



Abonnez-vous à

POUR LA SCIENCE

OFFRE DÉCOUVERTE
12 n^{os} par an
4,90€
PAR MOIS
SEULEMENT

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'Industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

PAS469

☒ **OUI**, je m'abonne à **Pour la Science** formule Découverte.
 Je règle par prélèvement automatique de 4,90€ par mois et
 je complète l'autorisation ci-contre. **J'économise 24% par mois.**
 (IPV4E90)

MES COORDONNÉES

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal _____

Ville : _____

Tél. Pour le suivi client (facultatif) : _____

E-mail obligatoire : _____

@ _____

J'accepte de recevoir les informations de *Pour la Science* ☐ OUI ☐ NON
 et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 30/11/2016 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.fr. Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à *Pour la Science*. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre.

MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de 8 semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) _____

IBAN _____
 (Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Date et signature

Organisme Créancier

Pour la Science - 8 rue Férou - 75006 Paris

N° ICS FR92ZZZ426900

N° de référence unique de mandat (RUM)

Joindre un RIB

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

« Une grande partie des maladies émergentes résultent des pressions humaines sur les écosystèmes »

L'émergence ou la réémergence d'agents infectieux – virus, bactéries, etc. – semble se multiplier. Est-ce vraiment le cas, et si oui, pourquoi ? Les réponses de Jean-François Guégan, qui a présidé la partie santé du Plan français d'adaptation au changement climatique (2011-2015).



Jean-François GUÉGAN est directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (UMR MIVEGEC IRD-CNRS-université de Montpellier).

POUR LA SCIENCE

SRAS, Ebola, chikungunya, Zika... : sommes-nous confrontés à des agents infectieux de plus en plus nombreux ?

JEAN-FRANÇOIS GUÉGAN : Depuis trente ans environ, on observe quatre à cinq nouvelles maladies infectieuses émergentes chaque année dans le monde. Elles correspondent soit à l'apparition d'un microorganisme inconnu jusque-là, car cantonné à des régions reculées, comme le VIH ou le virus Zika, soit à la réémergence d'un microorganisme que l'on connaissait déjà, comme pour les gripes aviaires, la peste ou la maladie du sommeil. Ce peut être aussi le développement d'une souche bactérienne résistante aux antibiotiques, à l'exemple des staphylocoques ou des entérocoques multirésistants.

PLS

Constate-t-on une accélération du phénomène ces dernières années ?

J.-F. G. : Sans aucun doute, en termes de fréquence mais aussi de nombre de cas, en particulier du fait de la dernière épidémie de la maladie à virus Ebola en Guinée, au

Liberia et en Sierra Leone, en 2014-2015. Jusque-là, les épidémies d'Ebola frappaient quelques villages d'Afrique centrale et pouvaient être assez facilement circonscrites, d'autant que ces villages étaient isolés. Ainsi, depuis 1976, les précédentes crises avaient touché de l'ordre de 2800 personnes au total, dont 70 % sont mortes. Or la dernière épidémie a explosé en atteignant les villes. Elle a atteint près de 29000 personnes et causé plus de 11000 morts !

La nouveauté, c'est donc la rapidité de la diffusion du virus et le rôle de la ville comme milieu de transmission et de dispersion, avec des répercussions sanitaires et socioéconomiques considérables. De même que les concentrations humaines, le progrès des infrastructures de transport accroît les interactions humaines et les probabilités de contamination. Le transport de biens est une autre cause de diffusion de vecteurs ou de réservoirs d'agents pathogènes. Le cas des pneus usagés, dans lesquels des résidus d'eau permettent à des larves de moustiques de survivre, est bien répertorié. C'est certainement ce qui a favorisé l'arrivée du moustique tigre *Aedes albopictus* en Italie, d'où il a gagné le sud de la France et l'Espagne.

PLS

Certaines zones biogéographiques sont-elles plus touchées que d'autres ?

J.-F.G. : À l'origine d'une maladie émergente, il y a presque toujours une interaction humaine avec des espaces naturels, et très souvent cela se passe dans les zones tropicales. En effet, de très nombreuses espèces animales y vivent et peuvent servir de réservoir à des microorganismes. Quand elles sont extraites de leur milieu, par exemple pour servir d'animaux de compagnie, qu'elles en sont chassées par la destruction des forêts primaires ou qu'elles sont consommées (« viande de brousse »), elles peuvent contaminer des humains.

La fièvre Ebola et le sida sont des cas typiques. À chaque fois, le virus est resté cantonné des millénaires dans des zones forestières reculées d'Afrique. Avec l'essor de l'industrie forestière, dans les années 1960, on a percé des routes dans la forêt profonde, des camions se sont arrêtés dans les villages, des prostituées et des commerçants sont venus y travailler. Les contacts avec des animaux sauvages « réservoirs » ont augmenté. Ainsi s'est constituée une chaîne de transmission qui a conduit à l'explosion

de l'infection quand des humains en ont contaminé d'autres dans les villes par voie sexuelle. On a le même phénomène au Brésil avec la construction de la route transamazonienne : dans cette région, ce sont des moustiques qui transmettent les protozoaires et virus pathogènes, mais les foyers épidémiques naissent là aussi de l'intensification des contacts humains avec des zones naturelles.

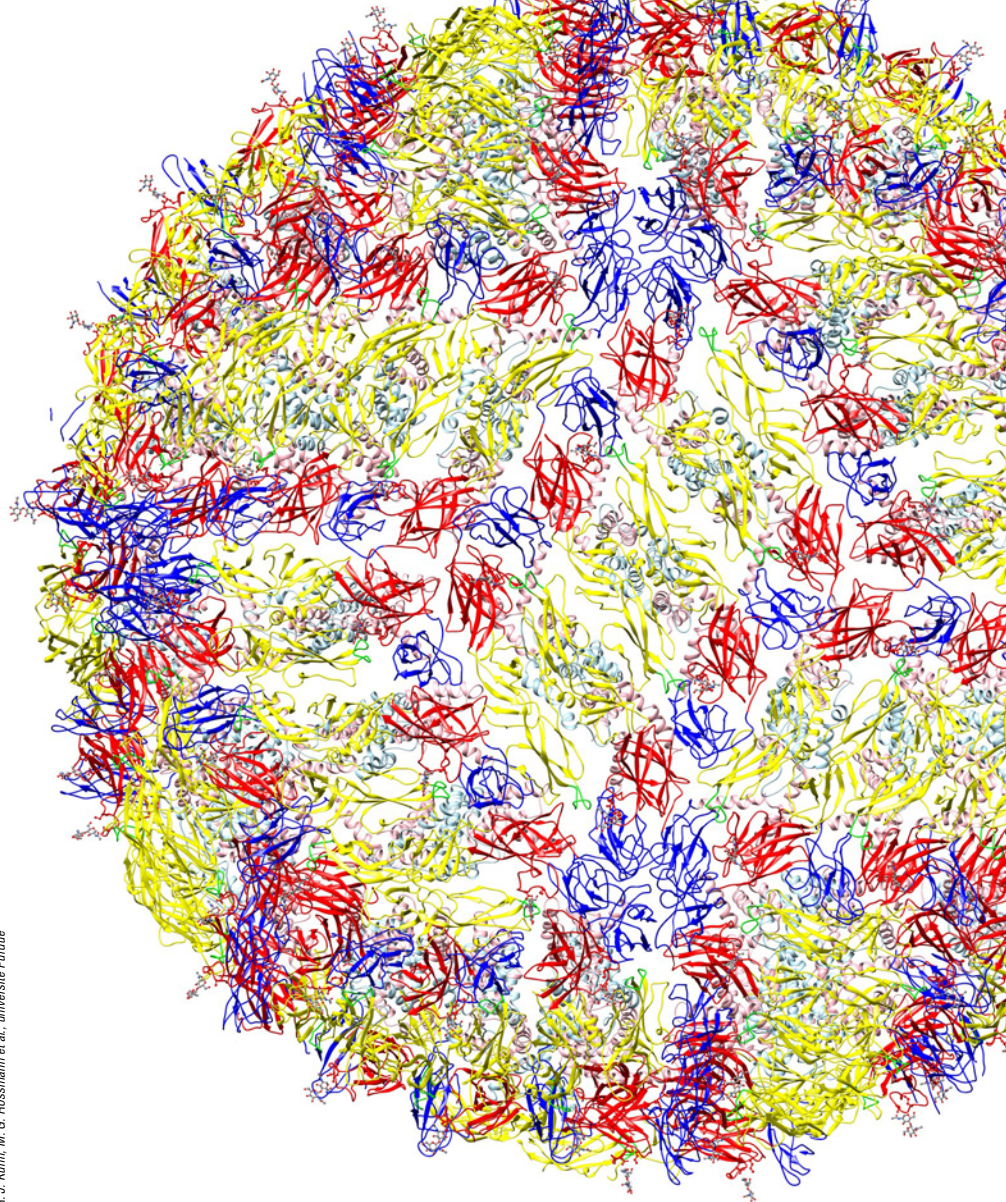
PLS

Si l'on généralise, les maladies infectieuses émergentes résultent-elles des pressions humaines sur les écosystèmes ?

J.-F.G. : La réponse est clairement oui pour une grande partie d'entre elles. D'abord du fait de la croissance démographique, qui augmente les probabilités de transmission. Dans les zones périurbaines tropicales, là où la biodiversité en espèces hôtes et en microorganismes est importante et où se concentrent les populations, le développement de zones agricoles et d'élevage recrée des systèmes où la contamination humaine par les pathogènes est favorisée.

En particulier, le rôle des chauves-souris commence à être documenté pour la transmission d'Ebola et du virus Nipah, responsable d'une encéphalite mortelle, ou pour celle des coronavirus, dont certains causent de graves troubles respiratoires (SRAS, MERS...). Par exemple, les chauves-souris frugivores chassées de la forêt par la déforestation et le développement agricole se réfugient à distance. Elles se posent dans des fermes pour trouver des fruits tels que les mangues, urinent dessus et les contaminent avec les virus qu'elles transportent. Les porcs sont infectés à leur tour en consommant les mangues à terre – ou ces animaux sont d'excellents amplificateurs de nombreuses maladies virales, comme c'est le cas avec le virus Nipah. En raison de leurs contacts avec les agriculteurs, ces derniers sont exposés aux nouvelles infections.

Ici, l'important n'est pas tel ou tel virus, mais les processus communs à l'œuvre : les dynamiques entre écosystèmes, biodiversité, microorganismes et humains jouent un rôle moteur dans l'émergence



R. J. Kuhn, M. G. Rossmann et al., université Purdue

LA FIÈVRE ZIKA A RÉCEMMENT ÉMÉRGE en Amérique centrale et du Sud. La structure du virus responsable [ici une représentation des protéines de son enveloppe, qui mesure environ 50 nanomètres de diamètre] a été publiée en mars 2016. Mais l'agent pathogène n'est qu'un élément parmi d'autres d'un vaste écosystème composé de diverses espèces (dont l'homme) et de leurs interactions – écosystème qu'il faut comprendre pour bien lutter contre l'épidémie.

de virus très différents. C'est inquiétant, car de nombreuses régions tropicales correspondent aussi aux pays les plus démunis de la planète. Je milite pour que notre politique d'aide au développement intègre ces notions récentes.

