

vers des stations séparées (de 184 mètres dans l'expérience du NIST, de 60 mètres dans l'expérience de Vienne) où l'on mesurait les états de polarisation. La direction de mesure était décidée pendant le temps de vol des photons, ce qui éliminait la faille de localité.

Pour la faille de détection, il fallait récupérer plus des deux tiers des photons intriqués pour que l'on soit sûr d'avoir un échantillon représentatif. Au NIST, nous avons développé des détecteurs de photons uniques ultraperformants et constitués de matériaux supraconducteurs froids. Ces capteurs sont capables d'observer plus de 90% des photons qui les atteignent. La faille de détection était ainsi supprimée.

En répétant plus de 100 000 fois par seconde ces mesures, nous avons très vite accumulé des résultats statistiques significatifs sur les corrélations entre les états de polarisation des photons; les corrélations observées dans les deux expériences étaient beaucoup plus fortes que celles prédites par les théories à variables cachées. De fait, la probabilité que les résultats du NIST soient le fruit du hasard est de l'ordre de un milliardième, et les chances sont encore plus faibles avec l'expérience viennoise. Aujourd'hui, le groupe du NIST utilise une version améliorée du dispositif pour violer les inégalités de Bell à un degré similaire en moins d'une minute, et des perfectionnements attendus accéléreront encore le processus de deux ordres de grandeur.

DES GÉNÉRATEURS D'ALÉA

Ces expériences nous obligent à conclure que tous les modèles à variables cachées, tels ceux que soutenait Einstein, sont incompatibles avec la nature. Les corrélations que nous avons observées entre particules défient notre intuition, et nous démontrent que la fantomatique action à distance a bien lieu.

Nos résultats mettent aussi en avant la remarquable puissance de l'intrication pour d'éventuelles applications. À court terme, une situation où des tests de Bell sans faille seraient utiles est la génération de nombres aléatoires. De nombreuses techniques de cryptographie reposent sur la capacité à produire des nombres aléatoires. Or, en pratique, ces derniers sont difficiles à produire. Les générateurs de nombres aléatoires sont loin d'être infaillibles et s'il est possible d'anticiper les nombres qu'ils produisent, de nombreux systèmes financiers et de communication seraient en danger. Une bonne source de nombres aléatoires est donc d'une importance cruciale.

Pour générer des nombres aléatoires, on recourt le plus souvent à des algorithmes ou à des processus physiques. Avec les algorithmes, si l'on connaît les paramètres utilisés comme valeurs initiales, il est souvent possible de prédire le résultat. Avec les processus physiques,

une compréhension détaillée de la physique sous-jacente du système est nécessaire. Il suffit qu'un détail vous échappe, et un pirate exploitera cette faille. L'histoire de la cryptographie regorge d'exemples de générateurs de nombres aléatoires des deux types qui ont été cassés.

La physique quantique est une aubaine pour ces applications. Il est possible d'«extraire» le hasard inhérent aux processus quantiques afin de produire des nombres véritablement aléatoires. On peut convertir les corrélations mesurées dans un test de Bell sans échappatoire en une chaîne de nombres aléatoires. En 2018, l'équipe du NIST a utilisé son dispositif pour produire 1024 bits véritablement aléatoires à partir de 10 minutes de données expérimentales. La violation des inégalités de Bell garantit que la chaîne de bits est aléatoire.

Il est possible de quantifier la robustesse du système: il y a une chance sur un billion que la chaîne de bits du NIST ne soit pas parfaitement aléatoire. En comparaison, il faudrait plusieurs centaines de milliers d'années à un générateur classique de nombres aléatoires pour acquérir assez de données assurant une telle qualité d'aléa. Les chercheurs travaillent maintenant à développer un outil public: le générateur servirait de source de référence de nombres aléatoires datés et transmis sur internet à intervalles fixes pour être utilisés dans des applications de sécurité.

Plus généralement, les techniques développées dans les expériences de Bell sans faille rendraient possibles le déploiement de nouveaux types de réseaux de communication. De tels réseaux, qui constituent ce que l'on appelle souvent l'«internet quantique», effectueraient des tâches dépassant les capacités des réseaux classiques. Un internet quantique garantirait des communications sécurisées, la synchronisation des horloges, et bien d'autres tâches sensibles.

De tels projets reposent sur l'intrication quantique et la qualité des dispositifs, comme dans nos expériences. En 2017, l'équipe de Delft a fait la démonstration d'une méthode pour améliorer la qualité des spins intriqués, et en 2018, elle a amélioré ses taux d'intrication de trois ordres de grandeur. En s'appuyant sur ces progrès, les chercheurs travaillent au développement d'une première version rudimentaire d'un internet quantique qui devrait être déployé en 2020 dans quelques villes des Pays-Bas.

Il y a quatre-vingts ans, quand la théorie quantique faisait ses débuts, les sceptiques se chagrinaient de sa contradiction apparente avec des siècles d'intuition physique. Désormais, quatre expériences ont asséné le coup final à cette intuition; mais, en même temps, ces résultats ont ouvert une porte pour exploiter la nature d'une façon que ni Einstein ni Bell n'avaient anticipée. La révolution silencieuse que John Bell a mise en branle bat maintenant son plein. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. Maldacena, **L'intrication quantique est-elle un trou de ver ?**, *Pour la Science*, n° 475, mai 2017.

B. Hensen *et al.*, **Loophole-free Bell inequality violation using electron spins separated by 1.3 kilometers**, *Nature*, vol. 526, pp. 682-686, 2015.

M. Giustina *et al.*, **Significant-loophole-free test of Bell's theorem with entangled photons**, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 115, art. 250401, 2015.

L. K. Shalm *et al.*, **Strong loophole-free test of local realism**, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 115, art. 250402, 2015.

L'ESSENTIEL

> Les Balo sont de petites bactéries qui se nourrissent exclusivement d'autres bactéries.

> Contrairement à d'autres bactéries prédatrices, elles chassent en solitaire.

> Depuis quelques années, on s'aperçoit que les Balo sont

présents partout où on les cherche et que ce sont sûrement de puissants régulateurs écologiques.

> Leurs applications potentielles sont multiples, notamment dans la lutte contre l'antibiorésistance.

LES AUTEURS



STÉPHAN JACQUET
directeur de recherche à l'Inra,
au Centre alpin de recherche
sur les réseaux trophiques
et écosystèmes limniques,
à Thonon-les-Bains



JADE EZZEDINE
doctorant au sein
du même laboratoire

Ces bactéries qui en dévorent d'autres

Dans les profondeurs des grands lacs de montagne et ailleurs, des bactéries se nourrissent de leurs semblables avec une efficacité redoutable. Nommées Balo, ces bactéries prédatrices offrent une alternative prometteuse aux antibiotiques.

Au beau milieu du Léman, le plus grand lac naturel profond d'Europe occidentale, l'attaque a été foudroyante. Peu de chance d'en réchapper ! La victime est une bactérie aquatique, *Limnohabitans planktonicus*, dont la taille ne dépasse pas deux micromètres. Sa prédatrice... est aussi une bactérie, plus petite. Du genre *Peredibacter*, elle se délecte de ses semblables. La proie, qui se nourrissait de matière organique dissoute libérée par le phytoplancton alentour, n'a rien senti venir. Force est de constater que la loi de la jungle s'applique aussi au monde microbien.

