



Les bactériophages, ces virus qui guérissent

Les bactériophages sont des virus dont chaque souche a pour cible exclusive une souche bactérienne.

On comprend quels alliés précieux ils peuvent être dans la lutte contre les infections bactériennes.

Ami-chemin entre matière vivante et matière inerte, les virus sont incapables de se multiplier par eux-mêmes. Mais s'ils pénètrent une cellule, ils en deviennent le maître, en détournent le métabolisme, lui font exécuter leur propre programme génétique, prolifèrent à ses dépens et, après avoir été libérés par l'éclatement de la paroi cellulaire, s'en vont infecter d'autres cellules auxquelles ils font subir le même sort. Il arrive que la cellule s'en remette, mais en règle générale, elle en meurt.

Les virus sont donc des prédateurs, mais des prédateurs très spécialisés : ils ne peuvent investir que les cellules qui portent à leur surface des récepteurs compatibles avec ceux qu'ils possèdent eux-mêmes. C'est pourquoi chaque virus (et il en existe des milliers) ne peut infecter que certaines lignées cellulaires animales ou végétales.

D'autres ne s'en prennent qu'aux bactéries. On les appelle les bactériophages, ce qui signifie littéralement « mangeurs de bactéries », mais ne correspond pas à la réalité car aucun virus n'a jamais « mangé » une bactérie (ni quoi

que ce soit d'autre) : il se fixe à sa paroi, la pénètre, lui impose son propre programme génétique pour lui faire assembler de nouveaux virus. La bactérie piratée produit une centaine de nouveaux virus bactériophages : elle les libère en mourant et ils s'en vont infecter de nouvelles bactéries.

Comme tous les virus, les bactériophages sont très spécifiques : en règle générale, ils ne peuvent infecter qu'une seule espèce bactérienne. Autant dire qu'il existe autant d'espèces de phages que de bactéries et ils sont d'autant plus nombreux que la population bactérienne est abondante.

Premières observations

Les premières observations sur leur action bactéricide datent de 1896. Elles figurent dans les annales de l'Institut Pasteur, dans l'article d'un bactériologiste anglais nommé Ernest Hankin. En poste en Inde, il se consacrait à la lutte contre le choléra, une infection intestinale aiguë due à une bactérie, le *Vibrio cholerae* qui se transmet par l'ingestion d'eau et d'aliments contaminés.

Comme ses contemporains occidentaux, il considéra d'abord le Gange comme le principal

agent de transmission du choléra. « Quand on voit, à la traversée du Gange ou de la Jumna, au milieu d'une des grandes villes indiennes, des milliers d'habitants se laver, eux-mêmes, leurs troupeaux et leurs vêtements dans une eau trouble et sale, et quand on songe que des cadavres à moitié brûlés trouvent leur dernier asile dans le fleuve, on est bien excusable de penser que ces eaux doivent être dangereuses à consommer », écrit-il. Or, l'examen bactériologique des eaux de ces fleuves lui révéla leur relative pureté bactériologique, mieux encore : elles tuaient le microbe du choléra en moins de trois heures !

Hankin chercha à en comprendre la raison, mais il se contenta de conclure qu'elles contenaient une « substance antiseptique inconnue » qui limite la propagation du *Vibrio cholerae*.

Ses travaux auraient été oubliés si, vingt ans plus tard, ceux d'un pastorien n'y avaient fait écho. Il s'appelait Félix d'Hérelle et avait isolé, dans les selles de sujets convalescents de dysenterie bacillaire, un « microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis de l'agent infectieux de la maladie ». Il tenta d'identifier le mystérieux microbe antagoniste auquel il donna le nom de bactériophage.

Posant l'hypothèse que « ce phénomène n'est pas spécial à la dysenterie mais qu'il est d'un ordre plus général », il poursuivit ses recherches sur d'autres infections et découvrit des bactériophages strictement spécifiques de l'infection en cause.

Il postula que ces bactériophages étaient les agents responsables des guérisons « naturelles ».



