

Le remède de la dernière minute : phagothérapie une thérapie prometteuse ?

Kassah-Laouar A.

Laboratoire Central de Biologie Médicale-Faculté de médecine - Batna

Résumé

La seconde moitié du XX^e siècle a été ce qu'il convient d'appeler l'âge d'or de l'antibiothérapie, incontestable succès médical et depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, les antibiotiques sont l'arme redoutable contre les bactéries. Une arme de destruction qui n'avait vécu que six décennies car au fil des années, les mutations génétiques ont généré des résistances à presque tous les antibiotiques « superbugs » et la fréquence de résistance aux antibiotiques augmente d'année en année, notamment dans le milieu hospitalier jusqu'à arriver à l'impasse thérapeutique. La lutte contre les maladies bactériennes à l'aide de virus spécifiques, appelés bactériophages, est proposée comme une éventuelle solution « alternative ». Cette phagothérapie est très employée dans les pays de l'Est comme la Russie et surtout la Géorgie. Elle a été tolérée et largement employée en Europe et aux Etats-Unis avant et au lendemain de la seconde guerre mondiale, mais devenue rapidement interdite depuis l'utilisation massive des antibiotiques. Pourtant, face à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et à l'absence d'autres traitements efficaces, les pouvoirs publics commencent à s'intéresser de près à la phagothérapie.

Mots clés : Antibiotiques, Phagothérapie, Résistance, alternative.

Abstract

The last-minute cure : phagotherapy a promising therapy ?

The second half of the twentieth century has been called the golden age of antibiotic therapy, undisputed medical success and since the discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928, antibiotics are the weapon formidable against bacteria. A weapon of destruction that had lived only six decades because over the years

genetic mutations have generated resistance to almost all antibiotics « superbugs » and the frequency of antibiotic resistance increase from year to year, especially in the middle hospital until reaching the therapeutic impasse. The fight against bacterial diseases using specific viruses, called bacteriophages, is proposed as a possible « alternative » solution. This phagotherapy is widely used in Eastern countries such as Russia and especially Georgia. It was tolerated and widely used in Europe and the United States before and after the Second World War, but quickly became banned since the massive use of antibiotics. However, with the increase in antibiotic resistance and the lack of other effective treatments, public authorities are starting to take a close interest in phagotherapy.

Key words : Antibiotic, Phagotherapy, Resistance, alternative

Introduction

L'émergence des bactéries multirésistantes aux antibiotiques et l'impasse thérapeutique dans certains cas ont conduit à un besoin essentiel et vital en antibactériens afin d'éviter la menace d'une « ère post-antibiotiques ». La phagothérapie ou l'utilisation des virus pour combattre les bactéries suscite un regain d'intérêt.

L'immense avantage des phages, chacun ne s'attaque qu'à un type précis de bactérie ; une phagothérapie utilisée contre une infection à staphylocoque doré ne détruira donc que les staphylocoques, en préservant le microbiote naturel du patient. Le revers de la médaille est qu'il faut connaître précisément la bactérie qui infecte le patient. « Phagoburn » est le premier essai clinique mondial. Il a été piloté par l'entreprise française Pherecydes Pharma et a intégré 200 patients. L'objectif était : tester deux cocktails de bactériophages contre les infections cutanées bactériennes chez les grands brûlés »

Tirés à part : Kassah-Laouar A. Laboratoire Central de Biologie Médicale-Faculté de médecine - Batna
E-mail : prkassah@yahoo.fr

Histoire

MISE AU POINT

Les observations phagiques sont beaucoup plus anciennes que la découverte du phage lui-même. En 1892, Kruse et Pasini décrivirent l'autolyse spontanée du pneumocoque. A la fin du siècle, en 1896, Hankin constate que l'eau de certains fleuves des Indes (eaux du Gange) est capable de dissoudre le vibron du choléra asiatique. En 1898, Gamalea, en Russie, fait des observations similaires. Emmerich, en 1899, provoque la dissolution de cultures microbiennes par l'addition du filtrat de vieilles cultures [In 1]. En 1914, un microbiologiste anglais, Frederick Twort (figure 1), observe au microscope des zones claires, la transformation du staphylocoque en une masse vitreuse amorphe dans ses colonies de bactéries. Son étude a été publiée en 1915 dans le *Lancet*.