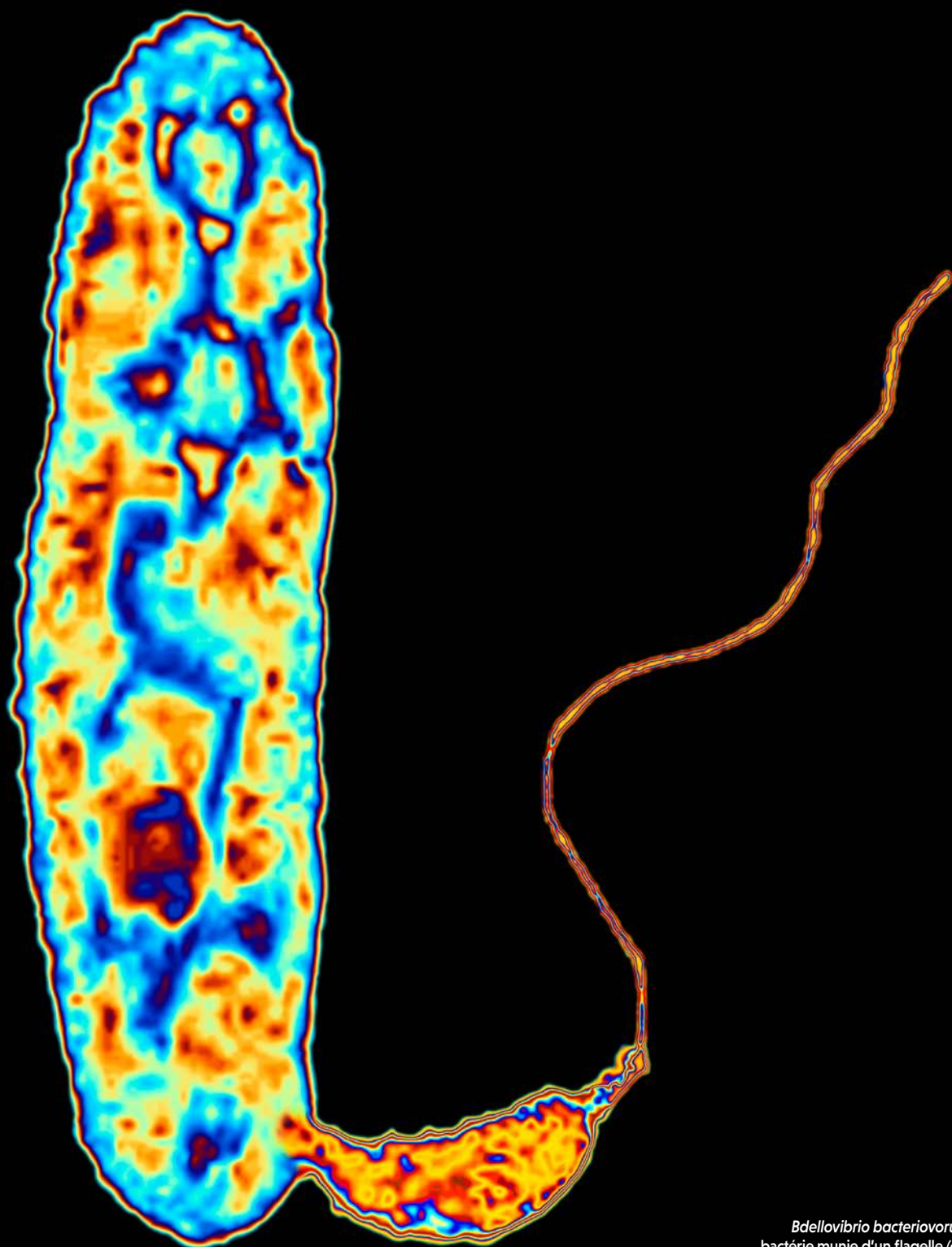
Les bactéries aquatiques jouent un rôle fonctionnel clé au sein des écosystèmes, ce qui n'empêche pas qu'elles soient les proies de prédateurs ou de parasites très efficaces. Outre les bactériophages ou phages – des virus mangeurs de bactéries –, qui se sont révélés, au cours des trois dernières décennies, un facteur majeur de régulation de l'abondance des bactéries dans les milieux aquatiques et de leur diversité, d'autres prédateurs, comme les

organismes unicellulaires flagellés, les ciliés ou certains métazoaires appartenant au zooplancton (ou plancton animal), sont bien connus des biologistes. Les bactéries qui se nourrissent de leurs consœurs le sont moins, mais depuis peu, on s'accorde à y voir un groupe qui compte aussi dans le contrôle des populations bactériennes. Certaines sont regroupées dans un groupe fonctionnel, les *Bdellovibrio* et organismes apparentés ou Balo (pour *Bdellovibrio and like organisms*).

Depuis quelques années, grâce aux nouvelles techniques de séquençage et de manipulation génétique, de bio-informatique et de microscopie, on commence à mieux connaître ces bactéries et leur impact écologique. Au point d'en faire de sérieux candidats dans la lutte antibactérienne en aquaculture, mais aussi en agriculture et en médecine.

UNE DÉCOUVERTE FORTUITE

En sciences, le hasard est parfois un facteur important d'innovation. La poussée d'Archimède, la radioactivité, la pénicilline, l'ADN et nombre d'autres avancées sont ainsi les fruits >



Bdellovibrio bacteriovorus, petite bactérie munie d'un flagelle (à droite), se nourrit d'autres bactéries plus grosses en s'arrimant à elles, comme le montre cette photographie prise en microscopie électronique à transmission et colorisée.

> de découvertes fortuites. C'est aussi le cas des Balo. Un jour de 1962, l'année de la mort de Marilyn Monroe et de l'arrestation de Nelson Mandela, le microbiologiste allemand Heinz Stolp menait une expérience à l'Institut de bactériologie de Berlin pour isoler des bactériophages spécifiques des bactéries *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola*, responsables de la graisse du haricot. Durant ce travail, Stolp, à court des filtres qu'il utilisait pour obtenir des échantillons non contaminés par des bactéries, décida de les remplacer par des filtres en verre fritté, bien qu'ils soient moins sélectifs et susceptibles de laisser passer des cellules de taille supérieure à celle de la maille de ses filtres habituels (0,2 micromètre).

Pour détecter des bactériophages, une méthode consiste à observer sur boîte de culture ce que l'on appelle des «plages de lyse», c'est-à-dire des trous qui se forment rapidement au sein des colonies bactériennes en réponse au succès de l'infection virale des

