trimestriel
261
HORS SÉRIE

SCIENCE & VIE

MONDADORI FRANCE
décembre 2012
FRANCE METRO 4,95 € - DOM 5,80 € - DOM/AVION 7,50 € - BEL 5,40 € - CH 8,00 FS - CAN 6,95 $ - AND 5,00 € - ESP 5,75 € - FIN 6,50 € - GR 5,50 € - ITA 5,50 € - LUX 5,40 € - MAR 55 DH - TOM AVION 1590 CFP - TOM SURFACE 790 CFP - PORT CONT 5,75 € - TUN 7 DTU

Évolution
Ils sont les maîtres de la vie

Biotechnologies
Ils travaillent pour vous !

MICROBES

LES CONNAÎTRE
LES COMBATTRE
LES UTILISER

M 02579 - 261 H - F: 4,95 € - RD

ANTIBIOTIQUES
Le début de la fin ?

Offre spéciale

LE HORS-SÉRIE
NUMÉRO DOUBLE
+ L'ENTRETIEN EXCLUSIF
AVEC **JEAN GUILAINE** EN DVD

Visuels non contractuels Le magazine et le DVD sont également disponibles à la vente séparément. © 2012 Mondadori France.

+

En vente actuellement

Aux racines du monde

HORS SÉRIE SCIENCE & VIE

261

DÉCEMBRE 2012

Une publication du groupe
MONDADORI FRANCE

Président : Ernesto Mauri

RÉDACTION
8, rue François-Ory
92543 Montrouge CEDEX
Tél. : 01 41 33 50 00 - Fax : 01 46 48 48 67
DIRECTEUR DE LA RÉDACTION : Matthieu Villiers, ASSISTÉ DE CHRISTELLE BORELLI
RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE : Cécile Bonneau
DIRECTRICE ARTISTIQUE : Yvonne Diraison
RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT (ÉDITION) : Grégoire Bouillier
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA RÉDACTION : Jean-Luc Glock
PREMIÈRE SECRÉTAIRE DE RÉDACTION : Anouk Delport
SECRÉTAIRE DE RÉDACTION : Agnès Rastouil
PREMIER MAQUETTISTE : Jean-Michel Sabatié
SERVICE PHOTO-INFOGRAPHIE : Emmanuel Jullien (chef de service infographie), Raphaëlle Brui-Boccaccio (photo)
DOCUMENTATION : Marie-Anne Guffroy (chef de service)
SERVICE LECTEURS : sev.lecteurs@mondadori.fr

ONT COLLABORÉ À CE NUMÉRO :
Kheira Bettayeb, Pierre-Yves Bocquet, Bruno Bourgeois, Yann Chavance, Elsa Dorey, Coralie Hancok, Miko Kontente, Alix Laymand, Anne Lefèvre-Balleydier, Renaud Persiaux, Yves Sciama, Michel Saemann, Philippe Testard-Vaillant

DIRECTION-ÉDITION
DIRECTION PÔLE : Carole Fagot
Directeur délégué : Vincent Cousin

DIFFUSION
SITE : www.vendezplus.com.
DIRECTEUR DIFFUSION : Jean-Charles Guérault
RESPONSABLE DIFFUSION MARCHÉ : Siham Daassa

MARKETING
RESPONSABLE MARKETING : Sandra Boixel
CHARGÉE DE PROMOTION : Michèle Guillet
ABONNEMENTS : Nathalie Carrère

PUBLICITÉ
DIRECTRICE EXÉCUTIVE : Valérie Carny
DIRECTRICE DE GROUPE COMMERCIAL : Caroline Soret
DIRECTRICE DE PUBLICITÉ ADJOINTE : Virginie Commun
DIRECTEUR DE CLIENTÈLE : Lionel Dufour
PLANNING : Stéphanie Guillard, Angélique Consoli, Sabrina Rossi-Djenidi
ASSISTANTE DE PUBLICITÉ : Christine Chesse
RESPONSABLE TECHNIQUE : Stéphane Durand
OPS : Jean-Jacques Bénézech, Grégory Gourse, Anne-Sophie Chauvière
Tél. : 01 41 33 51 16 ; fax : 01 33 50 34

FABRICATION
GÉRARD-LAURENT GRECK, NADINE CHATRY (CHEFS DE FABRICATION)

DIRECTEUR FINANCIER
Carmine Perna

FINANCE MANAGER
Guillaume Zaneskis

ÉDITEUR
Mondadori Magazines France
Siège social : 8, rue François-Ory
92543 Montrouge Cedex
PRÉSIDENT : Ernesto Mauri
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : Ernesto Mauri
ACTIONNAIRE : Éditions Mondadori France SAS
IMPRIMEUR : Mondadori Printing S.p.A.,
Via Luigi e Pietro Pozzoni, 11,
22034 Cisano Bergamasco (Italie)
N° ISSN : 0151-0282
N° de commission paritaire : 1015 K 79977
Dépôt légal décembre 2012

RELATIONS CLIENTÈLE ABONNÉS
Par mail : relations.clients@mondadori.fr ; par téléphone : 01 46 48 48 96 (de 8 h à 20 h du lundi au samedi) ; par courrier : Science & Vie Abonnements, 8341, 60643 Chantilly Cedex. Par Internet : www.kiosquemag.com
États-Unis et Canada : Express Mag, 8155, rue Larrey, Anjou (Québec), H1J 2L5. Tél. : 1 800 363-1310 (français) et 1 877 363-1310 (anglais) ; fax : (514) 355-3332.
Suisse : Edigroup Suisse, 022 860 84 50
mondadori-suisse@edigroup.ch
Belgique : Edigroup Belgique, 070 233 304
mondadori-belgique@edigroup.be
Autres pays : nous consulter.
Commande d'anciens numéros et de reliures :
tél. 01 46 48 48 97 - relations.clients@mondadori.fr

COUV : SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - L. VILLERET

Edito

Des pouvoirs insoupçonnés

On ne connaît d'eux que leur part sombre. Dans le langage courant, les microbes sont les virus, bactéries et autres parasites qui nous rendent malades. Étymologiquement, en revanche, « microbes » signifie simplement microvies, autrement dit les bactéries, levures et autres petits champignons qui forment le monde vivant des micro-organismes, dont les virus, incapables de se reproduire seuls, sont exclus. Dans ce numéro hors-série, nous avons choisi de croiser les deux acceptions et de réduire les microbes aux bactéries.

Car quand il s'agit de bactéries, les seules que l'on est capable de nommer à brûle-pourpoint (peste, choléra, tuberculose) sont synonymes de fléaux de l'humanité. Or, elles ont tant d'autres pouvoirs insoupçonnés que celui de tuer ! Elles ont façonné la Terre. Elles tirent depuis toujours les ficelles de l'évolution, faisant alliance avec les grands et les petits « macrobes » dont les règnes se succèdent. À notre insu, pour notre bien, elles œuvrent en nous par milliards. Elles se transforment même, dans les laboratoires de biotechnologies, en infatigables ouvrières. Il faut le regard perçant de la science pour en prendre conscience, mais c'est une chose aujourd'hui évidente : partout, elles sont aux commandes…

S&V - HS

HORS SÉRIE SCIENCE & VIE 261
DÉCEMBRE 2012

sommaire

LES CONNAÎTRE

8 Un micro-organisme parfaitement optimisé

10 Elles résistent à tout

14 Elles savent tout faire

18 Elles ont façonné la Terre
À leur échelle microscopique, elles auraient modelé notre planète.

24 Elles sont au cœur de l'évolution
Pour les êtres vivants, ce sont des alliées de choix.

32 Elles jouent un rôle clé dans notre santé
Chacun aurait un profil bactérien déterminant.

Recevez Science & Vie et ses Hors-Série
Votre bulletin d'abonnement se trouve en p. 39. Pour commander d'anciens numéros, vous trouverez un bulletin en p. 129.

