



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.



TESS ET CHEOPS Traquer l'ombre des exoplanètes

Près de 4 000 planètes extrasolaires ont été détectées à ce jour, dont une bonne partie grâce au télescope spatial *Kepler*. Cette riche moisson de mondes étranges va s'accélérer avec le lancement, cette année, des satellites *Tess* et *Cheops*.

Sur cette vue d'artiste, une exoplanète et sa lune évoluent autour d'une étoile naine rouge. Ces petits astres de faible luminosité présentent de nombreux atouts pour traquer de nouveaux mondes.

L'ESSENTIEL

> Le satellite *Kepler* de la Nasa a été un chasseur d'exoplanètes très efficace. Sa mission s'achève en 2018, mais plusieurs projets prennent la relève.

> Les satellites *Tess* et *Cheops*, dont le lancement est prévu cette année, utiliseront comme *Kepler* la méthode du transit : lorsqu'une planète passe

devant son étoile, elle bloque une partie de sa lumière, et cette baisse de luminosité est mesurable.

> Avec d'autres missions futures, notamment le télescope spatial *James-Webb* et l'observatoire spatial *Plato*, les astrophysiciens devraient recueillir un grand nombre de données sur les exoplanètes.

L'AUTEUR



JOSHUA N. WINN
astrophysicien à l'université de Princeton, aux États-Unis, et coresponsable de la mission spatiale *Tess* (*Transiting exoplanet survey satellite*)

Le 21 août 2017 a été un grand jour pour tous les amoureux du ciel. Dans un champ de l'Idaho, aux États-Unis, j'ai assisté, avec ma famille, au passage de l'ombre de la Lune. De l'Oregon à la Caroline du Sud, nous avons tous eu la chance de voir une éclipse totale du Soleil, qui nous plonge dans une ambiance crépusculaire en plein jour et met en évidence l'intense luminosité de la couronne solaire.

Combien de vocations d'astronomes ce rare spectacle a-t-il suscitées chez les plus jeunes d'entre nous ? Les éclipses ont

longtemps été des sources de fascination et de savoir... et elles le sont encore. Mes propres travaux reposent sur des éclipses, non pas de Soleil, mais d'étoiles bien plus lointaines. En effet, je m'intéresse aux « transits » d'exoplanètes : les télescopes ne permettent pas réellement de voir la silhouette d'une planète passer devant son étoile, mais l'infime baisse de luminosité qui survient lorsque l'exoplanète occulte une partie du rayonnement de l'astre est suffisante pour dire que ce monde extrasolaire existe bel et bien. Des découvertes fascinantes !

➤ C'est en 1999 que deux équipes, menées par David Charbonneau, de l'université Harvard, et Gregory Henry, de l'université d'État du Tennessee, ont découvert pour la première fois une exoplanète (HD 209458 b) grâce à son transit. La diminution de la brillance de l'étoile hôte était d'environ 1,7% et l'éclipse a duré environ trois heures.

Dix ans plus tard, on avait ainsi détecté plus d'une centaine d'exoplanètes. Aujourd'hui, le chiffre avoisine les 4000, notamment grâce au télescope spatial *Kepler* dont la mission s'achève bientôt, en 2018. Si la méthode du transit est actuellement la technique la plus efficace pour trouver des mondes lointains, d'autres méthodes ont permis de récolter pas moins de 700 exoplanètes. Cette impressionnante moisson a révélé une grande diversité de mondes, diversité que les théories de formation des planètes étaient loin d'avoir anticipée. Et nous pensons maintenant que nous n'avons fait qu'effleurer la surface d'un vaste océan.

Afin de poursuivre cette exploration, la Nasa et l'ESA, les agences spatiales américaine

et européenne, ont prévu d'envoyer dans l'espace, dès 2018, deux nouveaux télescopes dédiés à la recherche d'exoplanètes par la méthode du transit. En attendant, les télescopes au sol, juchés au sommet de montagnes, participent aussi à cette chasse. Et tout cela ne sera qu'un préambule à l'ultrapuissant télescope spatial chasseur d'exoplanètes, *Plato*, que l'ESA prévoit de lancer en 2026.

