



L'un des bassins d'eau chaude du parc de Yellowstone – le Grand Prismatic Spring –, aux États-Unis, est entouré de rivières colonisées par des biofilms géants composés d'algues et de bactéries.

L'ESSENTIEL

> Les biofilms se forment lorsque des groupes de bactéries s'enveloppent d'une matrice visqueuse qui bloque les antibiotiques et les toxines.

> On lutte déjà contre la fixation de biofilms sur une surface à l'aide de revêtements microstructurés réduisant l'adhérence bactérienne.

> Les biologistes ont identifié les signaux chimiques que les bactéries se lancent et qui déclenchent la dispersion du biofilm.

> En utilisant ces signaux, on rendrait les bactéries vulnérables aux antibiotiques et à d'autres moyens de lutte.

L'AUTEURE



KARIN SAUER
professeure de biologie à l'université de New York,
directrice associée du Centre de recherche
sur les biofilms de Binghamton

J'adore les couleurs du parc de Yellowstone, aux États-Unis, car elles m'envoûtent. Elles sont produites par des millions de millions de bactéries enveloppées dans une matrice gluante. Bien qu'invisibles à l'œil nu, ces bactéries forment au sein de cette matrice protectrice des communautés facilement repérables que l'on nomme des biofilms. Observés au microscope, ces films bactériens dévoilent une remarquable organisation tridimensionnelle, faite de microbes collés les uns aux autres formant plusieurs niveaux de filaments, des chemins sinueux et des structures ressemblant à de minuscules tours. À mes yeux, ils évoquent à petite échelle une sorte de métropole gluante avec ses quartiers, ses gratte-ciel et ses rues bondées.

Mais du point de vue médical, les biofilms n'ont rien de beau : ce sont plutôt de graves menaces pour notre santé. Quand un biofilm se forme dans un organisme, les bactéries qu'il contient peuvent devenir insensibles aux antibiotiques et engendrer des infections chroniques, ce qui se produit le plus souvent dans les poumons, les voies urinaires ou encore les lésions chirurgicales. Les biofilms colonisent aussi les dispositifs ou implants médicaux tels que les cathéters, les prothèses articulaires, les valves cardiaques artificielles... En France, environ 6% des patients subissent des infections bactériennes lors d'une hospitalisation. Ces infections contractées à l'hôpital – les infections nosocomiales – provoqueraient entre 3000 à 5000 décès par an. Bien que cette prévalence et cette mortalité semblent en lente régression, les biofilms, à l'origine de nombre de ces infections, représentent un important problème de santé publique.

Les armes dont la médecine dispose contre les infections sont efficaces sur les bactéries isolées, mais pas sur les biofilms. Ces derniers ont en effet une capacité extrême à résister à notre système immunitaire (donc aux vaccins), ainsi qu'aux traitements antibiotiques. Cette résilience des biofilms ne ➤

> résulte pas d'une résistance aux médicaments que les bactéries elles-mêmes auraient acquise, mais de la matrice tridimensionnelle au sein de laquelle elles sont enchâssées. Cette dernière constitue une gangue protectrice à travers laquelle les bactéries échangent notamment des signaux induisant la sécrétion des protéines et d'autres substances nécessaires à leur survie.

Aujourd'hui, mes collègues et moi-même savons faire irruption dans la matrice d'un biofilm pour y observer les signaux en circulation. Nous arrivons même parfois à les modifier afin de les utiliser contre les bactéries. Notre objectif est de les pousser hors de leur matrice protectrice, afin de les placer en situation de vulnérabilité face aux médicaments.

On sait depuis longtemps que les bactéries constituant un biofilm se comportent différemment de celles isolées. En 1998, George O'Toole et Roberto Kolter, de la faculté de médecine de Dartmouth, à Hanover, dans le New Hampshire, ont montré que la constitution d'un biofilm par la bactérie du sol *Pseudomonas fluorescens* nécessite la synthèse de nouvelles protéines et fait intervenir au moins vingt-quatre gènes.

