

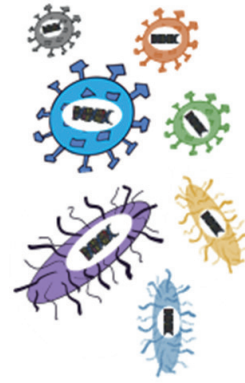
> Les virus de bactéries, ou bactériophages, sont les virus les plus abondants sur Terre, et leurs hôtes sont les organismes vivants les plus répandus dans la biosphère. Ils sont retrouvés à l'état libre, sous forme de virions, et aussi très abondants dans les génomes de bactéries, à l'état de prophages. Les bactériophages sont présents dans tous les biotopes colonisés par les bactéries, eaux, sols, environnements extrêmes, microbiotes humains, animaux et végétaux, où ils participent aux échanges génétiques. Tous les facteurs qui impactent ces environnements ont donc des conséquences importantes sur la dynamique des populations de bactéries et de leurs virus. <

## Les microbes, l'Anthropocène et nous (5)

Série coordonnée par Philippe Sansonetti

### Les virus des bactéries à l'ère de l'Anthropocène : amis ou ennemis de leurs hôtes ?

Mireille Ansaldi<sup>1</sup>, Claire Le Marrec<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Bactérienne, UMR7283, Institut de microbiologie de la Méditerranée, CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille, France.

<sup>2</sup>INRAE, université de Bordeaux, UMR 1366 oenologie, Bordeaux INP ISVV, Bordeaux, France. [mireille.ansaldi@cirs.fr](mailto:mireille.ansaldi@cirs.fr)

ries marines et leurs virus. Dans cette synthèse, nous explorerons les aspects antagonistes et mutualistes des interactions entre les phages et les bactéries dans différents biotopes.

### Cycles viraux et prédation des bactéries

Les virus de bactéries se multiplient selon différentes modalités [4]. Le cycle le plus efficace pour la production de virions infectieux est le cycle lytique, classiquement retrouvé pour de nombreux virus quels que soient leurs hôtes. Le cycle lytique consiste à répliquer massivement le génome viral, puis à synthétiser les protéines de structure avant de les assembler en capsides dans lesquelles le génome viral sera empaqueté, produisant ainsi de nouvelles particules aptes à lysier la cellule hôte et à initier un nouveau cycle infectieux. La lysogénie constitue un cycle alternatif dans lequel le génome du phage, après son injection dans le cytoplasme de l'hôte, s'intègre à celui de l'hôte, sauf dans le cas des phages-plasmides, des hybrides entre phages et plasmides, qui possèdent une origine de répllication propre dans leur génome leur permettant ainsi de persister dans un état extra-chromosomiques [5,6]. Dans le cas de la lysogénie, la transmission virale est verticale puisque le génome viral est transmis aux cellules filles après division. Pour les phages tempérés, capables de réaliser ces deux types de cycles, la décision et l'équilibre entre ces deux voies dépendent largement de l'abondance en bactéries et en virus, de la structure spatiale des communautés, des conditions environnementales et de la physiologie de l'hôte. Ainsi, lorsque les bactéries se divisent peu,

Les bactériophages (ou phages) sont des parasites obligatoires des bactéries et les interactions entre ces deux entités sont l'une des principales forces qui contrôlent la densité et la distribution des populations bactériennes dans la biosphère (Figure 1). Toutes les 48 heures, la moitié des bactéries sur terre sont tuées par l'activité lytique des phages, contribuant ainsi aux cycles biogéochimiques majeurs [1]. Les bactéries disposent d'une pléthore de systèmes de résistance contre l'attaque des bactériophages [2,3] (→) ; cependant, aucune espèce bactérienne n'échappe à la prédation par les phages. Toutefois, dans des communautés et des environnements complexes tels que les différents microbiotes humains, ce modèle antagoniste d'attaques et de contre-défenses successives ne décrit pas entièrement l'étendue des interactions entre les phages et les bactéries. Dans d'autres environnements tels que les océans, les effets du réchauffement climatique influencent la dynamique écologique entre les bact-

(→) Voir m/s n° 11, 2023, page 862

Vignette (© Philippe Sansonetti).