Vous pouvez aussi vous abonner par téléphone au 01 46 48 48 96 ou par Internet sur www.kiosquemag.com

Un encart abonnement est jeté sur les exemplaires de la vente au numéro. Diffusion : Suisse et Belgique.

LES COMBATTRE

42 Une arme infectieuse aux redoutables pouvoirs

44 Nos ennemies intimes à la loupe
Zoom sur les principales bactéries pathogènes.

64 Quand les bactéries attaquent
Pour mieux déjouer leurs stratégies, mieux vaut bien les connaître.

68 Antibiotiques : la fin du remède miracle ?
Près d'un siècle après la révolution pénicilline initiée par Fleming, les bactéries se rebellent.

76 Soigner sans antibiotiques ?
Les multirésistances incitent les chercheurs à explorer d'autres pistes thérapeutiques.

82 Infections nosocomiales : la guerre permanente
Reportage à l'hôpital Jacques-Cartier de Massy.

90 Le cerveau, victime des bactéries ?
Soigner la maladie d'Alzheimer avec des antibiotiques ? L'idée fait son chemin.

LES UTILISER

98 Une puissante machine biotechnologique

100 Des usines vivantes à médicaments
Leur machinerie cellulaire est rapide et efficace.

106 Une méthode douce de dépollution
Une alternative éco-*friendly* à la chimie.

112 Une source d'énergie inépuisable
Des déchets, elles font des biocarburants.

118 Des armes naturellement terrifiantes
Bactérie du charbon, de la peste… certaines ont une forte capacité de nuisance.

124 Des auxiliaires de la police scientifique
Elles viendront bientôt à la barre au côté de l'ADN.

131 Questions/réponses
Elles sont tout autour de nous. Comment vivre en bonne intelligence ?

144 Il y a 150 ans, Pasteur inventait les microbes
Jusqu'en 1862, certains pensaient encore que la vie pouvait naître… de rien.

L. VILLERET - SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

LES CONN

8 Un micro-organisme parfaitement optimisé

10 Elles résistent à tout

14 Elles savent tout faire

18 Elles ont façonné la Terre

24 Elles sont au cœur de l'évolution

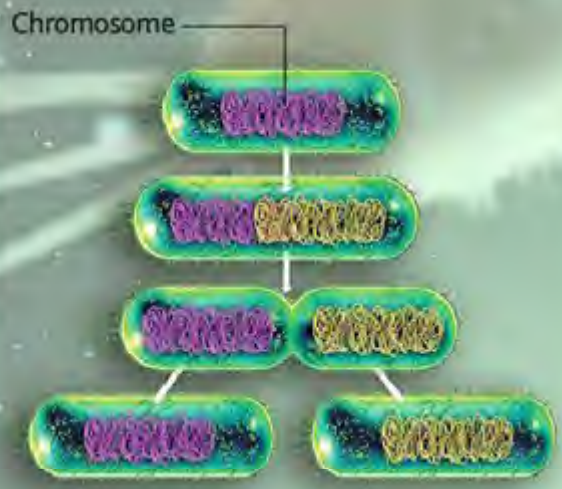
32 Elles jouent un rôle-clé dans notre santé

ÊTRE

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

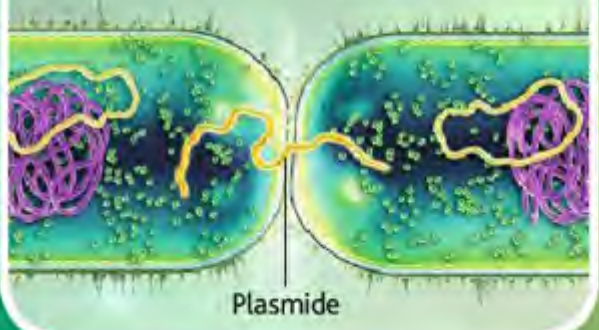
Leur reproduction est extrêmement efficace

Les bactéries utilisent le mode de reproduction le plus basique et efficace qui soit : la scissiparité. Elles dupliquent leur chromosome, s'allongent et se divisent, engendrant deux cellules filles.



Elles se transmettent les gènes avantageux

Pour diversifier leurs gènes (ce que leur mode de reproduction asexué ne permet pas), les bactéries pratiquent la « conjugaison ». Elles s'échangent des plasmides, petits brins d'ADN circulaires indépendants du chromosome, qui confèrent des avantages particuliers. Ils peuvent par exemple leur permettre d'optimiser leur métabolisme ou de se protéger des attaques.



Les plasmides sont des molécules d'ADN indépendantes du chromosome.

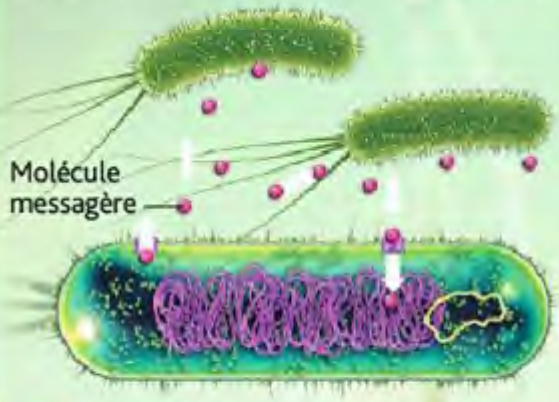
Les ribosomes synthétisent les protéines en décodant l'ADN.

L'ADN chromosomique contient les gènes nécessaires à la bactérie.

La paroi enveloppe la bactérie, la protège et lui permet des échanges avec l'extérieur.

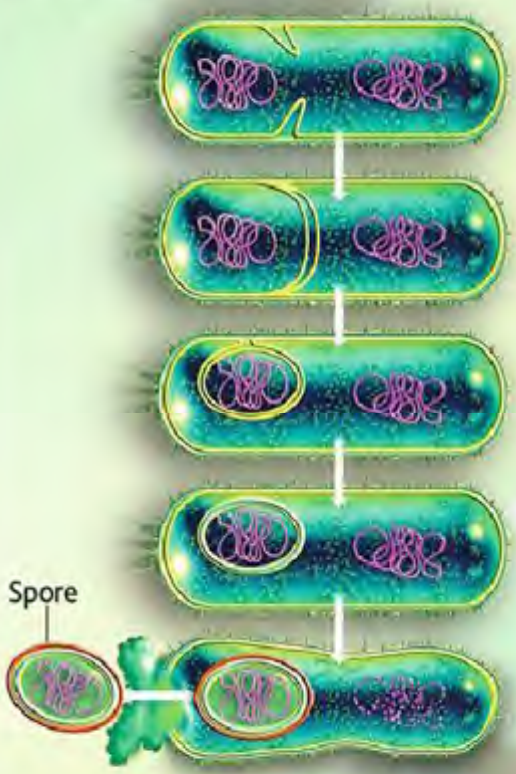
Elles se communiquent des informations sophistiquées

