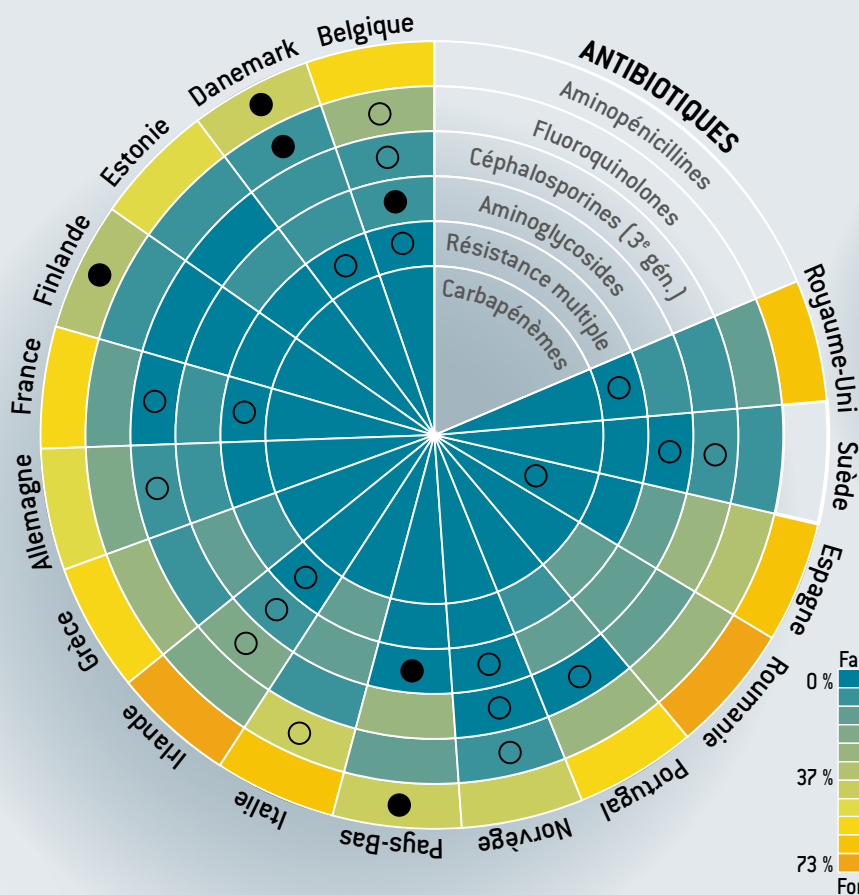
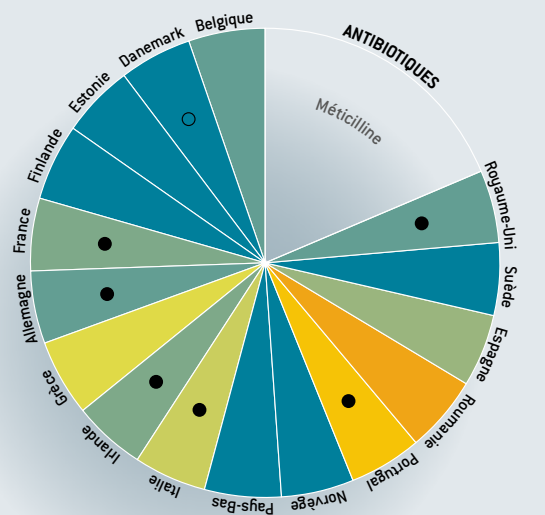


ESCHERICHIA COLI



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'antibiorésistance 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_QMS

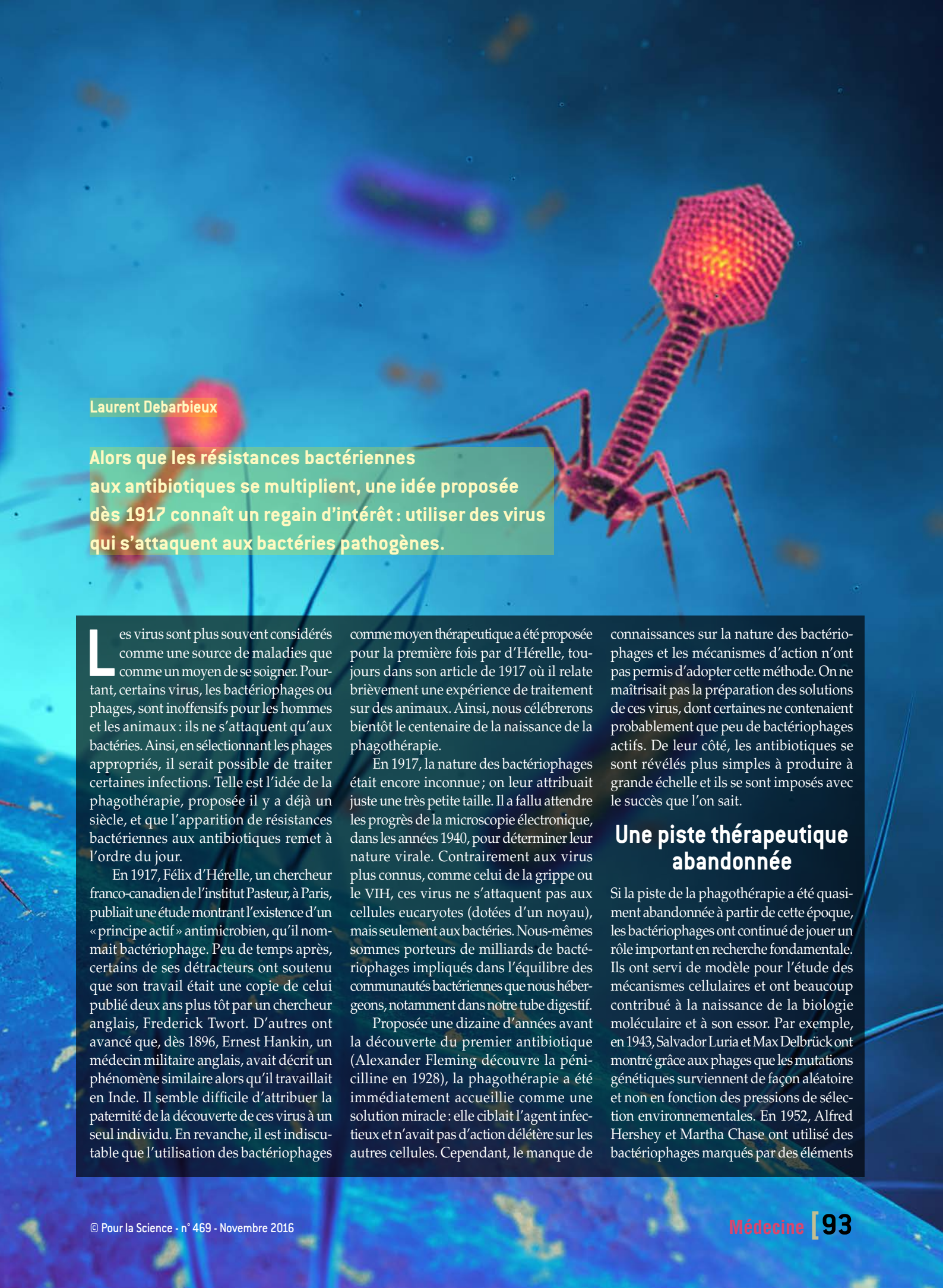
- Review on Antimicrobial Resistance, mai 2016 : <http://bit.ly/2cYSQa4>

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