Certains de ces gènes codent des adhésines, protéines qui jouent un rôle dans la fixation des bactéries sur une surface, mais la fonction de la plupart des autres gènes restait méconnue. Ces gènes au rôle énigmatique suggéraient néanmoins qu'une bactérie, une fois fixée sur une surface, changeait de physiologie. En 2002, mon équipe a montré que les bactéries se transformaient non seulement lorsqu'elles entraient en contact avec une surface, mais aussi tout au long du développement du biofilm, depuis le stade du simple amas de quelques cellules liées entre elles jusqu'à celui de la communauté bactérienne. Ces transformations successives sont liées à la sécrétion de diverses protéines qui aident le biofilm à passer d'un stade à un autre.

Ces observations suggèrent que les biofilms, exactement comme les villes, se construisent du bas vers le haut selon un plan directeur, une étape de construction après l'autre et quartier par quartier. Au laboratoire, nous parvenons à stopper le développement de biofilms à un stade donné en y introduisant des substances chimiques capables d'inhiber ou, au contraire, de stimuler l'action des protéines sécrétées. Nous savons même les influencer, afin de les faire régresser à un stade antérieur de développement. Cette

approche peut être combinée à d'autres stratégies de lutte, tel le dépôt sur la surface d'un revêtement nanostructuré qui empêche les bactéries de se développer.

Empêcher la fixation des bactéries sur les surfaces est d'ailleurs un bon point de départ. À cet égard, de nombreuses recherches visent à mettre au point des revêtements capables de tuer les bactéries par contact. Les chercheurs ont développé des revêtements de surface libérant localement de fortes concentrations d'agents antibactériens.

Aujourd'hui, certains sont couramment employés dans les hôpitaux. Citons par exemple les sutures préimprégnées d'antibiotiques, les ciments osseux contenant des billes imprégnées d'antibiotiques, mais aussi les cathéters, les pansements ou encore les sondes endotrachéales couvertes de particules d'argent. Dans ce dernier cas, les bactéries sont tuées par contact avec les ions d'argent. Comment? Le mécanisme reste à préciser, mais nous savons que la présence d'ions d'argent engendre un stress oxydatif (situation dans laquelle des atomes d'oxygène

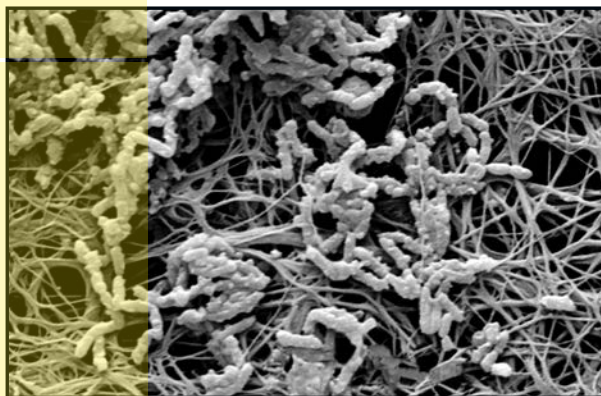
privent une biomolécule de certains de ses électrons), provoquant la mort de la cellule bactérienne. Outre l'argent, des sels d'oxydes métalliques ou de métaux – le fer, le mercure, le tellure, le zinc et le titane – sont testés actuellement à des fins cliniques.

Pour autant, les revêtements et surfaces imprégnées ont une faiblesse: les substances antibactériennes qu'ils contiennent finissent par disparaître. Par ailleurs, l'emploi excessif de composés antibacté-

riens, dont l'argent, suscite des inquiétudes quant à l'émergence de bactéries résistantes. Cette préoccupation a entraîné le développement de nouveaux revêtements de surface contrôlant l'adhésion bactérienne de façon plus mécanique.

PEAU DE REQUIN ANTIBACTÉRIENNE

Les revêtements en question s'inspirent de la nature en imitant par exemple la texture de la peau de requin, la structure autonettoyante des feuilles de lotus ou encore des mécanismes que les moules utilisent pour repousser les bactéries. Ces surfaces bioinspirées n'empêchent pas directement la fixation des bactéries; elles interfèrent plutôt avec les protéines qui assurent leur ancrage. Le processus repose sur la modification à l'échelle microscopique de la rugosité de la surface. On ajoute par exemple des



Prise au microscope électronique, cette photographie montre le biofilm tapissant l'intérieur d'un cathéter. Il pourrait entraîner une infection sanguine...