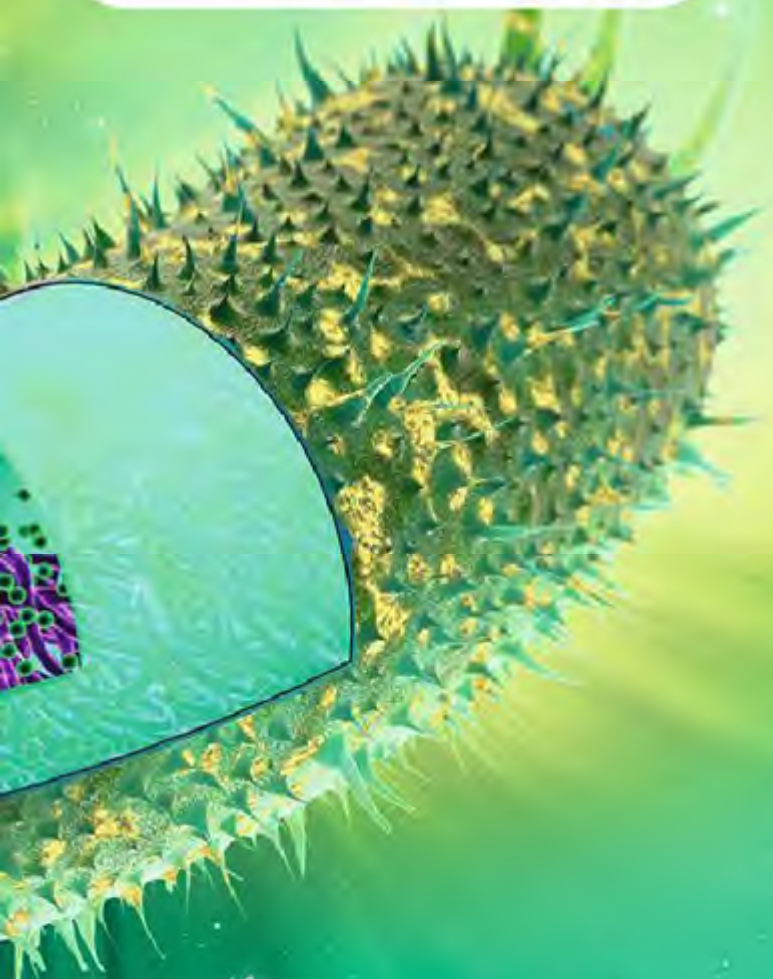
On les a longtemps cru muettes. Mais les bactéries se parlent ! Elles émettent et reçoivent des molécules qui leur permettent notamment d'évaluer leur nombre.



Elles sont capables de se construire un abri

Quand leurs conditions de vie deviennent défavorables, certaines bactéries se mettent en dormance dans une spore, petite capsule formée autour d'une copie de l'ADN du microbe. Elles peuvent rester longtemps inertes sous cette forme, avant de reprendre une vie normale.





Les bactéries et les archées se distinguent de tous les autres êtres vivants par leur absence de noyau cellulaire. Avec un minimum d'éléments vitaux, elles sont pourtant remarquablement équipées pour exister.

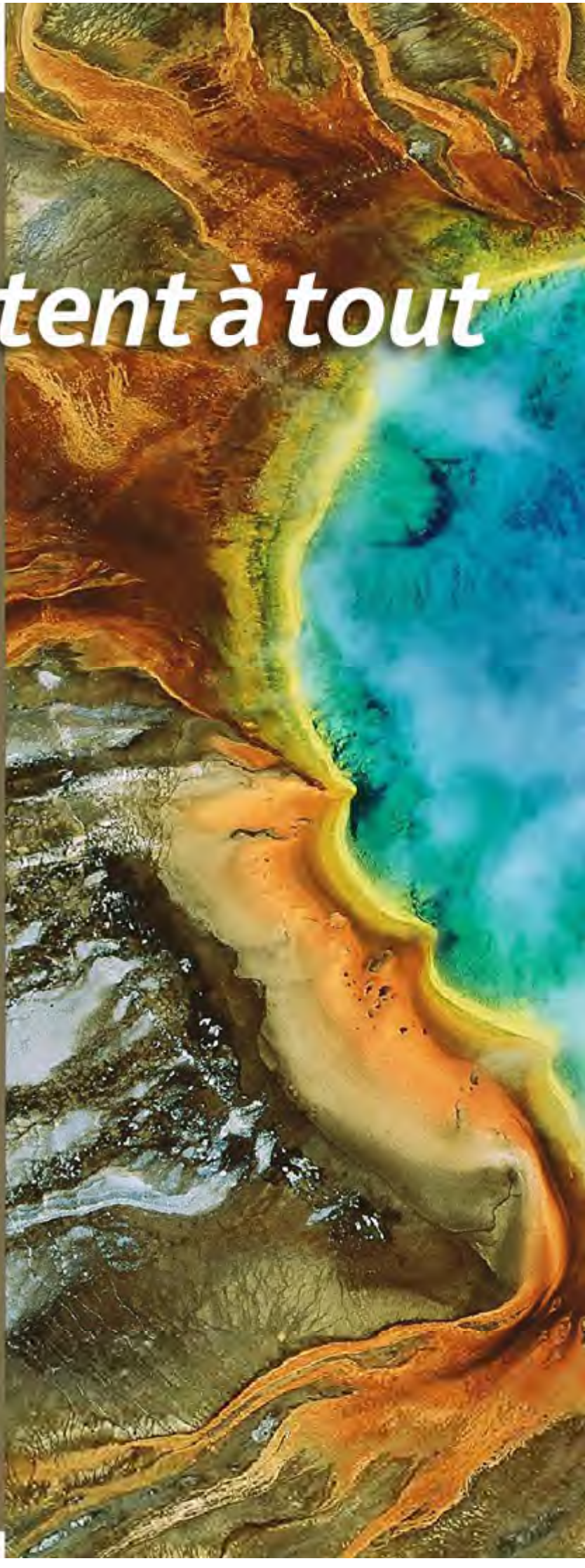
Un micro-organisme parfaitement optimisé

M. SAEMANN

LES BACTÉRIES

Elles résistent à tout

On estime que les bactéries seraient quelques quintillions (10^{30}) à fourmiller sur Terre, soit quelques milliers de milliards de milliards de milliards d'individus. L'immense majorité d'entre elles se répartit entre les sédiments marins, le sol, le sous-sol et l'eau des océans. Mais même dans les endroits les plus hostiles de la planète, on trouve toujours une espèce de bactérie, ou de ses cousines archées, qui a su s'adapter…



AUX PIRES CHALEURS

Dans les environnements volcaniques terrestres ou dans les sources brûlantes du fond des océans, des bactéries thermophiles comme *Pyrolobus fumarii* continuent de se reproduire jusqu'à des températures de 113 °C. Elles peuvent même supporter plus de 120 °C pendant quelques heures.

B. EDMAIER/SCIENCE PHOTO LIBRARY - FOTOLIA

AUX MILIEUX ACIDES

Les environnements les plus acides que l'on connaisse, situés près des volcans et des écoulements de sites miniers, sont très appréciés de *Ferroplasma acidarmanus*. Elle est à son optimum lorsque le pH est de 1,2 et survit bien à un pH de 0 (pour comparaison, l'acide gastrique a un pH de 2) !