ce qui est le cas en conditions de stress ou de carence nutritionnelle, les phages optent pour la lysogénie qui leur permet une transmission efficace mais peu coûteuse pour l'hôte [7]. Cependant, dans des conditions particulières (exposition aux UV ou aux antibiotiques, par exemple), les prophages peuvent réinitier un cycle lytique, tuant l'hôte et les particules nouvellement formées pourront infecter de nouvelles bactéries. Dans des conditions peu favorables à la croissance bactérienne, un cycle encore mal caractérisé, appelé pseudolysogénie, permet au virus (qu'il soit virulent ou tempéré) de rester quiescent dans le cytoplasme de l'hôte en attendant que les conditions redeviennent favorables à une croissance rapide des bactéries et donc à un cycle viral lytique optimal et massif [8,9].

Contrairement à l'infection virale des organismes multicellulaires, le cycle lytique des phages a une issue fatale pour les cellules infectées. Quotidiennement, à l'échelle de la planète, le cycle lytique des virus provoque le renouvellement d'une proportion allant jusqu'à 40 % de la population bactérienne [10]. Ainsi, les bactériophages influent sur les cycles biogéochimiques tels que les cycles du carbone, de l'azote et de certains métaux comme le fer via le « viral shunt »<sup>1</sup> qui libère de la matière organique et des nutriments dans l'environnement [11,12, 55] (→).

(→) Voir *m/s*, n° 12, 2022, page 1008

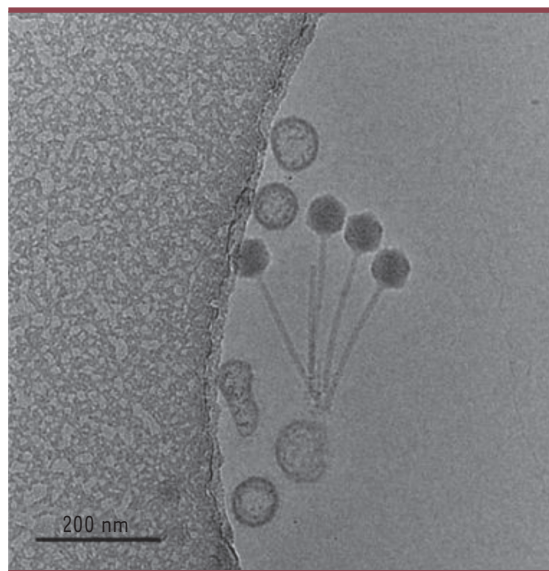
Ce court-circuit viral affecte la structure des communautés microbiennes, bactériennes et planctoniques, contribuant ainsi au recyclage des nutriments carbonés via la lyse cellulaire [13,14]. Les bactériophages, en tant que fraction dominante de la virosphère aquatique, sont donc des éléments majeurs des cycles biogéochimiques [15,16].

Outre les capacités métaboliques de l'hôte à produire de nouveaux virions, les phages sont confrontés aux systèmes de défenses des bactéries [2,17]. Les systèmes de restriction-modification ou CRISPR-Cas codés par de nombreux génomes bactériens sont les plus célèbres pour leurs applications en recherche et en biotechnologie [56] (→).

(→) Voir *m/s*, n° 10, 2024, page 748

Une multitude d'autres systèmes est codée dans les génomes, où ils sont souvent localisés au sein d'îlots de défense [18]. Au-delà d'une simple détection *in silico*, le décryptage des mécanismes d'action s'amplifie et ces données illustrent la complexité du phénomène de dynamique évolutive entre organismes [3,17]. L'étude des systèmes de défenses anti-bactériophages est essentielle aux applications thérapeutiques ou de biocontrôle utilisant ces derniers afin de mieux appréhender les interactions complexes qui existent entre phages et hôtes dans différents environnements.

Les bactériophages sont très abondants, leur nombre est estimé à  $10^{31}$  particules [19] dans la biosphère. Ils sont également retrouvés dans tous les environnements où les bactéries sont présentes, y compris dans les biotopes extrêmes comme les nuages, le permafrost ou encore les sources hydrothermales [20,21]. Les récentes avancées scientifiques révèlent de mieux en mieux leur proximité avec l'être humain et l'intimité qu'ils partagent au sein des microbiotes.



