



Microorganisms . 2018 juin; 6 (2): 54.

PMCID: PMC6027513

Publié en ligne le 16 juin 2018. Doi: [10.3390 / microorganisms6020054](https://doi.org/10.3390/microorganisms6020054)

PMID: [29914145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914145/)

Les bactériophages comme nouveaux agents pathogènes viraux humains

[George Tetz](#) ^{1, *} et [Victor Tetz](#) ^{1, 2}

¹Human Microbiology Institute, 101 6th Street, New York, NY 10013, USA; vtetzv@yahoo.com

²Tetz Laboratories, 423W 127th Street, New York, NY 10027, USA

*Correspondence: g.tetz@hmi-us.com; Tel.: +1-646-617-3088

Received 2018 Apr 23; Accepted 2018 Jun 13.

[Copyright](#) © 2018 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstrait

La pathogenèse de nombreuses maladies dévastatrices multifformes humaines, y compris une variété de maladies neurodégénératives et auto-immunes, est associée à des altérations du microbiote intestinal; cependant, les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement compris. Nos récentes analyses et études sur le métagénome humain et le protéome du phagobiota dans des modèles animaux pertinents suggèrent que des virus bactériens pourraient être impliqués dans la progression et le maintien d'au moins certaines pathologies, y compris celles associées au mauvais repliement des protéines. Ici, pour la première fois, nous proposons le concept des bactériophages comme agents pathogènes humains. Nous suggérons que les virus bactériens ont différentes manières d'interagir directement et indirectement avec les cellules et protéines eucaryotes, conduisant à des maladies humaines. En outre, nous suggérons différentes causes d'infection par les bactériophages sur la base des modes uniques d'interaction des phages, du microbiote et de l'hôte humain. Ce concept ouvre une discussion sur le rôle des bactériophages en tant que facteurs pathogènes précédemment ignorés et suggère que les virus bactériens doivent être explorés plus avant en tant que cible de diagnostic et de traitement pour une intervention thérapeutique.

Mots-clés: maladie du microbiote, phagobiota, phagobiome, bactériophage, microbiote, neurodégénérescence, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, PAMP, auto-immune

1. Introduction

Le microbiote intestinal humain est une communauté polymicrobienne très diversifiée composée de bactéries, d'archées, de champignons et de virus eucaryotes et procaryotes appelés bactériophages [[1](#)]. Le microbiote remplit des fonctions essentielles à la santé humaine et est essentielle au développement et au fonctionnement normaux des systèmes gastro-intestinal et immunitaire, affectant tous les aspects de l'être humain, y compris le comportement et la biochimie cérébrale [[2](#), [3](#), [4](#), [5](#)]. L'intestin humain est colonisé par le microbiote lors de la naissance; cependant, certaines études ont indiqué que l'ensemencement se produit avant même [[6](#), [7](#), [8](#)]. Une caractéristique notable de cette communauté est sa stabilité dynamique qui est obtenue grâce à une variété de facteurs dérivés du macro-organisme hôte ainsi que du microbiote [[9](#), [10](#)]. Les bactériophages sont les membres les plus abondants du microbiome intestinal - ils sont plus nombreux que les bactéries intestinales sur 10 fois - et ils sont l'un des plus importants régulateurs des populations bactériennes et de la stabilité du microbiote [[11](#)].

Deux principaux types de bactériophages ont été distingués sur la base de leur interaction avec les cellules bactériennes. Le premier type est des phages lytiques ou dits lytiques qui se répliquent à l'intérieur des cellules hôtes bactériennes et tuent les bactéries pour libérer des particules de progéniture à la fin de leur cycle [[12](#), [13](#)]. Il est à noter que ce potentiel lytique des phages a donné lieu à l'application de tels phages pour le traitement des infections bactériennes [[14](#), [15](#)]. Le deuxième type, appelé phages lysogènes ou tempérés, peut se reproduire en utilisant à la fois les cycles lytique et lysogénique [[16](#)]. Pendant le cycle lysogène, le

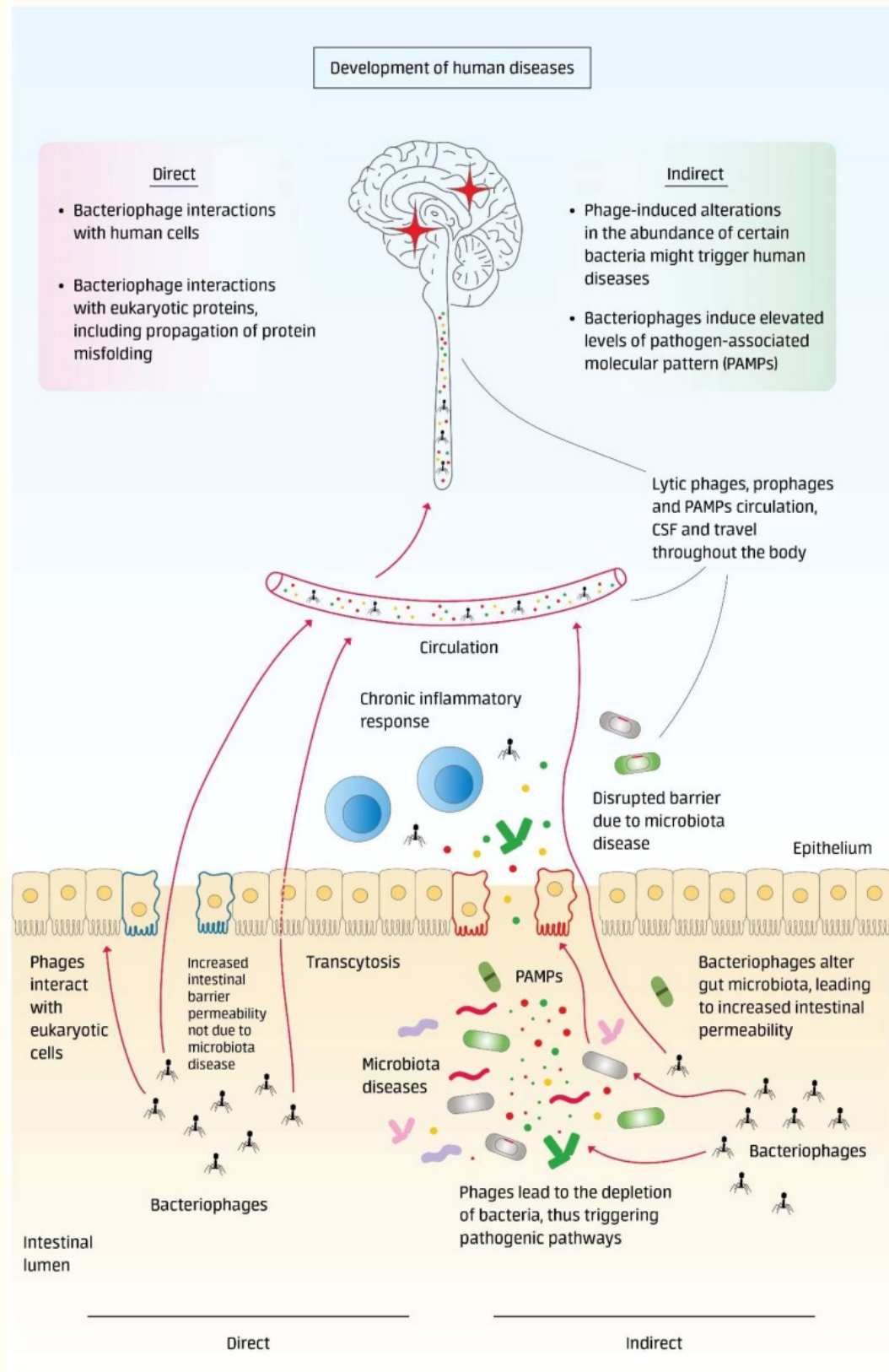
bactériophage introduit son génome dans l'ADN de la cellule hôte pour se répliquer passivement avec l'hôte, sans produire de virions; cependant, ces phages lysogènes peuvent également passer à l'état lytique lors de l'induction, tuant leur hôte par la libération de la descendance et réduisant ainsi l'abondance bactérienne [17 , 18].