AU FROID

La bactérie *Methanogenium frigidum* parvient à vivre tout à fait normalement à 0 °C, dans l'eau du fond de lacs glacés. Mais d'autres font encore mieux : au Groenland, de minuscules bactéries ont été retrouvées dans des interstices de la glace à 3 kilomètres de profondeur, où la température descend à -9 °C. Elles y vivaient depuis 120 000 ans !

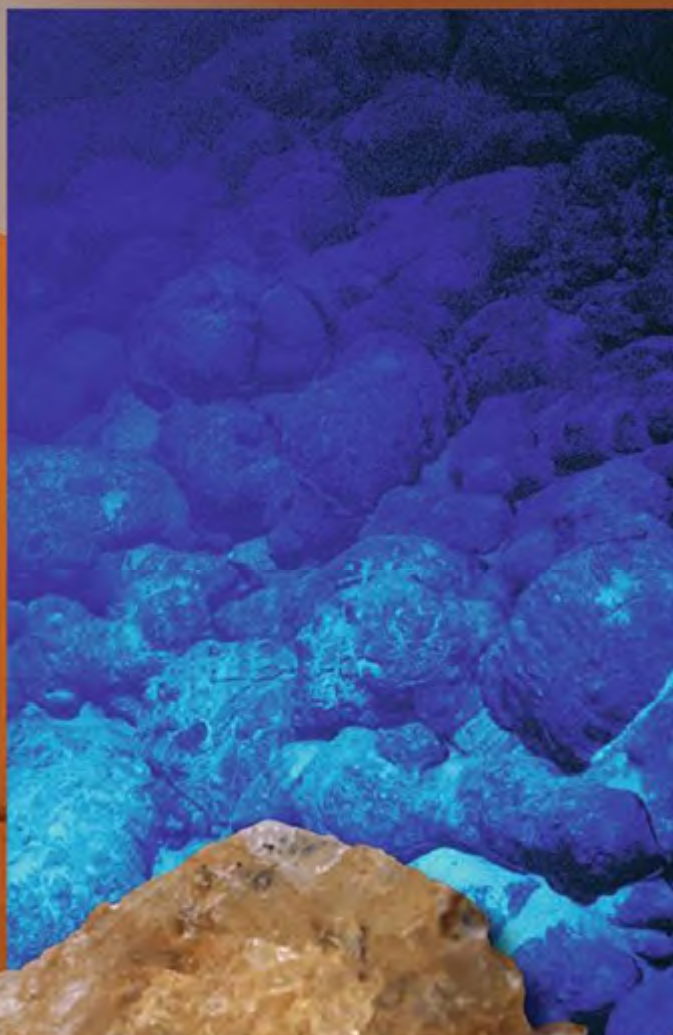
FOTOLIA - B. MURTON/SOUTHAMPTON OCEANOGRAPHY CENTRE/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - J. KING-HOLMES/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

À LA SÉCHERESSE

Dans un désert de l'est marocain soumis à analyse, des microbiologistes ont dénombré 220000 bactéries par gramme de sable ! Et d'une aussi grande diversité d'espèces qu'un sol classique (qui en compte, lui, 1 milliard par gramme), malgré la quasi-absence d'eau et de matière organique.

AUX FORTES PRESSIONS

Découverte par 4 km de fond (soit 400 atmosphères), *Pyrococcus yayanosii* se développe sans difficulté jusqu'à 1200 atm. D'ailleurs, elle aime tant la pression qu'elle ne survit pas à moins de 200 atm…



AU TEMPS

Des bactéries *Bacillus marismortui* et *Virgibacillus pantothenticus* ont été retrouvées à l'intérieur d'inclusions dans des cristaux de sel primitifs datant de… 250 millions d'années, soit avant l'apparition des dinosaures ! En dormance dans leur spore protectrice, elles ont repris une vie normale une fois libérées.

LES BACTÉRIES

Elles savent tout faire

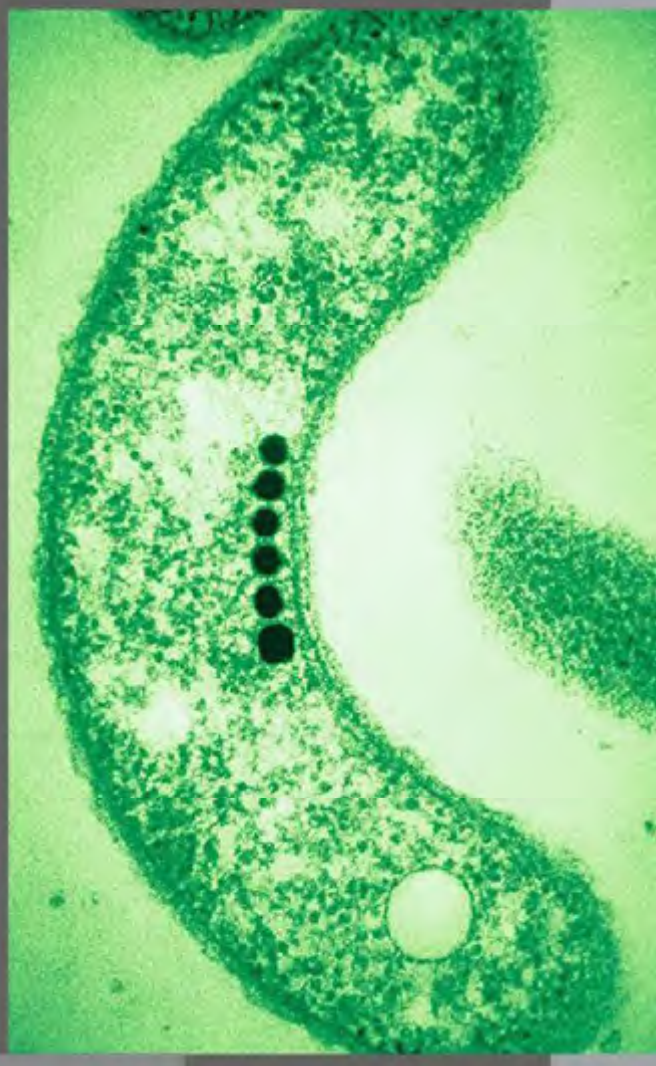
Elles sont les premières à avoir colonisé la planète, voici plus de trois milliards d'années… et elles en ont profité pour développer des aptitudes incroyablement variées. Faire de la lumière, de l'électricité, des aimants… On croyait leur existence plate et monotone ? En fait, elles sont capables de tout !

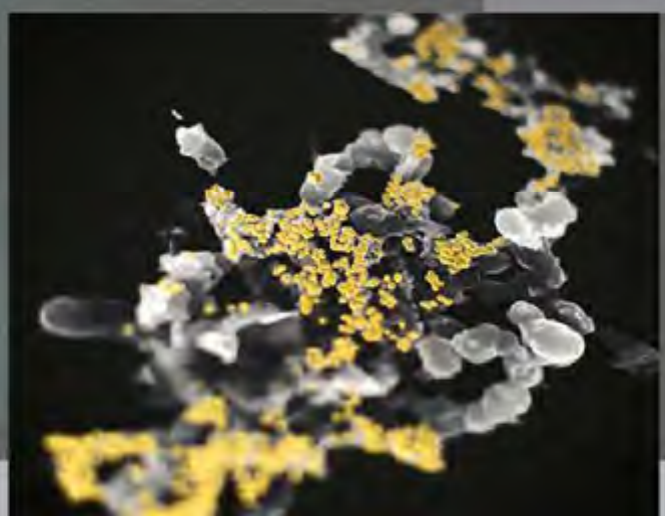
ÉMETTRE DE LA LUMIÈRE

Quand elle se trouve entourée d'un grand nombre de ses congénères, la bactérie marine *Vibrio fischeri* fabrique une enzyme, la luciférase, qui émet de la lumière. Une propriété utilisée par certaines seiches, qui hébergent les bactéries à fleur de peau, et les activent lorsqu'elles ont besoin de s'éclairer.

