

industrielles, ont des effets désastreux : ils encrassent les machines et accélèrent la corrosion des canalisations en métal (voir la figure 6).

Bactéries communicantes

On a récemment mis en évidence que lorsque des bactéries adhèrent à une surface et forment un biofilm, elles fabriquent des centaines de protéines que ne synthétisent pas les bactéries isolées : certaines de ces protéines participent au glissement des cellules sur une surface avant qu'elles ne s'immobilisent. De plus, chez *Staphylococcus epidermidis*, la bactérie responsable d'infections à staphylocoques, les gènes qui commandent l'étape suivante du développement d'un biofilm, c'est-à-dire la synthèse de la matrice extracellulaire, ont été identifiés. Lorsque ces gènes sont inactivés, les bactéries deviennent

incapables de former des biofilms dans un tube à essai ou dans les tissus d'animaux de laboratoire.

Des expériences récentes ont révélé l'existence de gènes similaires chez d'autres espèces. Ainsi, chez *Pseudomonas aeruginosa*, plusieurs gènes sont activés dans les 15 minutes qui suivent l'attachement de la bactérie à une surface. L'un de ces gènes, *algC*, est nécessaire à la synthèse d'alginate, le polymère gélatineux qui constitue une grande partie de la matrice extracellulaire. L'alginate, aussi fabriqué par les algues, est utilisé dans l'industrie alimentaire.

Comment les bactéries qui se rassemblent pour former un biofilm «décident»-elles quels gènes activer ? Ces micro-organismes, en apparence autonomes, communiquent entre eux. Chez *Pseudomonas aeruginosa* et dans une vaste classe de bactéries analogues, les molécules de

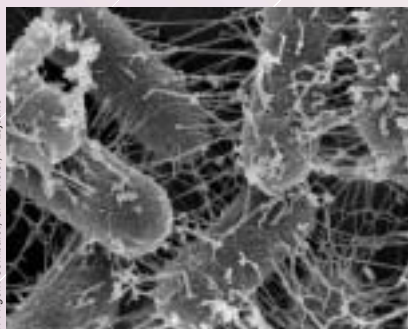
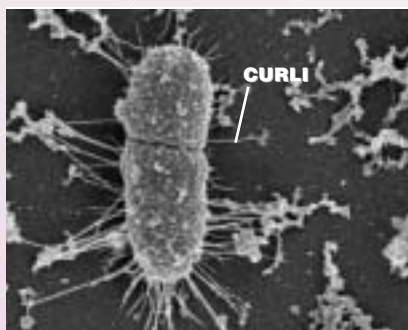
signalisation sont des homosérines lactones acylées. Ces molécules, fabriquées par chaque cellule en petite quantité, diffusent librement à travers les enveloppes cellulaires. Leur concentration augmente avec la densité cellulaire : au-dessus d'un seuil, les gènes à l'origine de la matrice sont activés, et le biofilm apparaît. Par ailleurs, ces homosérines lactones acylées sont aussi à l'origine de la synthèse de facteurs de toxicité, tel l'acide cyanhydrique. Les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* dépourvues du gène qui code les enzymes fabriquant ces lactones n'édifient pas de biofilms et s'amoncellent en amas désorganisés.

Les biologistes connaissent ainsi les molécules de signalisation des biofilms qui se développent, notamment, à l'intérieur des sondes urinaires. Ces biofilms ainsi que ceux qui s'installent sur les implants permanents

La perception des bactéries

De nombreux microbiologistes luttent contre les biofilms en recherchant des molécules qui interféreraient avec les mécanismes de communication nécessaires au bon développement de ces structures pluricellulaires. De telles molécules empêcheraient le biofilm d'acquiescer l'organisation responsable de ses propriétés de résistance. Les défenses immunitaires ou des traitements antimicrobiens viendraient alors aisément à bout de ces structures «inachevées». On cherche aussi à mettre au point des revêtements de surface qui évitent la contamination des biomatériaux implantables ou des installations industrielles. Cette stratégie a été élaborée après que l'on a compris comment les bactéries qui nagent dans un liquide «savent» qu'elles ont heurté une surface solide.

