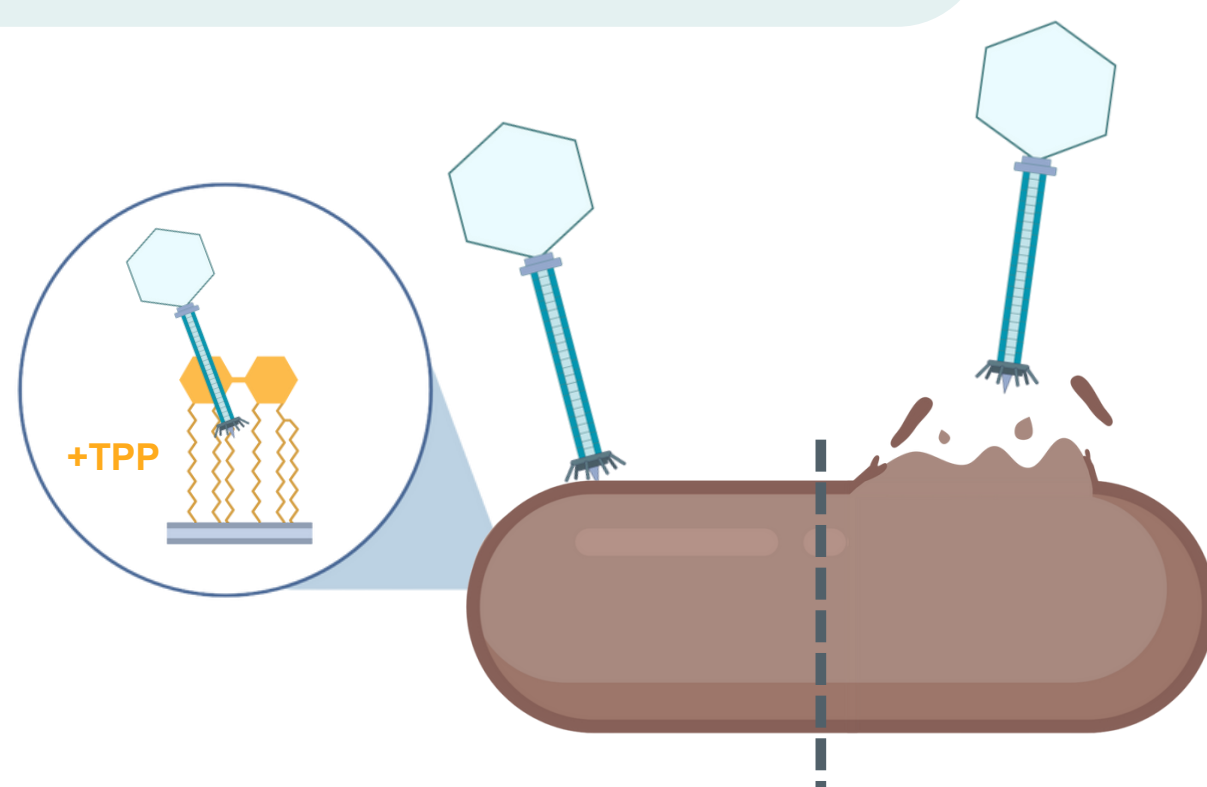
Phage BPs

Les mécanismes de résistance aux phages

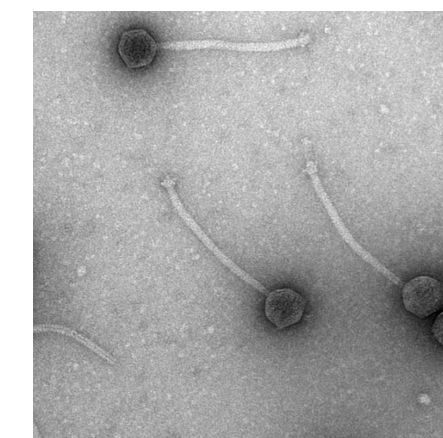
Les **TPP** sont nécessaires pour l'**infection** du phage BPs

La bactérie peut **perdre** ces TPP pour **résister** au phage

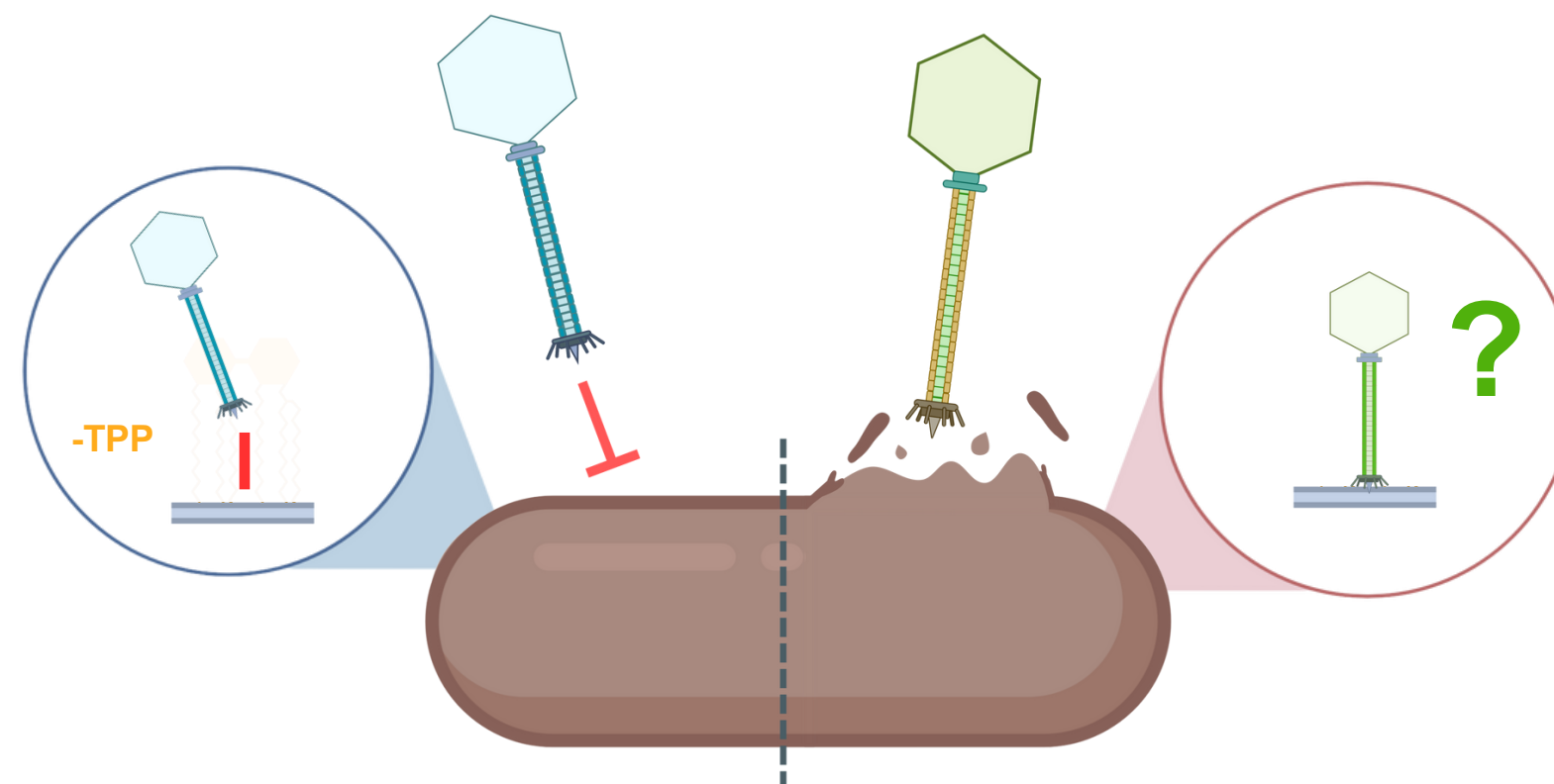
Le phage peut **évoluer** et outrepasser l'**absence de TPP**



Article <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>
Therapeutically useful mycobacteriophages BPs and Muddy require trehalose polyphleates



BPs



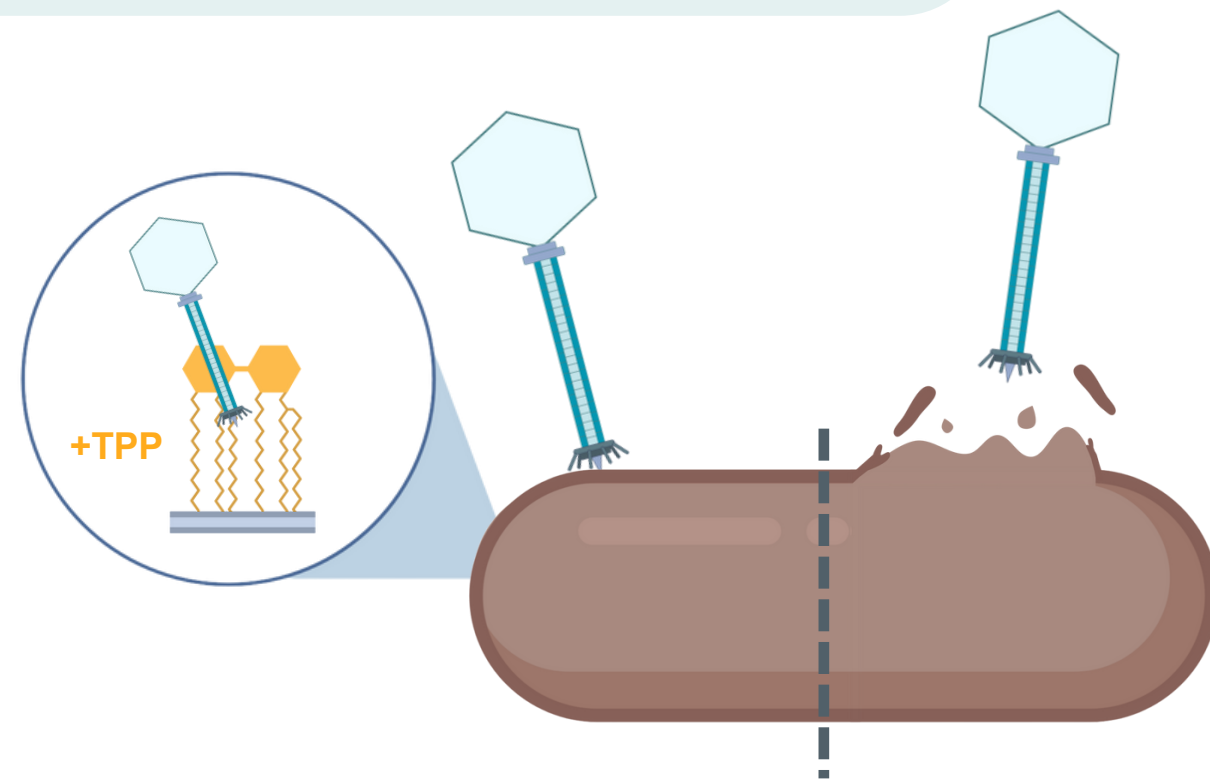
Phage BPs

Les mécanismes de résistance aux phages

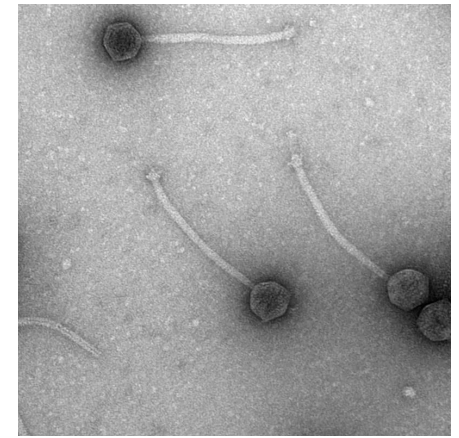
Les **TPP** sont nécessaires pour l'**infection** du phage BPs