Mais le mérite revient au franco-canadien Félix d'Hérelle (figure 2) qui, le premier, démontra l'intérêt général du phénomène bactériophagique.

En 1917, ce chercheur décrit l'isolement et les propriétés de ce qu'il considérera dans un premier temps comme un microbe antagoniste, et auquel il donna le nom de bactériophage (du grec *baktèria* : bâton et *phagein* : manger). Félix d'Hérelle envisage leur utilisation en vue de lutter contre les infections bactériennes.



Fig. 1 : Portrait de Frederick Twort [1].



Fig. 2 : Portrait de Felix d'Hérelle d'après (Häusler, 2006).

Dès la fin de la guerre, de nombreuses applications furent étudiées, à commencer par le traitement de la furonculose. Pendant plus de deux décennies, dans le monde entier, la phagothérapie connut un grand succès [In 2]. D'Hérelle montre, par ses innombrables et patientes recherches, s'étendant sur près de trente ans, que la bactériophagie est un phénomène très général dans le monde bactérien. Le coup de grâce a été porté à la phagothérapie par deux événements successifs : la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 puis la seconde guerre mondiale, qui a généré des besoins immenses en traitements anti-infectieux. Dans ces conditions, il est facile de comprendre la production de masse d'antibiotiques, plus aisés à fabriquer, plus stables et plus simples d'emploi, suivie de la montée en charge des grandes firmes pharmaceutiques qui en résultera. L'abandon progressif de la phagothérapie s'est produit pendant cet âge d'or des antibiotiques. L'abandon définitif dans les années 80, sera marqué par la destruction des collections de bactériophages de l'Institut Pasteur de Paris par le Pr J.F. Vieu et de l'Institut Pasteur de Lyon par le Pr J. Guillemet [3]. La phagothérapie a, cependant, continué d'exister jusqu'à ce jour en ex-Union soviétique, en particulier en République de Géorgie, grâce à l'Institut George Eliava cofondé par d'Hérelle et Eliava dans les années 1920 [4].

Cependant, depuis la chute des régimes communistes de l'Est et l'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, la phagothérapie bénéficie d'un regain d'intérêt de la part des thérapeutes occidentaux, comme en témoigne la progression du nombre de publications consacrées au bactériophage depuis les années 2000 (figure 3) [5].

Pourquoi la phagothérapie

Il y a un constat :

- Augmentation des infections nosocomiales ;
- Augmentation des résistances aux antibiotiques ;
- Carence en nouveaux antibiotiques ;
- Mauvaise diffusion de certaines molécules dans certains tissus (figures 4, 5) [6, 7].

Place des phages dans la nature

Les bactériophages, virus qui attaquent les bactéries, sont l'entité biologique la plus abondante et la plus diversifiée sur Terre. Ils sont présents dans tous les biotopes, de la haute atmosphère aux fosses océaniques profondes en passant par nos intestins et le lait maternel. Tueurs de bactéries, mais également vecteurs d'information génétique entre bactéries, les phages ont un rôle essentiel dans l'évolution, la diversité et la régulation des populations bactériennes. Ils ont par exemple un impact majeur sur les cycles biogéochimiques de la matière et sur le climat. Ils jouent également un rôle important dans l'acquisition de toxines par les souches bactériennes qui peuvent alors devenir infectieuses pour l'homme [8, 9]. On estime le nombre total de particules phagiques sur Terre à $4-6 \times 10^{31}$ soit 10 fois le nombre de procaryotes (10^9 phages par ml d'eau de surface). Nous-mêmes en permanence, nous sommes porteurs de phages et nous en consommons constamment [10].

Classification-taxonomie des phages

Les virus bactériens, connus aujourd'hui, ont pour hôtes 179 genres bactériens et sont regroupés dans 10 familles. Comme les virus qui infectent les eucaryotes, les phages sont constitués d'une enveloppe protéique externe (appelée capsid) protégeant le matériel génétique (ADN ou ARN). Pour plus de 95 % des phages connus, ce matériel est une molécule d'ADN double-

brin d'une longueur de 5 à 650 kpb (paires de bases) et leur dimension varie de 24 à 200 nm. L'*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ou ICTV, propose une taxonomie hiérarchisée en ordres (3), familles (56), sous familles (9), genres (233) et espèces (1550) ; une espèce virale étant définie comme « une classe de virus de type polythétique constituant une lignée répliquative et occupant une niche écologique particulière » [11].