Bien qu'il ait été suggéré que les altérations du microbiote intestinal soient impliquées en tant que déclencheur important et facteur d'aggravation de diverses maladies humaines à multiples facettes, y compris les pathologies neurodégénératives et certains cancers, jusqu'à récemment, très peu d'études se sont penchées sur le rôle des bactériophages dans la santé humaine [19 , 20 , 21]. L'une des altérations spécifiques à la maladie les mieux décrites dans le phagobiome intestinal est associée à une maladie inflammatoire de l'intestin, où les phages ont des effets pathogènes en induisant une dysbiose et une maladie du microbiote, et des tentatives ont été faites pour utiliser des transplantations de phages comme approche thérapeutique pour rétablir un microbiote sain [22 , 23]. Des bactériophages altérés ainsi qu'une dysbiose ont également été observés chez des sujets atteints de maladie parodontale, ce qui suggère que les virus peuvent également être impliqués dans la santé bucco-dentaire [24 , 25].

Actuellement, les causes des maladies humaines sont généralement considérées comme pouvant être expliquées par la théorie de la variation génétique, la théorie des germes, ou par l'exposition à des facteurs négatifs, tels que les cancérogènes, dans l'environnement extérieur et / ou par l'alimentation et le mode de vie [26 , 27 , 28]. Des variations génétiques spécifiques peuvent être le résultat d'une prédisposition génétique héritée des parents ou due à l'accumulation de mutations au cours de la vie causées par l'environnement extérieur [29 , 30]. Ces changements génétiques contribuent au développement d'une maladie, mais ne la provoquent pas directement. Certaines personnes présentant une variation génétique prédisposante n'obtiendront jamais la maladie tandis que d'autres, même au sein de la même famille [31 , 32]. La théorie des germes de la maladie affirme que de nombreuses maladies humaines sont causées par des microbes. La théorie a été introduite à l'origine par Louis Pasteur et a ensuite été étendue par Robert Koch, et initialement attribuée aux bactéries [26]. Aujourd'hui, le terme «germe» fait référence non seulement aux bactéries mais aussi aux champignons, protozoaires, virus eucaryotes, etc. [33 , 34]. Cependant, les virus bactériens n'ont jamais été suggérés comme agents pathogènes humains, car ils étaient censés n'affecter que les micro-organismes [34].

Ici, nous introduisons le concept de bactériophages en tant que pathogènes humains. Des découvertes récentes faites par nos équipes de recherche scientifique et d'autres fournissent la preuve que les bactériophages sont négligés par les agents pathogènes humains, impliqués dans le déclenchement et l'aggravation d'un certain nombre de maladies humaines [19 , 20 , 35]. Nous suggérons un concept de bactériophage des maladies humaines comprenant les caractéristiques suivantes:

- I. Interaction directe des phages avec le macro-organisme hôte (cellules eucaryotes et protéines);
- II. Interaction indirecte avec le macro-organisme hôte en provoquant des altérations du microbiote nuisibles et des maladies liées au microbiote ([figure 1](#)).



[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Figure 1

Concept de bactériophage des maladies humaines. Interaction directe des phages avec le macro-organisme hôte (cellules eucaryotes et protéines). Interaction indirecte avec le macro-organisme hôte en provoquant des altérations du microbiote nuisibles et des maladies liées au microbiote.

1.1. Les phages comme agents pathogènes humains: actions directes des phages

1.1.1. Modèle 1. Interactions des bactériophages avec les cellules humaines Les phages peuvent franchir les barrières et accéder à différentes parties du corps humain de plusieurs manières. Des études récentes ont montré pour la première fois que les bactériophages libres peuvent interagir directement avec les cellules eucaryotes, permettant leur transcytose à travers les couches de cellules épithéliales confluentes, modélisant ainsi les interactions phage-eucaryotes dans le tractus gastro-intestinal [36]. Bien que les mécanismes moléculaires des interactions phage-eucaryote pendant la translocation restent insaisissables, la découverte soulève d'importantes questions sur les effets intracellulaires inconnus des phages au sein des cellules eucaryotes [37 , 38].

Dans des expériences récentes, après administration orale de différents bactériophages dans des modèles animaux mammifères, nous avons détecté les phages dans le sang, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale, indépendamment du fait que des hôtes bactériens existaient dans le microbiote intestinal. Après administration orale, nous avons récupéré des phages d' *Escherichia* , de *Staphylococcus* , de *Klebsiella* , de *Bacillus* et de *Paenibacillus* à des concentrations élevées (5–10 log₁₀ PFU / mL) dans le sang des animaux (données non publiées). Notamment, le phage P100 strictement virulent de *Listeria* , qui est largement utilisé dans le traitement de la volaille pour lutter contre *Listeria* , a également été détecté dans la circulation lorsqu'il a été ajouté à l'eau potable [39 , 40]. En accord avec les précédents rapports de détection de phages dans les fluides biologiques humains, nous avons détecté la dissémination de tous les bactériophages testés vers la rate, responsable de l'élimination des bactériophages de la circulation [41 , 42 , 43 , 44 , 45].

Parallèlement à la découverte d'une phagémie due à une perméabilité accrue de la barrière intestinale, nous avons évalué la présence de phages dans le liquide céphalorachidien humain (LCR). Le LCR est une classe de fluides transcellulaires qui provient du plasma et est considéré comme stérile dans des conditions normales [46]. À l'origine, l'apparition de bactéries et de virus dans le LCR était associée à un certain nombre de maladies infectieuses potentiellement mortelles, en particulier diverses formes de méningite bactérienne et virale [47 , 48 , 49]. Cependant, des études récentes ont associé certains virus et bactéries dans le LCR au développement de maladies neurodégénératives. Par exemple, le HHV-1 et la chlamydia sont fortement associés à la maladie d'Alzheimer (MA), et il a été suggéré qu'ils jouent un rôle dans la formation de plaques bêta amyloïdes, tandis que la présence de HHV-6 dans le LCR a été associée à la sclérose en plaques [50 , 51 , 52]. Les mécanismes pathogènes de la présence bactérienne et virale dans le LCR dans le développement de maladies neurodégénératives sont multifformes et comprennent le développement d'une cascade auto-immune et une réponse inflammatoire altérée [53].