**Figure 1. Image de microscopie électronique à transmission en coloration négative de phages de *Xanthomonas* (PhagesLCB.**  
© Image de la plateforme de microscopie IMM).

## Phages et microbiotes associés à l'humain

L'être humain est un holobionte, c'est-à-dire un être vivant constitué non seulement de ses propres cellules, mais également d'une quantité et d'une diversité extraordinaires d'entités microscopiques qui lui sont associées (bactéries, levures, champignons et virus infectant les trois domaines du vivant) [22]. Des progrès récents dans les approches de séquençage ont ouvert la voie au décryptage de la composante virale et de ses rôles [23,24] (→).

(→) Voir *m/s* n° 12, 2022, page 1028

Le corps humain contient environ  $10^{13}$  particules virales, ce qui correspond également au nombre de cellules humaines [25]. Les phages sont une composante importante de cette fraction virale et sont présents dans tous les sites anatomiques riches en bactéries, qu'il s'agisse de la peau, de la cavité orale et des tractus respiratoire, digestif et uro-génital. Les génomes phagiques sont constitués d'ADN ou d'ARN, double-brin ou simple-brin. La catégorie des phages à génome ADN double-brin est toutefois de loin la plus abondante dans les inventaires réalisés, ce qui est en partie lié à des biais techniques dans les approches d'isolement et de séquençage utilisées. Les phages à génome ADN double brin identifiés chez l'être humain sont classés dans la classe des *Caudoviricetes*<sup>2</sup>, qui rassemble les phages caudés (Figure 1).

<sup>1</sup> Le *viral shunt* ou court-circuit viral, est un mécanisme qui empêche les particules organiques microbiennes marines de migrer vers les niveaux trophiques, en les recyclant en matière organique dissoute, laquelle peut être facilement absorbée par les micro-organismes (ndlr d'après Wikipédia).

<sup>2</sup> Les *Caudoviricetes* sont une classe de virus à ADN double brin (1497 genres et plus de 4800 espèces enregistrées à l'ICTV), représentant environ 30 % de toutes les espèces virales connues et 95 % des bactériophages. Ils possèdent une capsidie protéique icosaédrique et une queue qui permet l'entrée de leur génome ADN dans la cellule hôte.

Les approches récentes de métagénomique<sup>3</sup> appliquées à des prélèvements corporels issus de cohortes de donneurs sains volontaires ont permis de récolter de nombreuses informations sur les phages associés aux êtres humains [23,27]. L'objectif était de caractériser la totalité du matériel génétique présent dans la communauté microbienne associée au site de prélèvement. L'approche a révolutionné les connaissances sur les microbiotes humains, dans l'attente de progrès significatifs en culturomique, qui consiste à déployer des méthodes à haut débit pour la culture de microorganismes dans des milieux à faible teneur en nutriments afin de faire croître des microorganismes jusqu'ici incultivables [28]. L'exploration des génomes bactériens a permis d'y détecter des prophages intégrés, démontrant ainsi la forte contribution des phages tempérés dans les communautés bactériennes [29]. Il est aujourd'hui établi que, selon le site anatomique considéré, l'ADN viral intégré sous forme de prophage représente entre 1 et 5 % de la taille des génomes bactériens [27]. L'ADN viral issu de phages tempérés est également souvent détecté sous forme circulaire extra-chromosomique dans les métagénomiques<sup>4</sup> suggérant que les prophages sont actifs et inductibles *in vivo* [29]. Les facteurs responsables de l'induction restent peu connus. Parmi les candidats figurent notamment des molécules présentes dans notre alimentation (vitamine B12, fructose, D-xylose, acide acétique, acides gras à courte chaîne). Leur effet sur le métabolisme des bactéries du tractus gastro-intestinal provoquerait l'excision des prophages et le passage vers un cycle lytique [30].