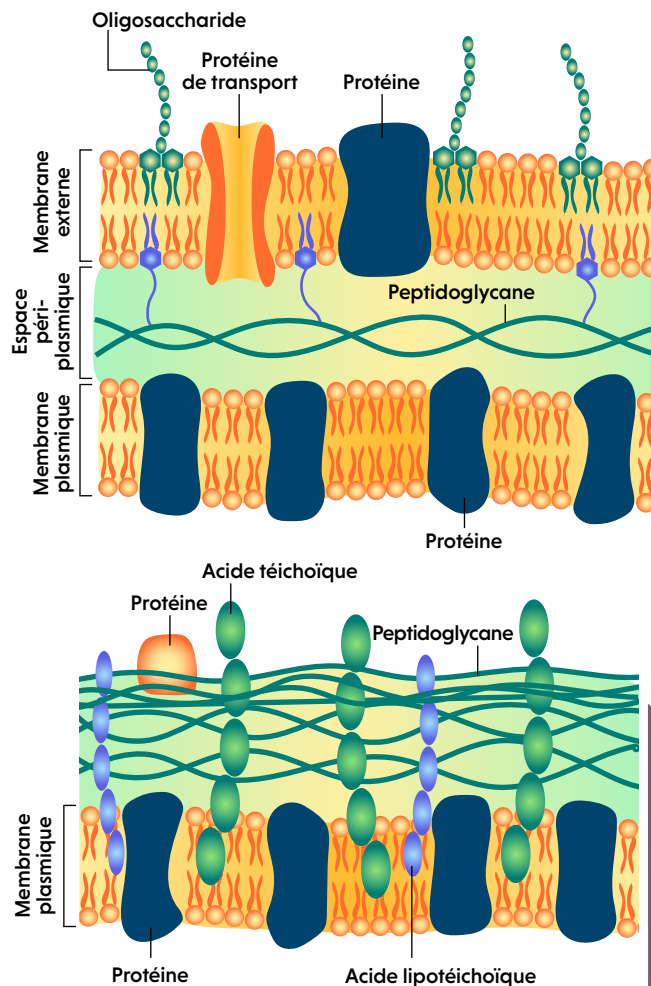
bactéries. Stolp a donc laissé incuber ses boîtes de bactéries avec ses échantillons en espérant y observer le lendemain des plages de lyse. Cependant, ce ne fut pas le cas, aucun trou n'était visible. Naturellement, Stolp aurait dû se débarrasser de ces boîtes, mais il les conserva deux jours supplémentaires. Or, contre toute attente, des plages de lyse tardives apparurent ! Intrigué, Stolp examina ces trous au microscope. Et ce qu'il vit fut une incroyable surprise : des bactéries se déplaçant à vive allure, s'attachant parfois à certaines cellules... jusqu'à les détruire. Des bactéries prédatrices de bactéries !

En 1963, après avoir isolé et étudié ces microorganismes, Stolp et son collaborateur Mortimer Starr, de l'université de Californie à Davis, les ont nommées *Bdellovibrio*, du grec *Bdella* signifiant «sangsue» (l'attachement du Balo à sa proie et la succion du contenu cellulaire rappelant le mode d'action des sangsues) et *vibrio*, qui renvoie à la forme en virgule de

DES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF

Les Balo sont des bactéries à Gram négatif et se nourrissent... de bactéries à Gram négatif. Pourquoi ? La réponse n'est pas claire. La distinction entre bactéries à Gram positif et négatif ne constitue ni un critère fonctionnel ni un critère de classification, mais provient de la coloration dite de Gram. Du nom de son inventeur, le bactériologiste danois Hans Christian Gram (1853-1938), ce protocole de coloration des membranes bactériennes fait apparaître les bactéries à Gram négatif en rose et celles à Gram positif en violet. Aujourd'hui, on sait que ces couleurs correspondent à deux structures distinctes de l'enveloppe bactérienne et que certains antibiotiques, par exemple, fonctionnent mieux sur telle ou telle structure. Celle des bactéries à Gram négatif (*ci-contre en haut*) est à double membrane organisée en trois parties. En périphérie, la membrane externe est composée de phospholipides et de protéines intrinsèques, notamment de transport. Les bactéries à Gram positif (*ci-contre en bas*) en sont dépourvues. Puis, un espace dit périplasmique comportant la paroi – une couche de peptidoglycane relativement mince, contrairement à celle des bactéries à Gram positif – sert notamment de stockage d'enzymes et de nutriments. Enfin, la membrane plasmique, commune aux deux types de bactéries, est très semblable à la membrane externe, mais contient de nombreux autres complexes protéiques d'une importance vitale pour le métabolisme.

Pour expliquer pourquoi les Balo se nourrissent préférentiellement de bactéries à Gram négatif, une hypothèse est que les Balo reconnaissent des composants de la membrane externe, voire du périplasm. Il a en effet été suggéré qu'au contact d'une proie potentielle, des biopolymères du prédateur reconnaîtraient certains sucres ramifiés (des oligosaccharides) à la surface de la paroi bactérienne, présents uniquement chez les bactéries à Gram négatif. Toutefois, on a aussi proposé que, dans certaines conditions de laboratoire, en présence uniquement de bactéries à Gram positif, certains Balo se nourrissent de ces dernières. Le prédateur changerait alors de mode de prédation. Au lieu de consommer la proie en la pénétrant, il la consommerait de l'extérieur, grâce à la production rapide de nouvelles enzymes adaptées à la paroi de ces proies. Néanmoins, ce scénario n'a pas encore été observé.



ces microorganismes. Depuis le premier *Bdellovibrio* de Stolp, plusieurs équipes ont découvert divers autres Balo, les dotant en général d'un nom synonyme de «dévoreur». Jusqu'à dans les années 2000, cependant, ce domaine de recherche est resté assez confidentiel: entre 1972 et 1980, seules une vingtaine de publications sur les Balo ont vu le jour, puis le

Les Balo, comme les phages, ont un grand potentiel antimicrobien

sujet a été délaissé. Mais à partir des années 2000, dix à vingt articles scientifiques sur les Balo ont paru chaque année, surtout sur *Bdellovibrio bacteriovorus*. L'année 2017 a comptabilisé à elle seule plus d'une trentaine de publications liées à leur étude. De fait, alors que l'on recherchait des alternatives à l'utilisation des antibiotiques, devenus inopérants face aux bactéries multirésistantes, on s'est aperçu que les Balo, comme les phages, avaient un grand potentiel antimicrobien.

PETITES MAIS REDOUTABLES

Les Balo sont des bactéries dites «à Gram négatif», c'est-à-dire caractérisées par une enveloppe particulière à double membrane (voir l'encadré page ci-contre). Équipés d'un flagelle lorsqu'ils ne sont pas attachés à leur proie, ils sont par ailleurs très mobiles. En effet, un tel prédateur est capable de se déplacer à 160 micromètres par seconde, ce qui n'est pas négligeable pour des organismes de 0,5 à 2,5 micromètres de longueur et de 0,2 à 1 micromètre de largeur, soit sensiblement plus petits que les bactéries *Escherichia coli*, longues d'environ 3 micromètres. Mais petit ne signifie pas inoffensif! Bien au contraire, ces prédateurs redoutables s'attaquent à de nombreux hôtes quels que soient leur physiologie, leur taille ou leur pedigree, contrairement aux bactériophages, qui ont souvent un hôte bien spécifique. Ainsi, une grande proie ne les impressionne point et, d'ailleurs, certains Balo infectent plus rapidement les grandes cellules que les petites.

Découverts initialement dans le sol, puis dans divers milieux aquatiques, les Balo

semblent être partout où on les cherche: océans, mers, eaux côtières, estuaires, rivières, lacs, bassins d'aquaculture, stations d'épuration, eau d'irrigation, sols variés, rizières, rhizosphère et même fèces animales. De fait, si, en nombre, ils sont loin de dominer leur milieu de vie, ils n'en restent pas moins suffisamment nombreux pour être aisément détectables par les techniques routinières de biologie moléculaire.

Au premier abord, on pourrait voir dans les Balo des parasitoïdes – des organismes qui se développent dans ou sur un autre organisme et finissent par le tuer. Mais les spécialistes de ce groupe les définissent plutôt comme des prédateurs, car comme ces derniers, un Balo induit rapidement la mort de sa proie (généralement dans les quinze minutes suivant l'attaque), bien avant le développement de sa progéniture. Mais, à l'inverse des grands prédateurs, la majorité des Balo ne consomment pas leur victime à la vue de tous. Si certains restent à l'extérieur de leur proie (prédation épibiotique), la plupart l'utilisent comme un refuge temporaire, un habitat osmotiquement stable et regorgeant de nutriments (prédation endobiotique). Ce faisant, les Balo se protègent des variations des conditions environnementales et des attaques des bactériophages. Une fois qu'ils se sont multipliés dans l'hôte, leur progéniture détruit sa paroi et se retrouve dans le milieu environnant, prête à entamer son cycle *via* la prédation d'un nouvel hôte (voir l'encadré pages 66 et 67).