Avec mon équipe, nous avons constaté que la synthèse des appendices grâce auxquels certaines bactéries *Escherichia coli* s'attachent aux matériaux est amplifiée après quelques instants de contact (voir la figure). Ces appendices sont de petits poils, nommés curli. C'est aussi le cas de la sécrétion de l'acide colanique, un polysaccharide qui confère sa consistance à la matrice, comme les pectines des confitures. À l'inverse, les appendices, nommés flagelles, que la bactérie utilise pour nager dans la phase liquide disparaissent progressivement à mesure que les bactéries se divisent, car ils ne sont pas renouvelés. Cette transition physiologique résulte de la perception à l'interface solide-liquide d'un environnement différent de la phase liquide. Chez les bactéries Gram négatives (les bactéries sont différenciées selon leur couleur après une coloration de Gram : elles sont Gram positif ou négatif), nous avons identifié des capteurs, des protéines qui traversent la membrane et



LES BACTÉRIES *ESCHERICHIA COLI* qui s'organisent en biofilms modifient leurs appendices : quand elles se fixent sur une surface, les curli sont rares, mais ils deviennent plus nombreux à mesure que le biofilm croît.

qui participent à cette perception. La conformation du domaine protéique en contact avec le milieu extérieur dépend des paramètres ioniques et électriques de ce milieu (acidité, différence de concentration de molécules entre l'intérieur et l'extérieur, présence de charges électriques). Au voisinage d'une surface, les interactions avec les molécules d'eau et les ions en solution modifient ces paramètres. Les changements extérieurs de conformation de la protéine entraînent des changements de la partie intracellulaire du capteur, puis l'information parvient au génome par l'intermédiaire d'autres protéines régulatrices qui sont phosphorylées.

En collaboration avec Gilbert Legeay, du Centre de transfert de technologie du Mans, nous avons utilisé ces résultats pour mettre au point des revêtements antibiofilms destinés aux biomatériaux implantables. Quand on greffe des molécules chargées – inoffensives pour l'organisme humain – à la surface de ces matériaux les bactéries ne perçoivent plus l'interface de la même façon et ne se fixent pas immédiatement, mais au bout de quelques dizaines d'heures. Dans le cas d'implants posés pour des périodes courtes, tels les sondes urinaires ou les cathéters intravasculaires, ce répertoire évite de nombreuses contaminations. Lorsque le risque de complications infectieuses est lié aux germes introduits

accidentellement au moment de l'opération, par exemple, lors de l'implantation de prothèses ou de cristallins artificiels, les défenses immunitaires ou une antibiothérapie appropriée peuvent lutter contre des bactéries isolées et éviter l'infection avant que les implants n'aient été colonisés par des biofilms plus résistants.

Philippe LEJEUNE, CNRS-UMR 5577
Institut national des sciences appliquées de Lyon

causent des infections difficiles à traiter. Ces infections insidieuses, lentes à se développer, se révèlent parfois par des crises soudaines et répétées et sont difficiles à éradiquer. Par ailleurs, les biofilms ont également été incriminés dans certaines infections parodontales, des infections de la prostate, des calculs rénaux, la tuberculose, la maladie du légionnaire et certaines infections de l'oreille moyenne.

Pour éviter la formation de ces biofilms, on pourrait, par exemple, utiliser des molécules qui, en recouvrant la surface des cellules, neutraliseraient leurs propriétés adhésives, ce qui réduirait leur aptitude à se fixer (voir l'encadré page 52). On pourrait aussi bloquer la synthèse de la matrice extracellulaire, ou encore inhiber la synthèse des molécules que les bactéries des biofilms utilisent pour communiquer ; on arrêterait ainsi la formation des biofilms, on éviterait la production de toxines et l'on bloquerait diverses activités néfastes.

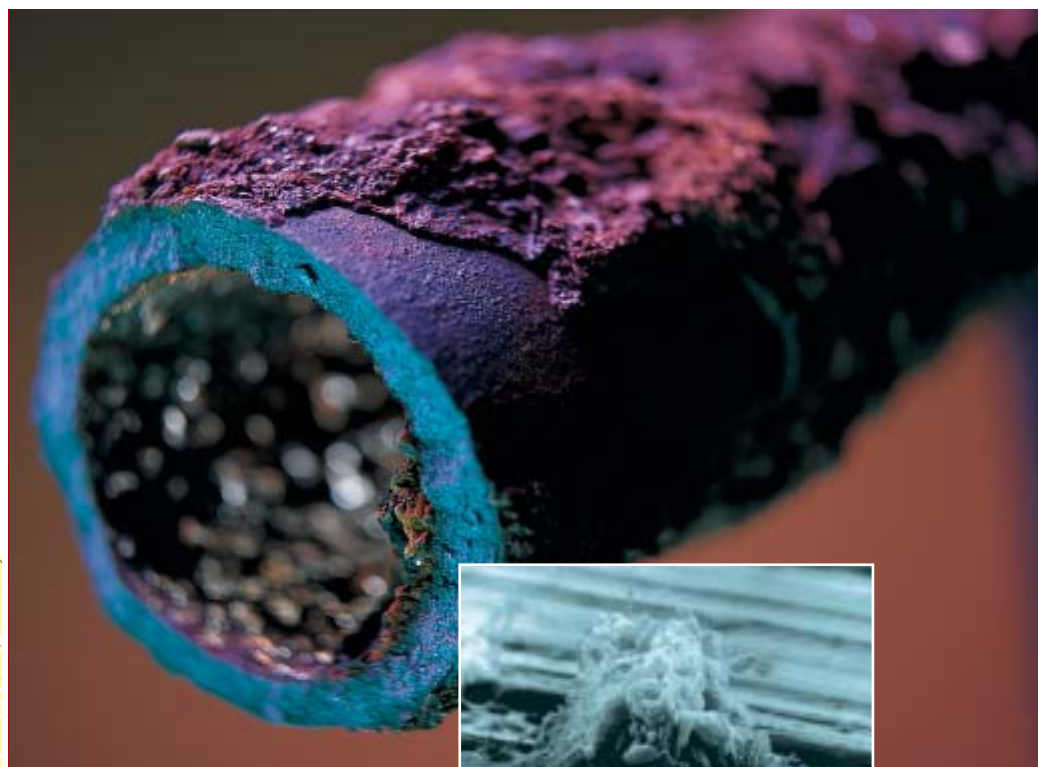
Plutôt que de submerger les organismes agressifs avec des poisons, mieux vaut sans doute manipuler les cellules de façon plus subtile. En inhibant diverses activités spécifiques de ces micro-organismes, on lutte plus efficacement qu'en utilisant des doses massives de substances, toxiques pour ces bactéries, mais aussi pour d'autres qui sont inoffensives, voire utiles au fonctionnement de l'organisme.