La bactérie peut **perdre** ces TPP pour **résister** au phage

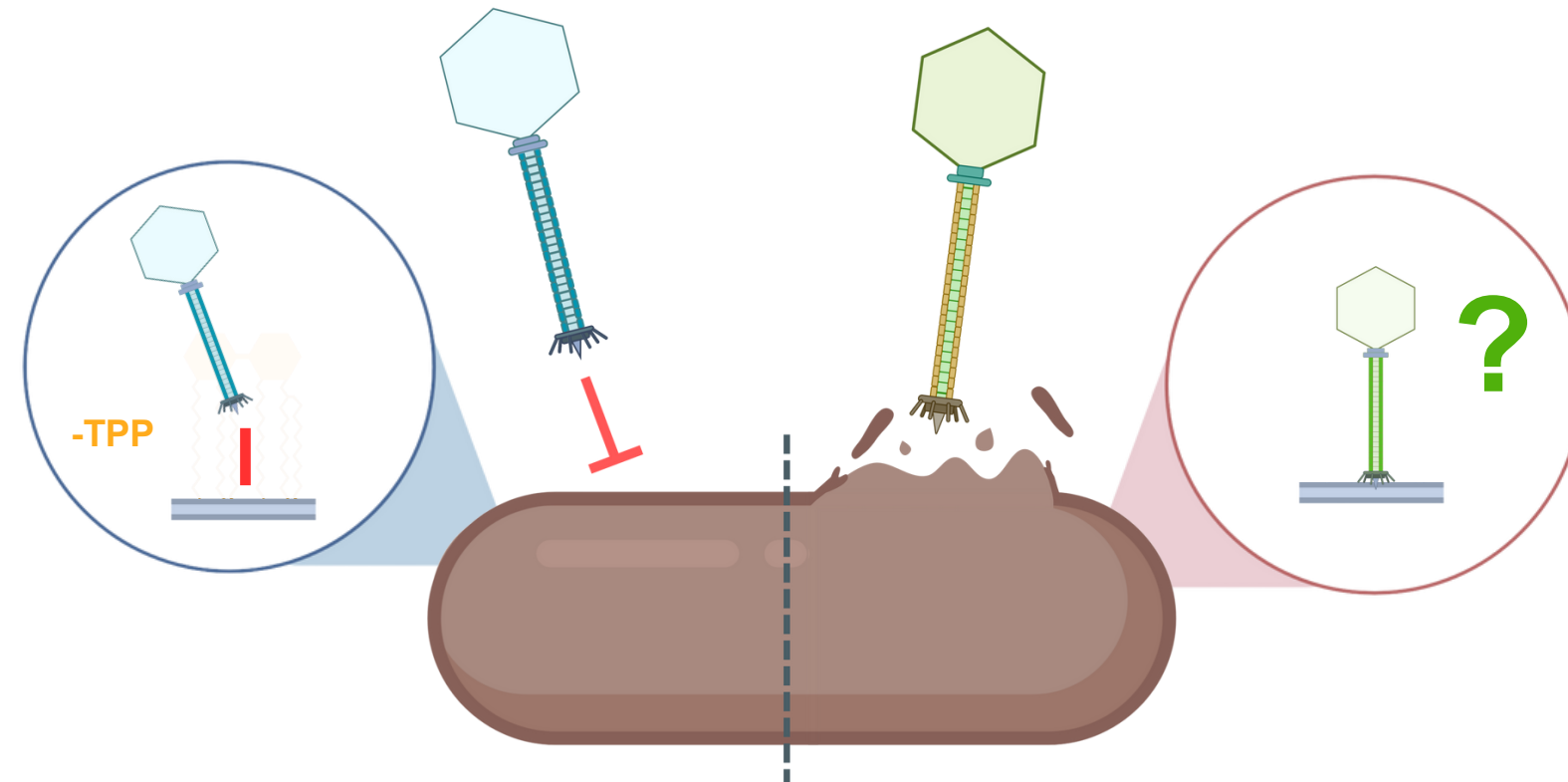
Le phage peut **évoluer** et outrepasser l'**absence de TPP**



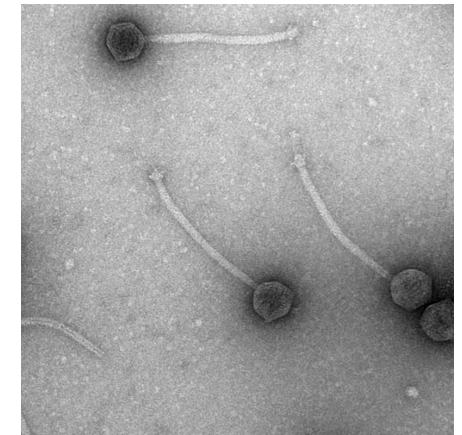
Article <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>
Therapeutically useful mycobacteriophages BPs and Muddy require trehalose polyphleates



BPs



"**Escape phage**" muté dans la protéine de la queue du phage, reconnaît un autre récepteur, testé dans des études compassionnelles aux EU



BPs

Article

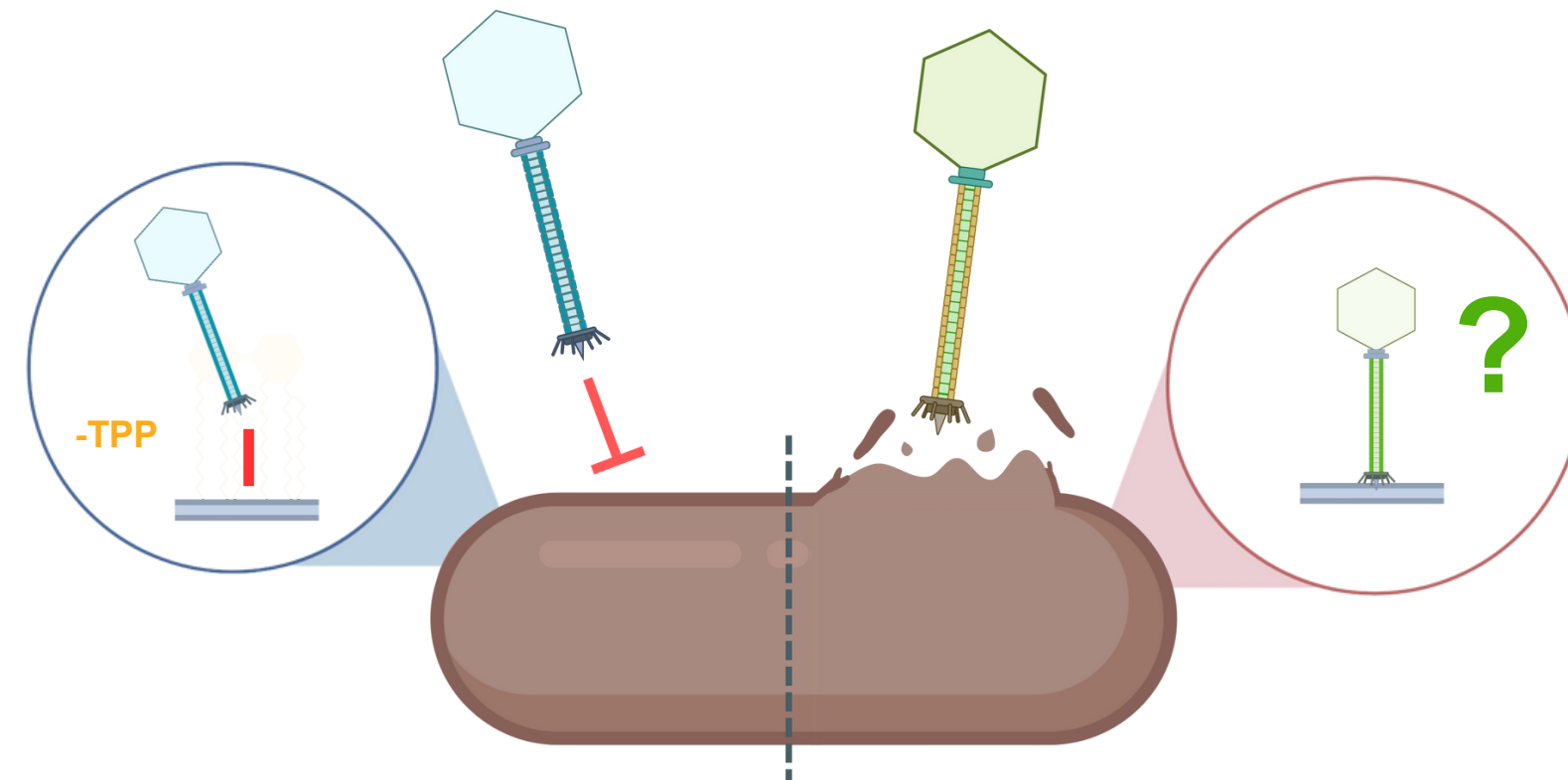
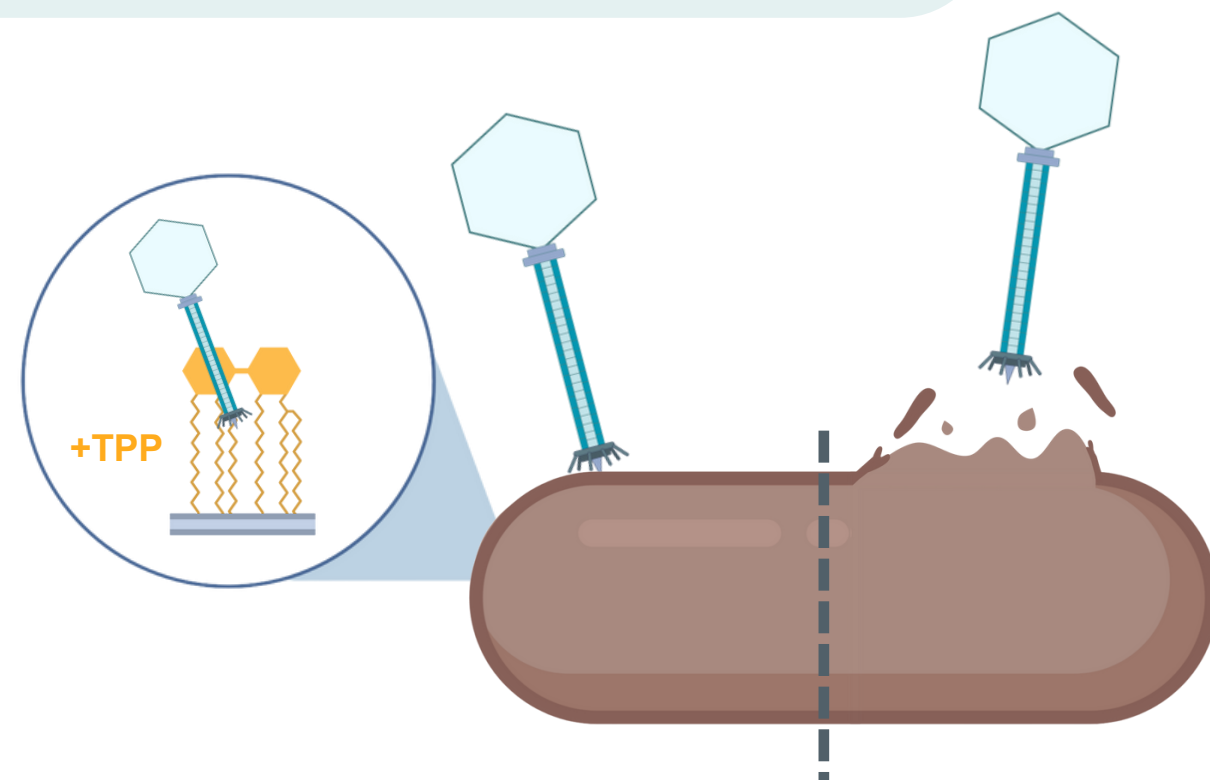
<https://doi.org/10.1038/s41564-023-01451-6>