La métagénomique des communautés associées aux fèces humains a parfois capturé, et ceci de manière accidentelle, des séquences de phages virulents particulièrement abondantes dans les assemblages génomiques. C'est le cas du crAssphage<sup>5</sup>, dont l'hôte appartient au phylum *Bacteroidetes* [31]. Toutefois, il est vite apparu qu'une évolution technique était nécessaire pour permettre une approche exhaustive de la diversité génétique virale sur laquelle nous ne possédons que très peu d'informations fonctionnelles et que nous appelons la matière noire génomique, ou *dark matter* en anglais. Les particules virales libres ont donc été séparées des cellules par centrifugation et filtration des échantillons, puis purifiées et quantifiées par épifluorescence. Cette approche, complexe et ardue selon les viromes et environnements étudiés, donne accès à tous les types de virus présents, regroupés sous le terme de *virus-like particles* (VLP) ou particules ressemblant à des virus. À titre d'exemple, leur concentration avoisine  $10^9$ - $10^{10}$  particules par gramme de fèces humaines. Cette technique permet également de tester le potentiel infectieux des phages présents, de les observer au microscope électronique, éventuellement de les cultiver et enfin de séquencer leur génome, en limitant les contaminations par l'ADN bactérien [32]. Le séquençage à haut débit, et sans *a priori*, de la composition de la fraction virale dans un échantillon donné est la

base de la viromique, aussi appelée métaviromique ou métagénomique virale.

Des inventaires exhaustifs des communautés de phages présentes dans le tractus gastro-intestinal ont été réalisés à l'échelle mondiale, englobant des individus de tous âges, genres et origines géographiques. Ces études ont permis de mettre en évidence l'existence de phageomes – ou communautés phagiques – extrêmement diversifiés et complexes au sein du microbiome intestinal humain. Les viromes des microbiotes possèdent des caractéristiques spécifiques, notamment la présence dans chaque site anatomique d'un « phageome cœur » commun à tous les individus, ainsi qu'un « phageome variable » représentant une portion hautement diversifiée entre les sujets. Une forte proportion des phages détectés (72 %) étaient actifs sur les phyla bactériens les plus abondants (*Bacteroidetes* et *Firmicutes*) [32-34].

Le virome des nouveau-nés contient peu de particules virales et les premiers virus détectés sont des phages [35]. Une récente exploration des communautés de phages associées aux fèces chez une cohorte de 647 enfants montre quelques particularités comme une présence moindre du crAssphage comparée aux résultats d'une même étude réalisée chez les adultes [35]. Deux facteurs supplémentaires influencent la composition du phagéome. Il s'agit de la localisation géographique des individus et de leur alimentation. Ainsi, chez des enfants nourris au sein, les populations de phages tempérés infectant les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* augmentent, ainsi que les populations bactériennes hôtes correspondantes. La composition des communautés phagiques est ensuite relativement stable dans le temps chez l'adulte [32]. D'autres exemples montrent des différences significatives dans l'abondance du crAssphage entre les phagéomes d'individus ayant un régime alimentaire de type occidental et ceux issus de populations de zones rurales au Malawi et dans l'état d'Amazonas au Venezuela [29].

Comprendre la dynamique des interactions hôtes humain-bactéries-phages et leur impact sur la santé humaine nécessite de nombreux travaux complémentaires. Des initiatives en matière de science participative, comme le projet *French Gut* porté par MetaGenoPolis<sup>6</sup>, et l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), y contribueront et devront s'inscrire dans une nécessaire dynamique mondiale pour intégrer aux études les populations dont l'alimentation demeure dans un état préindustriel. Les données déjà acquises

<sup>3</sup> La métagénomique utilise des techniques de séquençage à haut débit pour analyser collectivement les gènes présents dans des échantillons naturels, comme ceux provenant de l'intestin ou des océans.

<sup>4</sup> Le métagénome désigne l'ensemble des génomes des populations microbiennes d'un environnement donné. Il permet d'étudier la diversité sans isoler les individus.

<sup>5</sup> CrAssphage est un bactériophage que l'on retrouve communément dans les échantillons de selles humaines (ndlr d'après Wikipédia).

<sup>6</sup> MétaGénoPolis est une unité de recherche de INRAE spécialisée dans l'analyse du microbiote, offrant des services complets allant de l'extraction d'ADN à l'interprétation des données. L'initiative vise à collecter 1 million d'échantillons de microbiote à l'échelle mondiale.