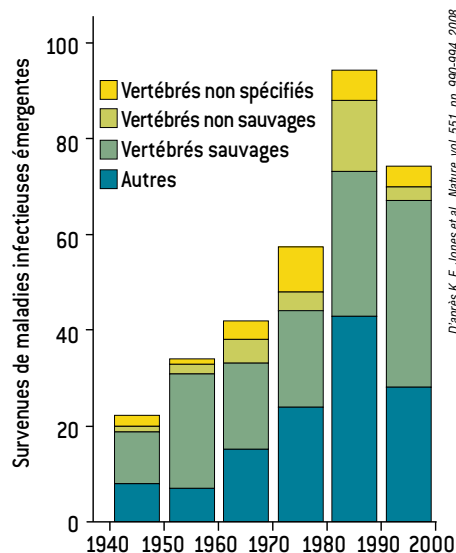
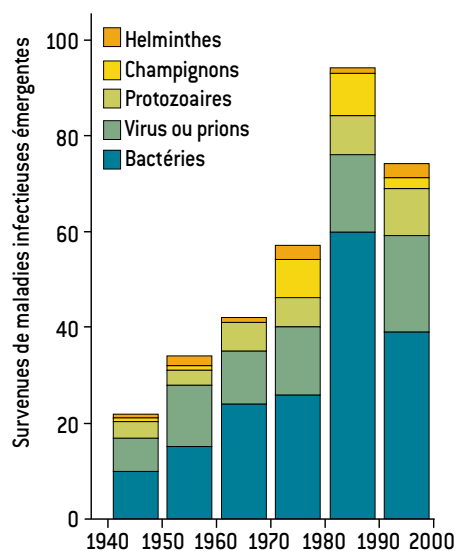
PLS

Il semble qu'il y ait surtout des virus parmi les agents infectieux émergents. Est-ce exact ?

J.-F.G. : Des collègues américains d'EcoHealth Alliance, une fondation caritative, ont fait un calcul intéressant en 2013 : sur la base de la cinquantaine de virus identifiés chez *Pteropus giganteus*, une chauve-souris frugivore d'Asie, près de 260 000 virus seraient hébergés par les 1 200 espèces de chauves-souris connues. Si l'on considère tous les

mammifères – environ 5 500 espèces –, on aurait ainsi des réservoirs pour 320 000 virus. Il faut aussi compter les virus présents chez les oiseaux, puis s'intéresser aux champignons parasites, aux helminthes (vers parasites).

Cependant, si l'on regarde le tableau général des trois dernières décennies, on voit que plus de 40 % des maladies émergentes sont bactériennes (voir le graphique page suivante). Aujourd'hui, les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques sont un énorme problème de santé publique. On pourrait le résoudre en réduisant l'administration d'antibiotiques, ce qui permettrait aux bactéries dotées des gènes sauvages « non résistants » de réapparaître et de dominer les formes résistantes. Le problème relève donc avant tout de décisions politiques.



INCIDENCE DES MALADIES infectieuses et parasitaires par types de microorganisme pathogène (en haut) et par types de transmission (ci-dessus).

BIBLIOGRAPHIE

J.-F. Guégan et F. Simard, **Changements environnementaux et maladies infectieuses : mieux coordonner la surveillance**, *Actualité et dossier en santé publique (adsp)*, n° 93, Haut Conseil de la santé publique, décembre 2015.

C. Leport et J.-F. Guégan (dir.), **Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives**, La Documentation française, 2011.

PLS

Pour revenir aux perturbations environnementales, le réchauffement climatique est-il aussi en cause dans les émergences infectieuses ?

J.-F. G. : On lui met un peu tout sur le dos, au réchauffement climatique, du moins pour les conséquences sanitaires. Bien sûr, avec l'augmentation de la température, il y aura davantage de zones favorables à la transmission de maladies tropicales, puisque les vecteurs ou les hôtes réservoirs trouveront des conditions meilleures. Mais il ne faut pas confondre présence d'un insecte ou d'un mammifère et présence de l'agent pathogène dont il est susceptible d'être le vecteur ou le réservoir.

Quant à avoir en Europe des épidémies infectieuses comparables à celles du paludisme ou de la dengue, c'est loin d'être sûr. Le paludisme dû au protozoaire *Plasmodium vivax* était encore présent en France en 1960, mais cantonné aux zones humides et marécageuses. Il faut en effet tenir compte des autres facteurs qui influent sur les épidémies : la pauvreté et l'absence de veille sanitaire, notamment. Ajoutons-y le terrain nutritionnel, ou encore le niveau d'éducation, et vous aurez des situations très différentes d'un pays à l'autre.

PLS

Finalement, est-on mieux armé aujourd'hui pour affronter les risques d'épidémie et de pandémie ?

J.-F. G. : La question est complexe. En fait, les maladies émergentes représentent relativement peu de cas, comparées au paludisme et surtout à toutes les maladies négligées telles que la rougeole, la bilharziose et les maladies diarrhéiques, qui tuent des millions de personnes chaque année. On ne peut plus, comme autrefois, cibler seulement les « trois principales » que sont le sida, la tuberculose et le paludisme, mais il faut répartir les financements sur les maladies négligées. C'est ce que les Anglo-Saxons nomment la « diagonalisation ».

De mon point de vue, il faut aussi changer de regard sur ces maladies. Notamment en sortant de l'idée « un pathogène, une maladie ». Les microorganismes potentiellement pathogènes vivent au sein de communautés d'espèces hôtes

dans les écosystèmes, et ils sont particulièrement nombreux dans les régions tropicales. Par exemple, avec mon équipe, j'étudie la bactérie *Mycobacterium ulcerans*, qui provoque en Afrique centrale et de l'Ouest une ulcération de la peau, l'ulcère de Buruli. Or si on l'échantillonne dans les écosystèmes aquatiques où elle réside, on la trouve partout chez près de 90 ordres d'animaux (crevettes, poissons, mollusques, grenouilles...). Là encore, le facteur de la maladie est l'installation d'humains au contact de zones aquatiques où vit la bactérie.

PLS

Ce serait le cas pour beaucoup de nouvelles infections ?

J.-F. G. : Oui, vraisemblablement. Les microorganismes ne sont pas pathogènes par essence, mais parce que les circonstances que constituent les contacts avec l'homme sélectionnent les microorganismes capables de s'adapter à l'organisme humain. Pour comprendre ces circonstances, il faut être capable de savoir où réside le microorganisme dans son environnement naturel. Ainsi, nous pensons que la mycobactérie de l'ulcère de Buruli est naturellement associée à la rhizosphère d'arbres, d'où elle serait originaire. Là, elle produirait une toxine lui permettant de lutter contre ses concurrentes. Or sur la peau humaine, où vivent diverses bactéries, elle retrouve un environnement concurrentiel : en luttant dans ce nouvel habitat, elle produit cette toxine dans son propre intérêt de survie et révèle alors son caractère pathogène.

La maladie est donc une conséquence de phénomènes en amont qu'il nous faut mieux comprendre. En développant cette « médecine évolutionnaire » ou cette « écologie de la santé », nous pourrions sans doute identifier de nouvelles façons de limiter les contaminations en jouant sur les facteurs écologiques, environnementaux ou évolutifs qui facilitent la multiplication des microorganismes. En plus de la vaccination et des médicaments qui peuvent être disponibles, ce type d'approche systémique nous rend certainement mieux armés aujourd'hui qu'hier. Mais il faudra continuer à casser les cloisonnements entre disciplines hyperspécialisées. Et ça, c'est une autre histoire...

Propos recueillis par Jean-Jacques PERRIER

Zika • Chikungunya • Dengue Paludisme • Maladie de Lyme

Connaître les responsables et savoir s'en protéger



Frédéric Darriet
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
136 p., illu. couleur
27 €



Frédéric Simard, Laurence Farraudière, André Yébakima
115 mm × 210 mm, 88 p., illu. couleurs
IRD/SCITEP, coll. « Savoirs courants »
13,50 €



Karen McCoy &
Nathalie Boulanger
ed.
Coll. « Didactiques »
170 mm × 240 mm
334 p., illu. couleur
35 €



Frédéric Darriet
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
116 p., illu. couleur
21,30 €



Pierre Carnevale &
Vincent Robert ed.
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
116 p., illu. couleur
48,70 €



Gérard Duvallet
& Ludovic de Gentile ed.
Coll. « Didactiques »
170 mm × 240 mm
352 p., illu. couleur
35 €

Un guide
à la portée de tous :
l'essentiel sur
Zika, Chikungunya,
dengue
et leurs moustiques hôtes



Ouvrage collectif
Coll. « Expertise collégiale »
150 mm × 210 mm 536 p.,
illu. couleur 15,30 €



Résistance aux antibiotiques une menace grandissante

Sean Bailly

On a cru au miracle : les antibiotiques allaient sauver l'humanité des fléaux microbiens. Mais en moins d'un siècle, la surconsommation de ces molécules a développé de façon alarmante la résistance des bactéries au traitement.

Le 21 septembre dernier, l'ordre du jour de l'Assemblée générale des Nations unies était le problème grandissant de la résistance aux antibiotiques. Ce n'est que la quatrième fois dans l'histoire de cette institution que l'ordre du jour est une question de santé publique (après le sida, les maladies non transmissibles et la fièvre Ebola). Le secrétaire général de l'ONU, Ban Ki-moon, a évoqué « une menace fondamentale à long terme pour la santé humaine, la production durable de nourriture et le développement ».

Le problème n'est pas récent. Dès 1945, Alexander Fleming, le découvreur de la pénicilline, mettait en garde contre une mauvaise utilisation des antibiotiques, qui favorise le développement d'une résistance chez les bactéries. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) assure un suivi et émet des recommandations depuis de nombreuses années, mais le phénomène atteint de telles proportions que la situation devient critique.

L'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est d'abord

un phénomène naturel, dû aux mutations aléatoires qui se produisent dans le génome des bactéries. Et cette résistance peut aussi être transmise, par le transfert dit horizontal, d'un gène d'une souche bactérienne résistante à une autre. Cependant, l'émergence de souches résistantes est aggravée par l'utilisation inconséquente des antibiotiques.