CRÉER DES AIMANTS

Les bactéries comme *Aquaspirillum magnetotacticum* synthétisent des éléments de magnétite à partir d'oxyde de fer. Grâce à ces petits aimants internes, elles s'orientent sur les lignes du champ magnétique terrestre pour se déplacer vers un lieu favorable.





FABRIQUER DE L'OR

L'expérience a été menée récemment en laboratoire : *Cupriavidus metallidurans* sait produire de l'or 24 carats à partir d'une solution de chlorure d'or, un toxique naturel. On pense aussi que *Ralstonia metallidurans*, repérée dans des mines australiennes, participerait à la formation de pépites à partir d'or dissous.

E. QUINTO - SCIENCE VU/VISUALS UNLIMITED
MICHIGAN STATE UNIVERSITY BOARD OF TRUSTEES

PRODUIRE DES MATÉRIAUX

Les bactéries se lient les unes aux autres pour faire des biofilms, des matériaux aux propriétés remarquables: certains sont encore plus hydrophobes que le Teflon! Quand on mélange plusieurs espèces, leurs biofilms produisent de magnifiques figures géométriques.

CONDUIRE L'ÉLECTRICITÉ

On pourrait faire des câbles avec des *Geobacter!* Lorsqu'elles s'organisent en communauté, elles conduisent les électrons sur plusieurs centimètres *via* leurs filaments aussi bien que le métal.

WELLCOME IMAGES - A. KLIMES AND E. CARBONE, UNIV. OF MASSACHUSETTS AMHERST

Λ Oxydation, glaciations, réchauffements (de dr. à g.)… depuis leur apparition sur la Terre, les bactéries induisent des phénomènes à échelle planétaire.

NASA - SCIENCE PHOTO LIBRARY / COSMOS - DR

ELLES ONT FAÇONNÉ LA TERRE

On a longtemps cru notre planète modelée uniquement par les phénomènes géologiques. Mais les bactéries ont joué un rôle primordial dans ses métamorphoses. Décryptage, en six étapes, d'une nouvelle genèse.

Par Yves Sciama

La Terre pèse 6000 milliards de milliards de tonnes. Une bactérie typique, comme *E. coli*, 1 millionième de millionième de gramme. Pourtant, depuis qu'elles sont nées, les bactéries, tels des David procaryotiques, bouleversent notre Goliath planétaire, ne cessant de remodeler le monde. C'est qu'elles sont des chimistes hors pair. Plus inventives et créatrices que toutes les autres branches du vivant, en cohortes innombrables et invisibles, elles travaillent, transforment, oxydent, réduisent, décomposent, respirent. Une activité qui n'a eu de cesse de modifier l'atmosphère, l'océan et les sols – en un mot la Terre. Et ce, depuis les origines du monde ! Certes, en ces lointains débuts, tout demeure nimbé d'imprécisions. On ne dispose ni de preuves absolues, ni de fossiles irréfutables qui témoigneraient clairement de l'enchaînement des événements. Néanmoins, les indices sont suffisants pour qu'une chronologie émerge. Et le premier rôle est tenu par les bactéries.

< C'est vraisemblablement dans des sources hydrothermales que sont nées les premières cellules vivantes, dont sont issues les bactéries.

> Les premiers édifices rocheux bâtis par les bactéries, des stromatolithes, étaient très semblables à ceux-ci, visibles en Australie.

Il y a 3,8 milliards d'années

LES PREMIÈRES CELLULES VIVANTES APPARAISSENT

Tout commence il y a 3,8 milliards d'années, dès la fin d'un épisode de pluie météoritique intense qui a quasiment stérilisé la majorité de notre planète pendant des centaines de millions d'années : le « grand bombardement ». Très vite, à partir des molécules de l'océan primitif, des cellules se forment ; mais les scientifiques se perdent en conjectures sur leur organisation. À peine 100 millions d'années plus tard, probablement près de sources hydrothermales, apparaît Luca, le « last universal common ancestor », ou « dernier ancêtre commun universel ». L'analyse du vivant (notamment l'existence d'un code génétique universel, valable de la baleine à la bactérie) suggère en effet que tous les organismes actuels descendent d'une même cellule. Si d'autres formes de vie ont existé, peut-être même avant Luca, elles ont disparu. Rapidement, cette cellule donne naissance aux premières bactéries, ainsi qu'à leurs cousines les archées, qui s'en distinguent par la composition de leurs membranes et des détails métaboliques.