Therapeutically useful mycobacteriophages BPs and Muddy require trehalose polyphleates

Les **TPP** sont nécessaires pour l'**infection** du phage BPs

La bactérie peut **perdre** ces TPP pour **résister** au phage

Le phage peut **évoluer** et outrepasser l'**absence de TPP**

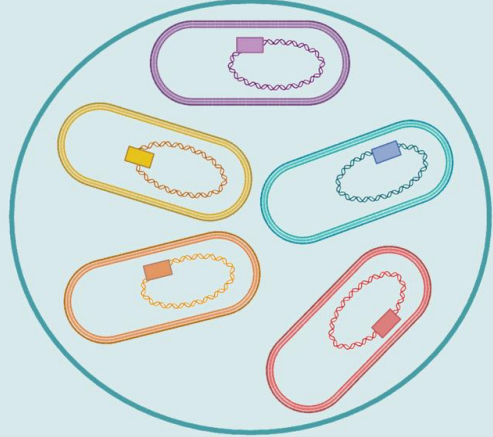


"**Escape phage**" muté dans la protéine de la queue du phage, reconnaît un autre récepteur, testé dans des études compassionnelles aux EU

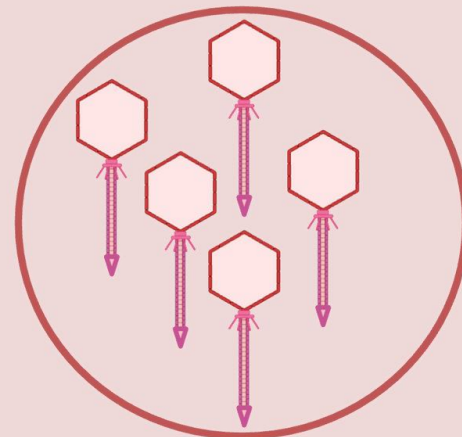


Sélection de mutants résistants

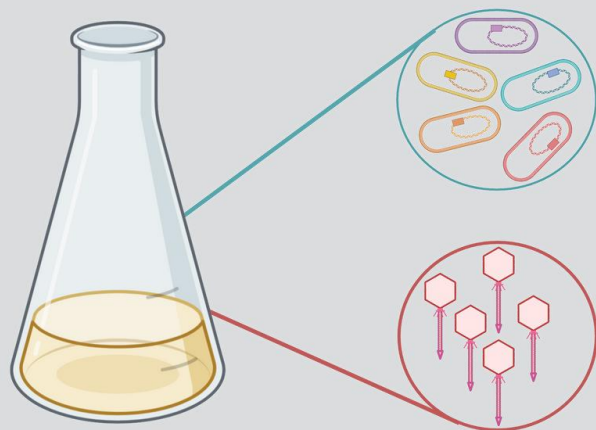
Librairie de transposon
M. smegmatis



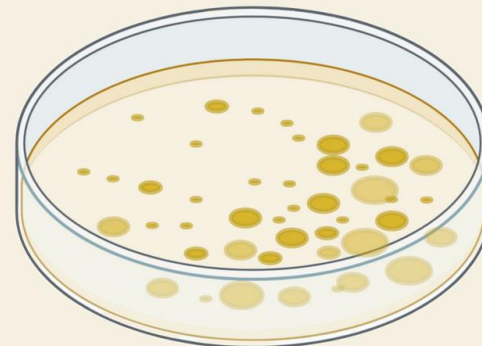
Phage BPs



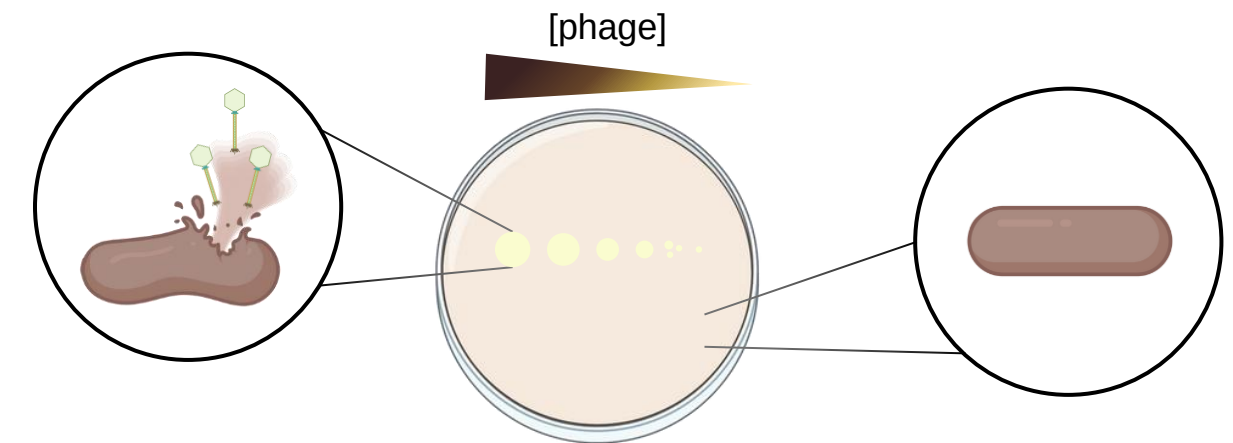
Infection MOI 10:1



Sélection de
résistants TPP+



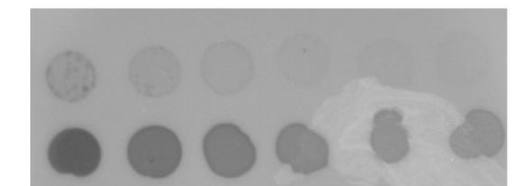
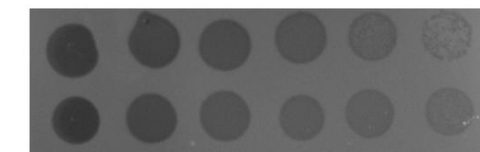
Plage de lyse



mc²155

Δ mmpL10

BPs
BPs_REM



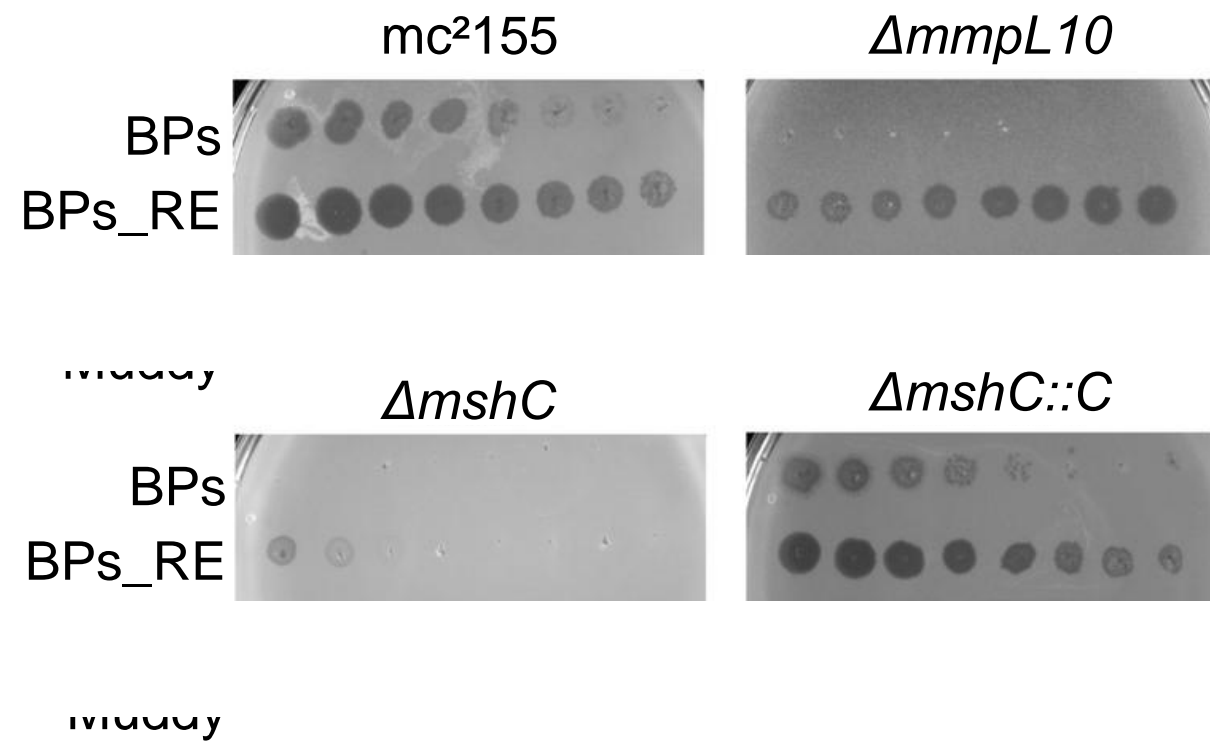
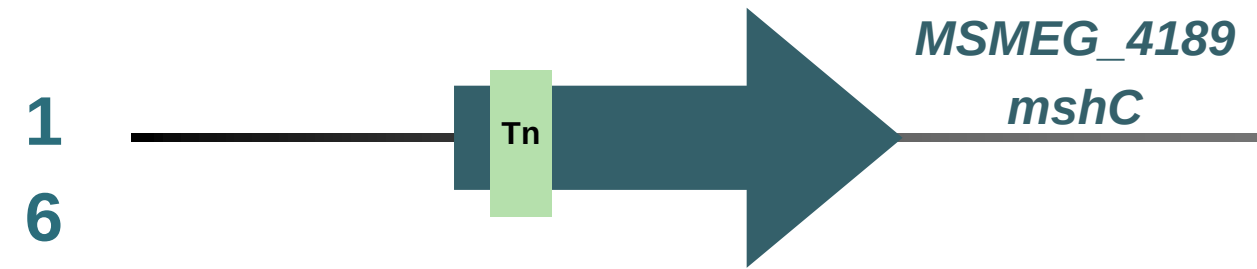
16