Surconsommation

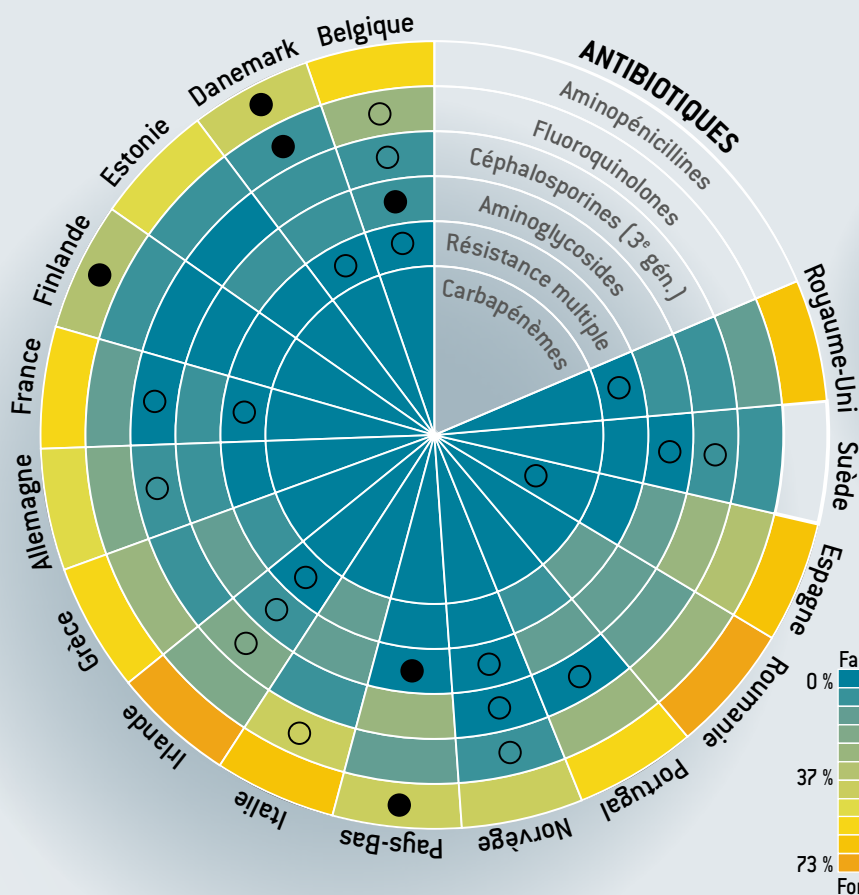
Chacun de nous a en tête la campagne du ministère de la Santé et de l'Assurance maladie pour limiter cet abus : « Les antibiotiques, c'est pas automatique. » Pourtant, l'utilisation d'antibiotiques en France reste 2 à 2,5 fois plus élevée qu'en Allemagne ou au Royaume-Uni.

À cause de cette surconsommation, les bactéries le plus souvent exposées à des antibiotiques sont soumises à une pression de sélection plus importante ; les souches résistantes survivent et prospèrent tandis que les autres disparaissent. Pire, ces « superbactéries » deviennent rapidement

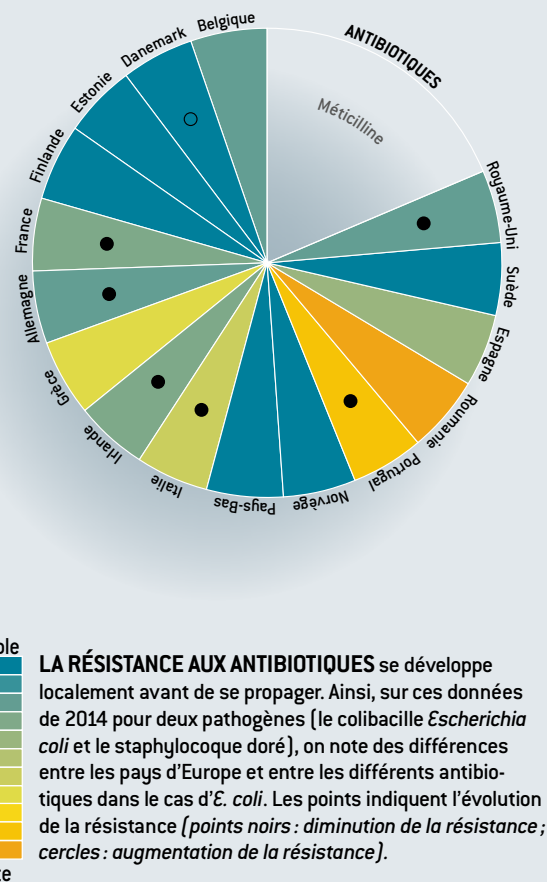
résistantes à plusieurs antibiotiques, ce qui complique la situation. En effet, jusqu'à présent, quand les médecins étaient confrontés à une souche résistante à un antibiotique, ils avaient toujours la possibilité d'utiliser une autre molécule, même si cela impliquait de ressortir de vieux composés peu utilisés en raison de leurs effets secondaires. Or si la multirésistance se développe, même cette solution ne sera plus envisageable.

En août dernier, l'OMS a émis de nouvelles recommandations pour le traitement d'infections sexuellement transmissibles (la chlamydie, la gonorrhée et la syphilis). Par exemple, la gonorrhée touche 78 millions de personnes chaque année dans le monde et est particulièrement résistante aux antibiotiques. Les risques liés à cette maladie sont nombreux : grossesse extra-utérine, fausse couche, stérilité chez la femme et l'homme. Or des souches bactériennes qui ne réagissent à aucun des antibiotiques existants sont déjà apparues. L'OMS recommande ainsi aux autorités sanitaires d'évaluer la prévalence des résistances locales pour choisir

ESCHERICHIA COLI



STAPHYLOCOQUE DORÉ



LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES se développe localement avant de se propager. Ainsi, sur ces données de 2014 pour deux pathogènes (le colibacille *Escherichia coli* et le staphylocoque doré), on note des différences entre les pays d'Europe et entre les différents antibiotiques dans le cas d'*E. coli*. Les points indiquent l'évolution de la résistance (points noirs : diminution de la résistance ; cercles : augmentation de la résistance).

le bon antibiotique et d'éviter en particulier d'utiliser les quinolones, une classe d'antibiotiques pour laquelle la fréquence de résistance est très élevée.

Autre pratique malheureuse, l'administration préventive d'antibiotiques au bétail – pour améliorer sa croissance et sa masse musculaire –, favorise aussi le développement et la dissémination de résistances. Depuis 2006, cette utilisation des antibiotiques est interdite en Europe. D'ailleurs, aux Pays-Bas, à la suite de cette interdiction, on a observé une baisse de l'antiorésistance en médecine humaine.

Mais cette pratique reste très répandue dans le monde, avec les graves répercussions que l'on commence à mesurer. Ainsi, entre 2011 et 2014, une équipe chinoise a étudié l'expansion d'une souche de bactéries *Escherichia coli* résistantes à la colistine. Cette souche provient probablement d'un élevage de porcs où cet antibiotique est abondamment employé. Le gène à l'origine de la résistance est particulièrement préoccupant, car il est situé sur un plasmide, un ADN circulaire qui se transmet

facilement d'une bactérie à une autre. Cette résistance et ce gène ont été retrouvés dans une trentaine de pays.

Dix millions de morts par an dès 2050 ?

L'une des solutions à la crise est d'encourager l'utilisation raisonnée des antibiotiques chez l'homme et l'animal. L'Assemblée générale des Nations unies devrait en ce sens déboucher sur une déclaration d'engagement des chefs d'État pour une action concertée, s'appuyant sur le plan d'action mondial de l'OMS élaboré en 2015 pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. En effet, cette crise s'étend à tous les antimicrobiens – les antibiotiques, mais aussi les antiviraux, les antiparasitaires et les antifongiques.

Un autre volet de ce plan est de relancer la recherche de nouveaux antibiotiques. Depuis une vingtaine d'années, aucune famille nouvelle n'a été découverte, l'industrie pharmaceutique s'étant tournée vers des activités plus lucratives et rentables.

Néanmoins, ces dernières années, des équipes de chercheurs ont développé des outils innovants pour étudier, par exemple, les bactéries non cultivables du sol (où de nombreuses bactéries productrices d'antibiotiques utilisés en clinique ont été découvertes). D'autres pistes thérapeutiques sont également suivies, telles que la phagothérapie, où l'on fait appel à des virus qui infectent les bactéries (voir l'article de L. Debarbieux, page 92).

Un rapport britannique paru en mai 2016 (voir la bibliographie) estime que si rien n'est fait, la résistance aux antibiotiques sera responsable de 10 millions de morts par an dans le monde à partir de 2050. Cela coûterait d'ici à cette échéance près de 100 000 milliards de dollars en termes de perte de production. Il est donc urgent d'agir.

Sean BAILLY est journaliste à *Pour la Science*.

- Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, 2016 : http://bit.ly/PLS469_OMS

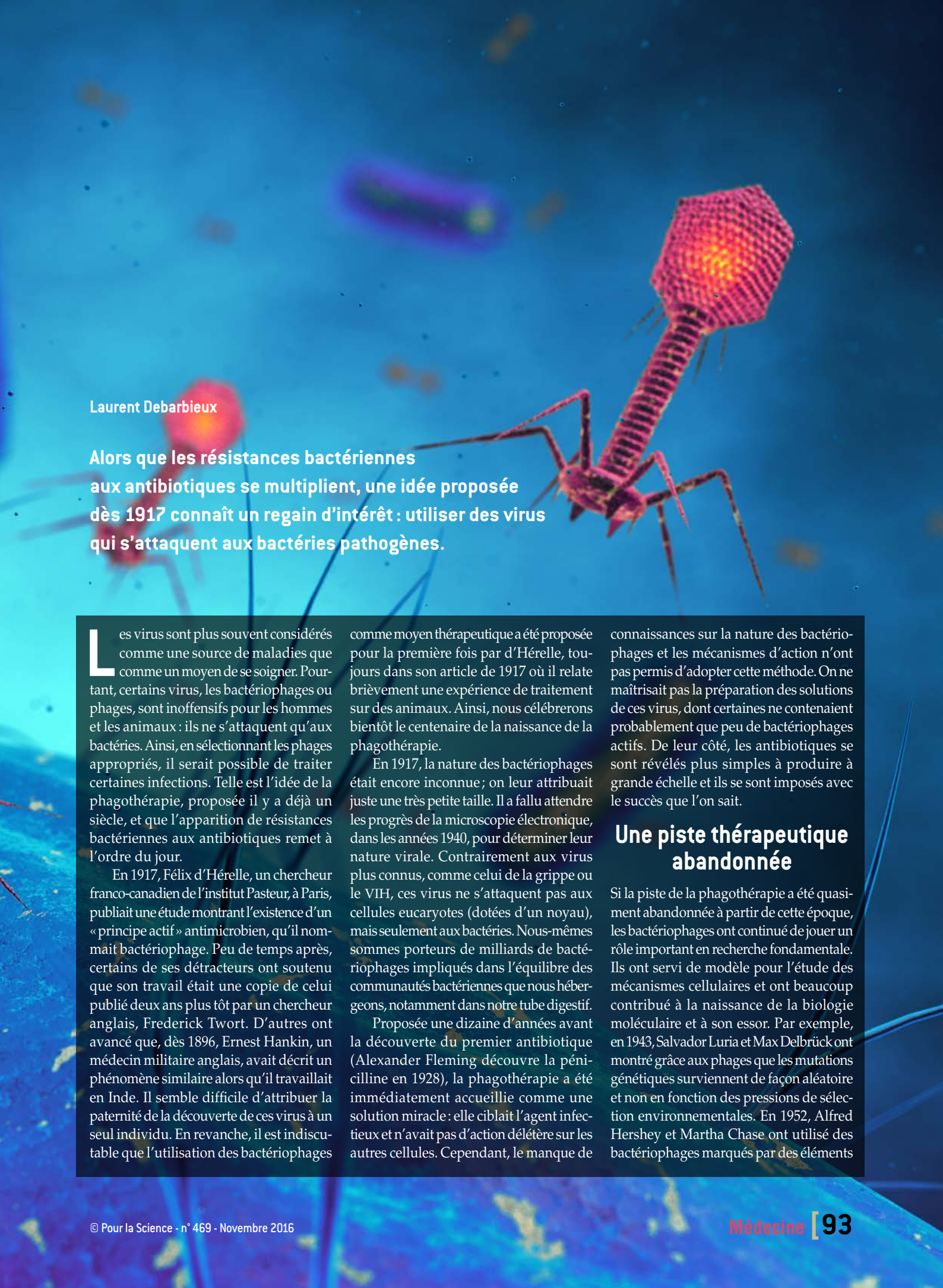
- Review on Antimicrobial Resistance, mai 2016 : <http://bit.ly/2cYSQa4>

