

De l'avenir pour les tueurs en série

Les virus mangeurs de bactéries pourraient bien nous sauver la vie

Par Mélanie Robitaille

Voir un organisme un million de fois plus petit qu'un millimètre : de la routine pour le Dr Hans-Wolfgang Ackermann. Il manie tel un pilote d'avion la console de son imposant microscope électronique. Sa passion dévorante et insolite? Les bactériophages, les virus « mangeurs de bactérie », de véritables tueurs en série. Cette petite bête trouble-fête dans la production de fromage pourrait bien être une planche de salut pour l'humanité.

Utiles ou détestables ces virus? Peu importe pour le Dr Ackermann, de la Faculté de Médecine de l'Université Laval. Avec ardeur et constance, il en a rassemblé et photographié plus de 400 espèces au fil des ans, créant la collection de bactériophages de référence Félix-d'Hérelle, baptisée du nom du Canadien qui les a découverts. Il dit être « la personne sur la surface de cette planète qui a vu le plus de bactériophages au microscope. » Ses pairs corroborent spontanément.

L'omniprésence des bactériophages n'a d'égale que celle des bactéries. Ils sont littéralement partout! Des égoûts en passant par le sol, les aliments, les animaux, les plantes, les profondeurs océanes et jusqu'aux sources thermales. Où l'on trouve des bactéries, on trouvera leurs inséparables virus... Et en nombre inimaginable : 10^{30} , soit des milliards de fois plus que le nombre d'étoiles dans notre galaxie.

La simplicité, voilà le secret de leur succès. Du matériel génétique dans une capsule : rien de plus n'est nécessaire pour causer une infection dramatique et exponentielle... Le principe est celui de la prise d'otage : fixation sur la bactérie condamnée, insertion du matériel génétique viral, production forcée de virus et sortie fracassante sans remords. En faisant éclater la bactérie tant qu'à y être! L'intelligence des bactériophages, ou phages, commande le respect. Ils présentent des avantages inespérés dont la médecine et la recherche ne pourraient bientôt plus se passer. Mais ils sont une peste dont le fromage ne se débarrassera jamais.

Le drame des fromagers

La proie ne se doute de rien. Elle sent un léger chatouillement mais n'y porte guère attention. Tout à coup, un jet la transperce. Trop tard pour réagir, le virus a déjà pris le contrôle. Dans moins de 30 minutes, la malheureuse bactérie éclatera et libérera 100 copies du virus... qui infecteront les bactéries avoisinantes.

Le décor de ce scénario apocalyptique: des bassins de production de fromage. Le prédateur : un bactériophage. La cible visée : une bactérie lactique, l'ouvrière efficace qui fermente le lait pour donner fromage, yogourt et autres produits laitiers. En infectant les bactéries lactiques, les bactériophages causent des délais et des pertes économiques. Le signe implacable pour le fromager : les bactéries lactiques produisent moins d'acide, le pH descend moins vite.

La baisse de qualité du produit représente jusqu'à 30% de pertes monétaires, dépendamment des usines. Chez Agropur, dans le cas des cheddars vieillis, le grand cru espéré sera déclassé. Il pourra toutefois être récupéré sous un autre produit. Or, chez eux, le mélange concentré de différentes bactéries lactiques, appelé ferment, peut servir à initier la fermentation dans 25 bassins consécutifs par jour. Si un bassin montre des signes d'infection, il faut réagir vite pour préserver les suivants!

Le choix des sortes de bactéries lactiques pour composer le ferment est primordial. Il dicte l'arôme du fromage. Chaque fromager conserve et réutilise jalousement ses bactéries choisies, selon les caractéristiques voulues du fromage. Voilà le hic! Un jour ou l'autre, inévitablement, des bactériophages infecteront le précieux ferment et le rendront inutilisable.

Chez les bactéries, la diversité génétique est extrême. Dans le cas de l'espèce *Lactococcus lactis* sous-espèce *cremoris* employée pour les cheddars, on a identifié à ce jour une centaine de souches sur une possibilité théoriquement infinie. On peut comparer les souches aux races de chiens : elles possèdent des caractéristiques bien différentes, mais appartiennent toutes à la même espèce. Et les phages sont souvent spécifiques aux souches.

Alors peut-on se défaire des bactériophages? Ce n'est pas évident! Ils rôdent partout à l'affût d'une proie. Pire encore, ils sont coriaces et résistent à la pasteurisation du lait, un traitement à la chaleur destiné à détruire la plupart des éléments microbiologiques

indésirables. Si on ne peut les éradiquer, vaut mieux essayer de les déjouer. La solution la plus simple : faire une rotation des ferments. Une autre solution, plus spécifique et efficace : déterminer quelles souches résistent à quels bactériophages. Heureusement, les résistances à l'assaut des phages surviennent naturellement chez les bactéries. Une de leurs tactiques est de modifier le récepteur à leur surface sur lequel se fixe le phage. Il ne pourra ni reconnaître la bactérie, ni s'y fixer, ni l'infecter.

Le laboratoire du Dr Sylvain Moineau de l'Université Laval est le seul groupe spécialisé dans les phages des bactéries lactiques au Canada. Agropur leur envoie les phages apparus en production pour les faire caractériser. Par des tests de sensibilité, on détermine quelles souches de bactéries lactiques leur résistent. Il sera alors possible de réagir spécifiquement en retirant une souche sensible au phage qui sévit et la remplacer par une résistante. En choisissant des souches résistant chacune à un bactériophage distinct, on diminue la vulnérabilité de la production. Lorsque de nouveaux phages surgissent, on recommence le manège. Un véritable jeu du chat et la souris... qu'on contrôlera de mieux en mieux grâce à la recherche.