**Figure 2. Préparations commerciales de phages thérapeutiques, Tbilisi, Georgie** (photo © M. Ansaldi).

montrent combien les phages sont susceptibles d'exercer une influence non négligeable sur les populations bactériennes en alternant cycle lytique, cycle lysogénique et infection chronique, qui produit des phages mais sans pour cela détruire la cellule. Par ailleurs, d'autres pistes, comme le processus de transduction qui permet le transfert de matériel génétique d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse par l'intermédiaire d'un phage, sont étudiées. En effet, les phages favorisent le transfert horizontal de gènes entre bactéries [4]. La lysogénie, quant à elle, peut favoriser la formation de vésicules membranaires et permettre certains échanges de molécules entre bactéries [36]. Enfin, les phages seraient capables d'inhiber la réponse immunitaire locale ainsi que les réactions inflammatoires [37]. Toutes ces situations participent à l'homéostasie des microbiotes.

### Phages, santé humaine, santé végétale et santé animale

Soigner les maladies infectieuses à l'aide des bactériophages est une réalité depuis plus d'un siècle [38] ! Plus précisément, la stratégie puise ses origines dans l'article princeps de Félix d'Hérelle, [39], qui expérimenta la phagothérapie<sup>7</sup> chez des enfants atteints de dysenterie autour des années 1920 [40]. Cependant, l'avènement des antibiotiques dans la pharmacopée moderne suite à la découverte de la pénicilline par A. Fleming en 1928 a conduit au déclin de la thérapie phagique [38]. L'usage massif des antibiotiques, non limité aux seules fins thérapeutiques, a conduit à une situation alarmante de résistance des bactéries aux antibiotiques et de leur dissémination. Les bactéries multirésistantes sont aujourd'hui omniprésentes : dans les hôpitaux, les élevages, les cours d'eau... L'Organisation mondiale de la Santé alerte régulièrement sur la menace grave pesant sur la santé mondiale [43] et pré-

conise non seulement de cesser l'usage déraisonné des antibiotiques, mais aussi d'étudier précisément les facteurs locaux d'émergence des cas de résistance à travers le monde, et également de se tourner vers de nouvelles thérapies alternatives ou complémentaires [41,42]. De récents modèles statistiques prédisent que ces infections deviendront la principale cause de mortalité dans le monde d'ici 2050 [43]. En Europe occidentale, de plus en plus de praticiens hospitaliers et pharmaciens reprennent actuellement le flambeau de la phagothérapie, alors que sa pratique s'est maintenue sans discontinuer en Géorgie et en Pologne (Figure 2) [44]. Mais, comme mentionné plus haut, les bactéries, du fait de leur coévolution prolongée avec leurs virus, sont capables de résister aux bactériophages. De nombreux chercheurs étudient les systèmes de défenses anti-phages, leurs modes d'action, la manière dont ils sont sélectionnés, leur évolution et les conditions qui activent ces systèmes de défense qui parfois collaborent [45]. Toujours est-il que soigner avec des virus est à nouveau une réalité, comme le montrent les résultats de l'étude observationnelle multicentrique, multinationale et rétrospective de 100 cas [46]. Aujourd'hui, en Europe occidentale, la phagothérapie est appliquée selon les protocoles d'usage compassionnel et quasiment exclusivement en présence (→) Voir m/s n° 12, 2022, page 1043

Selon les classes d'antibiotiques et les bactériophages utilisés, ces traitements combinés produisent des effets synergiques, neutres, ou antagonistes, qu'il convient d'étudier en détail afin de pouvoir établir des recommandations pour les praticiens [48,49] (→). (→) Voir m/s n° 10, 2019, page 806

Sans l'octroi d'un statut particulier aux bactériophages par les agences de régulation et de sûreté du médicament, les applications en thérapie moderne ne se développeront pas, et cela en dépit de l'urgence de la situation mondiale [50,51]. Aujourd'hui, les essais cliniques préconisés par ces agences ne sont pas adaptés aux phages thérapeutiques, alors même que ces phages sont présents en grandes quantités (parmi d'autres virus et microorganismes procaryotes et eucaryotes) dans les approches de transplantation fécale qui sont, quant à elles, autorisées [52]. Les atouts majeurs des phages thérapeutiques sont de cibler spécifiquement les bactéries, d'être relativement faciles à isoler et à produire en laboratoires hospitaliers (à condition que la bactérie hôte le soit également). Le séquençage à haut débit permet une caractérisation rapide et l'élimination des génomes à risque (présence de gènes de toxines ou de lysogénie) [48]. Les défis actuels sont d'améliorer la qualité et la disponibilité des phages appliqués en médecine personnalisée, et deux principales approches se