UNE CHASSE EN SOLITAIRE

Dans l'arbre du vivant, les Balo ne constituent pas un groupe monophylétique: ils n'ont pas d'ancêtre commun à eux seuls (voir l'encadré page 68). Ce qui fait qu'un Balo est un Balo n'est donc pas tant lié à sa signature génétique qu'à son mode de fonctionnement. De fait, la morphologie et les stratégies de prédation uniques des Balo en font un groupe à part des autres bactéries prédatrices. D'abord, ce sont des prédateurs «obligatoires»: ils sont incapables de vivre dans des milieux dépourvus de proie. Cela dit, en laboratoire, diverses équipes ont observé qu'en l'absence de proie, mais placés dans un milieu très riche en nutriments, certains types de Balo étaient capables de se nourrir du milieu nutritif.

Ensuite, la stratégie de prédation et de croissance des Balo – individuelle et en mode endobiotique ou épibiotique – est une marque bien caractéristique. Le cycle endobiotique consiste en une appropriation complète de la proie. En effet, le Balo infecte son hôte et, dans son élan, empêche toute autre infection de celui-ci par d'autres Balo *via* l'émission d'un signal d'occupation (une molécule dédiée). En laboratoire, un cas de multi-infection a quand même été observé avec un nombre de Balo >

> largement supérieur à celui des proies, mais cela reste anecdotique. Le cycle épibiotique, de son côté, est plus «partageur»: plusieurs Balo peuvent s'attacher à la paroi d'une proie et consommer simultanément son contenu. Les autres prédateurs, comme *Myxobacteria* ou *Lysobacter*, se différencient par une prédation facultative – ils ne s'attaquent aux autres bactéries que lorsque les ressources en nutriments sont au plus bas – et par une stratégie de chasse en meute (voir l'encadré page 69). Par ailleurs, les études de l'ADN des Balo les séparent clairement des autres prédateurs bactériens.

UN LARGE CHOIX DE PROIES

En matière de proie, la majorité des études ont confirmé que les Balo préfèrent se nourrir de bactéries à Gram négatif. Et si on leur donne le choix, ils consomment d'abord celles qu'ils rencontrent habituellement dans leur milieu de vie. Leurs proies sont de toutes sortes, pathogènes ou commensales des plantes, des animaux ou des humains. Toutefois, il y a quelques années, une équipe de l'université Sapienza, à Rome, sous la direction de Serena Schippa, a observé un nouveau phénomène: le Balo *Bdellovibrio bacteriovorus* arrive à cibler et à consommer des bactéries à Gram positif. En effet, en présence de proies à Gram positif comme *Staphylococcus aureus*, *Bdellovibrio bacteriovorus*, prédateur naturellement endobiotique, finit par s'adapter à son nouveau repas. En une vingtaine d'heures, il change de stratégie et opte pour une prédation épibiotique. Le temps nécessaire pour consommer *S. aureus* est comparable à une phase de latence durant laquelle le prédateur synthétise un nouvel arsenal d'enzymes hydrolytiques capables d'agir sur la paroi des bactéries à Gram positif. Plus surprenant encore, *Bdellovibrio bacteriovorus* est aussi capable de s'en prendre à des cellules mortes dont le contenu cellulaire est intact.

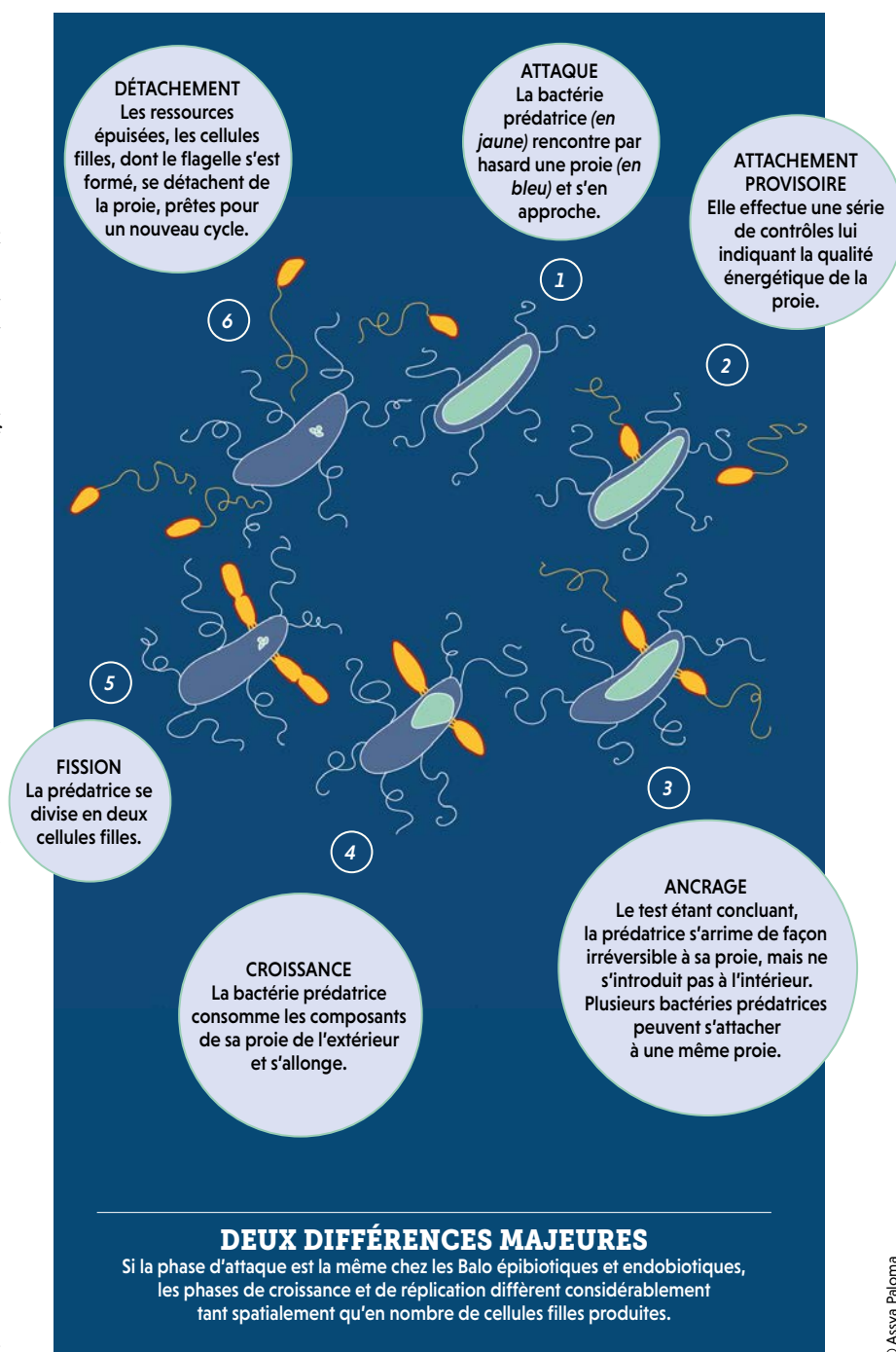
Le spectre de prédation des Balo varie selon les représentants. Certains sont semi-généralistes, avec un large choix de proies consommables, tandis que d'autres sont plutôt spécialistes d'un type de proie. Il arrive aussi que des Balo soient versatiles, c'est-à-dire à la fois semi-généralistes et spécialistes, optant pour un comportement ou l'autre selon l'environnement. Une stratégie gagnante? Pas sûr. Certes, elle offre un avantage indéniable: la bactérie qui la pratique est moins limitée par la compétition et est donc apte à dominer la population de Balo. Cependant, l'efficacité de prédation est plus faible et un Balo spécialiste d'une proie la consomme naturellement plus vite qu'un versatile... Les populations de Balo varient donc en fonction des proies présentes dans le milieu.