BPs
BPs_REM



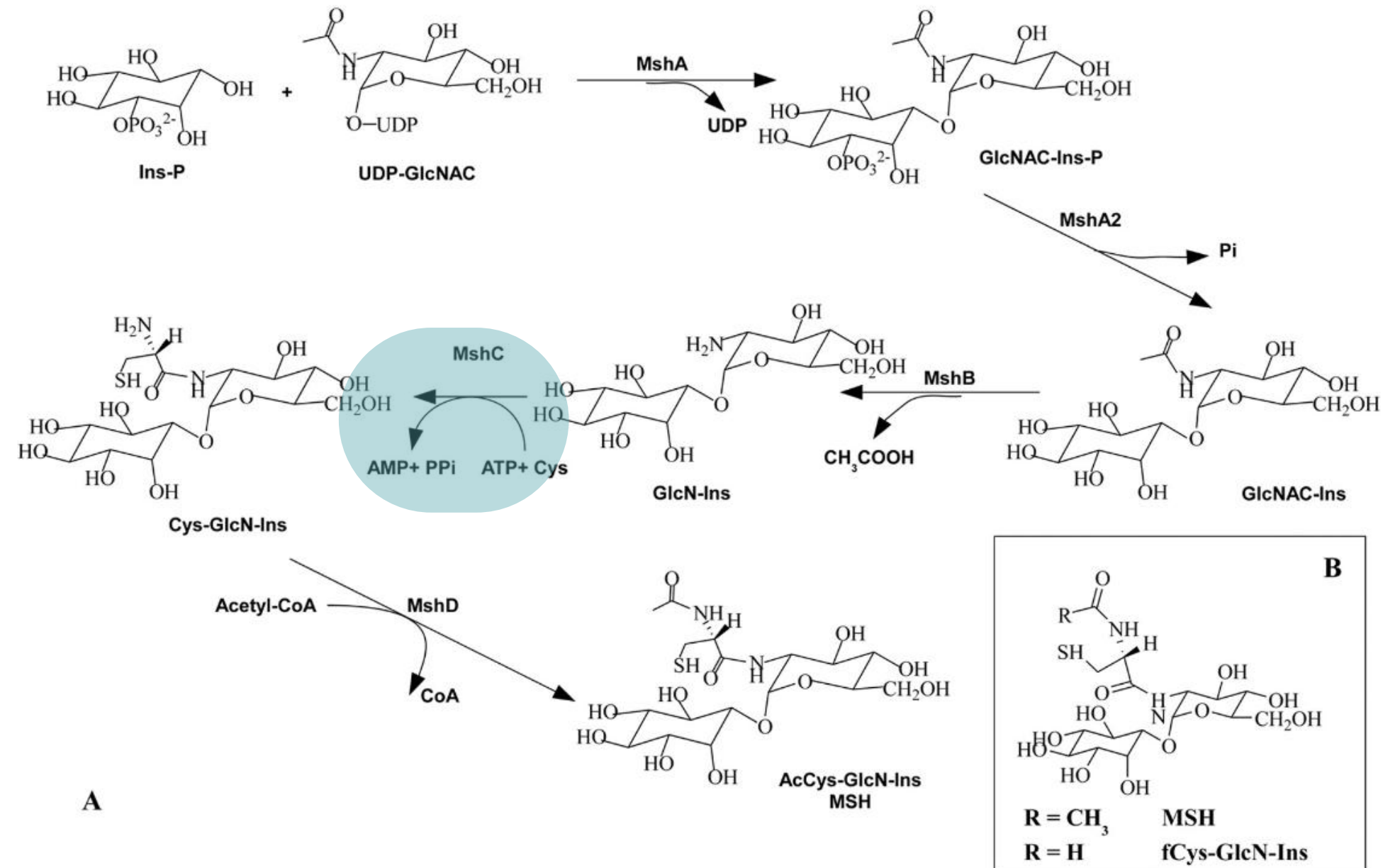
Résultats

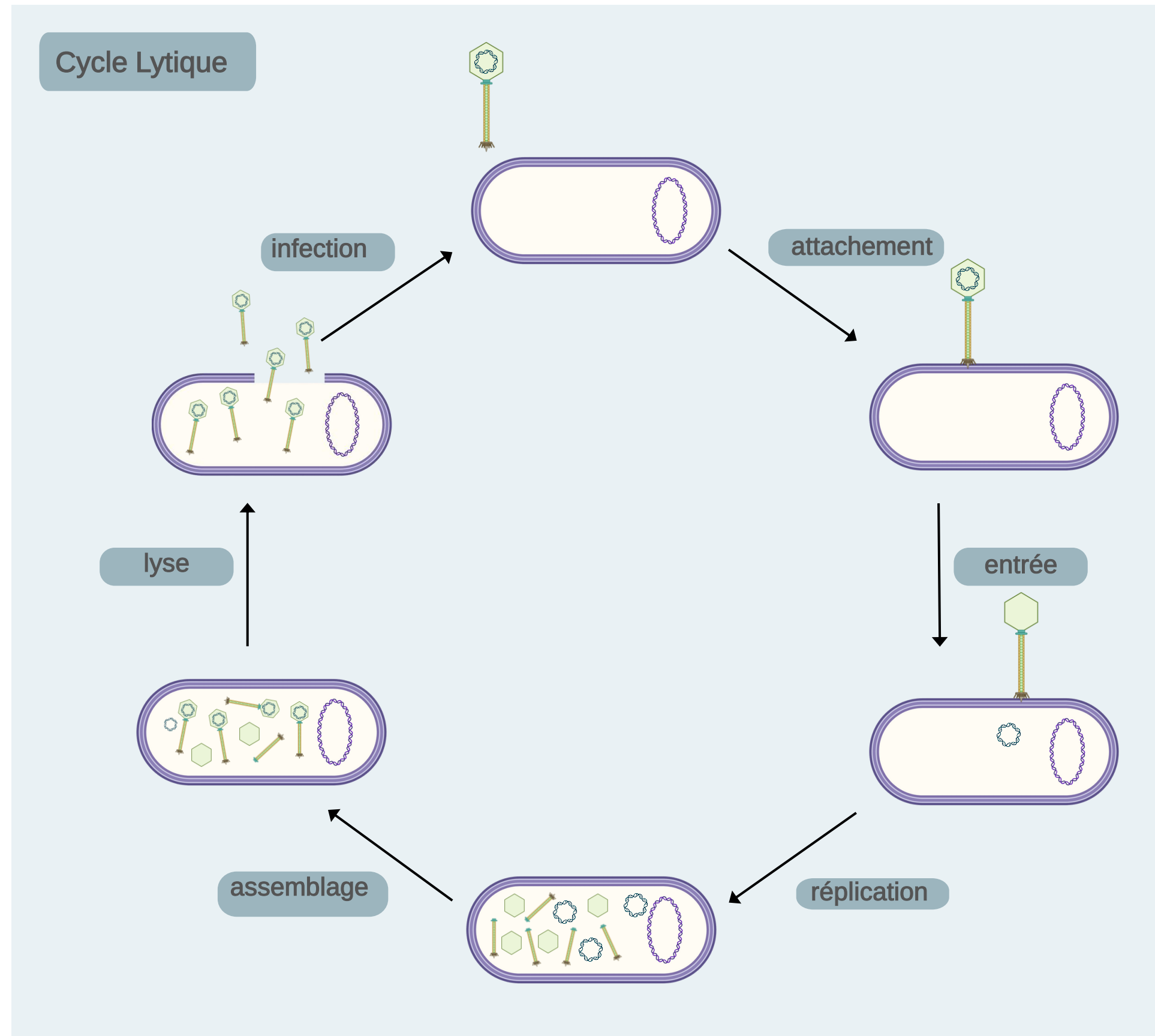
Identification des gènes impliqués



MSMEG_4189 - *mshC* :

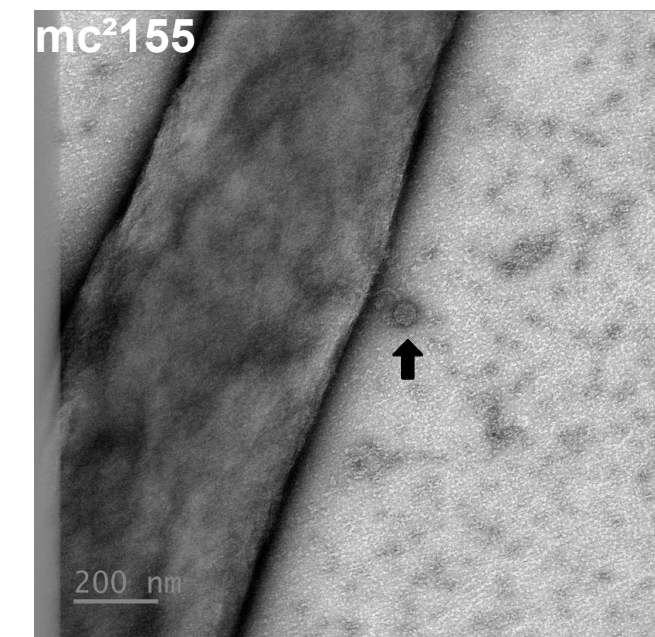
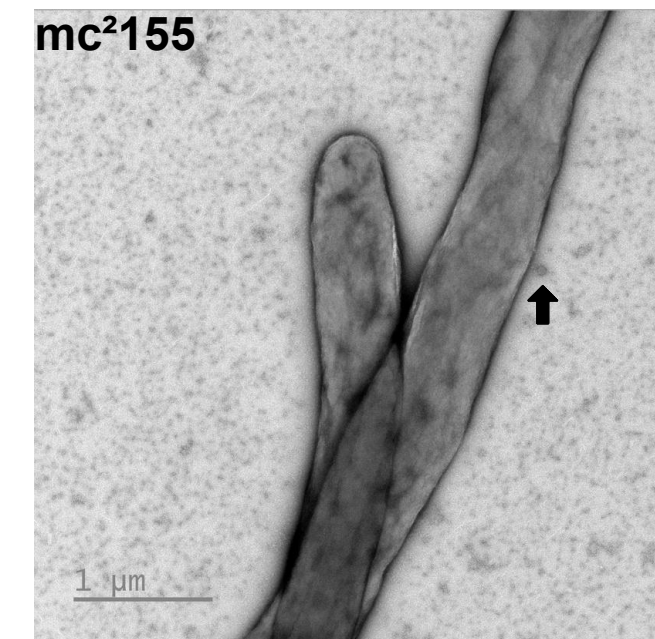
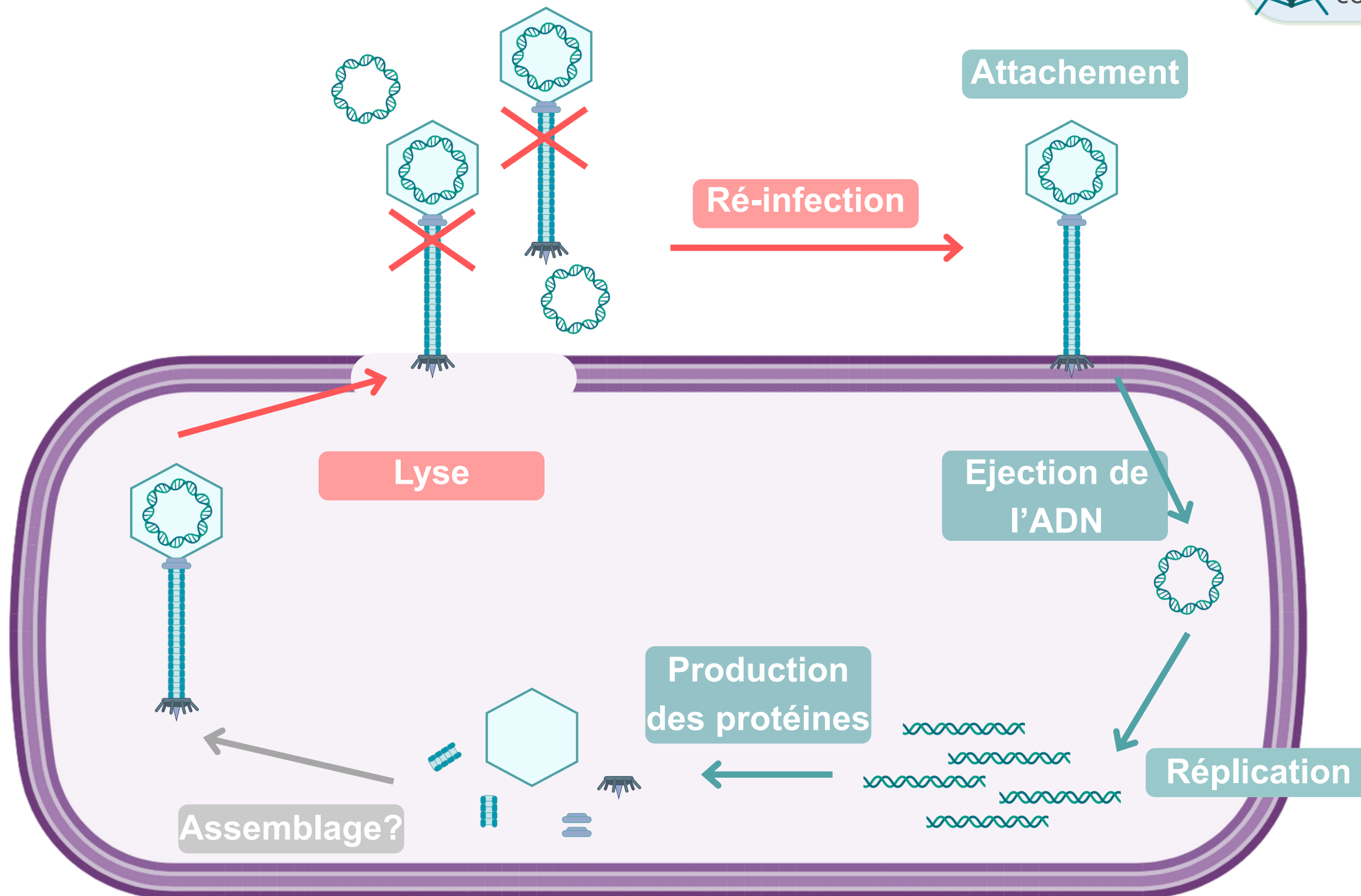
code pour une **cystéine ligase**, enzyme impliquée dans la voie de biosynthèse du **mycothiol**, un antioxydant mycobactérien