En 2000, plus de 5 000 bactériophages différents avaient été observés et décrits. Plus de 95 % d'entre eux possédaient une queue impliquée dans l'entrée de l'ADN du phage dans la cellule bactérienne, un seul ordre (*Caudovirale*) rassemble trois familles (*Myoviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae*).

Cette classification des virus n'est pas aujourd'hui intégrée à celle reliant les trois domaines des êtres vivants. En effet, contrairement aux archées, bactéries, et eucaryotes qui eux descendent d'un ancêtre commun, l'origine des virus reste énigmatique et sujet à controverse. Il semblerait même qu'elle puisse être polyphylétique. Au sein d'un groupe réunissant les virus ayant une même symétrie de capsid, il est probable que les virus aient plusieurs origines et que ce trait phénotypique ne soit qu'une convergence [12].

La morphologie de la queue permet de subdiviser l'ordre en 3 familles (figure 6) :

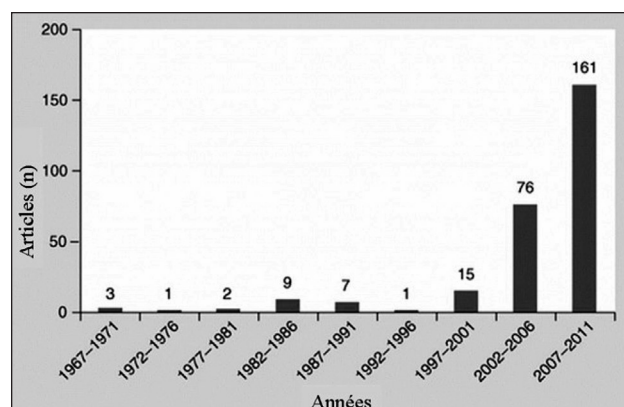


Fig. 3 : Articles consacrés au bactériophage et à la phagothérapie publiés dans les revues internationales entre 1967 et 2011 [5]

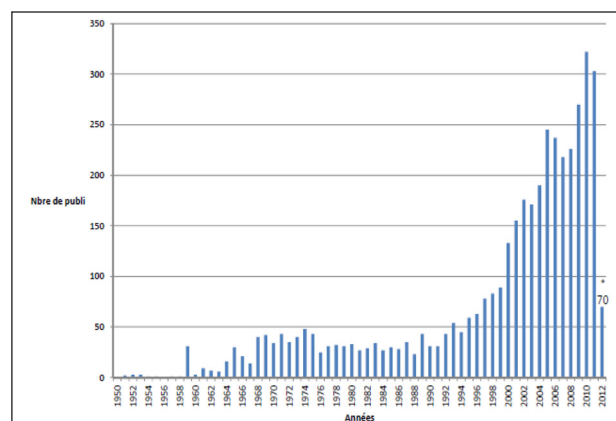
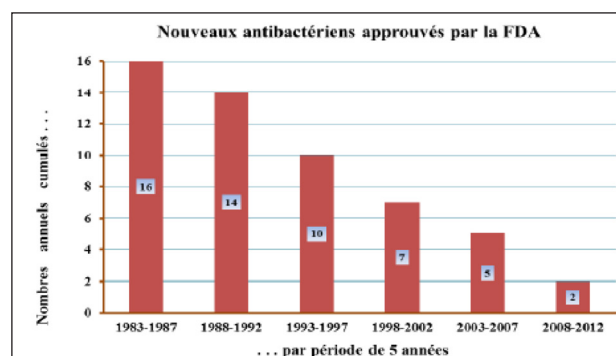


Fig. 4 et 5 : Nouveaux antibactériens approuvés par la FDA (a) et résistance bactérienne et regain d'intérêt (b) [7]

- Les *Siphoviridae*, caractérisés par une longue queue non-contractile, forment la plus grande famille (60 % des virus caudés). Exemple : T5.
- Les *Myoviridae* ont de longues queues contractiles, composées d'un tube extérieur qui se contracte autour du tube central rigide lorsque le virus se trouve à la surface de sa bactérie hôte. Le tube rigide perce alors la paroi bactérienne et crée un passage pour l'ADN phagique. Exemple : T4.
- Les *Podoviridae* ont de petites queues non-contractiles, ils intègrent dans leur capsid des protéines qui servent à empaqueter l'ADN dans la capsid lors de la formation du virion et qui sont éjectées dans la paroi de l'hôte avant l'injection de l'ADN. Exemples : T7, P22 [12].