Il entreprit des essais sur l'animal et, comme elles se révélèrent positives, il les étendit à l'homme avec le même succès. Il venait d'inventer la bactériophagie.

Cette nouvelle thérapie, la première à venir à bout des infections bactériennes, connut un bel essor à partir de 1919, sans que l'on comprenne la nature des agents antibactériens. L'avènement du microscope électronique permit de comprendre qu'il s'agissait de virus.

Un potentiel médical à développer

En 1920, Georgyi Eliava, un chercheur géorgien convaincu de l'extraordinaire potentiel de la découverte de Félix d'Hérelle, fut à l'origine de la construction, à Tbilissi, d'un institut dédié à la recherche et à l'application médicale des bactériophages.

Cet institut existe toujours et la phagothérapie est toujours employée et développée dans les pays de l'ancienne Union soviétique.

Dans les pays occidentaux, elle fut largement utilisée jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, puis progressivement délaissée à partir de 1945 avec la commercialisation des antibiotiques, qui constituèrent une véritable révolution dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Dans l'enthousiasme des débuts, ils furent prescrits généreusement et leur efficacité fit des merveilles. Ils ont des qualités qui manquent aux phages : ils sont faciles à utiliser puisqu'un même antibiotique a un large spectre d'action quand un bactériophage est le prédateur exclusif d'un seul type bactérien.

Lorsque apparurent, en 1947, les premières souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G, on ne s'inquiéta pas : elles étaient peu nombreuses et cédaient facilement devant un autre antibiotique.

Puis le phénomène prit de l'ampleur : nombre de souches bactériennes autrefois sensibles à tel ou tel antibiotique développèrent

« Contrairement aux antibiotiques, les phages n'infectent que la souche à éliminer et laissent intact le reste de la flore microbienne »

des résistances qui le rendaient inopérant.

Aujourd'hui, de nombreuses souches bactériennes ne répondent plus à leurs antibiotiques de référence et certaines ne sont accessibles à aucun antibiotique connu. L'industrie pharmaceutique en recherche de nouveaux qui résistent aux résistances... jusqu'à ce que les bactéries en développent de nouvelles.

Le phénomène concerne tous les germes pathogènes pour l'être humain et toutes les classes d'antibiotiques.

Une actualité dans la lutte antibactérienne

Aujourd'hui, alors que l'âge de l'antibiothérapie triomphante semble révolu, la phagothérapie, qui avait sombré dans l'oubli, semble être de nouveau d'actualité.

Un nombre croissant de scientifiques envisage à nouveau son utilisation dans la lutte antibactérienne et certains services

hospitaliers s'emploient à les promouvoir. Ils mettent en avant des atouts majeurs des bactériophages : parce qu'ils sont spécifiques, ils infectent exclusivement la souche bactérienne que l'on cherche à éliminer et laissent intact le reste de la flore microbienne. Ils se multiplient rapidement tant que la population bactérienne abonde, puis leur nombre diminue naturellement, faute de nouvelles bactéries à investir pour s'y multiplier.

À l'heure actuelle, la phagothérapie est utilisée dans l'industrie agroalimentaire pour détruire certaines bactéries qui risquent de contaminer les produits alimentaires frais.

Elle a une action rapide, quasi immédiate, dès que la bactérie exacte est identifiée et que les phages sont administrés.

En médecine, la phagothérapie est aisément envisageable sur les sites infectieux d'accès faciles : les plaies externes, les infections intestinales, bronchiques, oculaires, nasales, etc. Par contre, les infections plus difficiles d'accès requièrent des études précises pour évaluer le dosage et le mode d'administration à employer.

En 2012, la Direction générale de l'armement (DGA) – et non le ministère de la Santé – a financé un projet de recherche pour évaluer l'intérêt des bactériophages contre les brûlures infectées résistantes aux antibiotiques.

Nous n'en sommes qu'aux balbutiements de la phagothérapie, mais elle fera sans doute partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de la médecine de demain. Les ennemis de nos ennemis sont nos amis : les bactériophages seront demain nos alliés. ■