Nous avons d'abord observé la présence de bactériophages dans le LCR de sujets atteints de pathologies neurodégénératives, ouvrant la discussion sur leur lien potentiel. Nous avons détecté la présence de *Shigella* phage SfIV et *Staphylococcus* phage StB2 dans le LCR des patients atteints de sclérose en plaques (SEP), contre 15 patients témoins atteints d'autres maladies neurologiques (données non publiées). Bien que nous n'ayons pas étudié le rôle de ces phages dans cette maladie, leur circulation dans le LCR des patients atteints de SEP indique le rôle pathologique possible, comme dans le cas de la présence de virus eucaryotes dans le LCR des patients atteints d'autres maladies neurodégénératives. Fait intéressant, les patients atteints de SEP se caractérisent par une perméabilité intestinale accrue et une barrière hémato-encéphalique perturbée, suggérant une voie de transport de phages possible de l'intestin au LCR et au cerveau [54 , 55]. Dans ce cadre, nous pouvons spéculer que, comme il existe plusieurs conditions caractérisées par une fuite intestinale, la phagémie résultante peut conduire à l'entrée de phages dans le LCR beaucoup plus souvent qu'on ne le pense actuellement, et le lien entre les phages et les conditions neurodégénératives mérite -étude approfondie. La circulation des phages dans le LCR a probablement été négligée car de nombreuses études métagénomiques des fluides biologiques humains sont basées sur le séquençage du gène de l'ARN 16S, ce qui permet d'identifier les espèces bactériennes mais pas les bactériophages, qui nécessitent le séquençage du fusil de chasse [56]. Il a été démontré que les phages traversent la barrière placentaire, ce qui élargit le concept de transfert des phages au-delà de l'intestin [37]. Toutes ces données indiquent que les phages peuvent être transmis à différents organes, dont le cerveau, via la circulation. Par conséquent, sur la base de la découverte de Nguyen et al. des interactions phage-eucaryote dans la muqueuse intestinale, nous pensons qu'une telle interaction peut se produire dans tout autre tissu atteint par les phages, y compris le système nerveux, ce qui signifie que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle des phages circulant dans les fluides biologiques humains dans la santé et maladie [36].

1.1.2. Interactions des bactériophages avec les protéines eucaryotes, y compris la propagation du mauvais repliement des protéines

Nous avons été les premiers à identifier une variété de domaines de type prion qui ont une forte capacité à devenir des prions dans une variété de bactériophages, y compris ceux associés au microbiote humain [57]. Nous avons spéculé que les domaines prions des protéines bactériophages pourraient être impliqués dans les interactions entre les règnes croisés avec les protéines eucaryotes et dans le mauvais repliement des protéines chez l'homme. Le mauvais repliement des protéines et la formation de prions sont devenus la principale théorie pour le développement de différentes maladies à multiples facettes, y compris les maladies auto-immunes et neurodégénératives [58 , 59]. Bien que les événements moléculaires et cellulaires clés qui sous-tendent le développement de la MA, la maladie de Parkinson (PD), la sclérose latérale amyotrophique et d'autres troubles soient clairement divergents, ils ont tous les caractéristiques communes d'un mauvais repliement des protéines et de la formation d'agrégats possédant une toxicité cellulaire, conduisant à altérations neuronales et mort due à la formation de protéines prions [60 , 61]. Les prions sont caractérisés par l'auto-propagation, la capacité de commutation conformationnelle, la formation de motifs de type feuille β et la création de nouvelles protéines mal repliées [60 , 61 , 62]. Les mécanismes qui sous-tendent le mauvais repliement des protéines et la formation de prions restent insaisissables. En faveur de notre hypothèse selon laquelle les interactions des phages avec les protéines humaines peuvent être associées à leur mauvais repliement, Chen et al. a récemment rapporté que *Caenorhabditis elegans* nourri d' *Escherichia coli* producteur de prions présentait une agrégation accrue des prions dans le cerveau, suggérant une interaction bactériophage entre les règnes [63]. On peut supposer qu'un processus similaire peut être observé après l'introduction de bactériophages enrichis en domaines de type prion, et que les bactériophages contribuent à ces processus observés dans la nature. Des preuves supplémentaires du rôle des phages dans le mauvais repliement des protéines de mammifères peuvent être trouvées dans une étude récente décrivant l'utilisation du bactériophage M13 pour inverser la formation de plaques dérivées de structures de type amyloïde dans le cerveau [64]. Notamment, dans notre précédente analyse de la distribution des domaines de type prion parmi les phagobiota, les phages M13 se sont révélés posséder plusieurs domaines de type prion au sein de la protéine de fixation G3P [57]. De plus, la découverte de phages dans les fluides biologiques humains ouvre la discussion sur le rôle du repliement des protéines induites par les phages dans la circulation sanguine et le LCR.

1.2. Les phages comme agents pathogènes humains: interactions indirectes par altérations du microbiote et maladies du microbiote

1.2.1. Les altérations induites par les phages dans l'abondance de certaines bactéries pourraient déclencher des maladies humaines

Comme mentionné précédemment, les bactériophages peuvent interagir avec les bactéries par le biais d'une infection lytique ou d'une infection lysogène, qui peuvent toutes deux conduire à la lyse des cellules hôtes bactériennes, altérant considérablement certaines populations bactériennes et contribuant ainsi indirectement au passage de la santé à la maladie chez les mammifères [65 , 66 , 67]. Selon ce modèle, les phages provoquent des altérations du microbiote, qui à leur tour sont impliquées comme déclencheurs ou facteurs d'aggravation de différentes maladies à multiples facettes, telles que diverses pathologies neurodégénératives et certains types de cancers caractérisés par l'implication du microbiote et de l'auto-immunité.

Nous avons récemment découvert l'effet des bactériophages lytiques sur le microbiote des patients atteints de MP qui pourraient contribuer à l'apparition de cette pathologie [68]. Nous avons montré que l'abondance des phages *Lactococcus* lytiques était plus élevée chez les patients atteints de MP que chez les individus sains et était associée à une réduction de 10 fois des bactéries *Lactococcus* productrices de neurotransmetteurs, ce qui suggérerait une association avec et le rôle possible des phages dans la neurodégénérescence. *Lactococcus* les bactéries sont d'importants producteurs de substances neurochimiques dans le système nerveux entérique et régulent la perméabilité intestinale. Ainsi, leur déplétion due à un nombre élevé de phages strictement lytiques chez les patients atteints de MP pourrait être associée à une pathogenèse de la MP d'origine intestinale, un modèle basé sur l'idée que les altérations du microbiome intestinal et les neurotransmetteurs d'origine bactérienne jouent un rôle dans le déclenchement de α -synucléine mal repliée dans le système nerveux entérique et se propageant à son tour à travers le nerf vague vers le système nerveux central [69 , 70 , 71]. De plus, nos résultats ont indiqué que la diminution des lactocoques dans le groupe PD était due à l'apparition de phages lactococciques strictement lytiques et virulents appartenant aux groupes de type c2 et 936 qui sont fréquemment isolés des produits laitiers, ouvrant une discussion sur le rôle des phages environnementaux et composition du phagobiota dans la santé et la maladie [62].

Fait intéressant, *Lactococcus* spp. sont connus pour posséder des systèmes d'infection avortée (Abi) qui fonctionnent pour bloquer la multiplication des phages [72]. Abi conduit à une mort bactérienne prématurée suite à une infection phagique, diminuant ainsi le nombre de particules de phage descendant et limitant leur

propagation à d'autres bactéries au sein de la population. Ce système ne peut être surmonté que par des phages porteurs de certaines mutations. Dans le cas des patients atteints de la maladie de Parkinson, nous suggérons que, très probablement, les phages lactococciques identifiés ont surmonté ces systèmes antiphages, étant appelés mutants phages Abi-escape, et soulignent le rôle particulier qu'ils peuvent jouer dans la santé humaine [68 , 73].