Structure d'un bactériophage

Les bactériophages peuvent avoir différentes tailles et différentes formes. Les structures de base des bactériophages sont illustrées dans la figure 7, qui décrit le phage T4.

1. Taille

T4 est parmi les phages les plus gros ; il fait approximativement 200 nm de long et 80 à 100 nm de large. D'autres phages sont plus petits. La plupart des phages se situent entre 24 et 200 nm de longueur.

2. Tête ou capsid

Enveloppe protéique ou capsid, résistante aux enzymes protéolytiques, qui héberge l'acide nucléique pour le protéger contre, en particulier, les nucléases provenant de la lyse bactérienne. Tous les phages contiennent une structure appelée tête qui varie en taille et en forme. Certaines sont icosaédrales (20 faces) et d'autres sont filamenteuses. La tête ou capsid est composée de différentes copies d'une ou de

plusieurs protéines. A l'intérieur de la tête on retrouve l'acide nucléique. La tête agit comme une couverture protectrice de l'acide nucléique.

3. La queue

Une grande partie mais pas tous les phages possèdent une queue attachée à la tête du phage. La queue est un tube creux à travers lequel passe l'acide nucléique lors de l'infection. Les phages complexes comme T4 possèdent une lame basale et une ou plusieurs fibres caudales attachées à cette structure. La lame basale et les fibres caudales sont impliquées dans l'attachement du phage à la cellule bactérienne.

Biologie du phage-cycles phagiques

1. Phages lytiques et cycle lytique

Les *phages lytiques*, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie. Ils détournent la machinerie bactérienne à leur profit pour se reproduire et se multiplier. Au terme du processus appelé cycle lytique, la bactérie éclate et plusieurs dizaines de nouveaux phages – identiques à l'original – sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Véritables « tueurs professionnels », les phages lytiques sont les prédateurs naturels des bactéries. Ce sont précisément ces phages lytiques et eux seuls qui sont utilisés à des fins thérapeutiques (depuis D'Hérelle) pour lutter contre les infections bactériennes (phagothérapie).

Le cycle lytique comporte différentes phases (figure 8) [13, 14]

Reconnaissance d'un motif spécifique (récepteur) à la surface de la bactérie :

- **Arrimage**, c'est-à-dire adsorption et fixation du phage sur la bactérie grâce à des récepteurs spécifiques au phage et à l'espèce bactérienne à laquelle il s'attaque.
- **Perforation de la paroi et de la membrane bactériennes** à l'aide d'enzymes contenues dans le phage

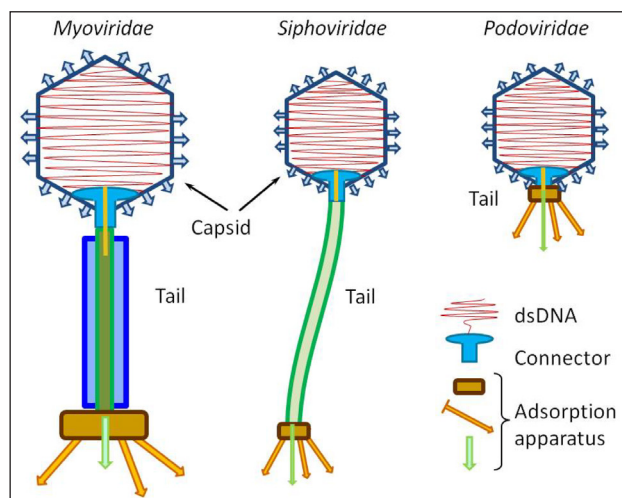


Fig. 6 : Morphologie caudale des phages [12].