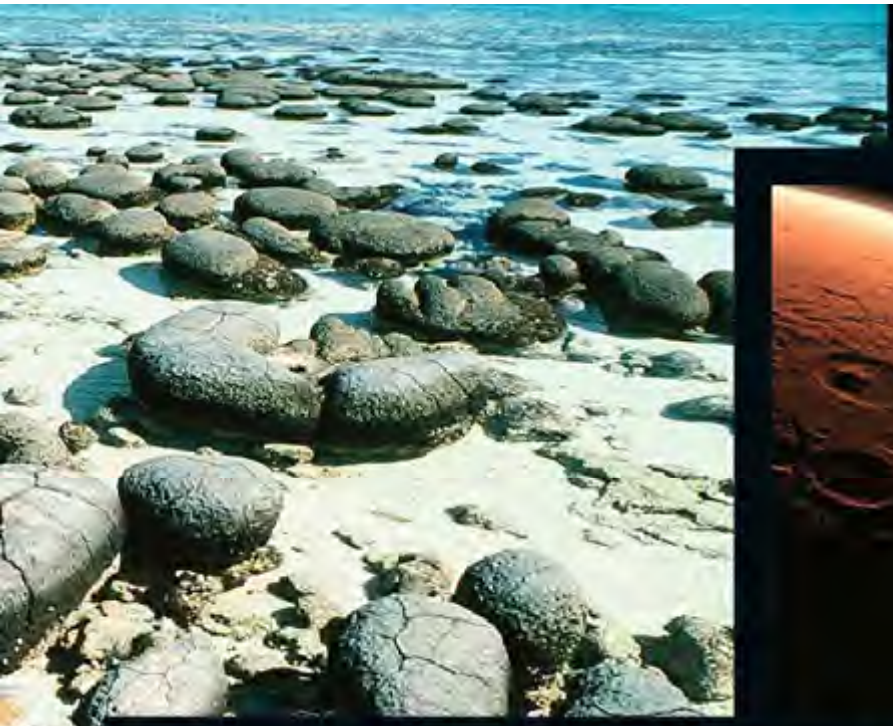
À partir de –3,5 Md d'années

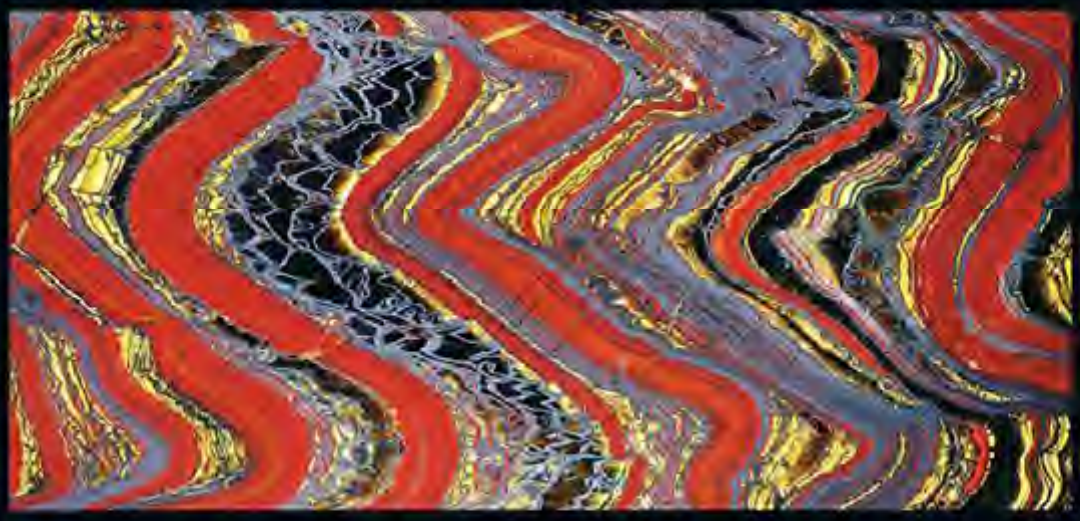
LES BACTÉRIES LAISSENT LEURS TRACES SUR TERRE

Très vite, ces minuscules habitantes de l'océan commencent à… édifier des roches, s'affirmant d'emblée comme un facteur géologique. « *Les premières traces de vie que nous détenons, des roches stratifiées que l'on nomme stromatolithes, ont 3,45 milliards d'années* », raconte Frances Westall, directrice du groupe d'exobiologie du Centre de biologie moléculaire d'Orléans. Comment se forment ces millefeuilles ? Par piégeage de particules sédimentaires (des grains de sable, par exemple) dans des films bactériens, autrement dit des couches de cellules sécrétant un mucus collant. « *Beaucoup d'éléments indiquent que non seulement ces traces ont été laissées par des bactéries, mais des bactéries qui avaient déjà inventé la photosynthèse, et avaient donc une évolution très complexe derrière elles !* » Une photosynthèse assez primitive, certes : dite anoxygénique, elle ne produisait pas d'oxygène, et captait peu d'énergie. Mais grâce à elle, les bactéries ont pu envahir de nombreux sites peu profonds et bien éclairés, permettant l'utilisation chimique de la lumière. Ces premiers stromatolithes fossiles sont les premiers édifices bâtis par des microbes.

D'autres roches arrivent ensuite, colossales. Car les bactéries inventent alors la photosynthèse oxygénique, qui a aujourd'hui conquis la planète et nous semble tout à fait banale. Pourtant, « *c'est une opération extraordinairement délicate, réalisée à l'aide de deux complexes moléculaires compliqués, dits photosystèmes I et II*, rappelle Frances Westall.

COSMOS - SCIENCE PHOTO LIBRARY / COSMOS - NASA





^ La Grande Oxydation, effectuée par les cyanobactéries il y a 2,4 milliards d'années, confère à la Terre vue du ciel des allures de Mars (photo).

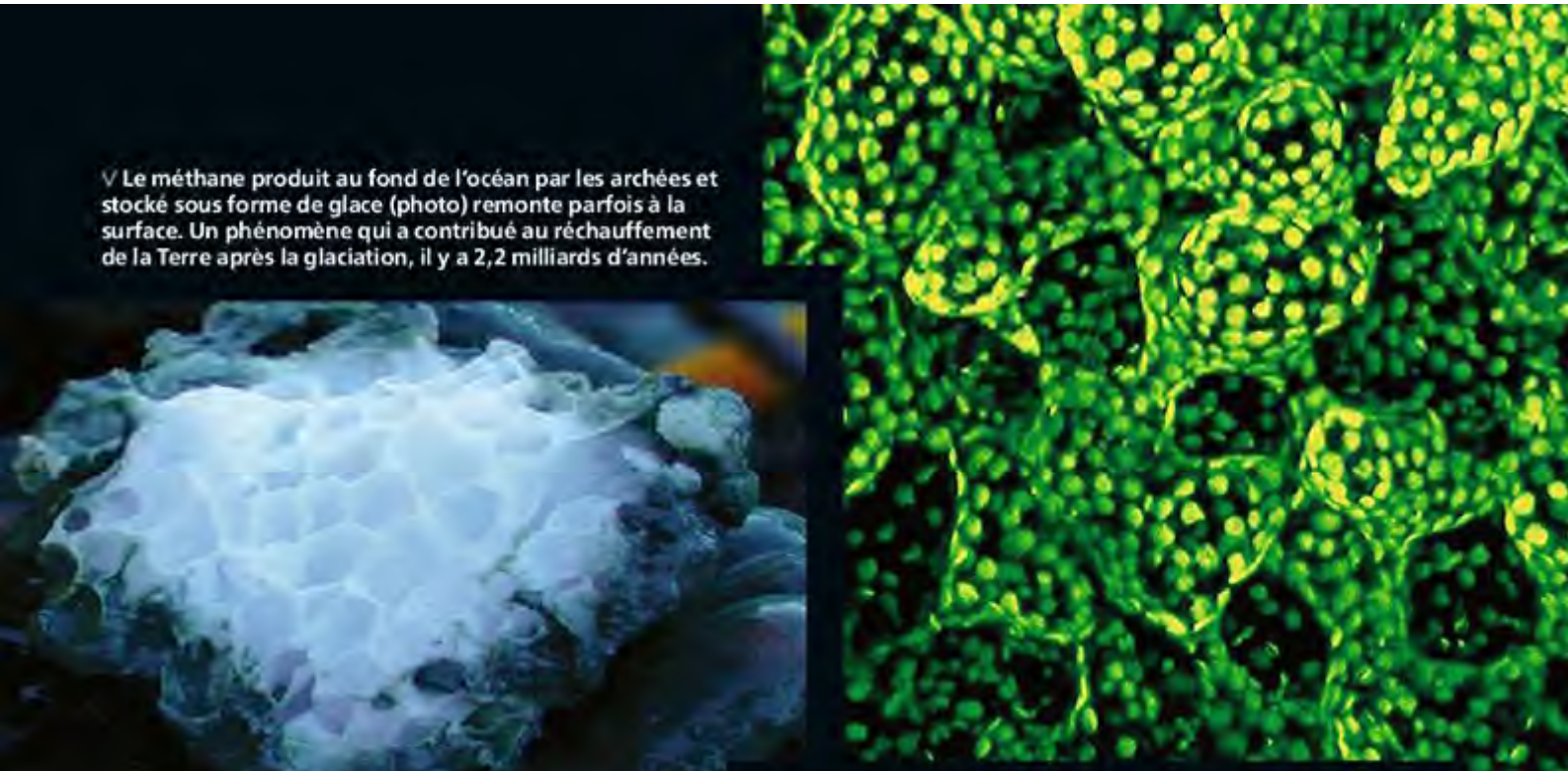
< Les épisodes d'oxygénation ont entraîné la formation d'un autre type de roche, les fers rubanés, alternant fer oxydé (en rouge) et sédiment siliceux.