D'une autre manière d'interaction indirecte, les phages peuvent affecter les hôtes humains par l'induction d'une perméabilité intestinale accrue. Nous avons été les premiers à montrer que les bactériophages pouvaient induire une fuite intestinale et une barrière intestinale altérée avec un rapport lactulose / mannitol élevé, en raison d'une cascade d'altérations du microbiote entraînant finalement une réduction de *Lactobacillus* spp. et *Feacalibacterium* spp., qui sont d'importants régulateurs de la barrière intestinale [19 , 20]. La perméabilité intestinale induite par le phage s'est accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'endotoxines et d'une élévation des cytokines liées à l'inflammation, reflétant une inflammation chronique. Le fait que les phages aient été auparavant négligés en tant que cause de l'augmentation de la perméabilité intestinale est remarquable car l'intestin qui fuit est un déclencheur bien connu de diverses maladies polyétiologiques associées à une inflammation chronique et sous-tend le développement de diverses maladies à multiples facettes, telles que la MA, la MP, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de fatigue chronique, diabète, autisme et certains cancers [74 , 75]. De plus, la barrière intestinale altérée induite par les phages entraîne une phagémie et la circulation des phages dans le LCR contribue à l'interaction des phages avec les cellules et les protéines humaines qui normalement ne sont pas exposées aux phages.

1.2.2. Les bactériophages induisent des niveaux élevés de modèle moléculaire associé aux agents pathogènes (PAMP)

Dans nos derniers travaux, nous avons montré que l'administration orale de bactériophages entraîne une augmentation des niveaux d'ADN bactérien sans plasmocytes dérivé de bactéries intestinales (données non publiées). Nous avons montré in vitro que la lyse bactérienne induite par un phage conduit à la libération d'ADN bactérien à partir de biofilms microbiens, qui sont connus pour être la principale forme d'existence bactérienne dans l'intestin humain [76]. Sur la base de ces résultats, nous avons suggéré que des processus similaires pourraient se produire in vivo, et la lyse des populations bactériennes sous les phages lytiques ou l'induction d'une infection lysogène pourrait être associée à l'entrée d'ADN bactérien libéré dans la circulation sanguine. Dans les expériences de suivi in vivo, nous avons détecté des niveaux élevés d'ADN acellulaire dans la circulation systémique dès dans les 24 heures suivant l'administration orale du bactériophage, en utilisant qPCR pour prouver que l'ADN était dérivé de bactéries [77]. Il convient de noter que l'ADN bactérien circulant est connu comme une source importante de PAMP, ce qui ouvre la possibilité de l'implication des phages dans les réponses immunitaires altérées en raison des niveaux élevés de PAMP [78 , 79]. De plus, on peut suggérer que d'autres PAMP, tels que le LPS, le peptidoglycane et l'amyloïde bactérien peuvent pénétrer dans la circulation sanguine, en particulier chez les sujets dont la perméabilité intestinale est considérablement augmentée; cependant, cela nécessite une étude plus approfondie [80]. Notamment, étant donné que l'augmentation de la perméabilité intestinale facilite la translocation des PAMP dans la circulation, dans certaines conditions, des bactériophages particuliers pourraient avoir un double rôle, induisant une fuite intestinale d'une part et provoquant une lyse bactérienne, conduisant à des niveaux élevés de PAMP sérique, d'autre part main [81].

De plus, les phages, porteurs d'ADN et d'ARN, sont en eux-mêmes une source importante de PAMP [82]. Les acides nucléiques dérivés des bactériophages sont reconnus par plusieurs TLR, dont TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9, qui induisent la production d'IFN de type I, connus pour être impliqués dans l'étiologie de différentes pathologies auto-immunes, dont le diabète de type 1 et le lupus érythémateux systémique [83 , 84 , 85 , 86]. Comme nous l'avons montré, les phages ont de multiples façons directes et indirectes d'affecter les macro-organismes, et l'étude de leur implication dans les maladies humaines nécessite des approches inventives qui diffèrent de celles utilisées pour étudier les infections virales bactériennes et eucaryotes. Comparé à la théorie des maladies germinales, le concept des bactériophages des maladies humaines est plus complexe. Il implique différents effets directs et indirects qui sont réalisés grâce à la présence d'hôtes bactériens dans le microbiote humain, rendant ainsi un niveau supplémentaire de complexité.

Nous pensons qu'il existe certaines prédispositions dans les macroorganismes qui les rendent plus sensibles aux effets des bactériophages, notamment (a) les variations génétiques des macroorganismes avec prédisposition à certaines maladies humaines permettant la réalisation du potentiel pathogène des phages, (b) les variations génétiques des macroorganismes permettant des modèles de microbiote, fournissant ainsi le

développement de conditions particulières pour les bactériophages, qui à leur tour peuvent déclencher des pathologies de l'hôte, (c) les particularités du microbiote non associées aux variations génétiques de l'homme, permettant un effet négatif des phages sur le macro-organisme, et (d) un combinaison de ceux-ci.

Il convient de noter qu'il existe des causes d'infections bactériophages qui reflètent leurs voies d'infection chez l'homme ([tableau 1](#)).

Tableau 1
Causes des infections bactériophages.

Principales causes des infections bactériophages	commentaires
Infection par des phages lytiques	Infection bactériophage primaire due à des virus bactériens environnementaux
Infection par des bactéries transportant des prophages dans leur ADN	Infection primaire par des bactéries environnementales abritant des prophages
Induction de prophages	Peut être dû à une variété de déclencheurs internes et externes différents, conduisant à la libération de la descendance, à une augmentation du nombre de phages libres conduisant à des altérations importantes du microbiote [87]
Translocation accrue des phages vers les fluides biologiques	Peut être dû à une perméabilité accrue de la barrière intestinale et hémato-encéphalique [43 , 81]
Altération du microbiote	Altération de la composition du microbiote (suite à l'émergence de nouvelles bactéries, traitement antibiotique, alimentation, etc.) entraînant un changement du nombre de prophages ou de phages lytiques
Mutations dans les prophages conduisant à des mutants du phage	Phages capables de surmonter les systèmes de défense bactérienne [72 , 73]
Abi-escape	
Modifications de la sensibilité des macro-organismes aux effets bactériophages directs et indirects	La sensibilité humaine à l'infection bactériophage peut être modifiée par une variété de facteurs internes ou associés au microbiote

Dans l'infection bactériophage primaire, l'homme est directement infecté par des phages lytiques libres ou par des prophages qui deviennent des virions libres après induction lysogénique après leur entrée dans l'intestin [12]. Notamment, les phages qui infectent les humains peuvent provenir de différentes sources dans l'environnement extérieur, car ils sont généralement résistants à diverses conditions défavorables [88]. De plus, les prophages de bactéries sporulantes sont encore plus protégés dans les endospores, ce qui les rend résistantes à la carence en nutriments et en eau, aux agents antimicrobiens et au système immunitaire de l'hôte [89 , 90]. Très probablement, les phages peuvent se propager de manière épidémique dans les zones urbaines, par exemple via l'eau et les produits laitiers largement utilisés [91 , 92, 93]. Un autre moyen d'entrée des phages dans le microbiote humain est la consommation d'aliments transformés industriellement avec des phages pour contrôler les bactéries d'origine alimentaire [39 , 49]. En outre, des changements spectaculaires dans le phagobiota hôte ont été observés après la transplantation de microbiomes fécaux et ont conduit à une altération profonde et durable du contenu des phages dans le microbiote du receveur [94]. Les bactériophages et prophages libres acquis à l'hôpital sont particulièrement intéressants. Nous les décrivons comme des bactéries dérivées de nosocomies qui ont un taux de mutation élevé qui affecte également l'ADN du prophage, dotant les phages de progéniture de nouvelles propriétés, y compris celles associées à la capacité de surmonter les systèmes de défense bactérienne [95].

