

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.

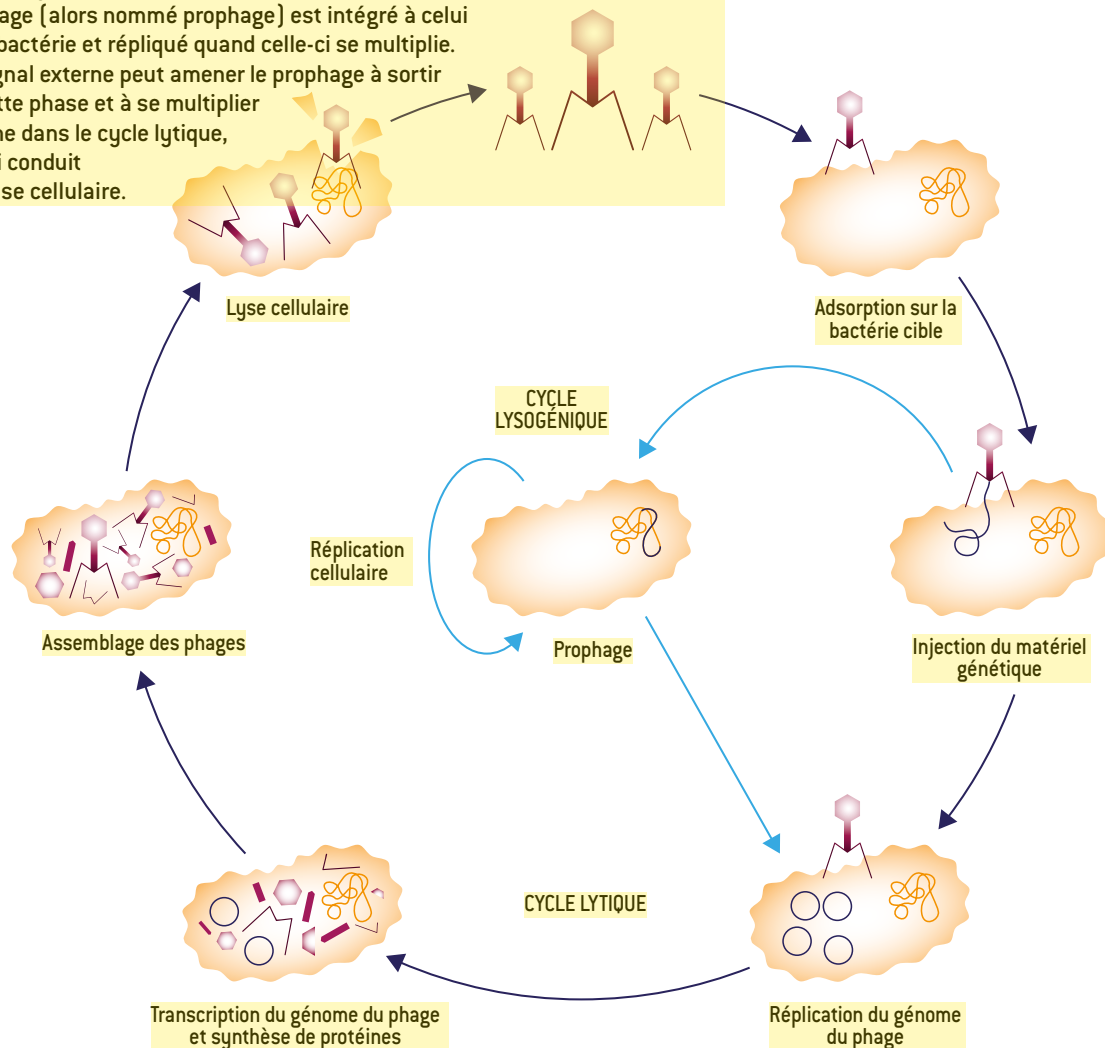
Ces deux groupes partagent les mêmes étapes précoces du cycle infectieux, à savoir : la reconnaissance de la bactérie cible, l'adsorption à sa surface et l'injection du matériel génétique dans le cytoplasme bactérien.

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.