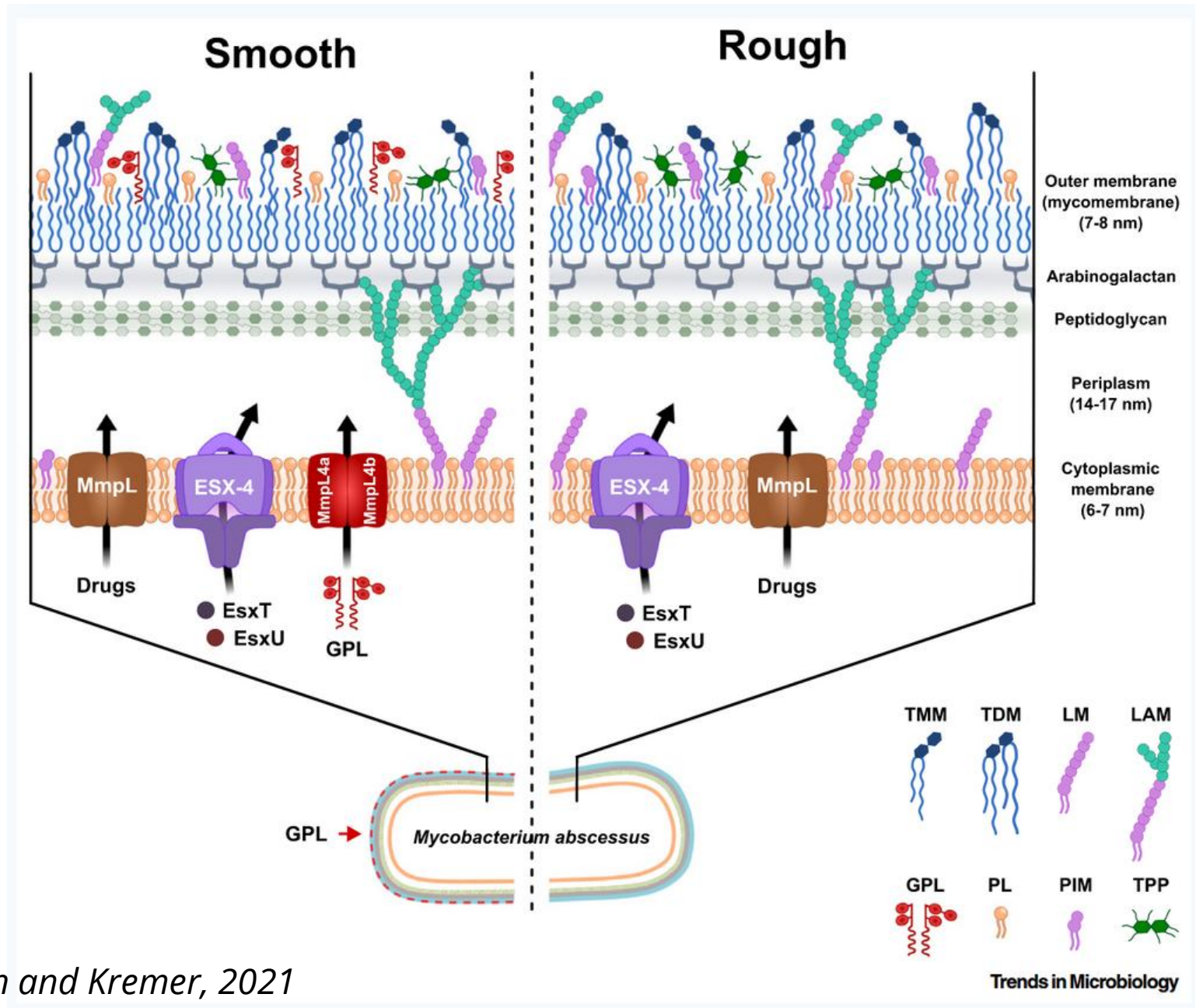
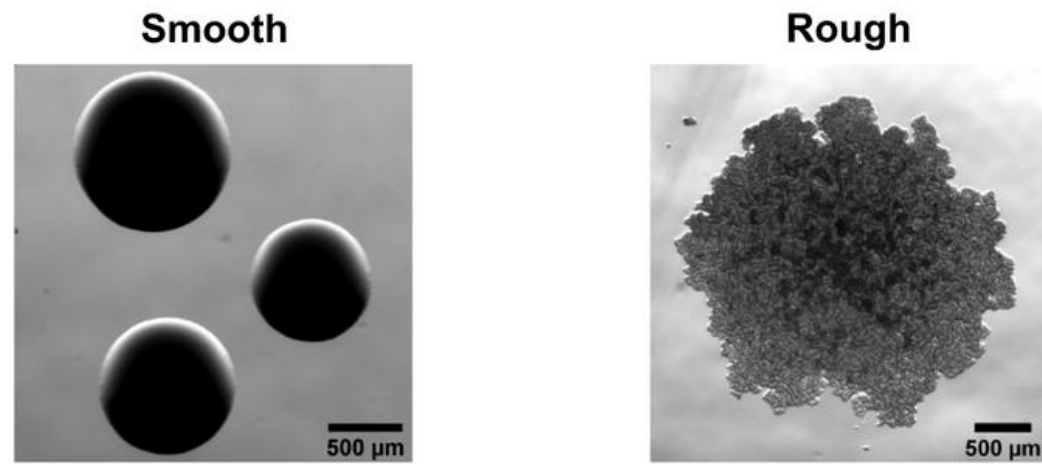


Les résultats obtenus chez *M. smegmatis* sont actuellement en cours de **transposition** à *M. abscessus*