Dans l'ensemble, le fait que la transmission des phages se produise à partir de l'environnement extérieur ainsi qu'entre les humains, décrit la contagiosité possible des maladies qui leur sont associées [19]. On peut spéculer que certains phages chez l'homme avec une prédisposition génétique ou basée sur le microbiote

peuvent être associés au développement des différentes pathologies polyétiologiques mentionnées ci-dessus, y compris celles neurodégénératives.

D'autres causes d'infections bactériophages comprennent les virus bactériens qui sont présents chez l'homme et sont inoffensifs dans des conditions normales, mais peuvent devenir pathogènes dans certaines circonstances. Cela peut être dû à une translocation accrue (par exemple en raison d'une altération de la perméabilité intestinale causée par toute condition de soulèvement) des phages aux fluides biologiques, conduisant à de profondes interactions directes entre les phages qui ne se produisent normalement pas. Une autre cause est une augmentation du nombre de prophages ou de phages lytiques libres en raison d'un changement dans le microbiote [88 , 96]. De plus, certaines mutations des gènes de prophage qui surviennent dans le microbiote humain peuvent conduire à la formation de virus capables de surmonter les systèmes de défense bactérienne, par exemple les mutants phages dits Abi-escape [73]. Enfin, nous suggérons qu'un individu peut être plus ou moins sensible à une infection bactériophage dans certaines circonstances. Notamment, les altérations de la sensibilité sont réalisées sur les niveaux de sensibilité des macroorganismes ou du microbiote aux phages, qui peuvent être modifiés par une variété de facteurs différents.

Bien que les rôles pathologiques des phages dans les maladies humaines viennent d'être découverts, il est très prometteur de déterminer davantage les rôles des phages dans le déclenchement et le maintien des maladies humaines et pourrait conduire à de nouvelles approches interventionnelles dans différents domaines de la médecine.

2. Discussion

On pense que la pathogenèse des maladies neurodégénératives et auto-immunes implique une interaction complexe entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux, y compris les micro-organismes et le microbiote [97]. Bien que les altérations du microbiote soient connues pour être cruciales pour le développement de telles pathologies, des études antérieures se sont concentrées sur les rôles des bactéries, des champignons et des virus eucaryotes, tandis que les bactériophages n'étaient pas considérés comme jouant un rôle dans la santé humaine [20 , 21 , 22 , 23 , 24 , 25]. Ici, pour la première fois, nous avons présenté le concept des bactériophages comme agents pathogènes humains, impliquant les phages comme des facteurs précédemment négligés qui pourraient être associés aux maladies humaines. Ce concept ajoute les phages et le phagobiota à la liste croissante des facteurs associés à la santé humaine et suggère en outre que les bactériophages et l'altération de leur abondance pourraient être une cible pour une intervention thérapeutique. Des travaux expérimentaux supplémentaires substantiels sont nécessaires pour distinguer les bactériophages qui contribuent au développement des maladies humaines et pour évaluer les rôles des susceptibilités génétiques et du microbiote de l'être humain. En conséquence, les phages peuvent devenir une nouvelle frontière pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies.

Remerciements

Nous remercions Gregory Andronica pour sa précieuse contribution. Nous remercions MDPI et la rédaction de *Microorganisms* pour leur aide et leur soutien dans la préparation de ce document pour ce numéro spécial.