La phagothérapie ou soigner avec des virus

L'ESSENTIEL

- Les bactériophages (ou phages), des virus qui infectent uniquement des bactéries, ont été découverts il y a près d'un siècle.
- Leur utilisation à des fins thérapeutiques a été éclipsée par la découverte des antibiotiques.
- La phagothérapie redevient d'actualité en raison des résistances aux antibiotiques.
- Les premiers tests précliniques dans le cas d'infections pulmonaires sont encourageants.

DES BACTÉRIOPHAGES (*en rouge sur cette vue d'artiste*) infectent une bactérie (*en bleu*). Ces virus y injectent leur ADN afin de se répliquer en détournant la machinerie cellulaire de la bactérie.



Laurent Debarbieux

Alors que les résistances bactériennes aux antibiotiques se multiplient, une idée proposée dès 1917 connaît un regain d'intérêt : utiliser des virus qui s'attaquent aux bactéries pathogènes.

Les virus sont plus souvent considérés comme une source de maladies que comme un moyen de se soigner. Pourtant, certains virus, les bactériophages ou phages, sont inoffensifs pour les hommes et les animaux : ils ne s'attaquent qu'aux bactéries. Ainsi, en sélectionnant les phages appropriés, il serait possible de traiter certaines infections. Telle est l'idée de la phagothérapie, proposée il y a déjà un siècle, et que l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques remet à l'ordre du jour.

En 1917, Félix d'Hérelle, un chercheur franco-canadien de l'institut Pasteur, à Paris, publiait une étude montrant l'existence d'un « principe actif » antimicrobien, qu'il nommait bactériophage. Peu de temps après, certains de ses détracteurs ont soutenu que son travail était une copie de celui publié deux ans plus tôt par un chercheur anglais, Frederick Twort. D'autres ont avancé que, dès 1896, Ernest Hankin, un médecin militaire anglais, avait décrit un phénomène similaire alors qu'il travaillait en Inde. Il semble difficile d'attribuer la paternité de la découverte de ces virus à un seul individu. En revanche, il est indiscutable que l'utilisation des bactériophages

comme moyen thérapeutique a été proposée pour la première fois par d'Hérelle, toujours dans son article de 1917 où il relate brièvement une expérience de traitement sur des animaux. Ainsi, nous célébrerons bientôt le centenaire de la naissance de la phagothérapie.

En 1917, la nature des bactériophages était encore inconnue ; on leur attribuait juste une très petite taille. Il a fallu attendre les progrès de la microscopie électronique, dans les années 1940, pour déterminer leur nature virale. Contrairement aux virus plus connus, comme celui de la grippe ou le VIH, ces virus ne s'attaquent pas aux cellules eucaryotes (dotées d'un noyau), mais seulement aux bactéries. Nous-mêmes sommes porteurs de milliards de bactériophages impliqués dans l'équilibre des communautés bactériennes que nous hébergeons, notamment dans notre tube digestif.

Proposée une dizaine d'années avant la découverte du premier antibiotique (Alexander Fleming découvre la pénicilline en 1928), la phagothérapie a été immédiatement accueillie comme une solution miracle : elle ciblait l'agent infectieux et n'avait pas d'action délétère sur les autres cellules. Cependant, le manque de

connaissances sur la nature des bactériophages et les mécanismes d'action n'ont pas permis d'adopter cette méthode. On ne maîtrisait pas la préparation des solutions de ces virus, dont certaines ne contenaient probablement que peu de bactériophages actifs. De leur côté, les antibiotiques se sont révélés plus simples à produire à grande échelle et ils se sont imposés avec le succès que l'on sait.

Une piste thérapeutique abandonnée

Si la piste de la phagothérapie a été quasiment abandonnée à partir de cette époque, les bactériophages ont continué de jouer un rôle important en recherche fondamentale. Ils ont servi de modèle pour l'étude des mécanismes cellulaires et ont beaucoup contribué à la naissance de la biologie moléculaire et à son essor. Par exemple, en 1943, Salvador Luria et Max Delbrück ont montré grâce aux phages que les mutations génétiques surviennent de façon aléatoire et non en fonction des pressions de sélection environnementales. En 1952, Alfred Hershey et Martha Chase ont utilisé des bactériophages marqués par des éléments

radioactifs pour montrer que leur ADN pénétrait dans les cellules bactériennes et était le matériel porteur de l'information génétique héréditaire.

À côté de nombreuses autres découvertes fondamentales, les bactériophages ont aussi contribué à la mise au point d'outils biotechnologiques et nanotechnologiques, dont la technique de « phage display » est l'une des plus célèbres. Proposée en 1985, cette technique permet d'étudier les interactions entre protéines et ADN en utilisant des bactériophages génétiquement modifiés.

Ces recherches en biologie moléculaire ont été l'occasion d'étudier plus

précisément certains phages modèles, tel le bactériophage T4. Mais ces phages ne représentent qu'une petite fraction des virus bactériens, qui sont très variés. Si l'on s'intéresse à leur cycle de développement (voir l'encadré ci-dessous), on peut toutefois distinguer deux groupes principaux : les phages virulents ou lytiques, et les phages tempérés ou lysogéniques.

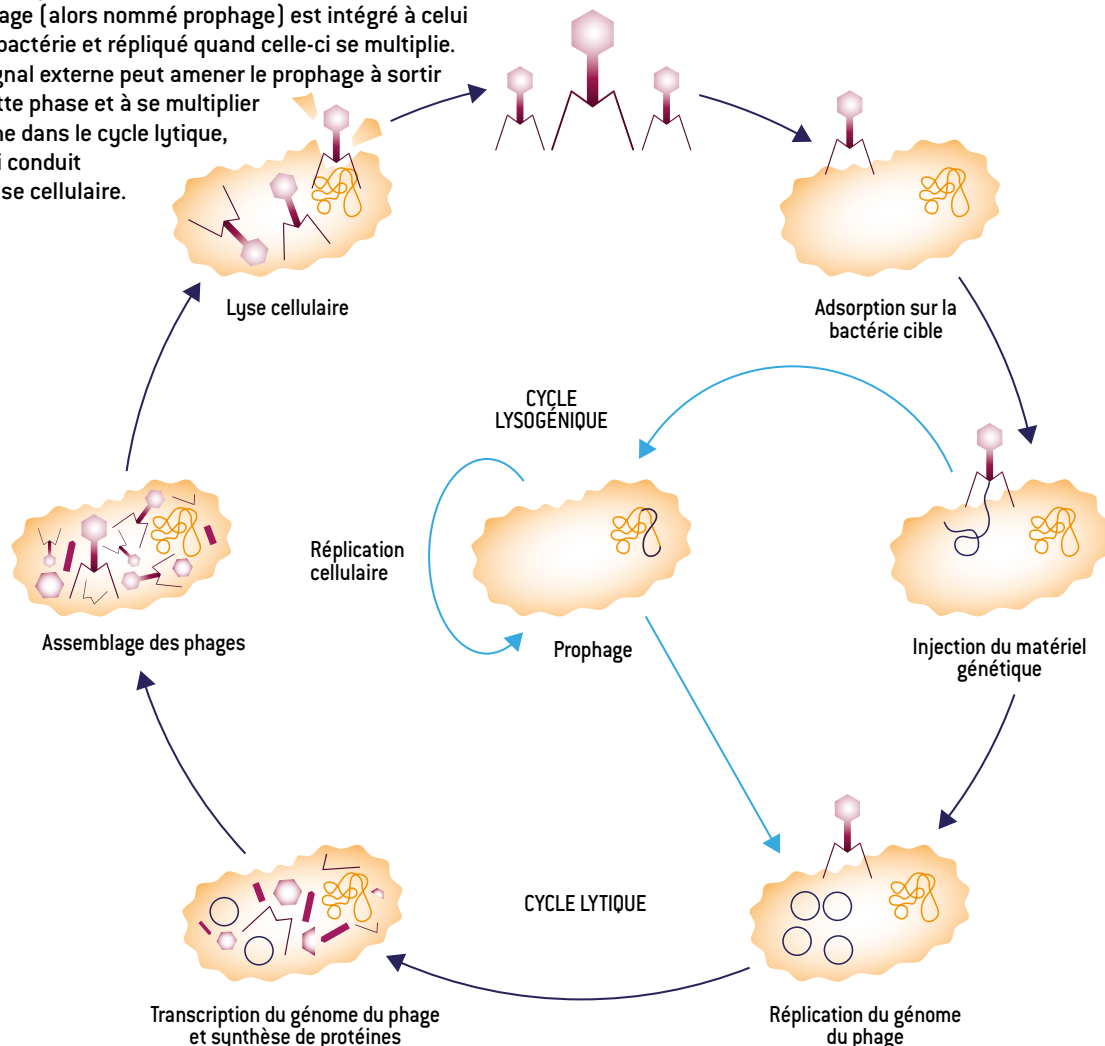
Ces deux groupes partagent les mêmes étapes précoces du cycle infectieux, à savoir : la reconnaissance de la bactérie cible, l'adsorption à sa surface et l'injection du matériel génétique dans le cytoplasme bactérien.

À l'étape suivante, les phages lytiques mettent en place très rapidement le processus de multiplication au détriment de la cellule bactérienne. Pour ce faire, ils détournent la machinerie cellulaire : l'ADN viral est répliqué et le phage se multiplie dans la bactérie jusqu'à ce que la membrane de celle-ci soit détruite (on parle de lyse), libérant ainsi la nouvelle génération de phages prêts à reconnaître de nouvelles bactéries et à les infecter.