Toutes ces caractéristiques confèrent aux Balo une grande facilité d'adaptation aux milieux >

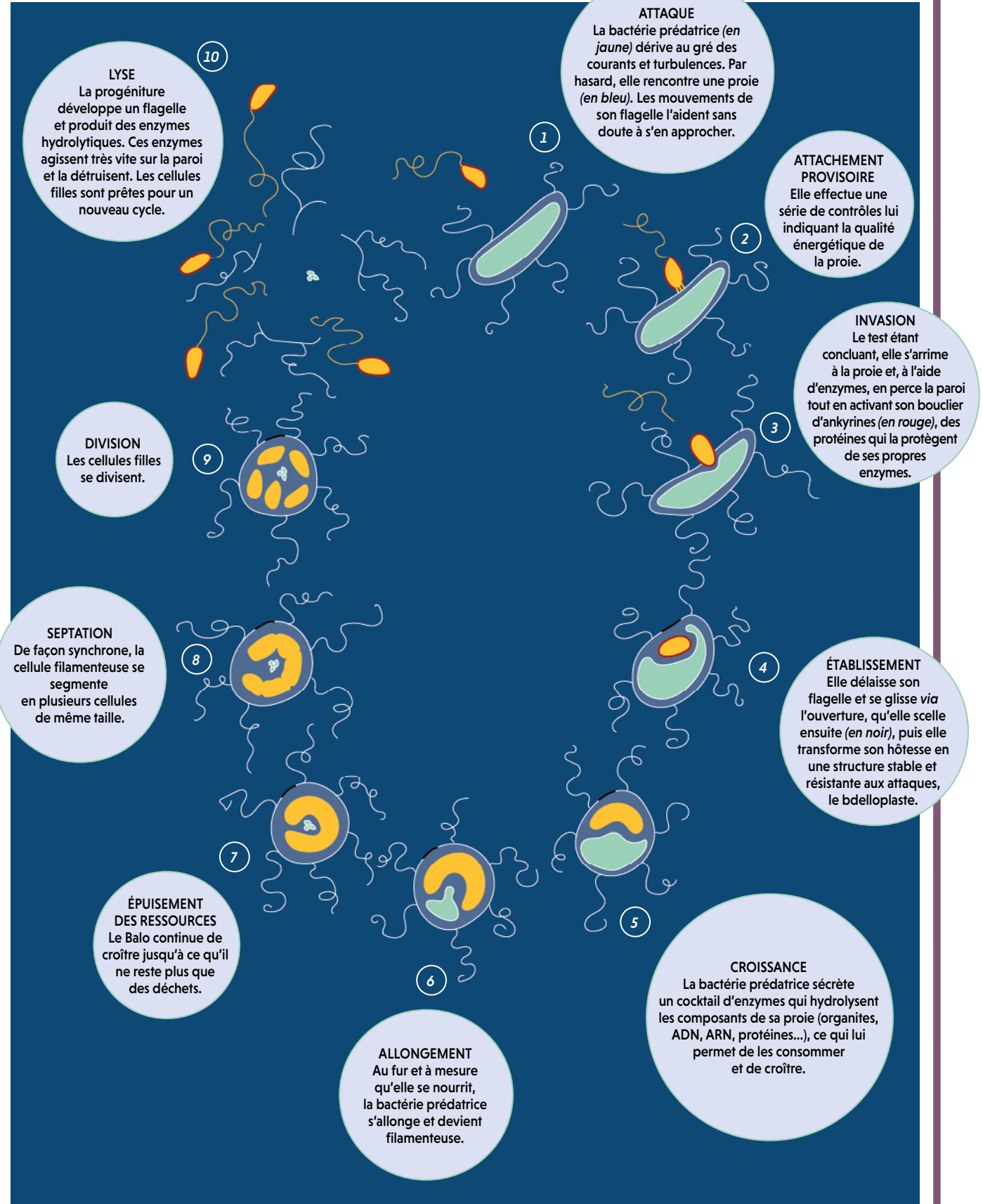
LE CYCLE DE VIE DES BALO

Les Balo ont développé deux cycles de vie différents. Certaines bactéries, comme *Peredibacter starrii* et *Bdellovibrio bacteriovorus*, ont un cycle de reproduction endobiotique, c'est-à-dire qui se déroule à l'intérieur de l'hôte (voir page ci-contre le cycle de *Bdellovibrio bacteriovorus*), tandis que d'autres, comme *Bdellovibrio exovorus*, ont un cycle de reproduction épibiotique: le prédateur reste en dehors de sa proie (ci-dessous le cycle de *B. exovorus*). Les deux cycles durent entre trois heures et demie et quatre heures.

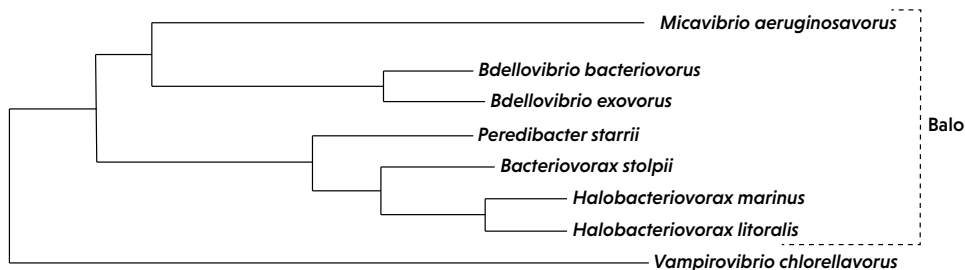
MODE ÉPIBIOTIQUE



MODE ENDOBIOTIQUE



UNE CLASSIFICATION MOUVANTE



La classification des bactéries évoluant sans cesse, celle des Balo a subi divers remaniements au cours de la dernière décennie. De nos jours, l'identification des bactéries et de leurs liens de parenté se fonde principalement sur l'étude du gène de l'ARNr 16S, une sous-unité du ribosome, le complexe qui synthétise les protéines dans les cellules. Cette sous-unité a en effet l'avantage d'être présente chez toutes les bactéries et de présenter une structure moléculaire très bien conservée dont l'évolution est très lente. On commence par extraire l'ADN des bactéries. Puis, des séquences d'ADN nommées amorces, reconnaissant des zones très conservées du gène, permettent d'amplifier par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) une grande partie du gène, qui peut alors être séquencé. Les données sur sa séquence sont alors comparées avec des bases de données. Selon les auteurs, pour que deux bactéries appartiennent à la même

« espèce », leur degré d'homologie doit être supérieur à 97 %, voire à 99 %.

