



Des essais ont révélé que le monoxyde d'azote réduit la taille des biofilms de 63% environ



concentration faible induit au contraire la multiplication des bactéries sous la forme de cellules individuelles. Les changements de concentration de di-GMP cyclique observés en réponse aux facteurs agissant sur l'environnement sont associés à des dégradations de 80% ou plus de la biomasse du biofilm. Toutefois, tous ne conviennent pas à un usage au sein des dispositifs médicaux.

LE MONOXYDE D'AZOTE INDUIT LA DISPERSION

Un autre candidat prometteur est le monoxyde d'azote. Notre système immunitaire repousse les invasions bactériennes à l'aide des molécules de ce gaz incolore, et il est aussi employé afin d'améliorer l'oxygénation chez des patients atteints de formes variées d'hypertension pulmonaire (par exemple la bronchopneumopathie chronique obstructive). Des essais en laboratoire ont révélé que le monoxyde d'azote induit la dispersion des biofilms produits par un large éventail de bactéries. Utilisé seul, il réduit la taille des biofilms de 63% en moyenne; en combinaison avec des antibiotiques tels que la colistine, il peut éradiquer complètement des biofilms.

Pourtant, malgré ces résultats prometteurs, le monoxyde d'azote pose plusieurs problèmes cliniques. En effet, s'il se répand dans d'autres parties du corps que le site spécifique de l'infection, il peut être toxique. Or un gaz est difficile à restreindre en un site précis. Diverses formulations et autres dispositifs prenant en compte ces difficultés ont été mis au point. La céphalosporine-3'-diazoniumdiolate, par exemple, est composée d'un antibiotique (la céphalosporine) combiné avec une substance productrice de monoxyde d'azote qui ne s'active qu'au contact de bactéries contenant l'enzyme β -lactamase. Les bactéries résistant à des antibiotiques tels que la

pénicilline et l'ampicilline contiennent en général cette enzyme.

Une autre stratégie de lutte contre les biofilms consiste à causer une infection létale de leurs bactéries constitutives. En effet, les bactéries aussi sont sensibles à certains virus, que l'on nomme des phages. Ces derniers sont capables de les infecter à vie ou de les tuer. À la suite des premières études datant de 1996 qui avaient montré les interactions entre phages et biofilms, les chercheurs essaient désormais d'identifier les phages capables de tuer les bactéries directement à l'intérieur d'un biofilm. En outre, les phages qui infectent les bactéries sans les tuer peuvent être employés comme véhicules pour livrer des antibiotiques ou des agents destructeurs de la matrice (comme la DNase I) à chaque bactérie du biofilm. Cette approche nommée phagothérapie est d'ailleurs déjà utilisée pour traiter des infections pulmonaires à biofilms chez des personnes atteintes de mucoviscidose.

Toutefois, comme beaucoup d'autres, elle n'est pas sans difficulté. Un phage particulier n'infecte qu'un type particulier de bactérie. Les phages ne peuvent donc pas être utilisés comme agents tueurs à large spectre. Les bactéries peuvent en outre développer des résistances aux attaques de phages, exactement comme elles le font avec les antibiotiques.

C'est pourquoi les chercheurs essaient aussi de développer des transporteurs alternatifs: les liposomes. L'idée serait que ces petites vésicules lipidiques de forme sphérique – on les considère parfois comme des nanoparticules en raison de leur petite taille – livrent des composés capables de tuer ou de déstabiliser les cellules là où ils seraient efficaces, c'est-à-dire au sein du biofilm ou des bactéries. Il s'agirait d'antibiotiques, de composés antibactériens ou encore d'enzymes dégradant la matrice. Les liposomes seraient réalisés à partir de lipides imitant ceux de la membrane bactérienne, ce qui leur permettrait de fusionner avec le microorganisme et, par conséquent, de lui injecter leur charge toxique. La tactique est précise, car les composés antibactériens et antibiofilms ne sont livrés qu'au biofilm et nulle part ailleurs. Les liposomes sont déjà très utilisés pour apporter des composés antimicrobiens *in situ*.

Outre ces diverses stratégies, de nombreuses approches sont en train d'être testées partout dans le monde. L'un des problèmes majeurs est la diversité des biofilms. Chaque espèce bactérienne produit sa propre matrice, ses propres agents messagers et des protéines particulières. C'est pourquoi nous aurons besoin de combiner de nombreuses tactiques si l'on veut un jour parvenir à raser les minuscules cités bactériennes qui menacent nos vies. ■

BIBLIOGRAPHIE

O. Petrova et K. Sauer, **Escaping the biofilm in more than one way : Desorption, detachment or dispersion**, *Current Opinion in Microbiology*, vol. 30, pp. 67-78, 2016.

J. Lemire et al., **Antimicrobial activity of metals : Mechanisms, molecular targets and applications**, *Nature Reviews Microbiology*, vol. 11(6), pp. 371-384, 2013.

N. Barraud et al., **Cephalosporin-3'-diazoniumdiolates : Targeted NO-donor prodrugs for dispersing bacterial biofilms**, *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 51(36), pp. 9057-9060, 2012.