Les phages lysogéniques ont un cycle plus complexe. Une fois introduit dans la cellule, leur ADN s'intègre à celui de l'hôte – on parle alors de prophage. Il est dupliqué

LE CYCLE DE VIE DES BACTÉRIOPHAGES

Les bactériophages, comme tous les virus, détournent la machinerie cellulaire d'autres organismes pour se multiplier. Les phages ciblent spécifiquement des bactéries. Ils présentent deux cycles différents. Le cycle lytique est le plus rapide et conduit directement à la lyse bactérienne (la mort de la bactérie). Le cycle lysogénique passe par une phase dormante où le matériel génétique du phage (alors nommé prophage) est intégré à celui de la bactérie et répliqué quand celle-ci se multiplie. Un signal externe peut amener le prophage à sortir de cette phase et à se multiplier comme dans le cycle lytique, ce qui conduit à la lyse cellulaire.



avec le reste du matériel génétique de la bactérie lorsque celle-ci se réplique. Les phages lysogéniques restent dans un état « dormant ». Mais un signal externe peut réveiller le phage : celui-ci se comportera alors comme un phage lytique, qui va se multiplier et détruire la bactérie.

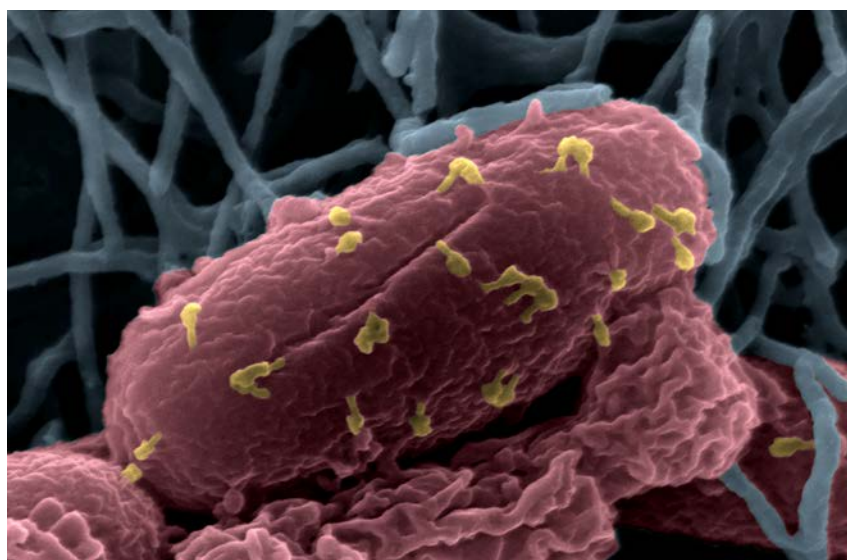
Les phages lysogéniques ont un rôle important dans l'évolution des bactériophages et des bactéries. En effet, le stade prophage est propice à des échanges de matériel génétique entre l'hôte et le phage. Le bactériophage peut, par erreur, emporter du matériel génétique bactérien et le transférer dans une autre bactérie par un processus nommé transduction. Ce mécanisme participe au brassage génétique chez les virus et les bactéries. Aujourd'hui, les travaux de phylogénie moléculaire montrent que ces échanges ont été fréquents et cruciaux dans l'évolution des bactéries et des virus.

Le processus infectieux est lui aussi un moteur d'évolution. Lors d'une infection, le nombre de phages augmente à chaque fois qu'une cellule est lysée et, au cours du temps, le nombre de bactéries hôtes diminue, jusqu'à devenir très faible. Durant cette étape, les bactéries sont soumises à une pression de sélection qui peut aboutir à la génération de mutants devenus résistants au bactériophage.

Dans le même temps, lors de la multiplication des phages, des erreurs de copie de leur matériel génétique conduisent à la formation d'une population hétérogène de phages. Il arrive qu'au sein de cette population, certains individus aient acquis la capacité à infecter les bactéries devenues résistantes. Les bactéries et les phages vivent donc dans un équilibre dynamique, chacun de ces deux groupes se livrant à une sorte de course à l'armement.

À l'échelle de la planète, on estime que 20 à 50 % de la mortalité bactérienne est due aux bactériophages : le rôle écologique de ces derniers est donc crucial.

Cette présentation générale des phages étant faite, revenons à la phagothérapie. Bien que n'ayant pas connu le même essor que les antibiotiques, elle n'avait pas totalement disparu. En effet, George Eliava, un biologiste géorgien ayant travaillé avec Félix d'Hérelle dans les années 1920, avait ramené dans son pays l'idée de la phagothérapie. Il fit construire un institut dont l'une des activités était dédiée aux bactériophages. Malgré l'assassinat



UNE BACTÉRIE *ESCHERICHIA COLI* (en rose) est infectée par plusieurs bactériophages (en jaune) sur ce cliché colorisé pris au microscope électronique à balayage.

d'Eliava lors des purges staliniennes et l'histoire agitée de la Géorgie au XX^e siècle, l'institut, nommé désormais « institut des bactériophages, de microbiologie et de virologie George Eliava », a poursuivi son activité de recherche sur l'utilisation thérapeutique des phages.

Ainsi, depuis plus de quatre-vingts ans, la population géorgienne bénéficie de la phagothérapie et, à l'époque de l'Union soviétique, cette pratique était courante dans tous les États membres. Aujourd'hui, un seul autre pays, la Pologne, propose des traitements à base de bactériophages, à l'institut Ludwik Hirsfeld d'immunologie et de thérapie expérimentale, à Wrocław. Et il reste encore en Russie une société, Microgen, qui fabrique certains cocktails de phages vendus en pharmacie.

Une méthode pratiquée il n'y a pas si longtemps

De façon étonnante, jusque dans les années 1980, en France, des solutions de bactériophages étaient produites et disponibles pour tout médecin qui désirait en prescrire à ses patients. Les raisons qui ont conduit à l'arrêt de la production de ces solutions ne sont pas bien connues, mais on peut penser que le facteur économique a été essentiel, étant donné les exigences des autorités de santé qui, à juste titre, ont progressivement augmenté les normes de sécurité dans les procédés de fabrication de produits pharmaceutiques.

■ L'AUTEUR



Laurent DEBARBIEUX est chercheur au département de microbiologie de l'institut

Pasteur, à Paris, où il est responsable du groupe Interactions bactériophages-bactéries chez l'animal.

■ BIBLIOGRAPHIE

G. P. C. Salmond et P. C. Fineran, A century of the phage : past, present and future, *Nature Reviews Microbiology*, vol. 13, pp. 777-786, 2015.

E. Sausseureau et al., Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients, *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20(12), pp. 983-990, 2014.

E. Morello et al., Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains : First steps towards treatment and prevention, *PLoS One*, 6(2), e16963, 2011.

L. Debarbieux, Les phages à l'assaut des bactéries, *Dossier Pour la Science*, n° 55, avril-juin 2007.

Ce qui a été possible pour la production de nombreuses molécules thérapeutiques, telles que les antibiotiques, se révèle bien plus complexe pour la production de solutions biologiques obtenues par la destruction massive de bactéries. Aujourd'hui, en l'absence de produits fabriqués selon ces normes, il n'est pas possible de pratiquer la phagothérapie, en France comme dans la plupart des pays du monde.

Cependant, face à la menace que représentent les bactéries résistantes aux antibiotiques, les recherches en matière de phagothérapie sont relancées. L'une des premières étapes est la sélection du ou des bactériophages pour lutter contre une souche

bactérienne unique d'un site infectieux dans l'organisme. En priorité, il faut choisir un phage qui lyse rapidement la bactérie ciblée. Les premiers travaux ont d'abord porté sur les sites d'accès aisé, telles les plaies de la peau, les infections du conduit auditif ou encore de l'intestin. En 2009, un essai clinique réalisé à Londres par la société Biocontrol a permis d'évaluer l'efficacité d'un cocktail de bactériophages dans le traitement de l'otite chronique due à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. On a observé une amélioration chez tous les patients traités avec des phages. Cependant, si la charge bactérienne était réduite de façon significative, elle n'était jamais totalement éradiquée.

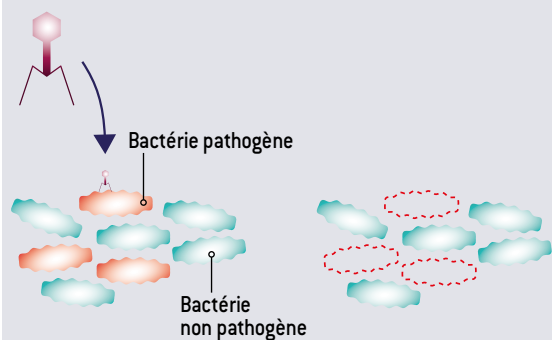
Plus récemment, une étude clinique visant à utiliser les bactériophages pour réduire les diarrhées infantiles au Bangladesh a été réalisée par la société Nestlé. Ses résultats ont confirmé l'innocuité du traitement, mais pas son efficacité, car les cibles bactériennes responsables des diarrhées n'étaient pas majoritairement celles qui étaient attendues et donc les phages choisis n'étaient pas efficaces. Cela démontre à quel point la spécificité des bactériophages est un point crucial.

Enfin, une étude clinique financée par l'Europe a débuté en 2013 en France, en Belgique et en Suisse, avec pour objectif le traitement, par des bactériophages,

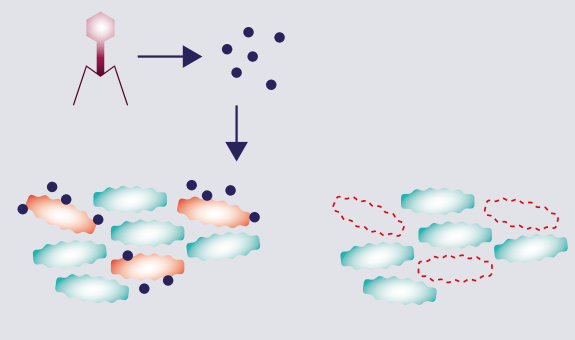
LES DIVERSES UTILISATIONS DES BACTÉRIOPHAGES

Pour lutter contre des bactéries, on peut utiliser les phages de diverses façons. L'approche directe consiste à utiliser le cycle de réplication du phage qui cible précisément une bactérie et l'infecte, se multiplie en son sein et la détruit lors de la lyse cellulaire ①. Une autre stratégie consiste à identifier puis purifier les enzymes utilisées par les phages pour détruire la paroi des bactéries et les appliquer directement ②. Certaines enzymes des phages peuvent détruire le biofilm qui protège les bactéries et faciliter la diffusion des antibiotiques ③. Enfin, un phage lysogénique peut insérer un gène dans le génome d'une bactérie résistante à un antibiotique, gène dont le produit peut sensibiliser la bactérie à l'antibiotique ④.