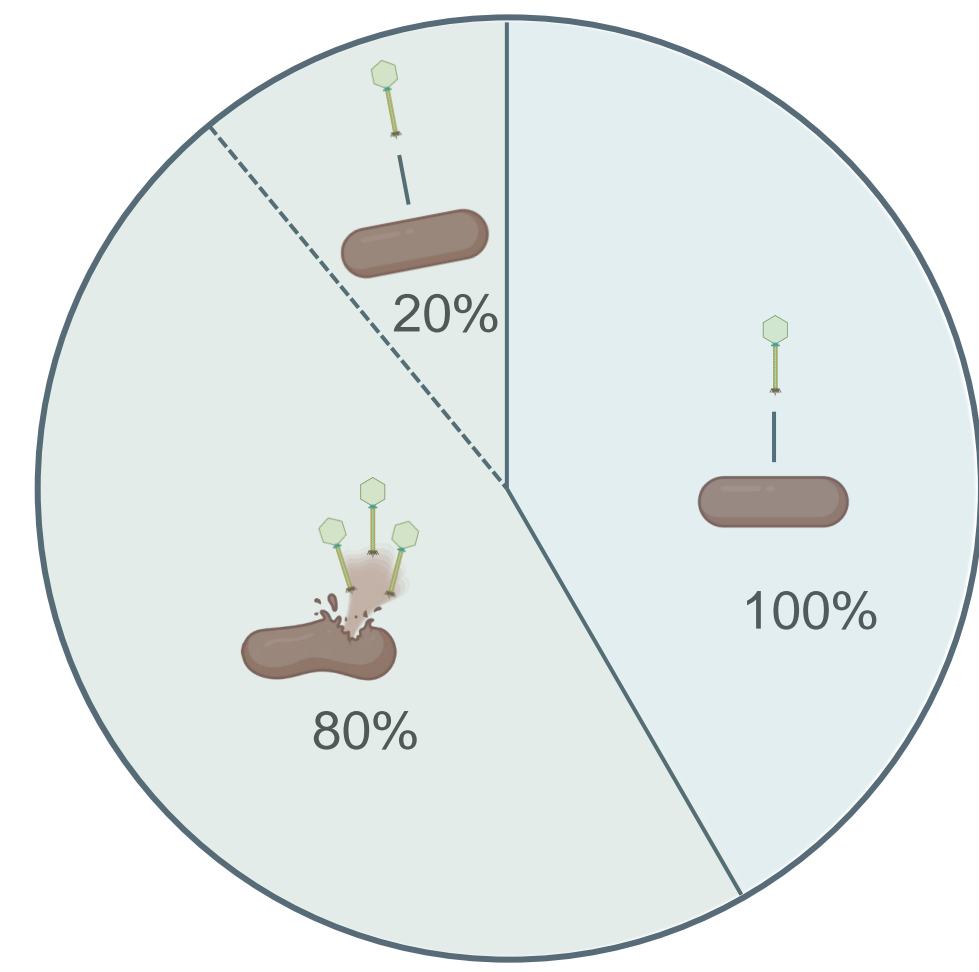
Phage Hunting

Amplifier le répertoire de phages



Distribution des morphotypes chez les isolats cliniques

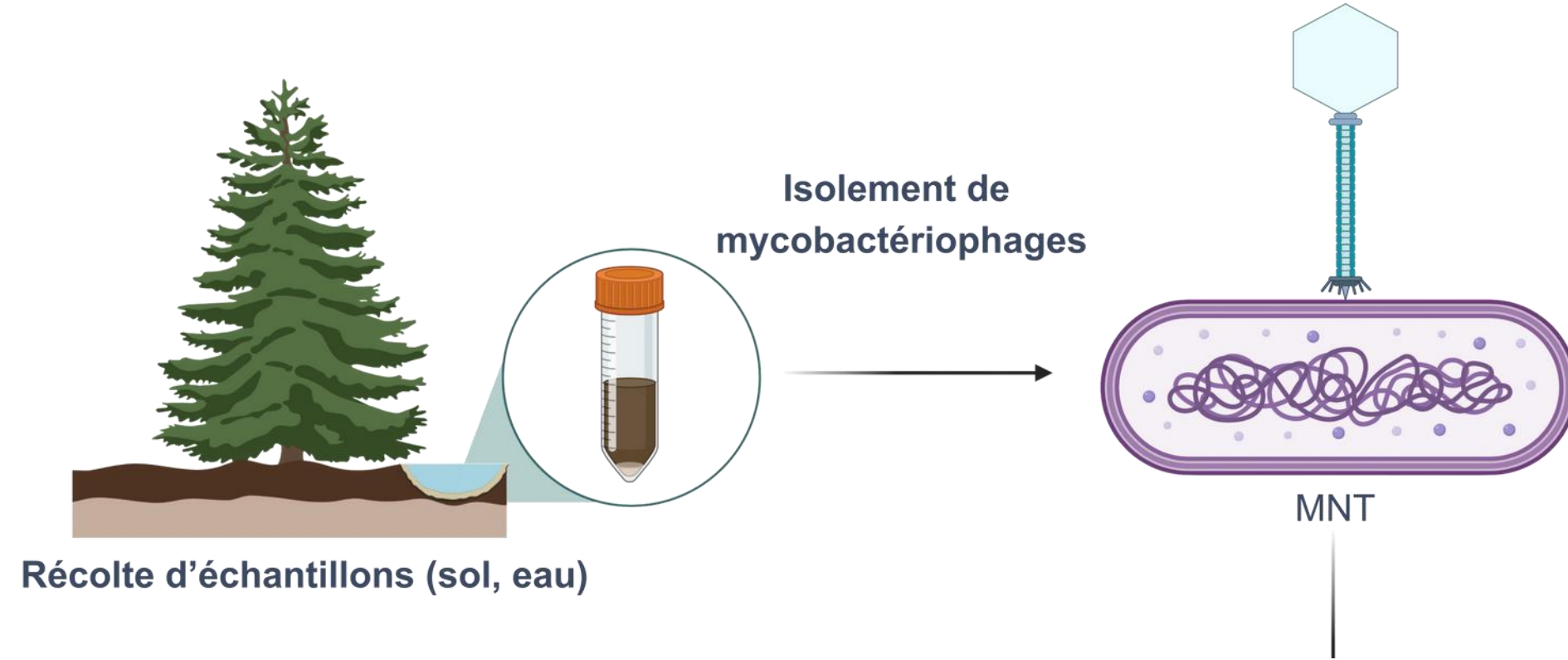
R (58,5%) | S (41,5%)



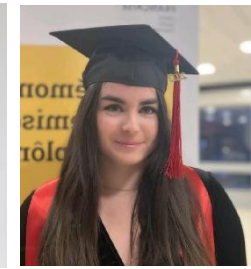
Dedrick et al., 2021



Réel besoin de trouver de nouveaux phages pour cibler tous les morphotypes de *M. abscessus*.