Très probablement, les deux complexes, conçus par deux espèces bactériennes différentes pour effectuer la photosynthèse anoxygénique, ont été mis en présence à la faveur d'une symbiose qui a permis de les ajuster l'un à l'autre. » Il a ensuite fallu du temps au monde pour « s'oxygéner ». Notamment parce que la Terre portait alors énormément de composés chimiques « réduits », autrement dit aptes à se lier à l'oxygène ; et que tout l'oxygène produit par ces bactéries (dites cyanobactéries) s'incorporait vite dans ces composés « demandeurs », sans gagner l'atmosphère. De ce processus est alors né un deuxième type de roches : les dépôts de fers rubanés. Il s'agit de millefeuilles horizontaux, qui peuvent peser des millions de tonnes, alternant une couche contenant du fer oxydé (de la rouille) et une couche de sédiment siliceux (type sable), et cela sur des épaisseurs considérables. Ces structures seraient nées d'épisodes d'oxygénation par les cyanobactéries, provoquant le dépôt d'oxydes de fer. Ils traduiraient une activité photosynthétique cyclique, issue de gigantesques tapis microbiens.

À partir de –2,4 Md d'années

ELLES OXYDENT LA TERRE, QUI DEVIENT ROUGE

Assez brutalement, il y a 2,4 milliards d'années, un point de bascule est atteint : la Terre est saturée en oxygène et l'atmosphère en est à son tour envahie. Cette Grande Oxydation change la face du monde. La Terre, jusqu'alors dominée par le noir des basaltes recrachés par les volcans, raconte Robert Hazen, professeur à la Carnegie Institution for Science à Washington, devient aussi rouge que l'actuelle Mars ! La seule activité des cyanobactéries, qui ont peu à peu conquis la totalité de l'océan, a probablement fini d'oxyder l'essentiel des minéraux réduits. Du coup, la composition de l'air change rapidement, jusqu'à atteindre environ 10 % de la concentration actuelle en oxygène. Cette oxydation massive se traduit par une hécatombe pour les microbes qui peuplaient la Terre, car pour eux cette nouvelle molécule est toxique. Les organismes ne supportant pas l'oxygène, notamment les archées, se réfugient au fond de l'océan, à l'abri.



V Le méthane produit au fond de l'océan par les archées et stocké sous forme de glace (photo) remonte parfois à la surface. Un phénomène qui a contribué au réchauffement de la Terre après la glaciation, il y a 2,2 milliards d'années.

> Ce fossile d'une algue rouge, un des premiers eucaryotes, remonte à plus de 1,2 milliard d'années.

À partir de –2,2 Md d'années

LES BACTÉRIES REFROIDISSENT LA TERRE, PUIS LA RÉCHAUFFENT

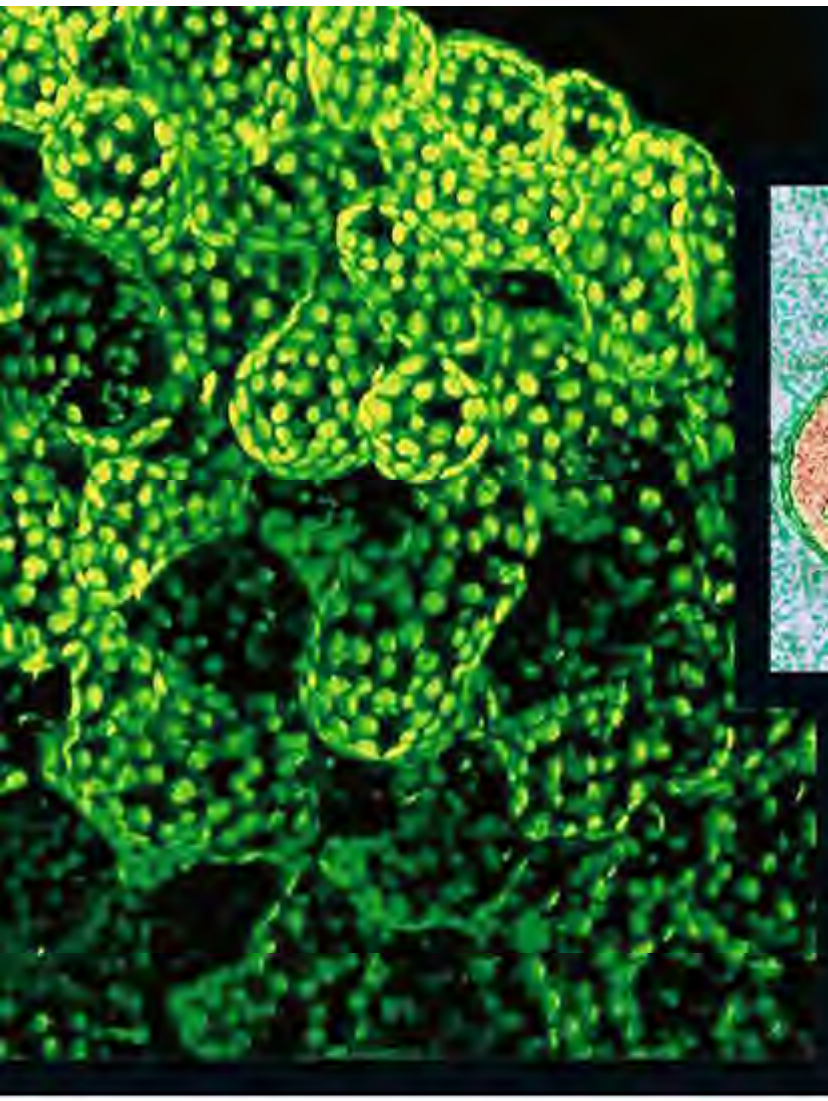
Mais peu à peu, vue de l'espace, la Terre qui était rouge devient blanche… C'est le premier épisode dit « de Terre boule de neige », durant lequel la planète s'englace entièrement, toujours à cause des bactéries ! En l'occurrence, les fameuses cyanobactéries. Car l'oxygène atmosphérique qu'elles ont produit a oxydé le méthane, abondant dans l'atmosphère primitive. Or, le méthane est un très puissant gaz à effet de serre, et sa transformation en CO_2 (moins « réchauffant ») par l'oxygène finit par déboucher sur une glaciation, connue sous le nom de glaciation huronienne. La Terre va rester blanche des dizaines de millions d'années… Jusqu'à ce que progressivement l'activité volcanique, émettrice de CO_2, ne rejette dans l'atmosphère assez de gaz à effet de serre pour sortir de cet épisode glaciaire.

Mais la géologie n'est pas la seule actrice de ce réchauffement : nos microbes, là encore, sont à l'œuvre. *« Cette sortie n'aurait peut-être pas été possible sans le concours des archées*, souligne Marc-André Selosse, du Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive de Montpellier. *Ces cousines des bactéries émettent du méthane qui reste bloqué dans les profondeurs océaniques. Or, ce méthane peut remonter en bouffées qui réchauffent l'atmosphère. Parfois c'est favorable au vivant, comme lorsque cela permet de sortir d'une glaciation, mais cela génère aussi des hécatombes : un réchauffement aussi brutal peut tuer une partie significative de la vie, et c'est arrivé plus tard dans l'histoire de la Terre à plusieurs reprises. »*

À partir de –0,8 Md d'années

ELLES GÉNÈRENT LA VIE MACROSCOPIQUE, QUI TEINT LES CONTINENTS EN VERT

Après cet extraordinaire jeu de ping-pong planétaire entre bactéries et archées, agents respectifs du froid et du chaud, les bactéries vont intervenir de multiples fois dans le devenir de la planète. Le problème est que les actions suivantes seront en quelque sorte moins chimiquement pures. Car, peu après cet épisode, les bactéries vont « inventer » les eucaryotes, c'est-à-dire les cellules à noyau, qui par la suite formeront tous les animaux et les plantes… et repeindront les continents en vert ! Les eucaryotes apparaissent aux environs de –1,4 milliard d'années, les premières algues fossiles vers –1,2 milliard, les premiers animaux, eux, vers –0,8 milliard d'années.



