

Des **super-virus** pour **lutter** contre les **bactéries**

LES CHERCHEURS de l'Institut des sciences de l'évolution de Montpellier (Isem) développent une méthode pour lutter contre les bactéries grâce à des virus bactériophages. Une alternative aux antibiotiques pleine de promesses.

Depuis la découverte des propriétés antibactériennes de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, les antibiotiques sont l'arme la plus utilisée contre les bactéries. Une arme de destruction massive qui atteint pourtant ses limites : au fil des mutations génétiques, les bactéries deviennent insensibles à ces médicaments et les cas de résistance aux antibiotiques augmentent, notamment dans le milieu hospitalier. Comment continuer à se battre contre ces agents infectieux ? En développant de nouvelles armes. C'est ce à quoi œuvrent Michael Hochberg et Oliver Kaltz, chercheurs à l'ISEM. Leur nouvel arsenal : les virus bactériophages, ennemis naturels des bactéries. Ils se fixent sur l'enveloppe

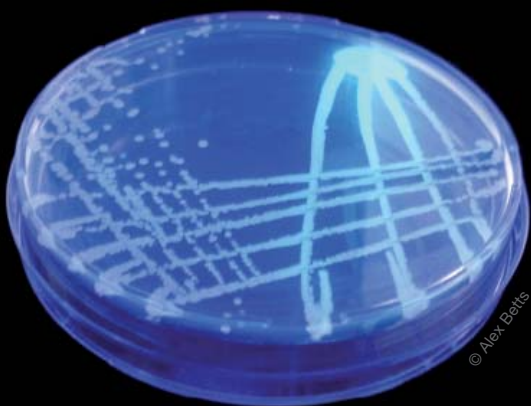
externe de la bactérie, vont percer sa paroi cellulaire et injecter leur matériel génétique. Ils vont ensuite se reproduire à l'intérieur de leur hôte provoquant sa mort.

Une idée qui n'est en fait pas nouvelle : la phagothérapie a vu le jour en 1919 dans les tubes à essai d'un biologiste franco-canadien, Felix d'Herelle. Mais la plupart des pays ont abandonné les phages au profit des antibiotiques. Aujourd'hui cette technique revient sur le devant de la scène. « *Les virus bactériophages ont de nombreux avantages*, explique Oliver Kaltz, *ils sont très spécifiques et souvent ne s'attaquent qu'à une seule espèce de bactérie* ».

UN PARCOURS DU COMBATTANT

La phagothérapie est très employée dans les pays de l'Est comme la Russie et surtout la Géorgie. Elle a été tolérée et largement employée en Europe et aux Etats-Unis dans les années 1940, mais est interdite depuis l'utilisation massive des antibiotiques. Pas de statut de médicament, pas d'autorisation de mise sur le marché, pas de possibilité de breveter cette technique qui utilise le vivant, les obstacles législatifs sont nombreux. Pourtant face à l'augmentation de la

résistance aux antibiotiques et à l'absence d'autres traitements efficaces, les pouvoirs publics commencent à s'intéresser de près à la phagothérapie : dans un rapport officiel, le Centre d'analyse stratégique, une institution française d'expertise et d'aide à la décision dépendant des services du premier ministre, propose d'étudier l'intérêt thérapeutique de la phagothérapie. Une nouvelle voie vers une nouvelle médecine venue du passé.



Mais comment être certains que les virus les déciment à coup sûr ? En appliquant les grands principes de l'évolution darwinienne, les scientifiques ont cherché à donner aux phages un avantage de départ par rapport aux bactéries. Leur plan : faire évoluer les phages artificiellement et leur permettre de perfectionner leurs armes contre les bactéries. Leur cible : *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie responsable de 10% des infections nosocomiales. Résistante à de nombreux antibiotiques, elle peut être mortelle, notamment pour les patients atteints de mucoviscidose.