<sup>7</sup> La phagothérapie utilise les bactériophages pour cibler et détruire des bactéries à l'origine d'une maladie. C'est une alternative à l'usage des antibiotiques notamment pour les problèmes liés à l'antibiorésistance.

distinguent actuellement : la production de produits GMP (*Good Manufacturing Practices*) génériques et commerciaux, ou la constitution de biobanques hospitalières et académiques ouvertes et accessibles [53]. Bien évidemment la santé humaine n'est pas la seule concernée par la réintroduction de la phagothérapie. Une prise en compte globale des santés humaine, animale et environnementale a fait son chemin en Europe, c'est l'approche « *One Health* » ou « une seule santé », qui devrait devenir la norme. Les infections bactériennes d'origine animale (ex : salmonellose, campylobactériose) doivent être détectées et traitées globalement de la zone d'élevage des animaux de rente à toute la chaîne de production des aliments. Des solutions à base de phages ou d'enzymes phagiques telles que les lysines, sont développées pour améliorer la santé animale et l'hygiène des surfaces dans les usines de transformation. Le renforcement des programmes de vaccination et l'amélioration des pratiques de prévention et de contrôle des infections sont essentiels pour réduire les besoins en antibiotiques. Cependant, en élevage, les antibiotiques sont encore largement administrés, principalement pour favoriser la croissance des animaux. En agronomie, les conséquences du réchauffement climatique impactent la santé des plantes, et la réduction de l'usage de traitements chimiques vis-à-vis des espèces indésirables est devenue une réalité. L'utilisation des bactériophages dans ces domaines émerge comme une alternative prometteuse, car, bien sélectionnés ils respectent la composition du microbiote endémique et l'environnement [54]. Néanmoins, de nombreux obstacles persistent, notamment dans les modalités d'application de ces produits sur les plantes, la rémanence des phages et la présence de nombreux inhibiteurs dans l'environnement.

## Conclusions

Bactéries et bactériophages cohabitent et coévoluent dans tous les environnements, et la question des effets de l'Anthropocène sur ces populations peut légitimement être posée. Les pressions de sélection liées à l'élévation de la température, à la présence d'antibactériens, et à la diminution globale de la biodiversité pourraient également affecter les équilibres entre phages et bactéries. L'étude de ces interactions d'un point de vue fondamental est capitale pour comprendre leurs contributions aux cycles géochimiques et à l'équilibre des populations. Ces études sont également à la source de nombreuses innovations [38], mais qui se souvient du rôle physiologique du système CRISPR-Cas9, ce système immunitaire adaptatif anti-phage qui est devenu la référence de l'ingénierie des génomes ? La recherche menée autour des bactériophages se doit d'être interdisciplinaire, mêlant tous les aspects de la recherche fondamentale (écologie, génomique, structurale, mécanistique) aux aspects appliqués en médecine, en agriculture ou en biotechnologies. ♦

## SUMMARY

### Bacterial viruses in the Anthropocene era: friends or enemies of their hosts ?

Bacterial viruses, or bacteriophages, are the most abundant viruses on Earth, and their hosts are the most widespread living organisms in