Sur la base de telles analyses, on s'est aperçu que les Balo constituent un groupe paraphylétique : dans l'arbre du vivant, ils ne sont pas seuls sur leur branche. Leur dernier ancêtre commun est aussi celui d'autres bactéries. En effet, ils appartiennent à deux classes distinctes. La première, nommée *Oligoflexia*, qui comporte cinq familles de Balo composées d'une ou plusieurs « espèces » répertoriées (voir ci-dessus), regroupe aussi de nombreuses autres bactéries (non représentées). Par exemple, la famille des *Halobacteriovoraceae*, typique des environnements halophiles (salés), est actuellement constituée de deux représentants, *Halobacteriovorax marinus* et *H. litoralis*. La seconde classe, « sans famille », contient un genre unique du nom de *Micavibrio*, représenté par deux « espèces », *M. aeruginosavorus* et *M. admirantis* (non montré).

> qu'ils colonisent et expliquent sans doute pourquoi on en trouve dans tous les milieux naturels et anthropisés. Cette ubiquité et le contrôle qu'ils opèrent sur des populations bactériennes entières en font de puissants régulateurs écologiques. En milieu aquatique, notamment, leur impact sur les bactéries hétérotrophes (non photosynthétiques) ne doit plus être négligé.

DES RÉGULATEURS NON NÉGLIGEABLES DES ÉCOSYSTÈMES

Les bactéries hétérotrophes jouent en effet un rôle central dans le réseau trophique de tout écosystème, c'est-à-dire dans le réseau des chaînes alimentaires qui y sont en jeu. Elles recyclent la matière organique dissoute dans le milieu, issue du phytoplancton, en la consommant. Puis elles deviennent le repas de protozoaires (animaux unicellulaires) – des flagellés et des ciliés –, qui transfèrent ainsi cette biomasse aux niveaux trophiques supérieurs.

Découverte dans les années 1970-1980 par Farooq Azam, de l'université de Californie de San Diego, et Tom Fenchel, de l'université de Copenhague, qui cherchaient alors à décrire le rôle des bactéries dans les cycles du carbone et des éléments nutritifs du milieu, cette « boucle microbienne » a une conséquence importante : toute altération qu'elle subit a des répercussions sur les niveaux trophiques supérieurs. Longtemps, on a pensé que les bactériophages et les protozoaires étaient les principaux acteurs de la mortalité bactérienne et du

renouvellement de cette communauté au sein des écosystèmes aquatiques. De fait, des études antérieures suggéraient que les virus étaient l'entité la plus abondante sur Terre, certaines avançant qu'un millilitre d'eau océanique contenait de 10^5 à 10^9 particules virales. Cependant, en 2014, une découverte a changé la donne : Steven Biller, de l'institut de technologie du Massachusetts, aux États-Unis, et ses collègues ont montré que les vésicules membranaires extracellulaires – des vésicules de 50 à 200 nanomètres de diamètre que sécrètent les cellules des trois domaines du vivant (archées, bactéries et eucaryotes) – sont bien plus abondantes dans les écosystèmes marins qu'on ne le pensait (voir l'encadré page 71). Or ces vésicules se confondent facilement au microscope avec les virus sans queue.

Depuis, le nombre et l'impact des virus sur les populations bactériennes sont donc revus un peu à la baisse. Et outre les bactériophages et les protistes, un nouvel acteur commence à prendre de l'ampleur : les bactéries prédatrices d'autres bactéries et, en particulier, les Balo. Certains chercheurs avancent l'hypothèse que, malgré leur infériorité en nombre par rapport aux bactériophages, ils seraient tout de même efficaces pour contrôler les populations bactériennes, voire plus efficaces encore dans certaines situations, les bactériophages ne pratiquant qu'une prédation spécifique.

Ces dernières années, avec la montée de la résistance des bactéries aux antibiotiques, les Balo, comme les bactériophages, sont ainsi

devenus des candidats intéressants pour de nombreuses applications dans le contrôle de populations bactériennes, qu'il s'agisse de combattre des bactéries pathogènes des humains, des animaux ou des cultures.

UNE PISTE CONTRE LES BACTÉRIES RÉSISTANTES

De fait, chez l'humain, les bactéries à Gram négatif sont responsables de plus de 30% des infections contractées à l'hôpital (infections nosocomiales). Elles sont aussi associées à une morbidité et une mortalité souvent très élevées dans les unités de soins intensifs, car la plupart des patients concernés sont atteints de souches résistantes aux antibiotiques. En 2015, en Europe, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies a encore recensé près de 700 000 infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques, lesquelles ont entraîné 33 000 décès. Et chez l'animal, si l'utilisation des antibiotiques a diminué dans certains pays européens depuis 2005 (dont la France), de grandes disparités subsistent entre les pays, d'après l'étude européenne JIACRA II. La situation est donc tout aussi préoccupante, d'autant que les résistances à certains antibiotiques comme les quinolones – traitements contre la salmonellose et la campylobactériose chez l'humain – sont associées à leur utilisation chez l'animal. Le recours à des solutions alternatives est donc une nécessité.

À ce jour, plusieurs expériences avec les Balo se sont déjà révélées prometteuses contre des maladies humaines et animales. La mucoviscidose, notamment, est une maladie génétique létale au cours de laquelle une colonisation bactérienne chronique des voies respiratoires inférieures déclenche et maintient un cercle

vicieux d'inflammation et de destruction des tissus qui entraîne le déclin progressif de la fonction respiratoire. Or *Bdellovibrio bacteriovorus* a été détecté dans le microbiote des poumons de sujets sains, signe que ce Balo y survit et n'y est *a priori* pas toxique. En 2014, l'équipe de Serena Schippa a donc examiné si ce prédateur était capable de se nourrir des deux principales bactéries responsables de la colonisation

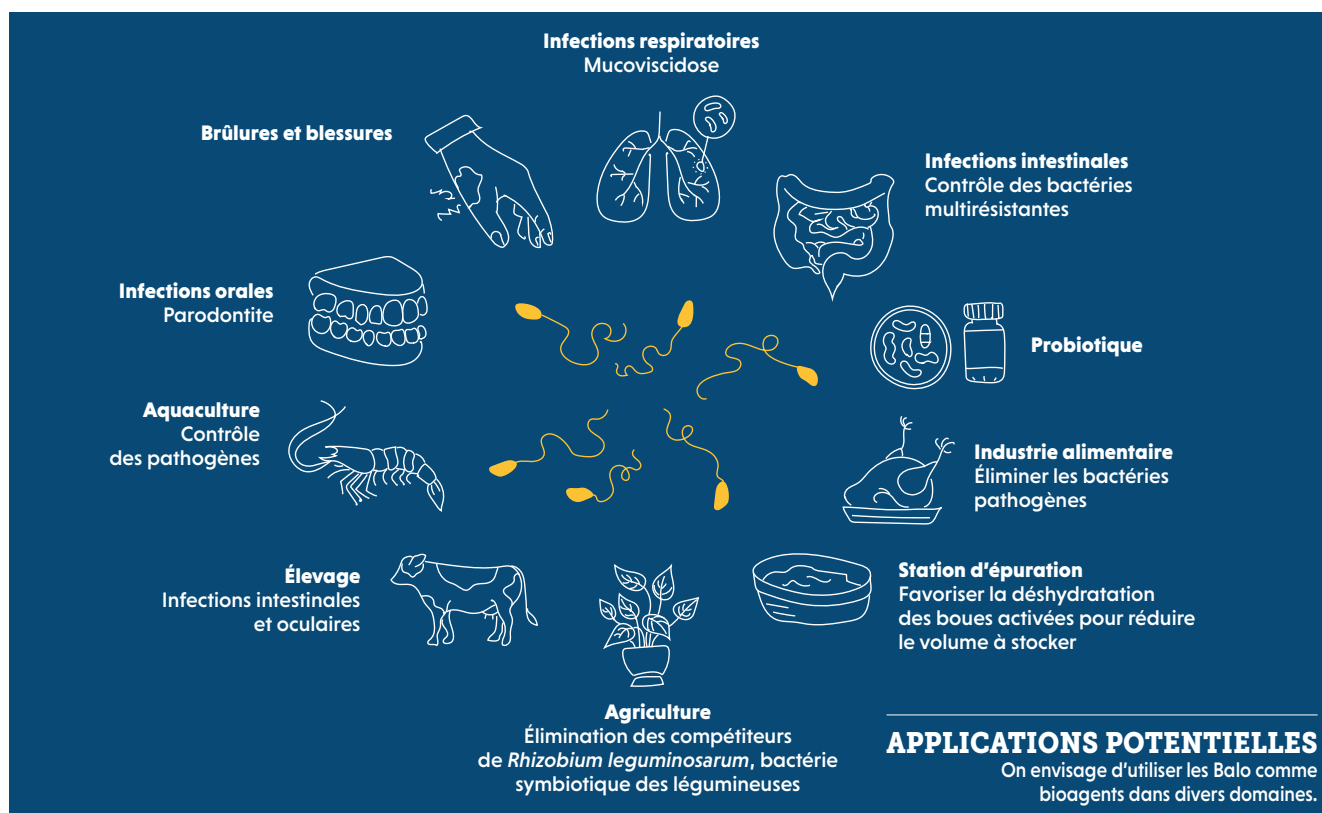
B. bacteriovorus a été détecté dans le microbiote des poumons de sujets sains