Booster les prédateurs naturels des bactéries

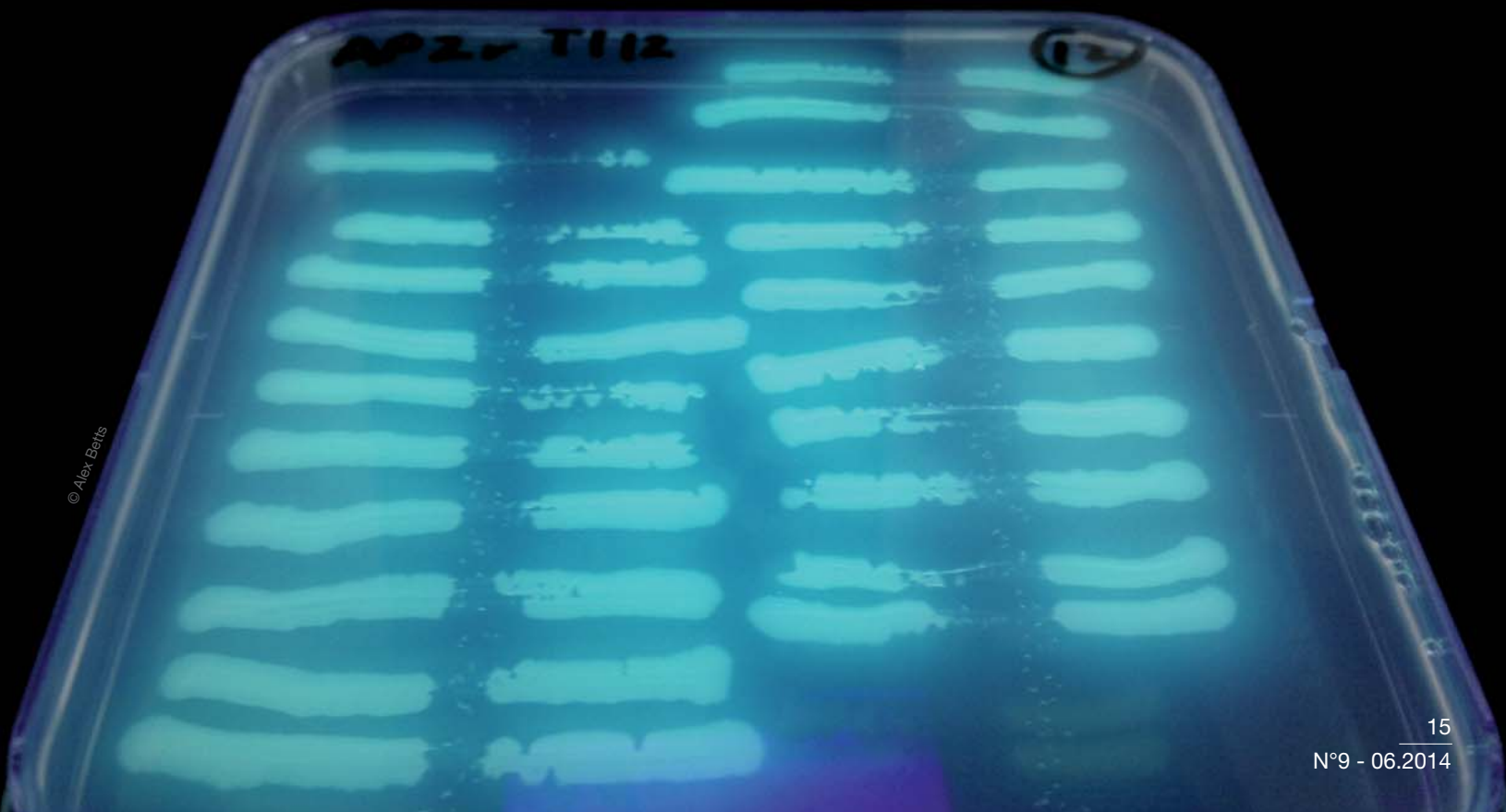
« Nous avons mis une souche de cette bactérie au contact de différents phages et ces derniers se multiplient rapidement », explique Oliver Kaltz. Mais pas n'importe lesquels : seuls les phages les mieux adaptés à leur hôte prospèrent. Problème : la bactérie évolue elle aussi

au contact des phages et améliore ses défenses. Pour gagner cette course à l'armement les chercheurs ont renouvelé cette même opération 6 fois de suite en utilisant à chaque fois la dernière génération de phages mise en contact avec la souche bactérienne de départ. Grâce à cette méthode de « passage sériel », les chercheurs ont obtenu des « super-virus », capable de décimer *Pseudomonas aeruginosa*. « Pour parvenir à ce résultat il est indispensable de comprendre le processus de coévolution entre phage et bactérie », souligne Oliver Kaltz.

Comprendre ce mécanisme permet aux chercheurs de faire évoluer les phages en les projetant « dans le futur », leur procurant ainsi un avantage évolutif face à leur hôte, ce qui diminue le niveau de résistance des bactéries. C'est un des avantages de la phagothérapie face aux antibiotiques : « le potentiel évolutif naturel des phages permet l'adaptation quasi-perpétuelle aux résistances des bactéries. Au contraire les antibiotiques représentent un dead-end

évolutif : une fois que les bactéries sont devenues résistantes, il faut changer l'antibiotique ». Si la phagothérapie a fait ses preuves contre *Pseudomonas aeruginosa*, elle peut cibler bien d'autres maladies, chaque bactérie ayant des prédateurs naturels parmi les phages.

Quand verra-t-on des « virus-médicaments » destinés aux malades ? « Pas tout de suite, reconnaît Oliver Kaltz. La commercialisation d'un médicament prend beaucoup de temps et de nombreuses études sont encore nécessaires. » En revanche les chercheurs sont déjà dans les starting blocks pour tester l'utilisation des phages comme désinfectant. « Les phages pourraient être utilisés notamment pour décontaminer les réseaux de distribution d'eau qui sont un vecteur de *Pseudomonas aeruginosa* en milieu hospitalier », explique Oliver Kaltz. Les chercheurs sont déjà en contact avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment de Nantes pour explorer cette possibilité. ○



© Alex Betts