the biosphere. They are found in a free state, as virions, but are also very abundant in bacterial genomes, as prophages. Bacteriophages are present in all biotopes colonized by bacteria, such as water, soils, extreme environments, human, animal, and plant microbiomes, where they contribute to genetic exchanges. Therefore, all factors affecting these environments have a major impact on the dynamics of bacterial populations and their viruses. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Carreira C, Lønberg C, Acharya B, et al. Integrating viruses into soil food web biogeochemistry. *Nat Microbiol* 2024 ; 9 : 1918-28.
- Hardy A, Shomar H, Bernheim A. Immunité bactérienne : à la découverte d'un nouveau monde. *Med Sci (Paris)* 2023 ; 39 : 862-8.
- Georjon H, Bernheim A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2023 ; 833 : 686-700.
- Ansaldi M, Boulanger P, Brives C, et al. A century of research on bacteriophages. *Virologie* 2020 ; 24 : 9-22.
- Howard-Varona C, Hargreaves KR, Abedon ST, et al. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J* 2017 ; 11 : 1511-20.
- Pfeifer E, Moura de Sousa JA, et al. Bacteria have numerous distinctive groups of phage-plasmids with conserved phage and variable plasmid gene repertoires. *Nucleic Acids Res* 2021 ; 49 : 2655-73.
- St-Pierre F, Endy D. Determination of cell fate selection during phage lambda infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 20705-10.
- Łoś M, Węgrzyn G. Chapter 9 - Pseudolysogeny. In : Małgorzata Łobocka and Wacław T. Szybalski, eds. *Ad Virus Res. Bacteriophages, Part A*. New York : Academic Press, 2012 : 339-49.
- Hobbs Z, Abedon ST. Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with "Lytic or lysogenic." *FEMS Microbiol Lett* 2016 ; 363.
- Wilhelm SW, Suttle CA. Viruses and Nutrient Cycles in the Sea: Viruses play critical roles in the structure and function of aquatic food webs. *BioScience* 1999 ; 49 : 781-8.
- Barnett SE, Buckley DH. Metagenomic stable isotope probing reveals bacteriophage participation in soil carbon cycling. *Environ Microbiol* 2023 ; 25 : 1785-95.
- Rodríguez-Valera F, Bellas C. How Viruses Shape Microbial Plankton Microdiversity. *Ann Rev Mar Sci* 2024.
- Suttle CA. Marine viruses--major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 801-12.
- Brussaard CPD, Wilhelm SW, Thingstad F, et al. Global-scale processes with a nanoscale drive: the role of marine viruses. *ISME J* 2008 ; 2 : 575-8.
- Jacquet S, Baudoux AC, Desrevels Y, et al. *Les virus marins: simples parasites ou acteurs majeurs des écosystèmes aquatiques?* Paris : Éditions Quae, 2023.
- Suttle CA. Marine viruses - major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 801-12.
- Bernheim A, Sorek R. The pan-immune system of bacteria: antiviral defence as a community resource. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; 1-7.
- Tesson F, Huiting E, Wei L, et al. Exploring the diversity of anti-defence systems across prokaryotes, phages, and mobile genetic elements. *Nucleic Acids Res* 2024 ; 608784.
- Mushagian AR. Are There 1031 Virus Particles on Earth, or More, or Fewer? *J.Bacteriol* 2020 ; 202 : 10.1128/jb.00052-20.
- Cheng R, Li X, Jiang L, et al. Virus diversity and interactions with hosts in deep-sea hydrothermal vents. *Microbiome* 2022 ; 10 : 235.
- Heinrichs ME, Piedade GJ, Popa O, et al. Breaking the Ice: A Review of Phages in Polar Ecosystems. *Meth Mol Biol* 2024 ; 2738 : 31-71.
- García-López R, Pérez-Brocal V, Moya A. Beyond cells - The virome in the human holobiont. *Microb Cell* 2019 ; 6 : 373-96.