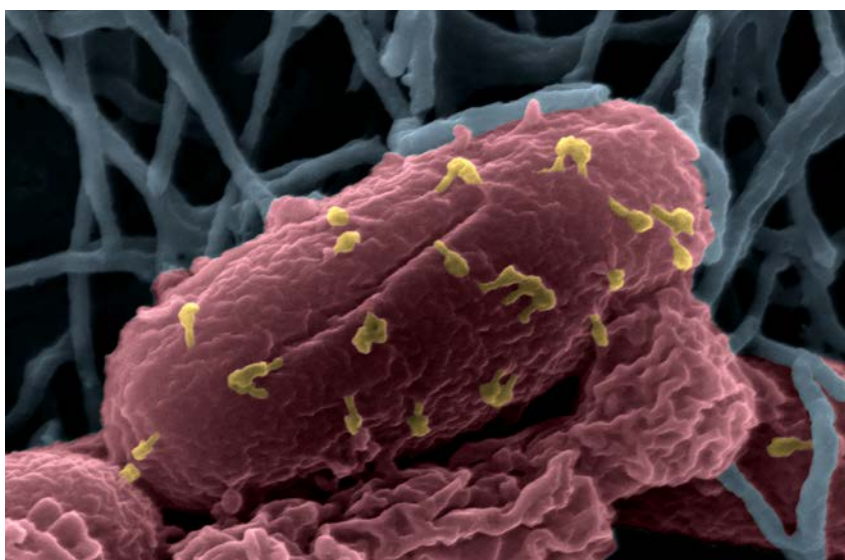
Les phages lysogéniques ont un rôle important dans l'évolution des bactériophages et des bactéries. En effet, le stade prophage est propice à des échanges de matériel génétique entre l'hôte et le phage. Le bactériophage peut, par erreur, emporter du matériel génétique bactérien et le transférer dans 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.

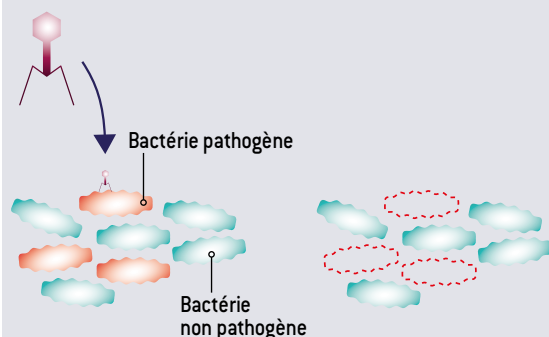
Plus récemment, une étude clinique visant à utiliser les bactériophages pour réduire les diarrhées infantiles au Bangladesh a été réalisée par la société Nestlé. Ses résultats ont confirmé l'innocuité du traitement, mais pas son efficacité, car les cibles bactériennes responsables des diarrhées n'étaient 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,

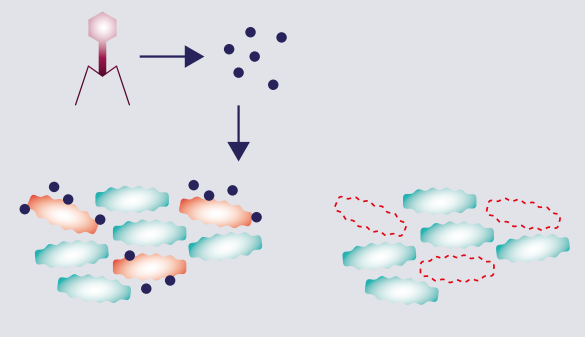
LES DIVERSES UTILISATIONS DES BACTÉRIOPHAGES

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.

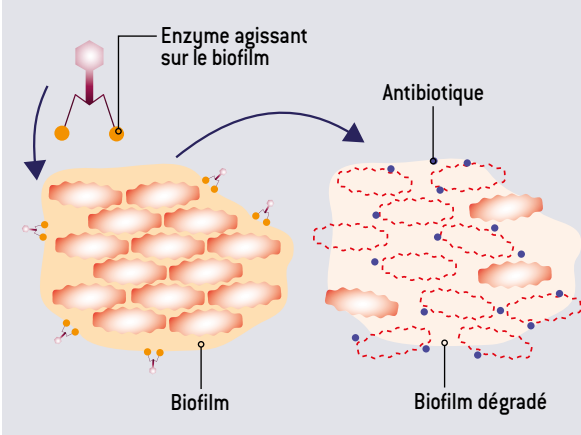
① ACTION DIRECTE DES PHAGES



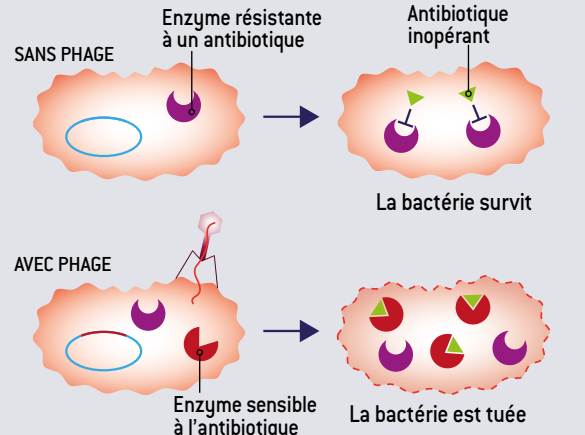
② ENZYMES DES PHAGES



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.