M. Illouz



M. Foubert



C. Deflandre

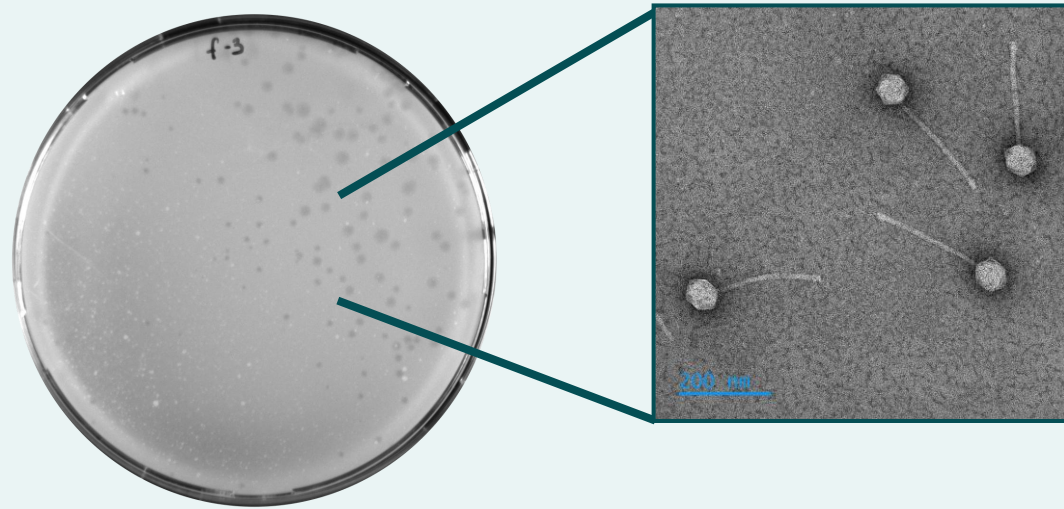


A. Briand

Résultats

Qqs exemples de phages isolés récemment dans l'environnement

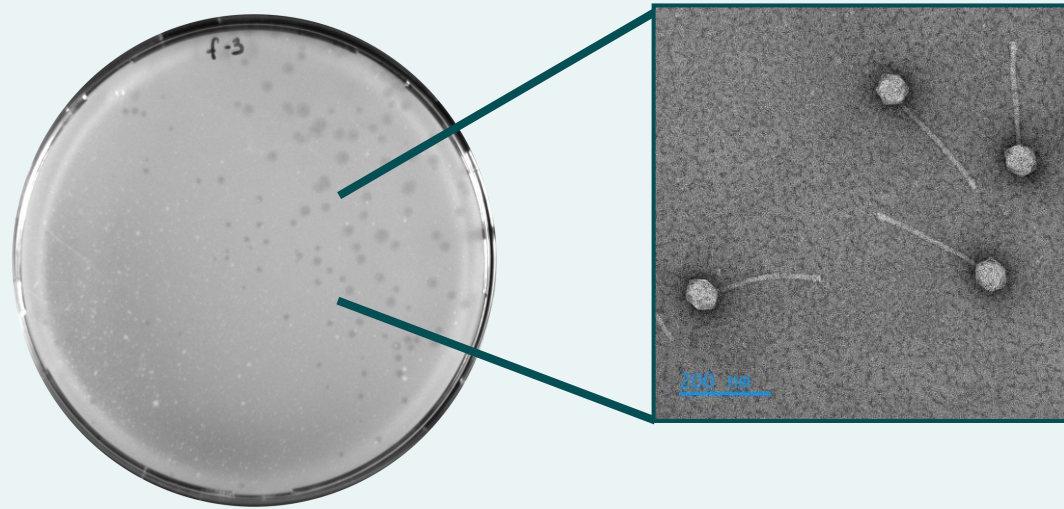
Croquant



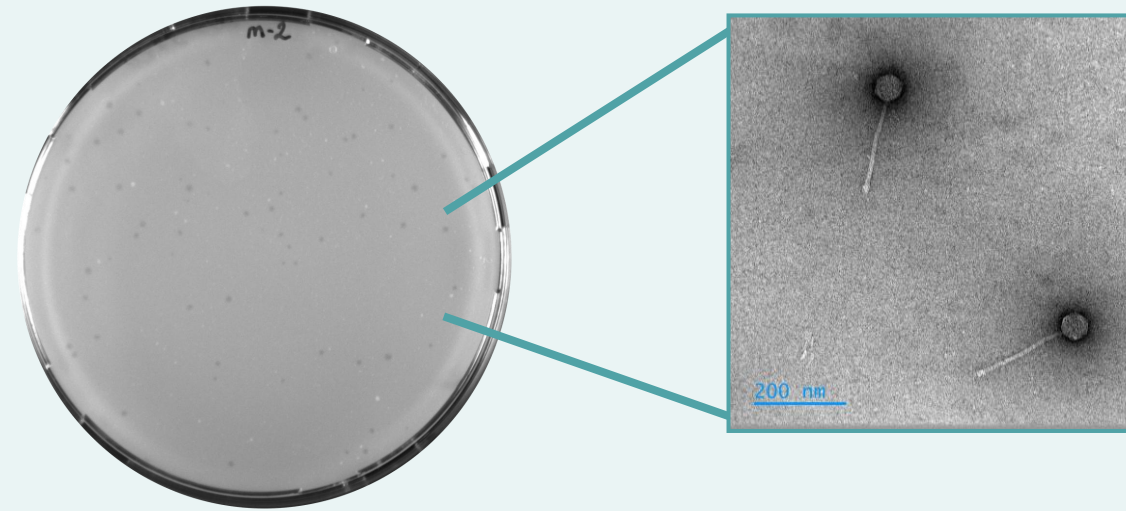
Résultats

Qqs exemples de phages isolés récemment dans l'environnement

Croquant



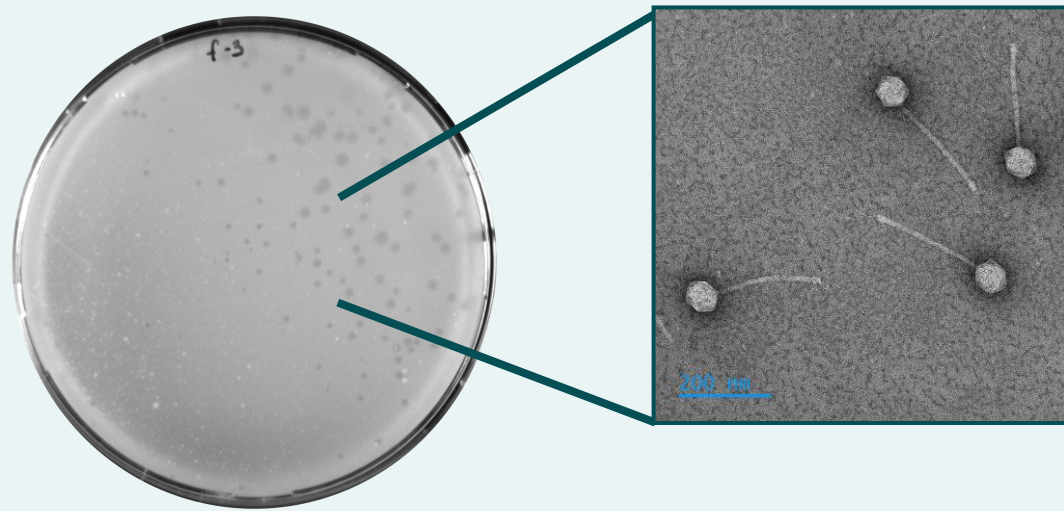
Trice



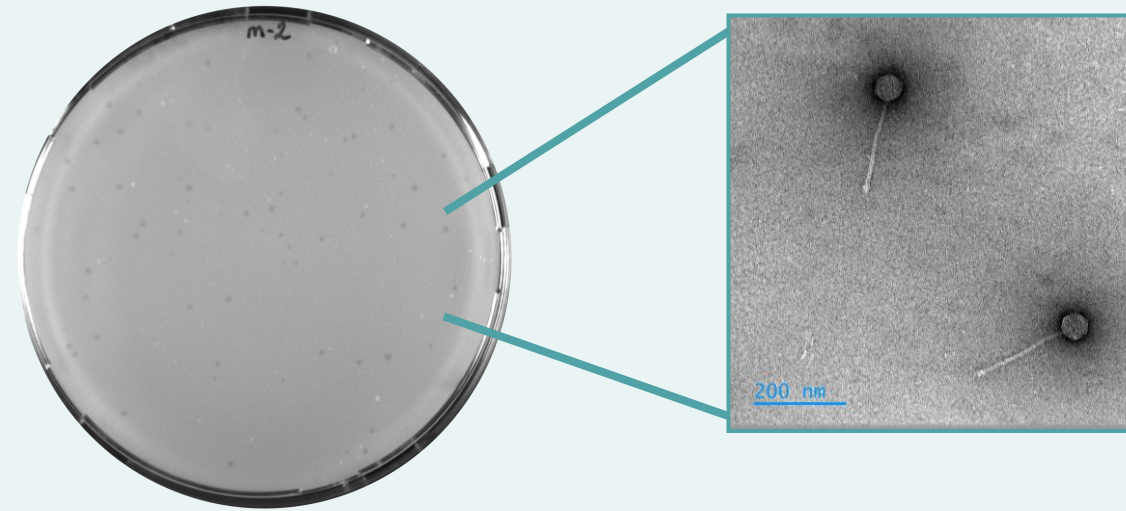
Résultats

Qqs exemples de phages isolés récemment dans l'environnement

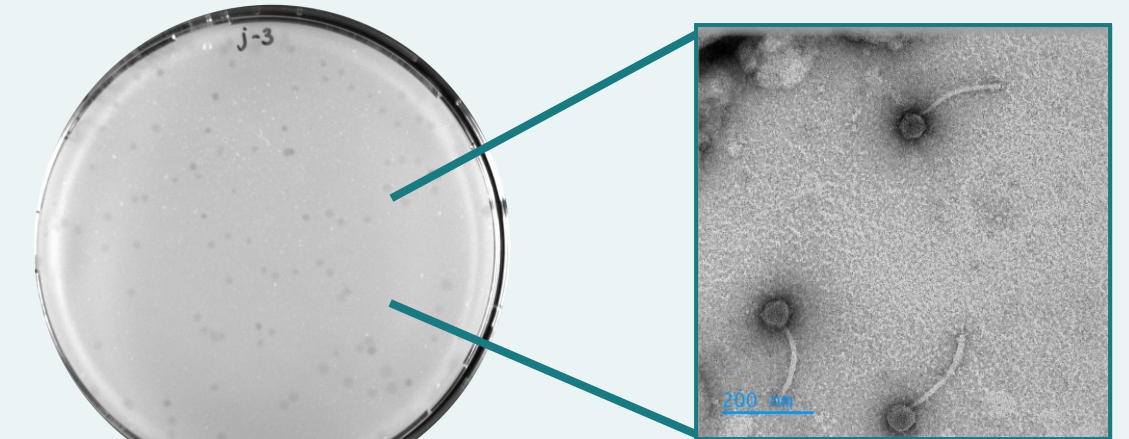
Croquant



Trice



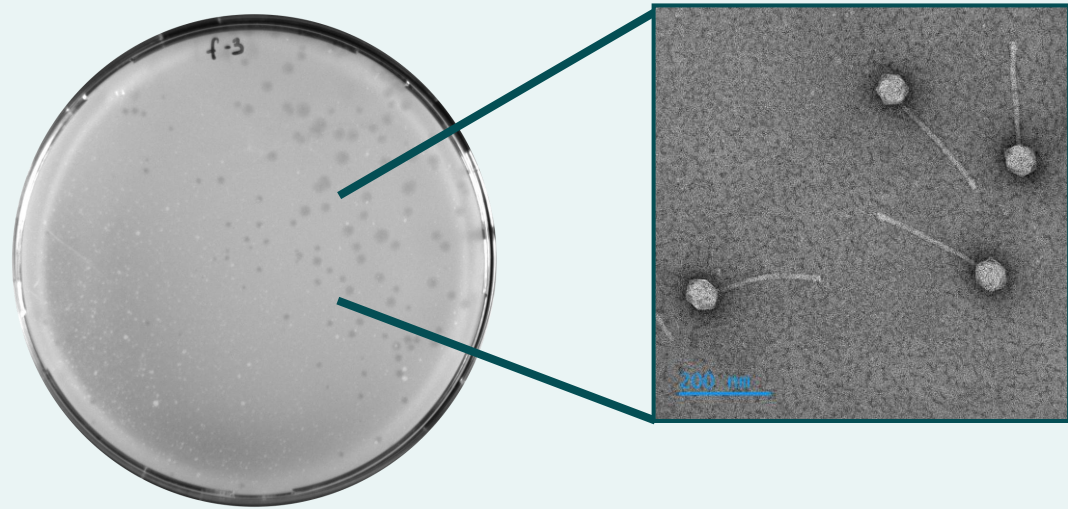
Roimos



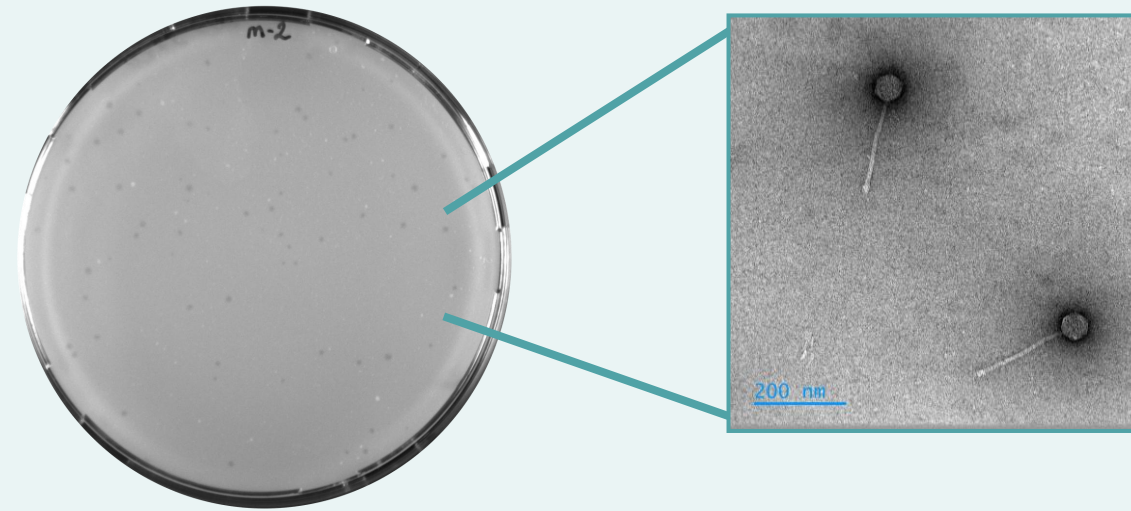
Résultats

Qqs exemples de phages isolés récemment dans l'environnement

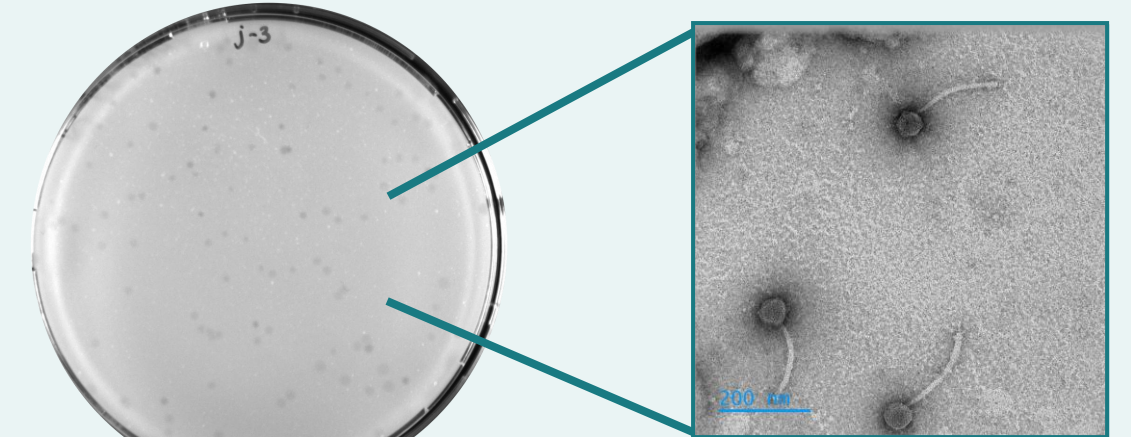
Croquant



Trice



Roimos



Spectre d'hôte : peu concluant sur les souches de *M. abscessus*

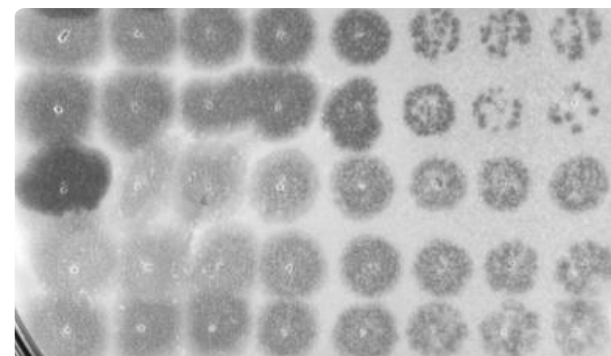
M. smegmatis

Mab GD180

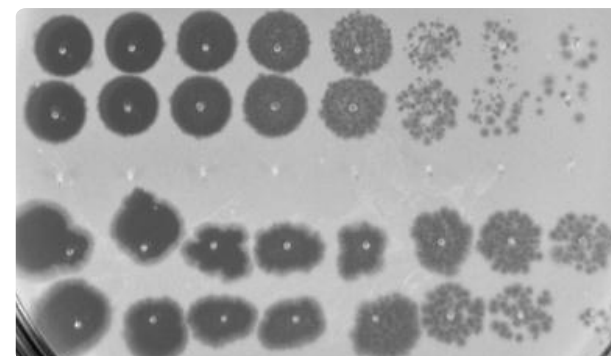
Mab GD22

Mab S

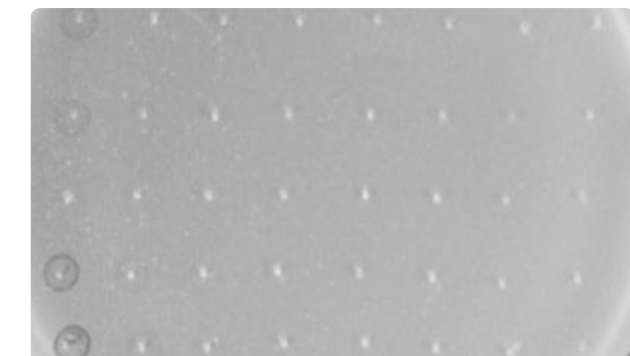
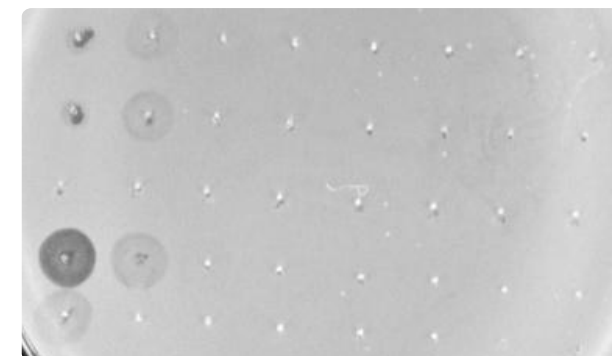
Croquant



Trice



Roimos



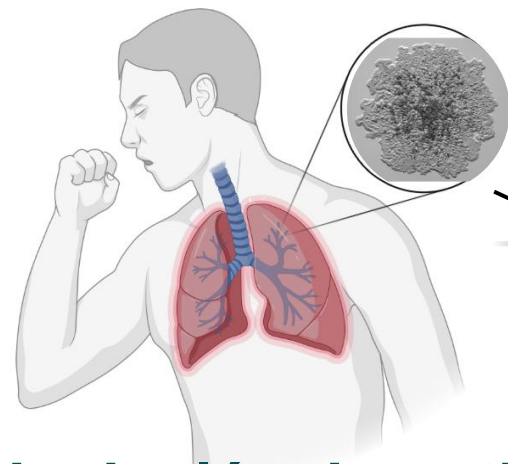
Résultats

Exemple concret de phages actifs contre une souche clinique