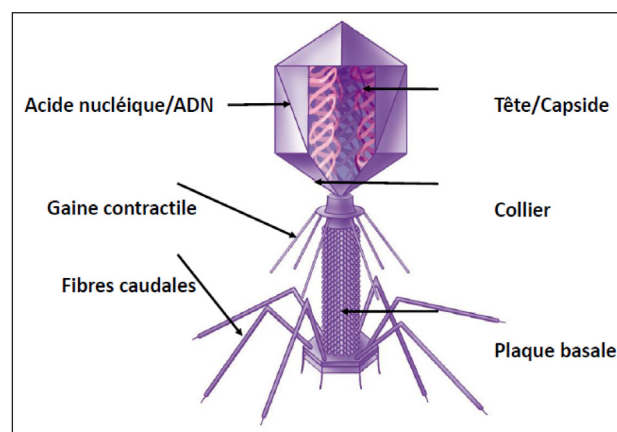


Fig. 7 : Structure bactériophage [12].

– **Injection de l'ADN** du phage dans le cytoplasme bactérien, le plus souvent à l'aide des molécules contractiles du fourreau, qui se comporte ainsi comme une seringue (queue).

– **Expression et réplication** des différents éléments du phage (ac. nucléique, protéines structurales et fonctionnelles) produits par un détournement du métabolisme bactérien ;

– **Production l'ADN** et utilisation de celui-ci pour synthétiser les éléments constitutifs des futurs phages.

– **Maturation et assemblage** de plusieurs dizaines de particules dans le cytoplasme bactérien.

– **Libération des virions**, assurée par des holines, qui perforent la membrane, et des Endolysines (bactéries à Gram négatif) qui hydrolysent le peptidoglycane de la paroi cellulaire (bactéries à Gram positif).

Pour la majorité des bactéries, un cycle lytique est effectué en moins d'une heure. La phase d'internalisation des phages qui s'étend de l'injection à la lyse des bactéries est appelée période de latence. Cette opération conduit à la mort bactérienne et à la production de 50 à 100 clones du phage original pour chaque cycle lytique, c'est le « burst-size », moyenne de phages produits. Le cycle lytique produit ainsi un phénomène d'amplification considérable puisque pour une bactérie attaquée, il y a plus de 50 phages produits.

2. Phages tempérés et cycle lysogénique

Les *phages tempérés* sont dotés de la propriété d'intégrer leur génome au chromosome bactérien. Ce phénomène est appelé « lysogénie » et le cycle phagique est dénommé cycle lysogénique. Les phages peuvent ainsi conférer de nouvelles propriétés à la bactérie, bénéfiques ou non (gènes de virulence par exemple). Ils peuvent rester quiescents pendant très longtemps – tels des « agents dormants », tapis dans le génome bactérien (on parle alors de prophages) avant d'entamer leur reproduction et d'entrer dans un cycle lytique. Ces phages tempérés ne sont pas utilisés en thérapeutique. Lors de la production de bactériophages à usage thérapeutique, on doit même s'assurer de l'absence de phage tempéré dans la préparation, car ils sont de potentiels vecteurs de gènes dangereux pour le malade. De tels phages possèdent des activités enzymatiques particulières (intégrase) qui assurent l'insertion de son génome dans l'hôte bactérien. Ces phages sont utilisés au laboratoire comme transducteurs de gènes. Seuls les phages virulents qui tuent les bactéries à l'issue d'un cycle lytique sont utilisés en phagothérapie. Parmi les phages connus à ce jour, 80 % sont lytiques. Bien entendu, les phages thérapeutiques strictement lytiques doivent être dépourvus d'intégrase, ce que l'analyse moléculaire (séquençage) de leur génome permet de vérifier [13].