des voies respiratoires dans la mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* (à Gram négatif) et *Staphylococcus aureus* (à Gram positif). Après avoir prélevé ces bactéries chez des patients atteints de la maladie, l'équipe les a mises en culture, puis a testé le Balo sur chacune. Après 24 heures, même si *B. bacteriovorus* avait marqué une légère préférence pour la bactérie à Gram négatif, elle avait réduit les biofilms de chaque bactérie de plus de 70%. L'inoculation >

LES AUTRES BACTÉRIES PRÉDATRICES

Outre les Balo, on connaît une dizaine de bactéries prédatrices, appartenant à diverses branches de l'arbre phylogénétique des bactéries (Proteobacteria, Chloroflexi...). Le point commun à tous ces prédateurs bactériens est la capacité à dégrader les polymères de leurs proies. *Ensifer adhaerens*, par exemple, est une bactérie du sol qui, en temps normal, forme des nodules fixateurs d'azote sur les racines et les tiges de légumineuses. Mais lorsque les conditions nutritives deviennent limitantes, il lui arrive de présenter un comportement de prédation. C'est aussi le cas de *Cupriavidus necator*, une autre bactérie du sol qui devient prédatrice quand sa croissance est limitée faute de concentrations élevées en cuivre. Contrairement à ces dernières, *Lysobacter* est un genre bactérien dont la prédation s'effectue en groupe, une stratégie dénommée « meute de loups ». Mais contrairement aux Balo, quand le contact est établi entre le prédateur et la proie, aucune structure d'attachement à la proie n'est observée ou définie. Chez *Myxobacteria*, la prédation s'opère aussi de manière groupée, par un déplacement de l'essaim jusqu'à la rencontre fortuite d'une proie. La prédation se déroule en deux temps : d'abord, les cellules mères attaquent, piègent et affaiblissent la proie, puis les nouvelles recrues, produites principalement par division cellulaire, la contraignent dans un espace réduit et la dévorent. Quand les nutriments sont rares, cependant, les bactéries *Myxobacteria* s'agrègent en une structure latente de plusieurs dizaines de micromètres qui favorise leur survie (ci-contre).





> de *Bdellovibrio bacteriovorus* au début du stade de colonisation des poumons pourrait donc contribuer à contrôler cette colonisation chronique.

DES BALO CONTRE LA PARODONTITE ?

Les Balo constituent aussi une piste pour lutter contre la parodontite, une maladie infectieuse polymicrobienne qui provoque l'inflammation des tissus de soutien de la dent (le parodonte). L'infection est due à de nombreuses bactéries pathogènes à Gram négatif, comme *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, qui sont enchâssées dans un biofilm complexe, la plaque dentaire. Les traitements de la parodontite consistant à éradiquer le biofilm par des thérapies classiques comme l'utilisation d'antibiotiques se révèlent de plus en plus compliqués et souvent inefficaces, voire déconseillés. Mais en 2011, l'équipe de Wim Teughels, à l'université catholique de Louvain, en Belgique, a montré que diverses souches de Balo étaient capables d'attaquer, en culture, six sortes de bactéries pathogènes de la plaque dentaire et de réduire ainsi considérablement leur population, qu'elles soient cultivées seules ou ensemble, mélangées à des bactéries à Gram positif de la plaque ne faisant pas partie du menu des Balo. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires dans des conditions se rapprochant plus de l'environnement

B. bacteriovorus a pour les crevettes un effet protecteur contre les infections à *Vibrio*

buccal, notamment parce que les bactéries pathogènes de la plaque dentaire sont anaérobies, tandis que les Balo ont besoin d'oxygène pour vivre. En 2019, Romeo Patini, de l'université catholique du Sacré-Cœur, à Rome, et ses collègues ont en effet montré qu'en conditions anaérobies, les Balo ne se développent pas suffisamment pour attaquer efficacement certaines de ces bactéries pathogènes.

Des expériences menées *in vivo* chez la larve du poisson-zèbre suggèrent par ailleurs que le Balo *Bdellovibrio bacteriovorus* pourrait aider à combattre une souche de la bactérie *Shigella flexneri* résistante à deux antibiotiques, la streptomycine et la carbénicilline. Les bactéries *Shigella*, à Gram négatif, font partie des agents pathogènes causant la dysenterie. Selon

L'Organisation mondiale de la santé, elles sont responsables de plus d'un million de décès chaque année dans le monde, principalement dans les pays en développement. En 2016, Alexandra Willis, de l'Imperial College London, et ses collègues ont montré qu'en injectant *B. bacteriovorus* dans le rhombencéphale (la partie postérieure du cerveau) de larves de poissons-zèbres infectées par *Shigella flexneri*, les Balo augmentaient de 35% leur taux de survie, agissant conjointement avec le système immunitaire des larves avant que celui-ci n'élimine *B. bacteriovorus* à son tour. Le système immunitaire du poisson-zèbre présentant de grandes similarités avec celui de l'humain, cette stratégie fonctionnerait-elle aussi chez ce dernier?

PROTÉGER LES ÉLEVAGES DE CREVETTES

Outre les humains, l'aquaculture et l'élevage sont tout aussi concernés par l'essor des bactéries antibiorésistantes. Chez les crevettes à pattes blanches (*Penaeus vannamei*) notamment, élevées en eau douce dans divers pays d'Amérique et d'Asie, plusieurs bactéries du genre *Vibrio*, comme *V. parahaemolyticus* et *V. cholerae* (le bacille du choléra), provoquent des épidémies généralisées et sont responsables d'une perte atteignant parfois 90% de l'élevage, l'infection n'étant pas toujours contrôlable par des antibiotiques. Or en Chine, notamment, l'aquaculture produit annuellement 300 000 tonnes de ces crevettes à destination alimentaire.