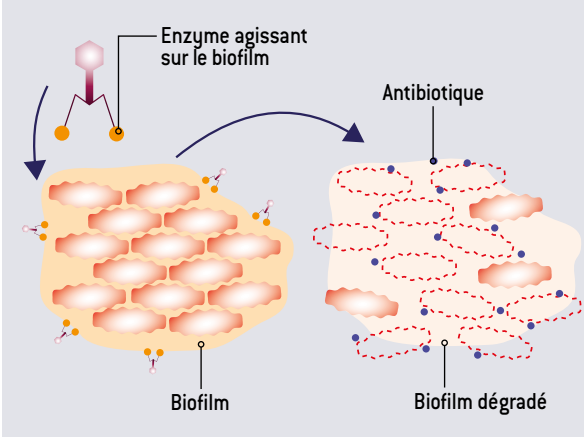
① ACTION DIRECTE DES PHAGES



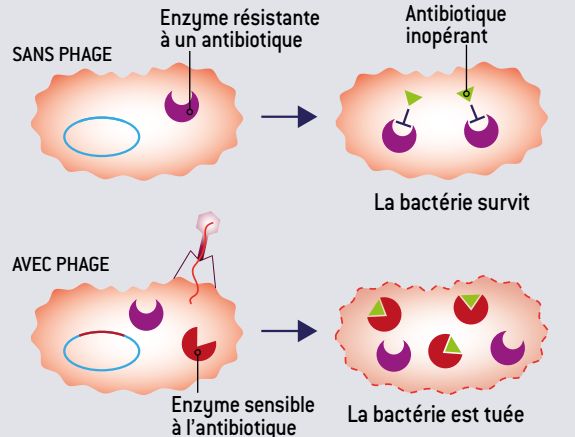
② ENZYMES DES PHAGES



③ ÉLIMINATION DU BIOFILM



④ SENSIBILISATION À UN ANTIBIOTIQUE



© Pour la Science, à partir de G. Salmond et P. Fineran, Nature reviews microbiology, vol. 13, 2015.

CRISPR : une défense antiphage qui devient ciseau moléculaire

Face à l'infection par des phages, une bactérie a plusieurs moyens de se défendre. L'un de ces mécanismes de résistance a permis de développer des techniques de manipulation génétique exceptionnelles.

Le moyen le plus simple de résister à des phages repose sur les mutations spontanées du génome de la bactérie. Si une telle mutation entraîne la modification du récepteur reconnu par le phage, ce dernier ne repère plus sa cible et ne l'infectera pas.

D'autres mécanismes requièrent des machineries moléculaires spécialisées. Parmi ces mécanismes, les systèmes de restriction-modification ont été découverts en 1970. Il en existe diverses versions. Dans le cas le plus simple, la bactérie synthétise deux protéines : l'enzyme dite de restriction est capable de reconnaître une séquence d'ADN du

bactériophage et de la couper, ce qui met fin à l'infection. Si cette séquence existe aussi dans l'ADN de la bactérie, l'enzyme pourrait la couper. Pour éviter cela, l'enzyme de modification altère le site de la séquence dans l'ADN bactérien et le protège ainsi de l'enzyme de restriction. Ces enzymes ont permis de développer les techniques de clonage de gènes employées en biologie moléculaire.

Une autre machinerie moléculaire spécialisée dans la défense contre les phages a été découverte plus récemment. Elle consiste à utiliser un système que l'on peut comparer au

système immunitaire de l'homme, car elle est fondée sur une mémoire d'événements passés. Le système CRISPR (acronyme anglais pour « courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées ») est une sorte de banque qui contient plusieurs coffres. Chacun d'eux correspond à des séquences d'ADN étranger, de quelques dizaines de nucléotides, préalablement rencontrées par la bactérie. Plusieurs enzymes, les protéines Cas, jouent un rôle de gardien des coffres. Lorsqu'un ADN étranger entre dans la bactérie, soit il présente une information identique à celle contenue dans un coffre existant, soit un nouveau coffre est créé. Lorsque l'information est déjà présente dans un coffre, les protéines Cas dégradent l'ADN étranger.

En 2012, les équipes de Jennifer Doudna, de l'université de Californie à Berkeley, et d'Emmanuelle Charpentier, alors à l'université d'Umeå en Suède, ont identifié le mécanisme moléculaire d'une protéine Cas, la protéine Cas9, et ont ainsi ouvert la voie à son exploitation pour effectuer des modifications génétiques. L'outil CRISPR-Cas9 est aujourd'hui un véritable ciseau moléculaire utilisé pour effectuer des délétions, ou des substitutions, à des endroits précis dans le génome.

Cette technique peut être utilisée avec de nombreuses espèces, non seulement bactériennes, mais aussi eucaryotes, d'où de nombreuses perspectives d'application en génie génétique aussi bien pour la recherche fondamentale que pour la thérapie génique.

de brûlures infectées par *P. aeruginosa* et *Escherichia coli* (dont l'antibiorésistance a fortement augmenté ces dernières années). Cette étude dénommée *Phagoburn* devrait s'achever l'année prochaine et, espérons-le, démontrer clairement le potentiel clinique des bactériophages.

À l'institut Pasteur, mon équipe s'intéresse à une piste thérapeutique pour le traitement d'infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose et aussi chez des patients en réanimation développant des pneumonies acquises sous assistance respiratoire.

La première cause de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose est en effet une infection causée par la bactérie *P. aeruginosa*. On estime à 80 % la part de la population adulte atteinte de mucoviscidose infectée par cette bactérie. Cet agent pathogène est difficile à éradiquer, de par ses résistances multiples aux antibiotiques communément utilisés et le caractère chronique de l'infection qui perdure des années, notamment parce que les poumons des malades, encombrés de mucus, lui sont un terrain favorable.

Après une caractérisation poussée en laboratoire de plusieurs bactériophages

ciblant *P. aeruginosa* afin de s'assurer de leur innocuité pour l'organisme, nous avons effectué des essais sur des animaux. La réduction de la population bactérienne pulmonaire et l'évolution de l'état infectieux des animaux ont montré que les bactériophages étaient efficaces. Puis nous avons voulu savoir si les bactériophages pouvaient agir à travers l'épais mucus du système respiratoire de patients atteints de mucoviscidose. Nous avons défini un cocktail de dix bactériophages capables de lyser les souches cliniques de *P. aeruginosa* et démontré que ceux-ci étaient en effet capables de pénétrer au sein du mucus pour y détruire les bactéries.

Nous avons aussi comparé l'efficacité d'un traitement antibiotique avec celui d'un bactériophage ciblant la bactérie *E. coli*, de plus en plus responsable de pneumonies chez des patients en réanimation. Le traitement antibiotique requiert plusieurs administrations, là où le bactériophage n'en nécessite qu'une seule, car il se multiplie là où se situe la cible. Récemment, avec une équipe des Hôpitaux de Paris, nous avons isolé un bactériophage capable de produire 300 nouveaux virus en dix minutes et qui cible une souche particulièrement

résistante d'*E. coli*. La prochaine étape consiste à mettre en place un essai clinique.

D'autres utilisations thérapeutiques des phages sont à l'étude, notamment pour améliorer l'efficacité des antibiotiques (voir l'encadré page ci-contre). Par exemple, les bactéries forment souvent des biofilms où les antibiotiques ne diffusent pas. Or certains phages ont des enzymes qui dégradent ces biofilms et, par conséquent, facilitent la diffusion des molécules thérapeutiques. Les phages peuvent aussi servir de vecteurs afin d'introduire dans la bactérie un principe actif létal ou capable de rétablir la sensibilité de la bactérie à un antibiotique.

L'union fera la force

L'étude de la phagothérapie avec des outils modernes ne fait que commencer et les premiers résultats sont encourageants. Cela démontre que la piste des bactériophages n'est pas à négliger à l'heure où la résistance aux antibiotiques devient de plus en plus préoccupante. Et pour traiter les infections bactériennes les plus coriaces, une stratégie consistant à combiner les deux approches thérapeutiques sera probablement la plus efficace. ■

Les microbes à notre

Hélène Gélot et Marine Bollard

Dans notre inconscient collectif, les virus, bactéries et autres microorganismes ont mauvaise réputation. Pourtant, nous les utilisons de plus en plus. De l'agroalimentaire à la médecine, voici leurs principales applications.

ALIMENTS PROBIOTIQUES

Nos intestins nous préoccupent. En témoignent les millions de ventes du livre *Le Charme discret de l'intestin*, paru en 2015. Et pour cause : cet organe abrite quelque 100 000 milliards de bactéries qui accompagnent la digestion, font obstacle aux bactéries pathogènes et stimulent notre système immunitaire. Mais un déséquilibre de ce microbiote intestinal est vite arrivé. Pour préserver ou maintenir cet écosystème, les probiotiques font figure de candidats idéaux. Définis comme des bactéries ou levures bénéfiques pour la santé lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, on les trouve sous forme de médicaments, de compléments alimentaires ou ajoutés à des aliments tels que les yaourts. Actuellement, les probiotiques sont plutôt destinés aux personnes globalement en bonne santé, afin de régler les désagréments qui peuvent accompagner un déséquilibre du microbiote intestinal, tels que la constipation, les maux de ventre et les diarrhées induites par les antibiotiques. Mais les recherches en cours visent à produire des probiotiques pour traiter spécifiquement une maladie. Grâce à l'analyse de l'ADN d'un échantillon de fèces d'un individu, il est possible de déterminer le profil de son microbiote intestinal. Et d'établir une corrélation entre une quantité insuffisante de certaines espèces bactériennes et des pathologies. Des chercheurs ont par exemple mis en évidence une relation proportionnelle entre l'abondance de la bactérie intestinale *Akkermansia muciniphila* et une meilleure réponse à un régime chez des personnes obèses ou atteintes de diabète de type 2. Des tests cliniques sont en cours pour tester les effets de la prise d'*Akkermansia* comme probiotiques chez ces patients.



© Creativ Stall/Shutterstock.com

PRODUIRE DES MÉDICAMENTS

Du pain, du vin, de la bière... et de la morphine ? Les levures ont plus d'un tour dans leur sac ! En 2015, une équipe menée par Vincent Martin, de l'université Concordia à Montréal, en collaboration avec des chercheurs de l'université de Californie à Berkeley, a réussi à faire produire de la morphine à partir de sucre à des levures génétiquement modifiées. Le principe ? Introduire dans la levure les gènes codant pour les différents intermédiaires dans la voie de production de cette molécule, utilisée dans le traitement de la douleur et habituellement synthétisée à partir du pavot. Des microorganismes génétiquement modifiés sont ainsi utilisés comme des usines à médicaments depuis 1982 avec la mise sur le marché de l'insuline, destinée aux diabétiques. Mais beaucoup de médicaments sont aussi produits par des bactéries sans qu'on ait besoin de manipuler leurs gènes. Les microbes produisent naturellement ces molécules soit pour freiner la croissance d'autres microorganismes et donc accéder à plus de ressources, soit pour envoyer des signaux. Depuis le tout premier antibiotique, la pénicilline, produit en 1940, pas moins de 23 000 composés actifs, dont des hormones, des antitumoraux et des immunosuppresseurs, ont été produits par des microorganismes. Parmi eux, 42 % sont issus de champignons et 32 % de bactéries filamenteuses, les actinomycètes. L'exploration de ce monde microscopique se poursuit dans l'objectif de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques. Et la marge est immense : on estime que les techniques actuelles permettent de cultiver en laboratoire seulement 1 à 15 % des bactéries existantes.