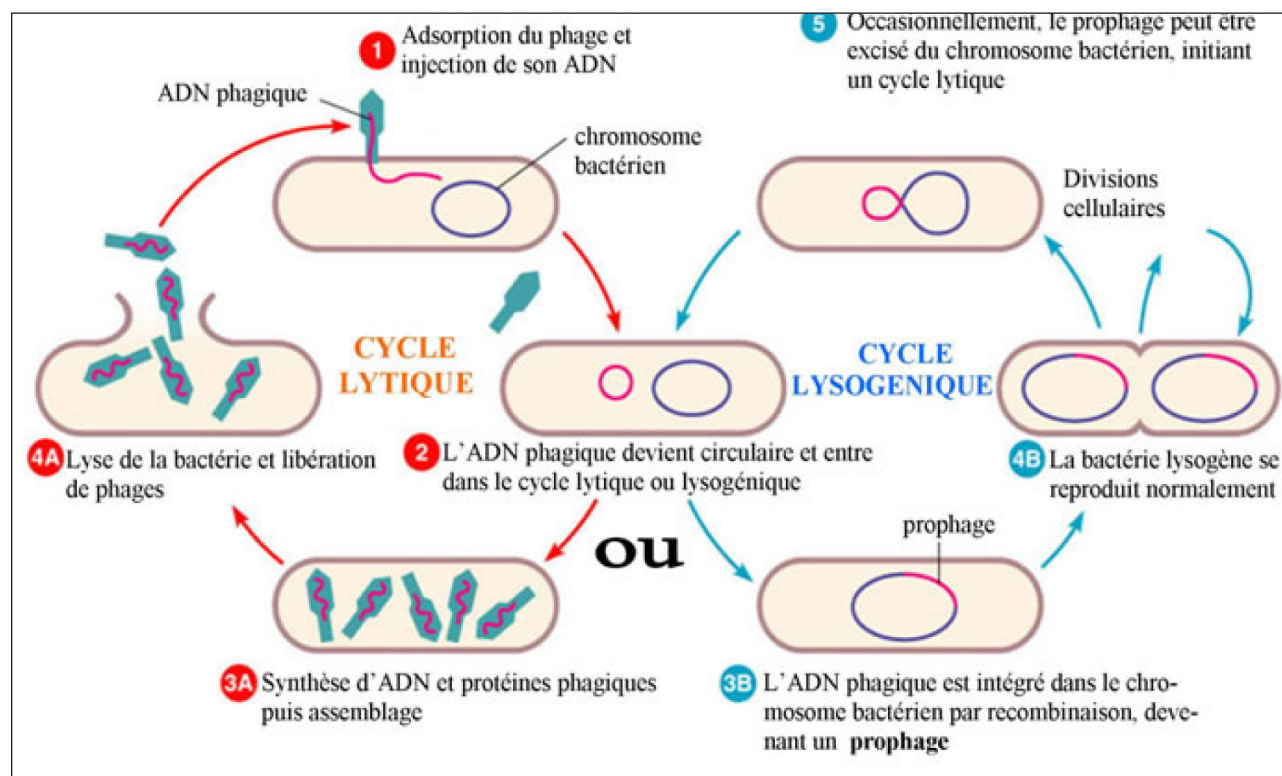


Fig. 8 : Cycle de vie du bactériophage [13].

Utilisation des phages en médecine

Une question préalable majeure est de savoir si on doit réserver ou non l'usage de la phagothérapie à la médecine humaine comme traitement de dernier recours pour des patients en impasse thérapeutique face à des bactéries résistantes aux antibiotiques.

La phagothérapie n'est, actuellement, officiellement autorisée en médecine humaine que dans certains pays de l'Est tels que la Pologne, la Géorgie et la Russie. Dans les pays de l'Ouest (France, Allemagne, Belgique, États-Unis d'Amérique, Canada ou Australie), elle n'est utilisée que ponctuellement dans des cas d'impasses thérapeutiques et dans le cadre d'un usage compassionnel, usage particulier reposant sur la déclaration d'Helsinki, sous la seule responsabilité du médecin en accord avec son patient. Le panel d'infections traitées par phagothérapie, autorisée ou tolérée ponctuellement, est relativement large.

Des essais cliniques ont été menés dans le but d'obtenir une future Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Trois de ces essais cliniques ont correctement suivi les procédures sanitaires actuelles, particulièrement rigoureuses et se sont montrés convaincants pour ce qui concerne l'efficacité et la non dangerosité des traitements : il s'agit d'essais réalisés en Angleterre, aux États-Unis d'Amérique et en Belgique [14]. L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques. Elle sera d'autant plus importante que les populations bactériennes sont élevées, à la différence des antibiotiques. Du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite et leur impact sur les écosystèmes sera, en principe, limité. Par ailleurs, la résistance bactérienne aux phages est rare *in vivo* et, surtout, particulièrement labile. L'efficacité du produit à usage thérapeutique est ainsi espérée stable dans le temps. Dans la mesure où notre organisme héberge des phages, il n'y a pas de raison pour que la tolérance des solutions de phages à usage thérapeutique soit mauvaise, et l'expérience de plus de 80 ans d'utilisation en Géorgie renforce cette conviction. La phagothérapie a comme seule cible la bactérie, les phages n'ont aucune action sur les infections fongiques, parasitaires et virales. L'application des phages est généralement locale car dans certaines situations systémiques, les phages se voient détruits par le système immunitaire, de même que si la bactérie est en intracellulaire (BK, *Chlamydia*...). Les bactéries quiescentes à métabolisme ralenti, ou protégées par un biofilm seront moins sensibles à l'action du bactériophage. Le plus préoccupant est l'absence de

