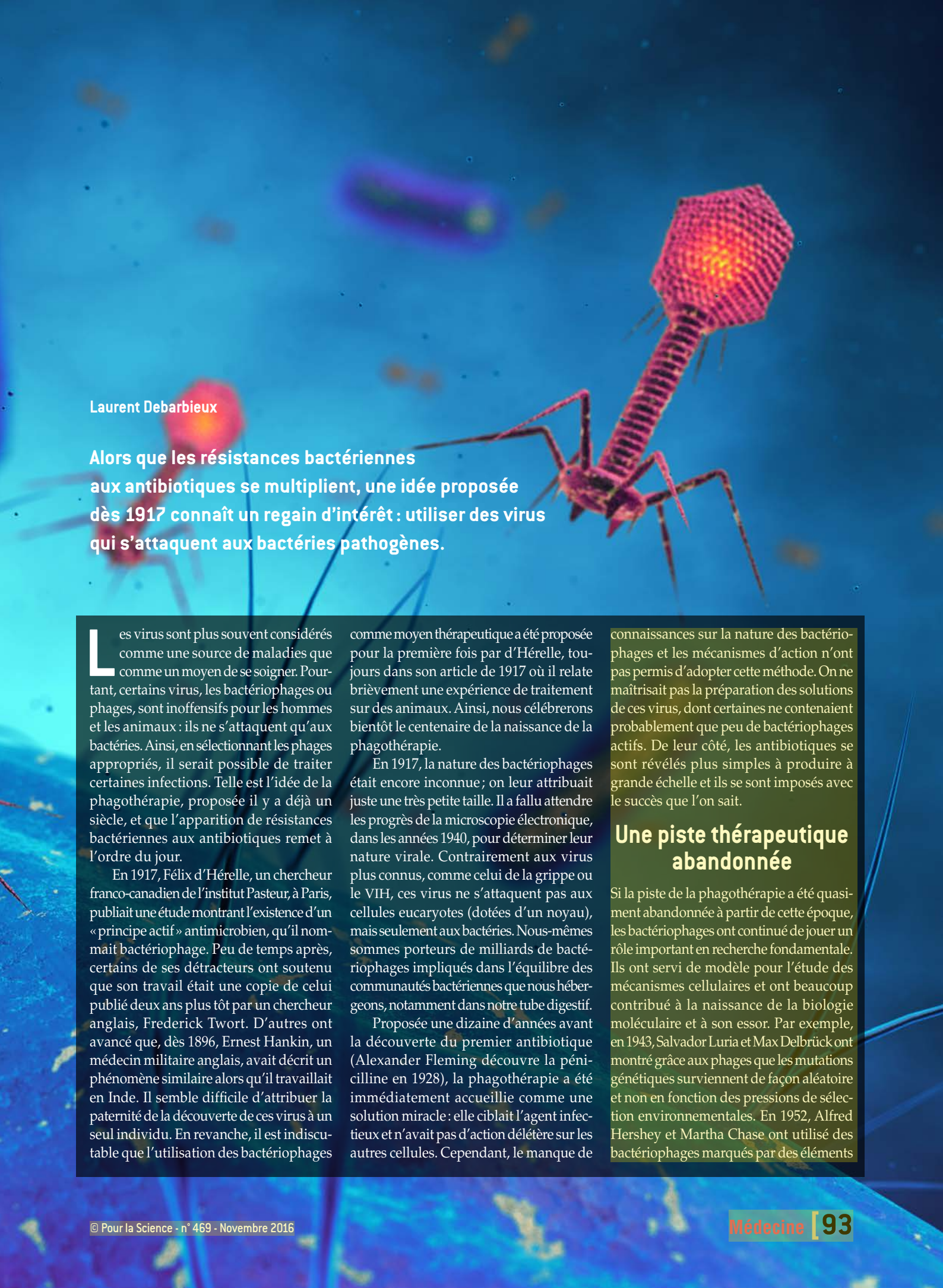




Laurent Debarbieux

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.