LE SUCCÈS DE KEPLER

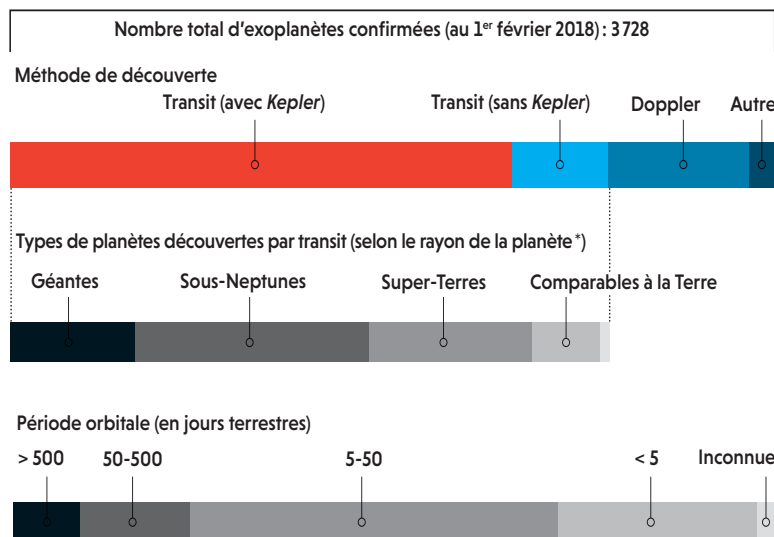
Une grande part de nos connaissances dans le domaine des exoplanètes est à mettre au crédit des observations de *Kepler*. Lancé en 2009, ce télescope a observé une petite région du ciel s'étendant entre les constellations du Cygne et de la Lyre. Il y a scruté la luminosité de près de 150 000 étoiles. Mais en 2013, la mission du télescope a été modifiée à la suite d'une panne qui a touché deux des roues de réaction, qui servent à maintenir la direction de visée du télescope. Étonnamment, le télescope est resté en mesure de continuer sa traque des exoplanètes.

Points rouges

Ils représentent environ 2 650 étoiles dotées d'exoplanètes qui ont été découvertes par *Kepler* et confirmées ensuite par d'autres observations. Leur répartition particulière correspond à la forme des capteurs CCD de la caméra du satellite qui a observé une unique région du ciel.

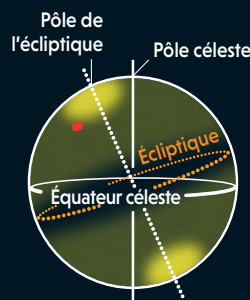
UN VASTE CATALOGUE D'EXOPLANÈTES

La recherche sur les exoplanètes a vraiment démarré dans les années 1990. Depuis, les astrophysiciens ont compilé un catalogue de plus de 3 500 planètes en orbite autour d'autres étoiles que le Soleil. Elles ne représentent cependant qu'une petite fraction de la multitude d'exoplanètes que contient vraisemblablement la Voie lactée. La plupart des découvertes sont le fruit du télescope spatial *Kepler*. Deux satellites prendront le relais en 2018, le projet de la Nasa *Tess* (*Transiting exoplanet survey satellite*) et le télescope européen *Cheops* (*Characterising exoplanet satellite*).



* Il s'agit ici des définitions des catégories planétaires adoptées par la collaboration *Tess*. Ces définitions sont en partie arbitraires et varient un peu d'une collaboration à une autre.

Cette carte est une projection du ciel étoilé vu depuis la Terre. Chaque étoile est positionnée en fonction de son ascension droite (l'équivalent astronomique de la longitude) et de sa déclinaison (la latitude). L'écliptique est le plan du Système solaire.



Le halo autour de chaque point indique la brillance de chaque étoile, telle que perçue depuis la Terre.

- Très brillante
- Visible à l'œil nu (limite inférieure)
- 100 fois plus faible
- 10 000 fois plus faible

Illustration de Jan Willem Tulp