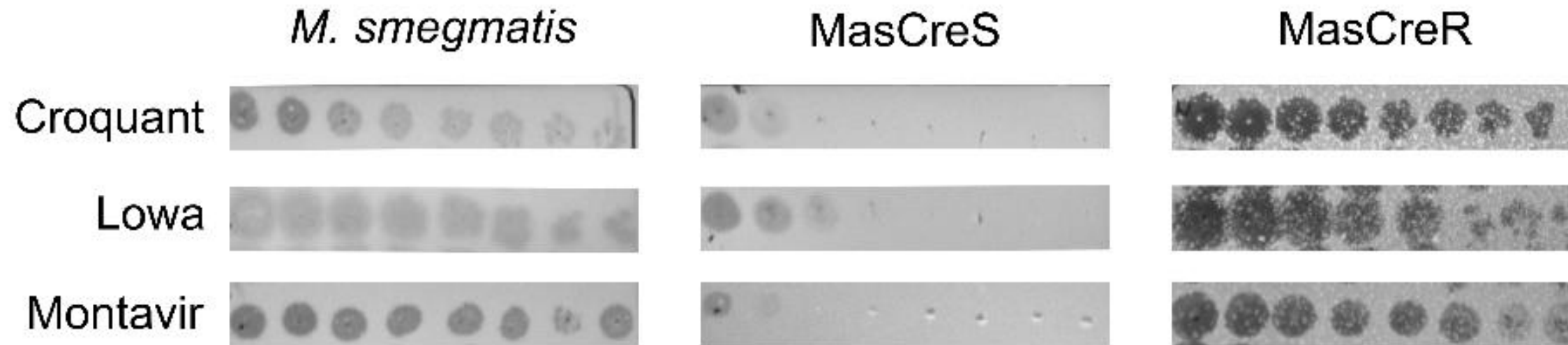
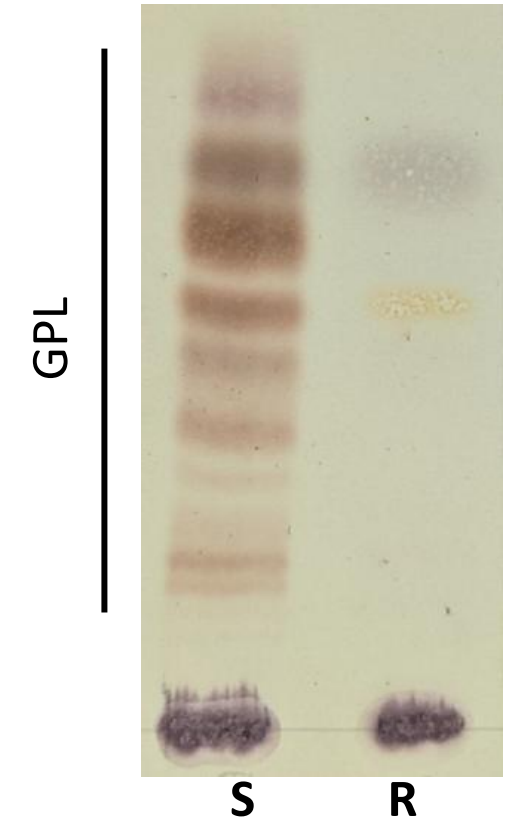
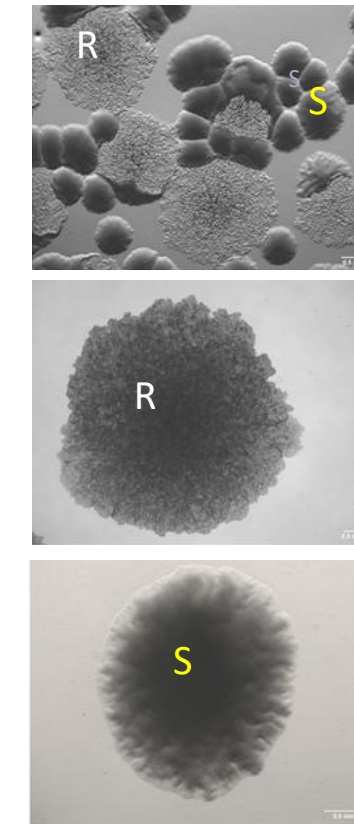
Dr Natacha REMUS
CRCM Créteil



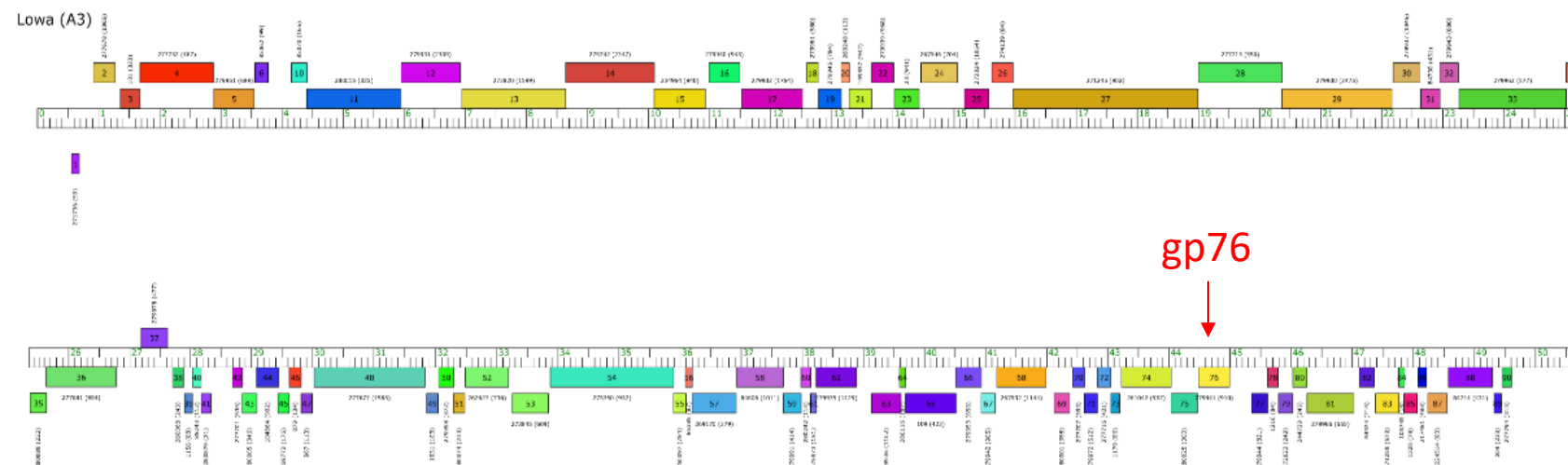
CMRR
CENTRE DES MALADIES
RESPIRATOIRES RARES



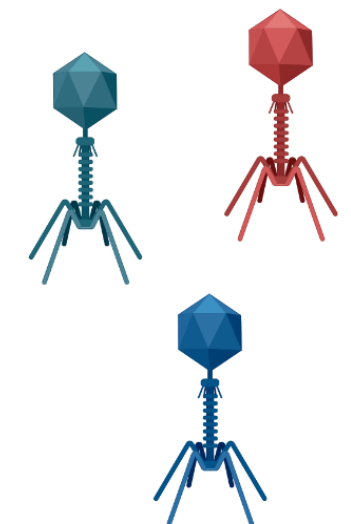
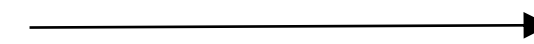
**Souche isolée du patient CF
(MasCre)**



Lowa
(tempéré)



Phages lytiques



Cocktail

Remerciements

Équipe Pathogénèse mycobactérienne et nouvelles cibles thérapeutiques

KREMER Laurent
ILLOUZ Morgane
FOUBERT Maëlle
DEFLANDRE Chloé
BRIAND Aurore
BANERES-ROQUET Françoise
DAHER Wassim
HAMELA Claire
BERDAL Valentin
NGUYEN Thanh Quang
SINGH Shriya
BAUD Lilas
ZHUOYAN Chen
TODOROVSKA Eva



Centre de Biologie Structurale, Montpellier

ANCELIN Aurélie
LAI KEE HIM Joséphine

Hatfull Lab - Pittsburgh

HATFULL Graham
JACOBS Deborah

Yong Loo Lin School of Medicine, Singapour

BIFANI Pablo
LIEW Juan Hao

CRCM Créteil

REMUS Natacha
SMATI-LAFARGE Mounira



Remerciements

Si vous souhaitez contribuer à l'isolement de nouveaux mycobactériophages et que vous avez accès à des échantillons environnementaux ou cliniques susceptibles de contenir des mycobactéries (eaux, sols, sédiments, etc.), n'hésitez pas à me contacter:



MERCI !