Le salut par les algues

En 1995, Staffan Kjellerberg et Peter Steinberg, de l'Université de Sydney, ont remarqué que les feuilles d'une algue rouge (*Delisea pulchra*) sont rarement recouvertes de biofilms. Malgré les milliers d'espèces bactériennes qui vivent dans l'eau de mer, ces algues restent immaculées. Elles utilisent des substances chimiques de la famille des furanones.

Les furanones ressemblent aux homosérines lactones acylées et à des molécules, récemment découvertes, qui permettent aux bactéries et à des espèces différentes de communiquer. Les furanones semblent se lier aux récepteurs des bactéries qui, normalement, fixent les signaux déclenchant la fabrication des biofilms : en empêchant la fixation de ces signaux, les furanones évitent la formation des biofilms.

Ces composés inhibent la formation de nouveaux biofilms, mais détruisent aussi les biofilms existants. Les fura-



6. LES BIOFILMS DIMINUENT LE RENDEMENT des installations industrielles, voire les endommagent : par exemple, ils peuvent accélérer la corrosion des canalisations métalliques.

nones sont adaptées à un usage médical puisqu'elles sont dépourvues de toxicité et assez stables dans l'organisme. Par ailleurs, bien que les furanones existent dans les océans depuis des millions d'années, aucune souche bactérienne résistante ne semble avoir été sélectionnée. On peut espérer que les bactéries colonisant les dispositifs médicaux et les tissus humains ne deviendront pas non plus résistantes.

Aujourd'hui, il existe des revêtements protecteurs qui contiennent des furanones et qui sont appliqués sur les coques de bateaux et les équipements d'aquaculture.

Selon certains biologistes, la formation des biofilms bactériens s'apparente à un processus d'embryogenèse :

de même qu'un œuf fécondé donne naissance à divers types de cellules au cours du développement d'un fœtus, de même certaines bactéries se différencient après leur ancrage à une surface, synthétisent des molécules de communication (qui rappellent les phéromones et les hormones) et coordonnent l'édification de microcolonies dont la structure est complexe. Par ailleurs, dans certains biofilms, des bactéries d'espèces différentes cohabitent, certaines digèrent, par exemple, des nutriments pour une autre espèce. Les bactéries, longtemps considérées comme des micro-organismes isolés et rudimentaires, semblent dotées de capacités d'organisation et de coopération notablement plus élaborées.

Bill COSTERTON est directeur du Centre d'études des biofilms à l'Université du Montana.

Philip STEWART est bactériologiste au Centre d'études des biofilms.

J. W. COSTERTON, P. STEWART et E.P. GREENBERG, *Bacterial Biofilms : A Common Cause of Persistent Infections*, in *Science*, vol. 284, pp. 1318-1322, mai 1999.

D. G. ALLISON, P. GILBERT, H.M. LAPPIN-SCOTT et M. WILSON, *Community*

Structure and Co-operation in Biofilms, Cambridge University Press, 2001.

B. COSTERTON, *Cystic Fibrosis Pathogenesis and the Role of Biofilms in Persistent Infection*, *Trends in Microbiology*, vol. 9, n° 2, pp. 50-52, 2000.

D. NIVENS, D. OHMAN, J. WILLIAMS et M. FRANKLIN, *Role of Alginate and alginate O-Acetylation in the Formation of Pseudomonas Aeruginosa, Microcolonies and Biofilms*, n° 183, pp. 1047-1057, 2001.