23. Ottmann M. Ces virus qui nous habitent et qui nous visitent : le virome humain. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 1028-38.
24. Barr JJ. A bacteriophages journey through the human body. *Immunol Rev* 2017 ; 279 : 106-22.
25. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe* 2019 ; 25 : 195-209.
26. Zhu Y, Shang J, Peng C, et al. Phage family classification under Caudoviricetes: A review of current tools using the latest ICTV classification framework. *Front Microbiol* 2022 ; 13 : 1032186.
27. Inglis LK, Roach MJ, Edwards RA. Prophages: an integral but understudied component of the human microbiome. *Microb Genome* 2024 ; 10 : 001166.
28. Cannon SA, Giovannoni SJ. High-throughput methods for culturing microorganisms in very-low-nutrient media yield diverse new marine isolates. *Appl Environ Microbiol* 2002 ; 68 : 3878-85.
29. Sutcliffe SG, Reyes A, Maurice CF. Bacteriophages playing nice: Lysogenic bacteriophage replication stable in the human gut microbiota. *iScience* 2023 ; 26 : 106007.
30. Henrot C, Petit M-A. Signals triggering prophage induction in the gut microbiota. *Mol Microbiol* 2022 ; 118 : 494-502.
31. Dutilh BE, Cassman N, McNair K, et al. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Commun* 2014 ; 5 : 4498.
32. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021 ; 19 : 514-27.
33. Nayfach S, Páez-Espino D, Call L, et al. Metagenomic compendium of 189,680 DNA viruses from the human gut microbiome. *Nat Microbiol* 2021 ; 6 : 960-70.
34. Shkoporov AN, Clooney AG, Sutton TDS, et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe* 2019 ; 26 : 527-41.e5.
35. Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Expanding known viral diversity in the healthy infant gut. *Nat Microbiol* 2023 ; 8 : 986-98.
36. Liu Y, Tempelaars MH, Boeren S, et al. Extracellular vesicle formation in *Lactococcus lactis* is stimulated by prophage-encoded holin-lysin system. *Microb Biotechnol* 2022 ; 15 : 1281-95.
37. Van Belleghem JD, Drowska K, Vanechoutte M, et al. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018 ; 11 : 10.
38. Ansaldo M, Boulanger P, Brives C, et al. Antibacterial applications of bacteriophages. *Virologie* 2020 ; 24 : 23-36.
39. Lemieux R. *Félix d'Hérelle, trap rebelle pour le Nobel*. Montréal : Éditions MultiMondes, 2019.
40. D'Herelle F. Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire. *CR Acad Sci Paris* 1918 ; 167 : 970-2.
41. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022 WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
42. MacNair CR, Rutherford ST, Tan MW. Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2024 ; 22 : 262-75.
43. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022 ; 399 : 629-55.
44. Chanishvili N, Myelnikov D, Blauvelt TK. Professor Giorgi Eliava and the Eliava Institute of Bacteriophage. *Phage (New Rochelle)* 2022 ; 3 : 71-80.
45. Tesson F, Bernheim A. Synergy and regulation of antiphage systems: toward the existence of a bacterial immune system? *Curr Opin Microbiol* 2023 ; 71 : 102238.
46. Pirnay JP, Djebara S, Steurs G, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol* 2024 ; 9 : 1434-53.
47. Benech N, Chaffringeon L, Briot T, et al. Les virus au service de la santé : les bactériophages. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 1043-51.
48. Jordan B. Cent ans après, le retour de la phagothérapie ? - Chroniques génomiques. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 806-9.
49. Bulsico J, Papukashvili I, Espinosa L, et al. Phage-antibiotic synergy: Cell filamentation is a key driver of successful phage predation. *PLoS Pathog* 2023 ; 19 : e1011602.
50. Pirnay JP, Merabishvili M, De Vos D, et al. Bacteriophage Production in Compliance with Regulatory Requirements. *Meth Mol Biol* 2024 ; 2734 : 89-115.
51. Rohde C, Resch G, Pirnay JP, et al. Expert Opinion on Three Phage Therapy Related Topics: Bacterial Phage Resistance, Phage Training and Prophages in Bacterial Production Strains. *Viruses* 2018 ; 10 : .
52. Offersen SM, Mao X, Spiegelhauer MR, et al. Fecal virus-like particles are sufficient to reduce necrotizing enterocolitis. *Gut Microbes* 2024 ; 16 : 2392876.
53. Lin RC, Sacher JC, Ceysens PJ, et al. Phage Biobank: Present Challenges and Future Perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2021 ; 68 : 221-30.
54. Prigent-Combaret C, Dumas B. *Biocontrol of Plant Disease: Recent Advances and Prospects in Plant Protection*. New York : John Wiley, 2022 : 292.
55. Bachy C, Baudoux AC. Diversité et importance écologique des virus dans le milieu marin. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 1008-15.
56. Bouchard C, Godbout K, Tremblay JP. La correction de mutations pathogènes par *Prime editing*. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 748-56

## TIRÉS À PART

M. Ansaldo



**m/s**  
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
**[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**