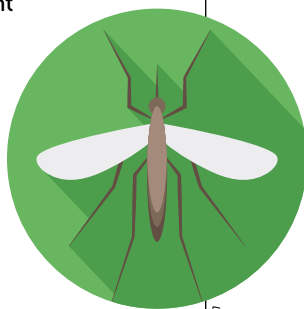


© Tashal/Shutterstock.com

service

NEUTRALISER LES MOUSTIQUES

La guerre contre les maladies transmises par les moustiques bat son plein. Et dans cette lutte, les microbes occupent plusieurs rôles. Pour combattre la dengue, des chercheurs australiens misent sur *Wolbachia*, une bactérie naturellement présente dans les cellules de divers insectes. La technique consiste à infecter en laboratoire les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs des virus de la dengue, de Zika et du chikungunya, avec une certaine souche de la bactérie qui bloque la réplication de ces virus chez l'insecte. Une femelle porteuse de *Wolbachia* est donc immunisée contre ces maladies et ne peut les transmettre aux humains en les piquant. Elle transmettra en outre la bactérie à sa progéniture. Depuis un an, des moustiques infectés par *Wolbachia* sont relâchés dans des zones très touchées par la dengue, dans l'espoir que la bactérie infecte peu à peu tous les moustiques sauvages. Une équipe américaine se concentre quant à elle sur la manipulation génétique des moustiques, grâce à l'outil CRISPR-Cas, une méthode d'édition du génome dérivée d'un mécanisme de défense des bactéries face aux virus. Les chercheurs sont ainsi parvenus à insérer chez le moustique anophèle, vecteur du parasite responsable du paludisme, un gène codant pour un anticorps antiparasitaire qui le protège du parasite. De plus, ce gène peut être transmis à la quasi-totalité de la descendance grâce au « forçage génétique », une amélioration de la technique CRISPR-Cas. Si ces moustiques génétiquement modifiés ne sont pas encore prêts à quitter l'enceinte des laboratoires, la méthode CRISPR-Cas est déjà utilisée en routine par les chercheurs pour affiner les connaissances sur les moustiques vecteurs. « On recherche par exemple quels sont les gènes impliqués dans la détection des odeurs chez ces insectes », explique Frédéric Simard, biologiste à l'Institut de recherche pour le développement à Montpellier. « Dans la lutte contre les moustiques vecteurs et les maladies qu'ils transmettent, aucune piste ne doit être négligée, poursuit-il. Il faut se créer une boîte à outils et combiner les méthodes en fonction du contexte. »



© Paradesign/Shutterstock.com

DES VIRUS POUR SOIGNER

Fièvre jaune, rougeole, varicelle, hépatite B... On peut se faire vacciner contre 21 maladies en France. Parmi ces vaccins, neuf nous protègent d'infections virales. Ils sont produits à partir de formes atténuées des virus concernés, puis injectés à un individu afin que son système immunitaire apprenne à

reconnaître le germe et puisse s'en défendre. Mais on utilise aussi les

virus comme armes thérapeutiques.

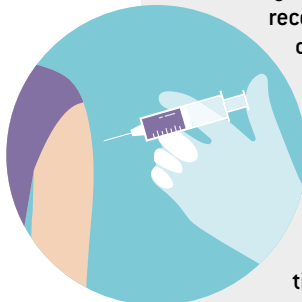
Ainsi, depuis un siècle, on recourt à certains d'entre eux, les phages, pour s'attaquer aux bactéries responsables d'une infection (voir l'article de Laurent Debarbieux, page 92). Plus récemment, les chercheurs

tirent parti des propriétés des virus pour vaincre certains cancers. Pour Stacy

Erholtz, cette approche a été un succès. En

juin 2013, cette Américaine atteinte d'un myélome multiple, un cancer du sang la plupart du temps résistant aux traitements, décide de prendre part aux essais cliniques menés par Stephen Russell, de la clinique Mayo aux États-Unis. Plus de 100 milliards de virus atténués de la rougeole utilisés dans le vaccin ROR sont injectés dans son sang. Quelques semaines après, plus aucune tumeur ne subsiste et depuis, la patiente est toujours en rémission. Que s'est-il passé ? Les virus atténués de la rougeole ont la particularité de pénétrer dans les cellules via des portes particulières, les récepteurs CD46. Or ces récepteurs sont très fortement exprimés sur la membrane des cellules cancéreuses, mais pas sur les cellules saines. Les virus pénètrent donc uniquement dans les cellules tumorales et se répliquent à l'intérieur, ce qui tue ces dernières. En mourant sous l'action des virus, les cellules cancéreuses libèrent des signaux qui stimulent le système immunitaire. Celui-ci vient alors s'attaquer aux cellules cancéreuses persistantes. « Grâce aux progrès du génie génétique de ces trente dernières années, on peut maintenant modifier les virus pour qu'ils ciblent les cellules tumorales en épargnant les cellules saines et qu'ils induisent une meilleure réponse antitumorale du système immunitaire », explique Jean-François Fonteneau, chercheur de l'Inserm, à Nantes, spécialisé en virothérapie antitumorale. Ainsi, une vingtaine d'équipes dans le monde concentrent leurs recherches dans ce domaine, sur de nombreux virus différents. Trois laboratoires mènent actuellement des essais cliniques de phase III et le premier virus oncolytique, un virus de l'herpès modifié pour traiter le mélanome métastatique, a été mis sur le marché en 2015.

« Dans le futur, estime Jean-François Fonteneau, les virus feront probablement partie de nos armes principales dans l'arsenal anticancer. »



© Pal Possek/Shutterstock.com

AUXILIAIRES AGRONOMIQUES

Les microbes sont les précieux alliés des agriculteurs depuis la nuit des temps. Nos sols abritent en effet diverses symbioses entre plantes et microorganismes, que les formes traditionnelles d'agriculture ont appris à mettre à profit. Ainsi, en combinant une légumineuse à un plant de maïs, on apporte à ce dernier de l'azote, ainsi que davantage de phosphore, les bactéries associées à la légumineuse dégageant une acidité qui favorise sa disponibilité.

Mais des stratégies d'associations plus diffuses ont été découvertes récemment. C'est le cas du champignon du sol *Trichoderma*, qui agit directement sur les pathogènes et stimule les défenses de la plante, en libérant des toxines. Les bactéries ne sont pas en reste. Ainsi, *Sinorhizobium* fixe de l'azote atmosphérique dans les racines des légumineuses,

tandis que les rhizobactéries améliorent la croissance des plantes, via des hormones ou des vitamines. Pour

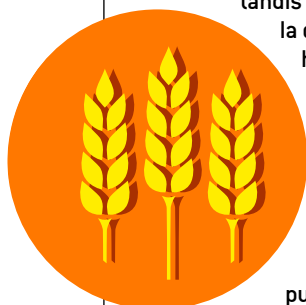
Marc-André Selosse, du Muséum national d'histoire naturelle, « l'enjeu majeur dans les années à venir sera de sélectionner des variétés capables d'utiliser ces microbes.

Car la sélection de plantes qui puisent dans des sols toujours plus riches en fertilisants a largement

altéré ces capacités d'interaction ».

Dans la course vers une agriculture plus performante, les microbes sont aussi devenus les outils de prédilection des laboratoires de biotechnologie, souligne Peter Rogowsky, de l'École normale supérieure de Lyon. Parmi eux, *Agrobacterium tumefaciens* s'impose comme la bactérie phare dans les processus de transformation des plantes. À l'origine, il s'agit d'un pathogène qui provoque la maladie de la galle du collet, en insérant une partie d'un plasmide dans le génome de la plante cible. Depuis cette découverte datant de 1977, plusieurs équipes ont réussi à désarmer ce plasmide et à s'en servir pour transférer des gènes d'intérêt, tels ceux impliqués dans la résistance aux insectes ou ceux, bien plus polémiques, conférant une tolérance à des herbicides.

Depuis 40 ans, les techniques d'agro-infiltration *in vitro* de la bactérie n'ont pas pris une ride. Il faut d'abord mettre en contact des suspensions d'*Agrobacterium* avec des morceaux de végétaux, puis régénérer la plante. En 2014, *Agrobacterium* devient l'une des vedettes incontestées et bon marché de l'édition génomique de précision. Elle est en effet très efficace pour apporter au sein des cellules les outils récents de transformation, tels que CRISPR-Cas9. Grâce à cette nouvelle avancée, l'équipe de Fujun Wang, de l'université chinoise de Guangxi, a produit en 2016 un riz mutant, résistant à son principal champignon pathogène.



© Anthonyz/Shutterstock.com

RECHERCHES

Un laboratoire sans microorganismes ? Impossible à imaginer pour un biologiste ! Car nombre de découvertes scientifiques n'auraient pu se faire sans eux. Des champignons, des levures ainsi que l'incontournable bactérie *Escherichia coli*, ou colibacille, servent notamment de modèles d'étude. Les recherches sur ces organismes ont permis de comprendre l'organisation des gènes et leur expression, ainsi que des procédés tels que la réplication, la recombinaison et la réparation de l'ADN. « Par ailleurs, les mécanismes cellulaires

tels que la mitose et la méiose auraient été beaucoup plus difficiles à étudier chez des organismes multicellulaires », ajoute Éric Marois, biologiste moléculaire à l'université de Strasbourg.

Mais les microbes sont aussi des sources inépuisables d'outils



RÉVÉLER LES ARÔMES

La gastronomie à la française ne serait rien sans les microbes. Le pain, le vin, les fromages... : derrière chaque saveur se cache une bactérie, une levure ou un champignon qui en révèle toute la complexité. Les levures, naturellement présentes sur les raisins, transforment les sucres en éthanol et en dioxyde de carbone via la fermentation alcoolique qui donne le vin. C'est lors de cette étape que les arômes du raisin se dévoilent. « Certains vins blancs tels que le sauvignon ont des notes de buis et de fruits exotiques : c'est dû aux thiols, des molécules issues de la fermentation », explique Jean-Michel Salmon, chercheur à l'Inra, spécialisé en microbiologie et œnologie. Plus de 200 souches de levures différentes existent sur le marché : elles sont sélectionnées ensuite selon les composés aromatiques qu'on souhaite retrouver.

Du côté des fromages, ce sont par exemple des bactéries propioniques qui donnent au gruyère sa saveur pendant l'affinage. Quant au champignon *Penicillium roqueforti*, il confère au roquefort son goût prononcé et ses teintes bleutées.