Les contributions de l'auteur

GT et VT ont développé le concept présenté dans cet article. VT et GT ont écrit le manuscrit. Les deux auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Les conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Clemente J., Ursell L., Parfrey L., Knight R. L'impact du microbiote intestinal sur la santé humaine: une vision intégrative. *Cellule*. 2012; 148 : 1258-1270. doi: 10.1016 / j.cell.2012.01.035. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Bjorkholm B., Samuelsson A., Hibberd M., Forssberg H., Pettersson S. Le microbiote intestinal normal module le développement et le comportement du cerveau. *Proc. Natl. Acad. Sci. ETATS-UNIS*. 2011; 108 : 3047-3052. doi: 10.1073 / pnas.1010529108. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Sommer F., Bäckhed F. Le microbiote intestinal - Maîtres du développement et de la physiologie de l'hôte. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11 : 227-238. doi: 10.1038 / nrmicro2974. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Martin R., Nauta A., Ben Amor K., Knippels L., Knol J., Garssen J. Début de la vie: microbiote intestinal et développement immunitaire de la petite enfance. *Avantage. Microbes*. 2010; 1 : 367–382. doi: 10.3920 / BM2010.0027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Cryan J., Dinan T. Micro-organismes altérant l'esprit: L'impact du microbiote intestinal sur le cerveau et le comportement. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13 : 701–712. doi: 10.1038 / nrn3346. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Rodríguez J., Murphy K., Stanton C., Ross R., Kober O., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M., et al. La composition du microbiote intestinal tout au long de la vie, en mettant l'accent sur la petite enfance. *Microb. Ecol. Santé Dis.* 2015; 26 : 26050. doi: 10.3402 / mehd.v26.26050. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Funkhouser L., Bordenstein S. Mom sait mieux: l'universalité de la transmission microbienne maternelle. *PLoS Biol.* 2013; 11 : e1001631. doi: 10.1371 / journal.pbio.1001631. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Dominguez-Bello M., Costello E., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Le mode d'administration façonne l'acquisition et la structure du microbiote initial à travers de multiples habitats corporels chez les nouveau-nés. *Proc. Natl. Acad. Sci. ETATS-UNIS*. 2010; 107 : 11971–11975. doi: 10.1073 / pnas.1002601107. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Faith J., Guruge J., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A., Clemente J., Knight R., Heath A., Leibel R., et al. La stabilité à long terme du microbiote intestinal humain. *Science*. 2013; 341 : 1237439. doi: 10.1126 / science.1237439. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Lim M., Rho M., Song Y., Lee K., Sung J., Ko G. Stabilité des entérotypes intestinaux chez les jumeaux coréens monozygotes et leur association avec les biomarqueurs et l'alimentation. *Sci. Rep.* 2014; 4 : 7348. doi: 10.1038 / srep07348. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Dalmasso M., Hill C., Ross R. Exploiter les bactériophages intestinaux pour la santé humaine. *Tendances Microbiol.* 2014; 22 : 399–405. doi: 10.1016 / j.tim.2014.02.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Hobbs Z., Abedon S. Diversité des types d'infection phagique et terminologie associée: Le problème avec FEMS «Lytique ou lysogène» *Microbiol. Lett.* 2016; 363 : fnw047. doi: 10.1093 / femsle / fnw047. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Clokie M., Millard A., Letarov A., Heaphy S. Phages dans la nature. *Bactériophage*. 2011; 1 : 31–45. doi: 10.4161 / bact.1.1.14942. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M., Imai S., Ikeuchi M., Tani T., Fujieda M., et al. Thérapie bactériophage: une thérapie revitalisée contre les maladies infectieuses bactériennes. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11 : 211-219. doi: 10.1007 / s10156-005-0408-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Chan B., Abedon S., Loc-Carrillo C. Phage cocktails et l'avenir de la phagothérapie. *Future Microbiol.* 2013; 8 : 769–783. doi: 10.2217 / fmb.13.47. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Echols H. Voies de développement pour le phage tempéré: lyse vs lysogénie. *Annu. Rev. Genet.* 1972; 6 : 157-190. doi: 10.1146 / annurev.ge.06.120172.001105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ptashne M. Principes d'un interrupteur. *Nat. Chem. Biol.* 2011; 7 : 484–487. doi: 10.1038 / nchembio.611. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Payet J., Suttle C. Tuer ou ne pas tuer: l'équilibre entre l'infection virale lytique et lysogène est déterminé par l'état trophique. *Limnol. Oceanogr.* 2013; 58 : 465–474. doi: 10.4319 / lo.2013.58.2.0465. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Tetz G., Tetz V. Les infections bactériophages du microbiote peuvent entraîner des fuites intestinales dans un modèle expérimental de rongeurs. *Gut Pathog.* 2016; 8 : 33. doi: 10.1186 / s13099-016-0109-1. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Tetz G., Ruggles K., Zhou H., Heguy A., Tsirigos A., Tetz V. Les bactériophages comme nouveaux agents pathogènes potentiels pour les mammifères. *Sci. Rep.* 2017; 7 : 7043. doi: 10.1038 / s41598-017-07278-6. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Lepage P., Colombet J., Marteau P., Sime-Ngando T., Dore J., Leclerc M. La dysbiose dans les maladies inflammatoires de l'intestin: un rôle pour les bactériophages? *Intestin.* 2008; 57 : 424-425. doi: 10.1136 / gut.2007.134668. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Norman J., Handley S., Baldridge M., Droit L., Liu C., Keller B., Kambal A., Monaco C., Zhao G., Fleshner P., et al. Altérations spécifiques à la maladie dans le virome entérique dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Cellule.* 2015; 160 : 447-460. doi: 10.1016 / j.cell.2015.01.002. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Manrique P., Dills M., Young M. The Human Gut Phage Community and its Implications for Health and Disease. *Virus.* 2017; 9 : 141. doi: 10.3390 / v9060141. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Santiago-Rodriguez T., Naidu M., Abeles S., Boehm T., Ly M., Pride D. Analyse du transcriptome des communautés de bactériophages dans la santé et la maladie parodontales. *BMC Genom.* 2015; 16 : 549. doi: 10.1186 / s12864-015-1781-0. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Ly M., Abeles S., Boehm T., Robles-Sikisaka R., Naidu M., Santiago-Rodriguez T., Pride D. Altération de l'écologie virale orale en association avec la maladie parodontale. *mBio.* 2014; 5 : e01133-14. doi: 10.1128 / mBio.01133-14. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Richmond P. Attitudes des Américains envers la théorie des germes sur la maladie (1860-1880) *J. Hist. Med. Allied Sci.* 1954; IX : 428-454. doi: 10.1093 / jhmas / IX.4.428. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Manolio T., Collins F., Cox N., Goldstein D., Hindorff L., Hunter D., McCarthy M., Ramos E., Cardon L., Chakravarti A., et al. Trouver l'héritabilité manquante de maladies complexes. *La nature.* 2009; 461 : 747-753. doi: 10.1038 / nature08494. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. McClellan J., King M. Genetic Heterogeneity in Human Disease. *Cellule.* 2010; 141 : 210-217. doi: 10.1016 / j.cell.2010.03.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis K. Fumée de tabac: implication d'espèces réactives de l'oxygène et de radicaux libres stables dans les mécanismes de dommages oxydatifs, de cancérogenèse et d'effets synergiques avec d'autres particules respirables. *Int. J. Environ. Res. Santé publique.* 2009; 6 : 445-462. doi: 10.3390 / ijerph6020445. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Sarasin A. Un aperçu des mécanismes de mutagenèse et de cancérogenèse. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2003; 544 : 99-106. doi: 10.1016 / j.mrrev.2003.06.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Hernandez L., Blazer D. Gènes, comportement et environnement social. Presse des académies nationales; Washington, DC, États-Unis: 2006. [[Google Scholar](#)]
32. Bulik-Sullivan B., Finucane H., Anttila V., Gusev A., Day F., Loh P., Duncan L., Perry J., Patterson N., Robinson E., et al. Un atlas des corrélations génétiques entre les maladies et les traits humains. *Nat. Genet.* 2015; 47 : 1236-1241. doi: 10.1038 / ng.3406. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Worboys M. Propagation des germes. La presse de l'Université de Cambridge; Cambridge, Royaume-Uni: 2006. [[Google Scholar](#)]