Dans ce cas encore, les Balo offrent une piste intéressante. En 2015, Haipeng Cao, de la Shanghai Ocean University, et ses collègues, sont parvenus à éradiquer dix souches pathogènes différentes de *Vibrio* en culture en les incubant avec le Balo *Bdellovibrio bacteriovorus*. De plus, le prédateur a indéniablement pour les crevettes un effet protecteur contre les infections à *Vibrio*: en reproduisant l'expérience *in vivo*, les chercheurs ont observé que le taux de survie des crevettes augmentait de plus de 60%.

Il semble par ailleurs que les bactéries prédatrices ne soient pas nocives pour les cultures cellulaires humaines ou animales, aucune maladie n'ayant été associée ou attribuée à une infection par des Balo. Contrairement à ce que l'on observe avec d'autres bactéries ou des bactériophages employés en thérapie phagique, ils ne déclenchent qu'une faible réaction inflammatoire et, à ce jour, aucune résistance permanente n'a été décelée chez leurs proies.

Les Balo sont encore peu étudiés malgré le grand potentiel qu'ils recèlent et le nouvel engouement qu'ils suscitent. On est encore loin des 6990 articles que le portail Pubmed a référencés sur les bactéries *Staphylococcus* pour la seule année 2018! Néanmoins, il ne fait plus aucun doute que ces bactéries prédatrices gageront en

DES VÉSICULES SOUS-ESTIMÉES

Dès les années 1960, on s'est aperçu que les bactéries et les cellules eucaryotes (c'est-à-dire comportant un noyau) sécrétaient des vésicules membranaires. Depuis, on sait que c'est aussi le cas des archées, le troisième domaine du vivant. Il s'agit donc d'un mécanisme très conservé au fil de l'évolution. Et beaucoup plus répandu qu'on ne le pensait, comme l'ont observé Steven Biller, de l'institut de technologie du Massachusetts, et ses collègues en 2014 en montrant que les cyanobactéries *Prochlorococcus* produisent d'étonnantes quantités de ces vésicules dans leur milieu naturel.

Il s'agit de petits compartiments clos formés à partir de membranes cellulaires, sécrétés dans le milieu extérieur ou intervenant dans le trafic intracellulaire. De formes, tailles, compositions et fonctions variées (défense contre certaines infections, protection antivirale, libération de facteurs de virulence, matériel de transport génétique, moyen de communication entre organismes, leurre, nourriture pour organismes unicellulaires, inhibiteur de croissance...), ces vésicules sont produites par une diversité de mécanismes. Dans leur environnement, elles sont capables d'interagir avec des cellules et même des virus aquatiques, avec lesquels il arrive qu'elles soient confondues. En effet, de taille comparable (entre 40 et 230 nanomètres), elles sont parfois présentes en nombre très élevé (supérieur à 10⁶ vésicules par millilitre). Les virus aquatiques sont donc probablement un peu moins nombreux qu'on ne le pensait, et leur impact sur l'écosystème plus faible. Les bactéries prédatrices de bactéries y ont dès lors toute leur place.

importance dans un futur proche, tant leurs applications potentielles sont nombreuses (voir la figure page ci-contre). Il reste cependant encore beaucoup à comprendre le rôle des Balo dans les milieux naturels, qui n'ont encore jamais été étudiés de façon globale.

BIBLIOGRAPHIE

J. A. Ezzedine et S. Jacquet, **Bactéries prédatrices : zoom sur les Bdellovibrio et organismes apparentés (BALOs)**, *N3AF*, vol. 2, 2019.

B. Paix et al., **Diversity, dynamics and distribution of Bdellovibrio and like organisms in peri-alpine lakes**, *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 85, article 02494-18, 2019.

S. Jacquet et C. Depecker, **Les virus, piliers de la vie marine**, *Pour la Science Hors-Série n° 104*, pp. 36-43, 2019.

E. Jurkevitch et Y. Davidov, **Phylogenetic diversity and evolution of predatory prokaryotes**, dans E. Jurkevitch (éd.), *Predatory Prokaryotes – Biology, Ecology and Evolution*, Springer, 2006.

F. Azam et al., **The ecological role of water-column microbes in the sea**, *Marine Ecology Progress Series*, vol. 10, pp. 257-263, 1983.

PLEIN DE BALO DANS LES LACS PÉRIALPINS

Aujourd'hui, les nouvelles techniques de séquençage à haut débit et de la bio-informatique offrent la possibilité de décrypter la diversité de ces bactéries et leurs interactions avec l'environnement. Fin 2017, nous avons ainsi lancé un projet dans ce sens, visant à étudier la diversité, la structure, l'abondance et les rôles des Balo dans divers écosystèmes aquatiques. Nos premiers résultats sont déjà très prometteurs. Nous avons découvert que certains prédateurs bactériens étaient parfois très abondants dans les grands lacs périalpins. La famille des Peredibacteraceae – en particulier la bactérie *Peredibacter starrii*, majoritaire – représentait parfois jusqu'à 7% de l'abondance totale des bactéries, tandis que les deux autres familles analysées, les Bdellovibrionaceae et les Bacteriovoracaceae, restaient très peu représentées. Ces trois familles occupaient d'ailleurs des zones différentes de la colonne d'eau, les Peredibacteraceae dominant près de la surface, tandis que les Bdellovibrionaceae et les Bacteriovoracaceae étaient plus abondantes en profondeur. Stratégies de vie différentes? Niches écologiques distinctes? L'avenir nous le dira. Une chose est sûre, la prochaine fois que vous vous baignerez dans le lac Léman, vous ne le regarderez pas de la même façon. ■

L'ESSENTIEL

> Les effectifs de la population précolombienne n'ont jamais été évalués de façon fiable.

> Aujourd'hui, les relevés effectués par lidar aéroporté permettent de repérer des vestiges archéologiques cachés par la végétation et de les cartographier.

> Les premières campagnes menées en Mésomérique montrent que les territoires sondés étaient bien plus peuplés et exploités qu'on ne le pensait.

> Ce n'est qu'un début, car ces campagnes n'ont couvert qu'une partie infime de ce qui reste à explorer.

LES AUTEURS



WILLIAM E. CARTER
consultant en géodésie
et ancien professeur de génie
civil à l'université de Houston,
au Texas



RAMESH L. SHRESTHA
directeur du Centre américain
de cartographie par laser
aéroporté (NCALM)
à l'université de Houston

Les Précolombiens dénombrés au lidar

Grâce à la technique du lidar aéroporté, les archéologues repèrent et cartographient des sites précolombiens cachés par une épaisse forêt. Ce qui permet de mieux quantifier les populations du passé.

Les prêtres, soldats ou marchands européens qui, à la fin du xvi^e siècle, découvraient le Nouveau Monde ont souvent exprimé leur surprise devant le nombre des agglomérations amérindiennes. Ont-ils tenté de les recenser? Nous l'ignorons. En tout cas, aucune estimation ne nous est parvenue, ce qui est bien dommage pour les archéologues et les anthropologues qui étudient l'Amérique précolombienne. Toutefois, depuis l'apparition d'une nouvelle technique – la cartographie par lidar aéroporté –, le recensement à grande échelle des cités, des villages, champs et autres infrastructures précolombiennes devient envisageable.

Cette tâche est d'autant plus concevable que, pour aménager leurs cités et leurs environnements, les civilisations précolombiennes pratiquaient à grande échelle le terrassement. De fait, aujourd'hui, de nombreux Américains vivent non loin de vestiges de cités, de cimetières et de décharges précolombiens, mais les prennent souvent pour de simples

>