On va même jusqu'à recréer des arômes de toutes pièces grâce aux microbes. La saveur du beurre, associée à la molécule de diacétyle, peut ainsi être produite grâce aux bactéries *Lactococcus lactis*. Selon la réglementation, les industriels peuvent indiquer « arômes naturels » sur l'étiquette d'un produit contenant des arômes issus de ce procédé, par opposition à la synthèse chimique. On peut ainsi, grâce à des champignons, levures ou bactéries, obtenir une trentaine au moins de molécules aromatiques – des arômes de l'amande amère à celui de la pêche, en passant par ceux de la fraise ou de la noisette.



© Tashal/Shutterstock.com

utilisés en génétique. Les enzymes de restriction, des protéines synthétisées par des bactéries pour se protéger des virus en coupant l'ADN viral à des endroits spécifiques, permettent d'isoler des gènes d'intérêt lors d'une opération de clonage ou de transgénèse. Des plasmides, de l'ADN bactérien circulaire, servent de vecteurs lors du transfert du gène isolé chez un organisme-cible (transgénèse) ou chez une cellule-hôte (*E. coli*) pour le cloner. Quant à la PCR, technique d'obtention de grandes quantités d'ADN à partir d'un petit échantillon, elle fait appel à des enzymes d'archées ou de bactéries. Ces outils, jusqu'à la récente technique fine d'édition du génome CRISPR-Cas, ont fait considérablement avancer les connaissances. Compréhension des mécanismes de l'évolution, reconstitution de l'histoire du vivant, étude des maladies, etc. : l'étendue des connaissances acquises grâce aux microbes est immense... à l'image du monde microbien lui-même, pourtant invisible à nos yeux.

© G. M. M. / Shutterstock.com

DÉPOLLUER LES EAUX ET LES SOLS

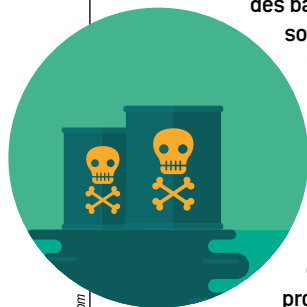
Avril 2010. Dans le golfe du Mexique, la plateforme pétrolière *Deepwater Horizon* explose, et 660 000 tonnes de pétrole se déversent. Le malheur des uns fait le bonheur des autres :

des bactéries y voient l'arrivée massive d'une source d'énergie. On estime que

200 000 tonnes de pétrole et de gaz dissous dans les eaux ont été dégradées par ces microbes. Dès les débuts de la dépollution en France, il y a plus de vingt ans, les professionnels ont su tirer parti de cette capacité des bactéries à nettoyer les sols et les eaux des hydrocarbures, de leurs dérivés et produits de combustion ainsi que d'autres polluants. « L'avantage des méthodes

biologiques, c'est qu'elles s'avèrent en général beaucoup moins coûteuses que les approches chimiques ou thermiques », explique Stéfano Colombano, chercheur au Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM). En effet, les bactéries étant le plus souvent déjà sur place, il faut juste stimuler leur croissance – en ajoutant des nutriments (phosphore et azote par exemple), ainsi que de l'oxygène, nécessaire au développement des bactéries aérobies. Pour les espèces anaérobies, celles qui s'attaquent entre autres aux composés chlorés tels que certains solvants et les PCB, tout apport d'oxygène est au contraire évité. « Cette biodépollution ne peut hélas pas être utilisée à tous les coups, car la plupart des bactéries ne supportent pas des concentrations élevées de polluants », commente Stéfano Colombano. Une autre approche consiste àensemencer le milieu avec des bactéries sélectionnées, voire modifiées génétiquement, pour s'attaquer à un polluant particulier, tel l'arsenic. Mais sans garantie d'efficacité, car les bactéries autochtones, mieux adaptées au milieu, tendent à freiner ces nouvelles arrivantes dans leur tâche de nettoyage.

© Visual generation/Shutterstock.com



PRODUIRE DES CARBURANTS

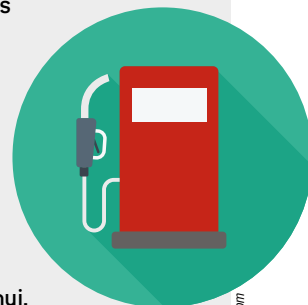
Pour passer de l'or noir à l'or vert, les biotechnologies « blanches » (ou industrielles) sont dans les starting-blocks. Depuis une vingtaine d'années, on voit fleurir dans le monde les recherches scientifiques en vue de produire des biocarburants à l'aide de microorganismes. Ces bactéries ou levures utilisent pour cela une biomasse « lignocellulosique », obtenue à partir de certains résidus agricoles ou forestiers tels que le bois ou la paille. Après hydrolyse de la cellulose, elles transforment les différents sucres ainsi obtenus en éthanol, par fermentation.

L'intérêt de ces biocarburants, dits de deuxième génération ? Ils n'accaparent pas les terres agricoles au détriment des cultures alimentaires. Aujourd'hui, cinq usines – aux États-Unis, au Brésil et en Italie – exploitent cette voie biochimique pour produire de l'éthanol destiné au moteur à essence.

L'inconvénient est que l'éthanol doit être mélangé à d'autres substances. Une autre voie de recherche vise donc à faire produire par des microorganismes des biocarburants utilisables tels quels. Elle relève de la biologie de synthèse. L'équipe de Jay Keasling, de l'université de Californie à Berkeley, a été la première à mettre le pied à l'étrier. En 2011, elle a implanté une voie métabolique artificielle au sein de la bactérie *Escherichia coli*, afin qu'elle sécrète directement du diesel à partir de biomasse. « Sur le même principe, nous avons développé un procédé inédit de production d'isobutène, dont l'un des dérivés (l'isooctane) est un additif idéal pour les essences », souligne Marc Delcourt, directeur général de l'entreprise française Global Bioenergies. Le démonstrateur industriel est lancé cette année, en Allemagne.

Enfin, on peut mentionner l'engouement pour une troisième génération de biocarburants, produits à partir de cultures de microalgues riches en lipides.

L'eldorado des biocarburants ne demande donc qu'à s'épanouir, bien que la baisse récente du prix du baril de pétrole ait déjà stoppé quelques projets en plein élan.



© T. K. / Shutterstock.com

■ LES AUTEURES

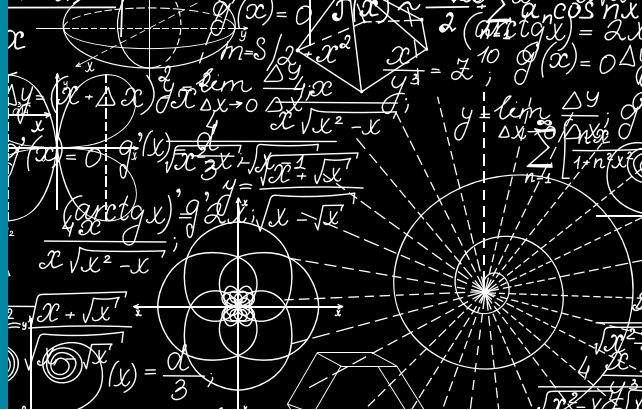
Hélène GÉLOT et Marine BOLLARD sont journalistes et éditrices scientifiques indépendantes.

■ BIBLIOGRAPHIE

P. S. Bisen, M. Debnath et G. B. Prasad, *Microbes : Concepts and applications*, Wiley-Blackwell, 2012.

I. Ahmad *et al.* [dir.], *Microbes and microbial technology : Agricultural and environmental applications*, Springer, 2011.

INDISPENSABLES MATHÉMATIQUES



Quinze pour cent du PIB et neuf pour cent des emplois sont impactés directement par les mathématiques (voir ci-dessous). C'est dire l'importance de cette discipline pour l'économie française. De fait, rendues incontournables par l'avènement de l'ère numérique, les mathématiques irriguent tous les secteurs de l'économie, se nichent au cœur de révolutions telles

que l'intelligence artificielle, interviennent dans la compréhension de problèmes majeurs de notre époque, comme ceux liés au développement durable, au climat, à la santé. Et transforment désormais notre quotidien... Aujourd'hui, il n'y a pas de véritable innovation sans mathématiques en arrière-plan. Un enjeu de développement dont doivent s'emparer étudiants, entrepreneurs et décideurs.

Une étude fondatrice pour une prise de conscience élargie

La 1^{re} Étude de l'impact socio-économique des mathématiques en France

Publiée en mai 2015, l'étude* révèle l'impact, à la fois très fort et en augmentation, des mathématiques sur la compétitivité et la croissance de l'économie française :

- les mathématiques influent directement sur 15 % du PIB et 9 % des emplois en France ;
- il apparaît que 44 % des technologies clés, identifiées comme telles par les rapports gouvernementaux, sont fortement impactées par les progrès en mathématiques ;
- de nombreux secteurs d'activité, en particulier l'énergie, la santé ou encore l'industrie et les télécommunications mobilisent les champs de compétences mathématiques. Cinq en forment le peloton de tête : traitement du signal et analyse d'images, gestion des données (*Big Data*), la modélisation-simulation-optimisation, le calcul intensif (HPC), et la cryptographie.

Les entreprises prennent progressivement conscience de cet impact : elles commencent tout juste à s'organiser pour gérer en leur sein une expertise mathématique. Et les étudiants en mathématiques ne connaissent pas le chômage. L'étude souligne la nécessité de renforcer les liens entre le dispositif d'enseignement supérieur et les entreprises : lisibilité du dispositif d'enseignement supérieur et de recherche, attractivité de carrière pour les docteurs, soutien en expertise mathématiques à renforcer pour les PME. C'est en cherchant à corriger ces points de faiblesse que l'excellence scientifique française en mathématiques pourra véritablement constituer un avantage concurrentiel pour notre économie.

Dans ce contexte, l'Agence Maths-Entreprises AMIES met en œuvre tout le soutien nécessaire aux entreprises pour leur permettre d'accéder aux ressources mathématiques susceptibles de leur être utiles. (infoprojets@agence-maths-entreprises.fr)

* Cette étude a été réalisée par le cabinet CMI à la demande d'AMIES, en partenariat avec la FSMP et la FMJH et le soutien des Labex Archimède, Bézout, Carmin, CEMPI, CIMI, IRMIA, Lebesgue, LMH (FMJH), Milyon, PERSYVAL-Lab, SMP (FSMP).



« Une évaluation objective à l'instant t » (t = 2015), a souligné Cédric Villani lors de la présentation de l'étude EISEM.



f : EISEM2015



Des événements à retenir

- Treize Minutes Marseille, le 1^{er} décembre 2016, à l'Alcazar : petites conférences pluridisciplinaires rythmées : 6 intervenants, 13 minutes par orateur ! Un butinage intellectuel incontournable, et certaines fleurs font la part belle aux mathématiques. Diffusion en streaming live. <http://treize.lif.univ-mrs.fr>
- 15 décembre 2016 à la Cité des Sciences de la Villette : le Forum Emploi-Maths (FEM2016), l'événement référent pour les relations entreprises-mathématiciens. Les entreprises y découvrent les bénéfices des maths et parfois y recrutent, les étudiants et PhD en maths y pullulent. <http://www.forum-emploi-maths.org>