L'Univers de Georges Lemaître

DOMINIQUE LAMBERT

Prêtre et physicien, Georges Lemaître fut l'un des fondateurs de la théorie du Big Bang. Nombre de ses intuitions, qu'ils défendit parfois contre Einstein lui-même, se sont révélées, près de 50 ans plus tard, d'une portée fondamentale.

En 1933, Albert Einstein donna une série de cours à la Fondation universitaire de Bruxelles. Lorsqu'un collègue lui demanda si tous les auditeurs l'avaient bien compris, il répondit : «Le professeur De Donder peut-être, le chanoine Lemaître sûrement, les autres je ne crois pas.»

Georges Lemaître est considéré comme l'un des fondateurs de la théorie du Big Bang sur laquelle repose la cosmologie moderne. Parce qu'il fut aussi un homme de foi, certains ont prétendu que l'hypothèse d'un cataclysme créant l'Univers à une date déterminée dans le passé constituait de sa part une justification scientifique de la «création» du monde selon les chrétiens.

Ainsi, l'astronome britannique Fred Hoyle, partisan, pour des raisons philosophiques, d'un modèle d'Univers éternel, forgea-t-il le terme péjoratif de Big Bang («gros boum» en anglais) pour ridiculiser les idées développées et popularisées par Lemaître. Ironie du sort, ce bon mot est aujourd'hui utilisé sans connotation négative pour désigner une théorie que de nombreux faits expérimentaux ont, depuis lors, étayée. Quant aux convictions scientifiques de Lemaître, elles se fondaient non pas sur sa foi (il sut toujours éviter toute confusion entre sciences et religion), mais sur des arguments mathématiques et physiques de grande valeur. Quelques moments marquants de sa carrière éclairent la portée scientifique de certaines de ses intuitions.

Un prêtre à Cambridge

Georges Lemaître naît le 17 juillet 1894 à Charleroi, en Belgique. En 1911, il commence des études d'ingénieur des mines pour lesquelles il montre peu d'enthousiasme et, à son retour de la Première Guerre mondiale, il change d'orientation pour suivre un enseignement de mathématiques et de physique qu'il termine en 1920. La même année, il entre au séminaire de Malines où, tout en se préparant à devenir prêtre, il continue à étudier les ouvrages traitant de relativité restreinte et générale. Il rédige un mémoire intitulé *La physique d'Einstein* qui lui vaut de gagner un concours de bourse d'études et lui permet, après son ordination le 22 septembre 1923, de partir étudier une année à Cambridge, en Grande-Bretagne. Là, Lemaître travaille sous la direction d'Arthur Eddington, l'astronome qui, cinq ans auparavant, a confirmé ce qu'Einstein avait prévu : des rayons lumineux passant au voisinage du Soleil sont déviés par la force de gravitation.

En 1924-1925, il parachève ses études à l'Institut de technologie du Massachusetts et visite certains des hauts lieux de l'astronomie mondiale, notamment l'Observatoire du mont Palomar, où se trouve alors le plus grand télescope jamais construit. Ainsi, le jeune expert des nouvelles théories de l'espace-temps entre en contact avec l'astronomie au moment même où la cosmologie scientifique va naître.

Dans quel «contexte cosmologique» Lemaître se trouve-t-il ? Au milieu des années 1920, les astronomes attribuent à l'Univers observé une taille de quelques dizaines de milliers d'années-lumière, c'est-à-dire six ordres de grandeur inférieure à celle qu'on lui reconnaît aujourd'hui (de l'ordre de dix milliards d'années-lumière). Par ailleurs, en vertu d'un préjugé hérité du XIX^e siècle, on n'envisage pas que cet Univers évolue, encore moins qu'il ait un âge fini.

Quant à son contenu, depuis le XVIII^e siècle, les astronomes pensent que les étoiles visibles dans le ciel se rassemblent en un vaste disque plat, la Voie lactée, au sein duquel se trouve aussi le Soleil. Dès 1785, le philosophe allemand Emmanuel Kant avait postulé que les nébuleuses spirales découvertes par les astronomes à l'aide de leurs premiers télescopes étaient de gigantesques regroupements d'étoiles semblables à la Voie lactée. Aujourd'hui, nous nommons galaxies ces «univers-îles» imaginés par le philosophe. Toutefois, jusqu'au milieu des années 1920, cette hypothèse est considérée comme douteuse ; en effet, elle suppose que ces nébuleuses doivent se trouver à des millions d'années-lumière. Or, les astronomes y observent régulièrement des explosions lumineuses qui, si elles étaient situées à de telles distances, devraient dégager en très peu de temps des quantités d'énergie qu'aucun des mécanismes physiques connus à l'époque n'est capable de produire.