cadre réglementaire de la phagothérapie. Les solutions à usage thérapeutique ne doivent contenir que des phages lytiques et jamais de phages tempérés ou des phages génétiquement modifiés. En ce qui concerne les infections à germes intracellulaires où le phage ne peut pénétrer dans la cellule hôte, l'antibiotique sera de rigueur. En dehors de bactéries multirésistantes aux antibiotiques au sein d'un foyer infectieux, il est préférable d'associer phage et antibiotique, le bactériophage réduit l'inoculum bactérien et peut agir sur certains mutants ce qui permet à l'antibiotique d'agir efficacement (moindre sélection de mutants résistants). La phagothérapie peut être considérée comme un traitement qui agit en complément avec l'antibiotique. Malgré l'efficacité du traitement bactériophagique, il faut toujours redouter une phagorésistance limitée par le spectre d'action des phages ou par mutation du phage ou autres. En ce qui concerne, le biofilm bactérien, ce dernier constitue un handicap majeur à la thérapie antimicrobienne, du fait qu'il est à l'origine de 65 % des infections ou de leur entretien. De plus, il est responsable dans 80 % des cas de leur chronicité (dentaires, pulmonaires, urinaires...), ainsi que de nombreuses infections associées aux soins liées à l'usage de matériel médical (cathéter, sonde, prothèses cardiaques...). La seule thérapeutique actuellement efficace est le retrait chirurgical de la zone de biofilm. Les bactériophages semblent indiqués lors de présence de biofilms, puisqu'ils seraient capables d'en détruire la matrice. Une fois ce biofilm éliminé, les bactéries qui s'y protégeaient sont de nouveau exposées aux antimicrobiens et peuvent être, aussi, être détruites par les phages [15]. Le tableau I rapporte les avantages et les inconvénients de la phagothérapie, comparés à ceux de l'antibiothérapie [16].

Conclusion

Les phages ne vont pas remplacer les antibiotiques, mais pourraient les compléter. La phagothérapie est une thérapie ancienne oubliée. Après des débuts prometteurs, elle est progressivement tombée dans l'oubli dans les pays Occidentaux. Actuellement, elle suscite un regain d'intérêt des scientifiques et de quelques industriels et hommes politiques. Cette thérapie est à la fois riche et victime d'un incroyable passé de traitements et de recherches. Au vu des différents avantages que présente ce « médicament intelligent », le pouvoir bactéricide des phages virulents, la possibilité d'éliminer la bactérie pathogène sans altération de la flore endogène et le faible nombre d'effets indésirables observés justifient indéniablement le positionnement de la phagothérapie comme alternative crédible à l'antibiothérapie ou en utilisation conjointe avec les antibiotiques. Sa réhabilitation nécessite cependant, encore quelques étapes avant de pouvoir être effective.

Tableau I. Avantages et inconvénients comparés de la phagothérapie et de l'antibiothérapie [16].