Profiter d'un tueur en série

L'efficacité des phages n'a heureusement pas que des mauvais côtés. Parfois, même souvent, les bactéries campent le rôle de l'ennemi à combattre et les phages deviennent nos meilleurs alliés. Que diriez-vous d'un médicament qui vous transforme en champ de bataille? Pour votre bien, évidemment. La phagothérapie consiste à utiliser leur aptitude à

tuer les bactéries lors d'infections chez l'humain, les animaux ou même les plantes, pour diminuer la charge bactérienne.

La compagnie Exponential Biotherapies de l'État de New York a entrepris des démarches afin de faire approuver l'utilisation d'un phage, le XpoLysin-EF, comme traitement antibactérien. Une première mondiale dans le domaine! Leur phage à l'essai peut tuer 90% des souches de la bactérie intestinale *Enterococcus faecium* résistantes à tous les traitements, et même à la vancomycine, l'antibiotique de la dernière chance.

Voilà justement le grand attrait de la phagothérapie, alors que les antibiotiques ne représentent plus l'arme infaillible pour contrer les bactéries multi-résistantes. Un affolement généralisé se fait sentir dans le milieu médical. Serons-nous bientôt aussi démunis face aux infections intractables et aux épidémies qu'avant l'utilisation des antibiotiques dans les années 1940? Dans plusieurs cas déjà, des bactéries ne réagissent plus à aucun traitement connu et se propagent sans limite. Selon les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) aux États-Unis, 60% des infections cutanées à la bactérie *Staphylococcus aureus*, acquises à l'hôpital en 2001 résistaient au traitement à la méthicilline. Un seul antibiotique existe ensuite pour cette infection, le Zyvoxam, mais la résistance est apparue environ un an après sa mise en marché aux États-Unis. Un exemple parmi tant d'autres...

Alors, la panacée, la phagothérapie? Seulement à quelques conditions précises. D'abord, identifier précisément l'espèce bactérienne causant la maladie et vérifier en laboratoire sa

sensibilité à un phage. Il faut aussi déjouer de nombreux pièges dont l'inactivation des virus selon la voie d'administration (orale, par injection ou par application directe sur des plaies). Un conseil en passant : éviter de combattre des espèces bactériennes qui produisent des toxines. En éclatant, les bactéries les libèreraient et ça pourrait causer la mort du patient, comme dans le cas de la fièvre typhoïde.

Dans ses premières heures, la phagothérapie a connu un succès très inégal à cause des paramètres d'expérimentation alors mal connus et contrôlés. Une science aussi exigeante ne pardonne pas. Malgré toutes les contraintes, la réussite de la phagothérapie a été démontrée à plusieurs reprises. Dans les années 1980, l'Académie polonaise des sciences à Wroclaw a complètement guéri par la phagothérapie 84% des 550 patients atteints de diverses infections. Les antibiotiques avaient échoué à traiter la plupart d'entre eux. En Géorgie, la phagothérapie fait partie de la culture médicale depuis les années 1930, malgré que très peu d'information sur les recherches soit accessible. Pendant les années 1970-1980, plus de 800 employés produisaient des phages à l'Institut Eliava, principalement pour l'armée. Chacun des soldats possédait un vaporisateur aérosol contenant un cocktail de phages pour désinfecter leurs blessures!

Les fruits, légumes, plantes et animaux bénéficieraient aussi de la phagothérapie pour le contrôle de la contamination, selon des tests probants. Imaginez la bactérie *E. coli* O157 : H7 causant la maladie du hamburger écartée directement à partir de l'animal et sans antibiotique. C'est ça de moins dans nos assiettes... Et il n'y a pas à craindre d'avoir des phages dans la nourriture, ils s'y trouvent déjà!

Ironiquement, alors que la phagothérapie en était à ses balbutiements maladroits dans les années 1940, l'antibiothérapie a pris toute la place. On assiste peut-être à un retour du balancier. Cependant, la pire menace pour le développement de la phagothérapie ne vient pas du monde scientifique mais plutôt de l'aspect économique. En effet, puisque la découverte de cette thérapie date de près de 100 ans, la méthode n'est pas brevetable aux États-Unis, en Europe et au Canada. De plus, un phage pourra toujours être remplacé par 10, 20 ou 30 autres qui attaquent la même espèce bactérienne. De quoi refroidir les ardeurs des investisseurs!

Le virus comme modèle

Un domaine où l'argent afflue, c'est dans la recherche de nouveaux antibiotiques. La compagnie québécoise PhageTech a le vent dans les voiles avec un financement privé de plus de 22 millions de dollars. Les bactériophages suscitent cet engouement. Pourquoi ne pas s'inspirer de leur tactique pour développer un nouvel antibiotique? Le phage meurtrier neutralise certaines activités cruciales de la bactérie. Donc, en identifiant les cibles du virus, on développe des molécules précises pour tuer la bactérie. Un antibiotique, quoi! Le principe : frapper où ça fait irrémédiablement mal. Avec l'abondante diversité de bactériophages sur terre, un filon dans la lutte aux bactéries vient de s'ouvrir.

Pour poursuivre de tels travaux de recherche fondamentale, les chercheurs auront toujours besoin de matériel biologique de référence pur et caractérisé. Voilà la mission de la collection Félix-d'Hérelle, dont PhageTech est un utilisateur parmi tant d'autres.

Lorsque le Dr Ackermann a pris sa retraite, il a tendu le flambeau à Sylvain Moineau qui couve désormais cette collection unique. Ça ne réduit pas l'assiduité du Dr Ackermann à son microscope, toujours à l'affût des images contrastées de phages sur fond vert fluorescent. Il a même joué les paparazzis : un de ses clichés fait la couverture de la prestigieuse revue « Nature Biotechnology » de février 2004! Une photo de bactériophage, bien entendu. Un type de photo qui risque de devenir à la mode.