34. Farley J. Les parasites et la théorie des germes de la maladie. *Hosp. Pract.* 1992; 27 : 175-196. doi: 10.1080 / 21548331.1992.11705490. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Jończyk-Matysiak E., Wojciechowska R., Górski A. Les bactériophages dans le tractus gastro-intestinal et leurs implications. *Gut Pathog.* 2017; 9 : 44. doi: 10.1186 / s13099-017-0196-7. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Nguyen S., Baker K., Padman B., Patwa R., Dunstan R., Weston T., Schlosser K., Bailey B., Lithgow T., Lazarou M., et al. La transcytose bactériophage fournit un mécanisme pour traverser les couches de cellules épithéliales. *mBio*. 2017; 8 : e01874-17. doi: 10.1128 / mBio.01874-17. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Shapiro L., Harmon W., Strom T., Bunn H. Détection in utero du phage T7 après administration systémique à des souris gravides. *Biotechniques*. 2004; 37 : 81–83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Barr J. Un bactériophages voyage à travers le corps humain. *Immunol. Rév.* 2017; 279 : 106-122. doi: 10.1111 / imr.12565. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Carlton R., Noordman W., Biswas B., de Meester E., Loessner M. Bacteriophage P100 pour le contrôle de *Listeria monocytogenes* dans les aliments: séquence du génome, analyses bioinformatiques, étude de toxicité orale et application. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2005; 43 : 301–312. doi: 10.1016 / j.yrtph.2005.08.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Oliveira M., Viñas I., Colàs P., Anguera M., Usall J., Abadias M. Efficacité d'un bactériophage dans la réduction de *Listeria monocytogenes* sur les fruits frais et les jus de fruits. *Microbiol alimentaire*. 2014; 38 : 137-142. doi: 10.1016 / j.fm.2013.08.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Geier M., Trigg M., Merrill C. Destin des bactériophages lambda chez les souris non immunisées sans germes. *La nature*. 1973; 246 : 221-223. doi: 10.1038 / 246221a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Merrill C., Scholl D., Adhya S. Chronologie: La perspective d'une thérapie bactériophage en médecine occidentale. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2003; 2 : 489–497. doi: 10.1038 / nrd1111. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Dabrowska K., Switala-Jelen K., Opolski A., Weber-Dabrowska B., Gorski A. Pénétration des bactériophages chez les vertébrés. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 98 : 7-13. doi: 10.1111 / j.1365-2672.2004.02422.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Merrill C., Biswas B., Carlton R., Jensen N., Creed G., Zullo S., Adhya S. bactériophage à longue circulation comme agents antibactériens. *Proc. Natl. Acad. Sci. ETATS-UNIS*. 1996; 93 : 3188-3192. doi: 10.1073 / pnas.93.8.3188. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Górski A., Krotkiewski H., Zimecki M. *Inflammation*. Springer; Dordrecht, Pays-Bas: 2001. [[Google Scholar](#)]
46. Çetin E., Kaya S., Demirci M., Aridogan B. Comparaison du système d'hémoculture BACTEC par rapport aux méthodes conventionnelles de culture de fluides corporels normalement stériles. *Adv. Ther.* 2007; 24 : 1271-1277. doi: 10.1007 / BF02877773. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Radstrom P., Backman A., Qian N., Kragstjerg P., Pallson C., Olcen P. Détection d'ADN bactérien dans le liquide céphalo-rachidien par un test pour la détection simultanée de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* et streptocoques à l'aide d'un Stratégie PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32 : 2738-2744. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Schuurman T., de Boer R., Kooistra-Smid A., van Zwet A. Étude prospective de l'utilisation de l'amplification par PCR et du séquençage de l'ADN ribosomal 16S du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de la méningite bactérienne dans un contexte clinique. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 : 734–740. doi: 10.1128 / JCM.42.2.734-740.2004. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Ihekweba U., Kudesia G., McKendrick M. Caractéristiques cliniques de la méningite virale chez l'adulte: différences significatives dans les résultats de liquide céphalo-rachidien parmi le virus de l'herpès simplex, le virus de la varicelle-zona et les infections à entérovirus. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 : 783–789. doi: 10.1086 / 591129. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Piacentini R., De Chiara G., Li Puma D., Ripoli C., Marcocci M., Garaci E., Palamara A., Grassi C. HSV-1 et la maladie d'Alzheimer: plus qu'une hypothèse. *De face. Pharmacol.* 2014; 5 : 97. doi: 10.3389 / fphar.2014.00097. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Itzhaki R., Lathe R., Balin B., Ball M., Bearer E., Braak H., Bullido M., Carter C., Clerici M., Cosby S., et al. Les microbes et la maladie d'Alzheimer. *J. Alzheimer's Dis.* 2016; 51 : 979–984. doi: 10.3233 / JAD-160152. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Zhou L., Miranda-Saksena M., Saksena N. Virus et neurodégénérescence. *Virol. J.* 2013; 10 : 172. doi: 10.1186 / 1743-422X-10-172. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. McManus R., Heneka M. Rôle de la neuroinflammation dans la neurodégénérescence: nouvelles perspectives. *Alzheimer's Res. Ther.* 2017; 9 : 14. doi: 10.1186 / s13195-017-0241-2. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Fasano A. Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011; 42 : 71–78. doi: 10.1007 / s12016-011-8291-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Minagar A., Alexander J. Rupture de la barrière hémato-encéphalique dans la sclérose en plaques. *Mult. Scler. J.* 2003; 9 : 540-549. doi: 10.1191 / 1352458503ms965oa. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Garrido-Cardenas J., Manzano-Agugliaro F. La recherche mondiale en métagénomique. *Curr. Genet.* 2017; 63 : 819–829. doi: 10.1007 / s00294-017-0693-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Tetz G., Tetz V. Domaines de type prion dans Phagobiota. *De face. Microbiol.* 2017; 8 : 2239. doi: 10.3389 / fmicb.2017.02239. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Ashraf G., Greig N., Khan T., Hassan I., Tabrez S., Shakil S., Sheikh I., Zaidi S., Akram M., Jabir N., et al. Maladie des protéines et agrégation dans la maladie d'Alzheimer et le diabète sucré de type 2. *CNS Neurol. Désordre. Cibles de drogue.* 2014; 13 : 1280-1293. doi: 10.2174 / 1871527313666140917095514. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Wemheuer W., Wrede A., Schulz-Schaeffer W. Types et souches: leur rôle essentiel dans la compréhension de l'agrégation des protéines dans les maladies neurodégénératives. *De face. Neurosci vieillissement.* 2017; 9 : 187. doi: 10.3389 / fnagi.2017.00187. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Hasegawa M., Nonaka T., Masuda-Suzukake M. Mécanismes de type prion et cibles thérapeutiques potentielles dans les troubles neurodégénératifs. *Pharmacol. Ther.* 2017; 172 : 22–33. doi: 10.1016 / j.pharmthera.2016.11.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Bolton D., McKinley M., Prusiner S. Identification d'une protéine qui se purifie avec le prion de la tremblante. *Science.* 1982; 218 : 1309–1311. doi: 10.1126 / science.6815801. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Raconter G., Scott M., Mastrianni J., Gabizon R., Torchia M., Cohen F., DeArmond S., Prusiner S. Prion La propagation chez les souris exprimant des transgènes PrP humains et chimériques implique l'interaction de la PrP cellulaire avec une autre protéine. *Cellule.* 1995; 83 : 79–90. doi: 10.1016 / 0092-8674 (95) 90236-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Cheng P., Liu C., Zhao M., Eisenberg D., Nowick J. Amyloid imite une feuille β qui antagonise l'agrégation des protéines et réduit la toxicité amyloïde. *Nat. Chem.* 2012; 4 : 927–933. doi: 10.1038 / nchem.1433. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Messing J. Phage M13 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson. *Gène.* 2016; 583 : 85–89. doi: 10.1016 / j.gene.2016.02.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Bäuerl C., Collado M., Diaz Cuevas A., Viña J., Pérez Martínez G. Changements dans la composition du microbiote intestinal dans un modèle de souris transgénique APP / PSS1 de la maladie d'Alzheimer au cours de la vie. *Lett. Appl. Microbiol.* 2018; 66 : 464–471. doi: 10.1111 / lam.12882. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Arthur J., Perez-Chanona E., Muhlbauer M., Tomkovich S., Uronis J., Fan T., Campbell B., Abujamel T., Dogan B., Rogers A., et al. L'inflammation intestinale cible l'activité cancérogène du microbiote. *Science.* 2012; 338 : 120-123. doi: 10.1126 / science.1224820. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Ghaisas S., Maher J., Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Relier l'axe microbiome – intestin – cerveau et les facteurs environnementaux dans la pathogenèse des maladies systémiques et neurodégénératives. *Pharmacol. Ther.* 2016; 158 : 52–62. doi: 10.1016 / j.pharmthera.2015.11.012. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Tetz G., Brown S., Hao Y., la maladie de Tetz V. Parkinsons et les bactériophages en tant que contributeurs négligés. *bioRxiv.* Doi 2018: 10.1101 / 305896. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

69. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N. Rôle critique du microbiote intestinal dans la production de catécholamines libres biologiquement actives dans l'intestin lumen de souris. *Un m. J. Physiol. Gastrointest. Foie Physiol.* 2012; 303 : G1288 – G1295. doi: 10.1152 / ajpgi.00341.2012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Scheperjans F. Gut microbiote, 1013 nouvelles pièces du puzzle de la maladie de Parkinson. *Curr. Opin. Neurol.* 2016; 29 : 773–780. doi: 10.1097 / WCO.0000000000000389. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Braak H., Rub U., Gai W., Del Tredici K. Maladie de Parkinson idiopathique: voies possibles par lesquelles les types neuronaux vulnérables peuvent être soumis à la neuroinvasion par un pathogène inconnu. *J. Neural Transm.* 2003; 110 : 517-536. doi: 10.1007 / s00702-002-0808-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Chopin M., Chopin A., Bidnenko E. Phage abortive infection in lactococci: Variations on a theme. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8 : 473–479. doi: 10.1016 / j.mib.2005.06.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Samson J., Belanger M., Moineau S. Effet of the Abortive Infection Mechanism and Type III Toxin / Antitoxin System AbiQ on the Lytic Cycle of *Lactococcus lactis* Phages. *J. Bacteriol.* 2013; 195 : 3947–3956. doi: 10.1128 / JB.00296-13. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Bischoff S., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J., Serino M., Tilg H., Watson A., Wells J. Perméabilité intestinale - Une nouvelle cible pour la prévention et le traitement des maladies. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14 : 189. doi: 10.1186 / s12876-014-0189-7. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Fang X. Rôle potentiel du microbiote intestinal et des barrières tissulaires dans la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. *Int. J. Neurosci.* 2015; 126 : 771–776. doi: 10.3109 / 00207454.2015.1096271. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Donaldson G., Lee S., Mazmanian S. Gut biogéographie du microbiote bactérien. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 14 : 20–32. doi: 10.1038 / nrmicro3552. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Sursal T., Stearns-Kurosawa DJ, Itagaki K., Oh SY, Sun S., Kurosawa S., Hauser CJ Plasma Bacterial and Mitochondrial DNA Distinguish Bacterial Sepsis from Sterile SIRS and Quantify Inflammatory Tissue Bless in in Nonhuman Primates. *Choc.* 2013; 39 : 55. doi: 10.1097 / SHK.0b013e318276f4ca. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Tetz G., Artemenko N., Tetz V. Effet de la DNase et des antibiotiques sur les caractéristiques des biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 53 : 1204–1209. doi: 10.1128 / AAC.00471-08. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Anunobi R., Boone B., Cheh N., Tang D., Kang R., Loux T., Lotze M., Zeh H. L'ADN extracellulaire favorise la survie des cellules tumorales colorectales après une chimiothérapie cytotoxique. *J. Surg. Res.* 2018; 226 : 181-191. doi: 10.1016 / j.jss.2018.02.042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Gallo P., Rapsinski G., Wilson R., Oppong G., Sriram U., Goulian M., Buttaro B., Caricchio R., Gallucci S., Tükel Ç. Les composites amyloïde-ADN des biofilms bactériens stimulent l'auto-immunité. *Immunité.* 2015; 42 : 1171-1184. doi: 10.1016 / j.immuni.2015.06.002. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Wang L., Llorente C., Hartmann P., Yang A., Chen P., Schnabl B. Méthodes pour déterminer la perméabilité intestinale et la translocation bactérienne pendant une maladie du foie. *J. Immunol. Méthodes.* 2015; 421 : 44-53. doi: 10.1016 / j.jim.2014.12.015. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. De Paep M., Leclerc M., Tinsley C., Petit M. Les bactériophages: un rôle sous-estimé en santé humaine et animale? *De face. Cellule. Infecter. Microbiol.* 2014; 4 : 39. doi: 10.3389 / fcimb.2014.00039. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Shi Z., Cai Z., Sanchez A., Zhang T., Wen S., Wang J., Yang J., Fu S., Zhang D. Un nouveau récepteur de type péage qui reconnaît le virus de la stomatite vésiculeuse. *J. Biol. Chem.* 2010; 286 : 4517–4524. doi: 10.1074 / jbc.M110.159590. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Mandl J., Barry A., Vanderford T., Kozyr N., Chavan R., Klucking S., Barrat F., Coffman R., Staprans S., Feinberg M. Divergents signalisation TLR7 et TLR9 et interféron de type I la production distingue les infections par le virus du SIDA pathogènes et non pathogènes. *Nat. Med.* 2008; 14 : 1077–1087. doi: 10.1038 / nm.1871. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Ferreira R., Guo H., Coulson R., Smyth D., Pekalski M., Burren O., Cutler A., Doecke J., Flint S., McKinney E., et al. Une signature transcriptionnelle d'interféron de type I précède l'auto-immunité chez les enfants génétiquement à risque de diabète de type 1. *Diabète.* 2014; 63 : 2538–2550. doi: 10.2337 / db13-1777. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Rönnblom L., Alm G. Un rôle étiopathogénique pour le système IFN de type I dans le LED. *Tendances Immunol.* 2001; 22 : 427-431. doi: 10.1016 / S1471-4906 (01) 01955-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Mills S., Shanahan F., Stanton C., Hill C., Coffey A., Ross R. Movers and shakers. *Microbes intestinaux.* 2013; 4 : 4-16. doi: 10.4161 / gmic.22371. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Lee H., Sobsey M. Survie de souches prototypes de familles de coliphages somatiques dans les eaux de l'environnement et lorsqu'elles sont exposées à un rayonnement monochromatique UV à basse pression ou à la chaleur. *Water Res.* 2011; 45 : 3723–3734. doi: 10.1016 / j.watres.2011.04.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Riesenman P., Nicholson W. Rôle des couches de couches de spores dans la résistance des spores de *Bacillus subtilis* au peroxyde d'hydrogène, aux UV-C artificiels, aux UV-B et aux rayons UV solaires. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66 : 620–626. doi: 10.1128 / AEM.66.2.620-626.2000. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Tetz G., Tetz V. Présentation du sporobiota et du sporobiome. *Gut Pathog.* 2017; 9 : 38. doi: 10.1186 / s13099-017-0187-8. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Rousseau G., Moineau S. Evolution des phages de *Lactococcus lactis* dans une fromagerie. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009; 75 : 5336-5344. doi: 10.1128 / AEM.00761-09. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Ogorzaly L., Gantzer C. Développement de méthodes RT-PCR en temps réel pour la détection spécifique des génogroupes de bactériophages à ARN F: Application aux eaux usées brutes urbaines. *J. Virol. Méthodes.* 2006; 138 : 131-139. doi: 10.1016 / j.jviromet.2006.08.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Garneau J., Moineau S. Bactériophages des bactéries lactiques et leur impact sur les fermentations du lait. *Microb. Cell Fact.* 2011; 10 : S20. doi: 10.1186 / 1475-2859-10-S1-S20. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Chehoud C., Dryga A., Hwang Y., Nagy-Szakal D., Hollister E., Luna R., Versalovic J., Kellermayer R., Bushman F. Transfert de communautés virales entre individus au cours d'une transplantation de microbiote fécal. *mBio.* 2016; 7 : e00322-16. doi: 10.1128 / mBio.00322-16. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Michel J., Yeh P., Chait R., Moellering R., Kishony R. Les interactions médicamenteuses modulent le potentiel d'évolution de la résistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. ETATS-UNIS.* 2008; 105 : 14918-14923. doi: 10.1073 / pnas.0800944105. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Stanton T., Humphrey S., Sharma V., Zuerner R. Effets collatéraux des antibiotiques: le carbadox et le métronidazole induisent le VSH-1 et facilitent le transfert de gènes parmi les souches de *Brachyspira hyodysenteriae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74 : 2950–2956. doi: 10.1128 / AEM.00189-08. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Migliore L., Copped F. Facteurs génétiques et environnementaux dans le cancer et les maladies neurodégénératives. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2002; 512 : 135-153. doi: 10.1016 / S1383-5742 (02) 00046-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]