	PHAGOTHÉRAPIE	ANTIBIOTHÉRAPIE
Mode d'action et Pharmacologie	Les phages se multiplient au foyer infectieux, disparaissent avec les bactéries. Une dose unique est théoriquement suffisante. Le cycle de reproduction est variable selon le phage, la pharmacocinétique est mal connue → applications limitées aux foyers accessibles localisés (plaies)	Les antibiotiques (ATB) sont métabolisés in vivo et ont une diffusion variable selon les tissus La pharmacocinétique est bien connue pour les ATB → les modes d'administration (dose, rythme, durée) sont précisés.
Spécificité	Un phage ne s'attaque qu'à l'espèce bactérienne pathogène ciblée → respect des flores commensales	Un antibiotique à large spectre est actif sur plusieurs espèces bactériennes → non-respect des flores commensales (diarrhées, mycoses)
Effets secondaires	Rares effets secondaires (fièvre, céphalées) si la suspension de phages est purifiée	Nombreux effets secondaires (digestifs, allergiques, neurologiques, rénaux, cardiaques, tendineux, ...)
Impact environnemental	1- Peu de risque si les phages sont naturels 2- Risque avec les phages modifiés génétiquement	Risque d'autant plus important que le spectre des ATB est large et leur emploi massif (utilisation dans l'élevage)
Limites	1- La bactérie pathogène doit être isolée 2- Absence de centre spécialisé	1- Les contre-indications connues (toxicité) 2- Les résistances (R) aux ATB
Production et coût	1- Les phages naturels sont peu coûteux et rapidement utilisables → intérêt pour les pays à faibles ressources 2- Avec des phages génétiquement modifiés → coût important, brevet possible, délai, disponibilités ?	1. La mise sur le marché d'un nouvel ATB est très longue et très coûteuse → coût excessif pour les pays en voie de développement 2. Désintérêt actuel de l'industrie pharmaceutique
Efficacité	1- L'efficacité est prouvée dans de nombreuses études (animales) 2- Les études humaines récentes rigoureuses rares sont limitées aux phases I/II	1- L'efficacité est reconnue si les indications sont bien posées 2- Echec si la bactérie est méconnue et/ou R 3- Les études rigoureuses sont nombreuses avec AMM
Indications	Les indications sont mal définies et il n'existe aucune standardisation pour l'utilisation thérapeutique des phages	La prescription des ATB est standardisée, les normes et indications bien établies (référentiels)
Réglementation	Les phages en tant que biomédicaments sont absents des textes de la Santé Publique (France et UE)	Les règlements sont bien adaptés à toutes les étapes de la fabrication comme à l'utilisation des ATB

Conflits d'intérêt :

Aucun

Références

- Chanishvili N, Sharp R. A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research. 2009 Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology.
- Dublanchet A. Votre santé 2009 mars ; 137 : 8-9
- Dublanchet A, Fruciano E. Brève histoire de la phagothérapie. Med Mal infect. 2008 ; 38 : 415-20.
- Bradbury J. My enemy's enemy is my friend. Using phages to fight bacteria. Lancet 2004 ; 363 : 624-5.
- Pirnay JP, Verbeken G, Rose T, Jennes S, Zizi M, Huys I, et al. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. Future Virol. 2012 ; 7 : 379-90.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs : no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; 48(1) : 1-12.
- Alexandru Dan Corlan. Medline trend : automated yearly statistics of PubMed results for any query, 2004 : Web resource at URL : <http://dan.corlan.net/medline-trend.html>.
- Arnaud CA, Effantin G, Vivès C, Engilberge S, Bacia M, Boulanger P and al. Bacteriophage T5 tail tube structure suggests a trigger mechanism for Siphoviridae DNA ejection. Nature Communication 8 ; doi : 10.1038/s41467-017-02049-3.
- Weinbauer Mg : Ecology of prokaryotic viruses. FEMS Microbiology reviews, 28 : 127-81, 2004.
- Whitman WB, David C, Coleman et William J. Wiebe. Prokaryotes : la majorité invisible. PNAS 98. 95(12) : 6578-6583.
- Ackermann H-W. Phage Classification and Characterization. Methods Mol Biol 2009 ; 501 : 127-40
- Ackermann HW, Prangishvili D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy. Arch Virol. 2012 ; 157(10) : 1843-9. doi : 10.1007/s00705-012-1383-y.
- Dublanchet A. Des virus pour combattre les infections. Favre Ed. Cycle phagique. 2009 : 73-7.
- Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, Alavidze Z, Gogokhia L, Kuhl S, et al. Phage therapy in clinical practice : treatment of human infections. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2010 ; 11 : 69 - 86.
- Høiby N, Bjørnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. International journal of antimicrobial agents. 2010 ; 35 : 322-32.
- Dublanchet A. Qu'est-ce que la phagothérapie ? Hegel. 2014 ; 4(4) : 359.