<^ Ce sont d'anciennes bactéries, incorporées de manière permanente dans les eucaryotes, qui sont à l'origine des chloroplastes (à g.) permettant aux plantes de photosynthétiser. Les mitochondries (ci-dessus), grâce auxquelles les animaux respirent, sont elles aussi issues de bactéries.

À mesure que ces groupes prospèrent et qu'ils se développent, la signature particulière des bactéries et des archées dans le destin planétaire se perd quelque peu dans la signature globale du vivant. Un vivant qui conquiert les continents, les verdit, et puis continue à modeler la planète, sa température, son atmosphère, et même sa géologie, en rongeant les roches volcaniques et en formant d'énormes massifs de roches directement d'origine biologique comme le charbon, ou indirectement comme le calcaire.

Et aujourd'hui

ELLES SONT TOUJOURS AU CŒUR DES ACTIONS DU VIVANT

Mais même si la signature des bactéries s'estompe, il importe de comprendre qu'elles sont aujourd'hui encore au cœur de toutes les « actions » de la biosphère, et cela pour deux raisons. D'abord, parce que, à l'intérieur des cellules de tous les animaux et des plantes, sont tapies des « bactéries » qui leur permettent de respirer et photosynthétiser. En effet, les organes cellulaires qui permettent ces deux fonctions, les mitochondries et les plastes, sont ni plus ni moins d'anciennes bactéries incorporées de manière permanente par les eucaryotes ! Comme le résume Patrick Forterre, de l'Institut Pasteur, « *au fond, lorsque les animaux respirent, ce sont des bactéries qui respirent en eux ; et lorsque les plantes photosynthétisent, ce sont encore des bactéries qui le font pour elles* ». Et puis, comme le note Purificacion Lopez-Garcia, spécialiste de l'univers microbien à l'université d'Orsay, « *bactéries et archées ont mis sur pied tous les grands cycles géochimiques du vivant : carbone, azote, phosphore, soufre, nombreux métaux… Et, encore aujourd'hui, ces cycles tournent grâce à elles. Il manque en effet beaucoup de fonctions clés aux grands organismes pour pouvoir recycler les nutriments, et ce rôle est principalement dévolu aux microbes* ». Sans ces grands cycles, les « macrobes », pour reprendre l'expression de Patrick Forterre qui désigne ainsi tous les organismes visibles à l'œil nu, n'existeraient tout simplement pas.

Cela étant, aujourd'hui, pour la première fois dans l'histoire de la Terre a surgi une espèce qui occasionne des changements si profonds que l'on pourrait les juger comparables à ceux qu'ont induit les bactéries : l'homme, qui réchauffe la planète, acidifie l'océan, modifie la composition de l'atmosphère et le niveau marin… De quoi disputer aux procaryotes leur titre de pilotes du vivant ? « *Enlevez les macrobes*, rappelle Patrick Forterre, *la vie bactérienne continuera sans difficulté jusqu'à la fin de notre planète. Supprimez les microbes, vous supprimez les animaux et les plantes quasi instantanément, et l'homme aussi.* » Depuis 3,8 milliards d'années, la vie reste fondamentalement un dialogue entre la Terre et ses bactéries. Un dialogue qui n'est pas près de s'arrêter. ●

WIKIMEDIA COMMONS - N.J. BUTTERFIELD - HETTI PAVES / SCIENCE PHOTO LIBRARY / COSMOS - CNRI / SCIENCE PHOTO LIBRARY / COSMOS

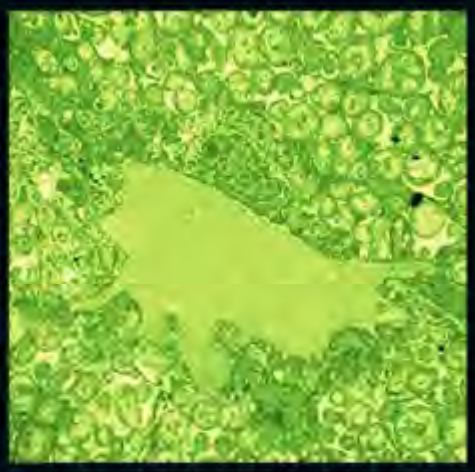
Elles sont au cœur de l'évolution

Les bactéries sont avant tout des alliées ! Les êtres vivants les utilisent pour doper leurs performances et s'adapter à des changements brusques de leurs milieux. Au point d'en faire les actrices majeures de la course évolutive ?

PAR YVES SCIAMA

Prenez n'importe quel être vivant. Qu'il soit insecte, corail, plante, poisson ou vache laitière. Explorez son intimité sous l'œil d'un très puissant microscope. Fatalement, vous allez y découvrir un fourmillement de bactéries. Et si vous êtes très fin observateur, vous allez remarquer que s'opère un drôle de manège entre ces bactéries et l'organisme dans lequel elles sont installées… Dans l'ombre de leur abri vivant, la plupart de ces minuscules ouvrières agissent pour son compte ! L'une va lui faciliter la digestion en dégradant ses aliments, l'autre produit un venin qu'il pourra utiliser pour se défendre. Celle-ci émet des antibiotiques à l'encontre des bactéries malveillantes, celle-là permet à son hôte de produire une odeur essentielle à sa quête reproductive…

FOTOLIA



ELLES NOURRISSENT LE VER DES ABYSSES

Le ver géant *Riftia pachytila* (à dr., en colonie) vit dans l'obscurité près des sources hydrothermales. Il n'a ni bouche ni tube digestif, ses nutriments lui arrivent par les branchies. Pour mieux se nourrir, il a développé un organe spécial : le trophosome (à g.), qui abrite des colonies très denses de bactéries (de 1 à 100 milliards par gramme de tissu !) capables d'exploiter l'énergie chimique du milieu.

A. ANDERSEN/UPMC – IFREMER/CAMPAGNE PHARE 2002 – DR J. BURGESS/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - POWER AND SYRED/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Ce que la microbiologie est en train de révéler ces dernières années grâce à la puissance des analyses d'ADN, c'est l'omniprésence, dans toutes les catégories du vivant, de symbioses avec les microbes – au premier rang desquels les bactéries. Une symbiose ? C'est l'association étroite de deux organismes, au bénéfice réciproque des deux partenaires (voir encadré ci-contre). Or, ce premier rôle tenu jusqu'ici dans l'ombre par les bactéries pourrait bien venir bouleverser certains dogmes de la théorie de l'évolution.

UNE INTERACTION POUSSÉE

Les insectes, sujets d'étude privilégiés des biologistes en tant que ravageurs et vecteurs de maladies, ont été parmi les premiers à révéler des symbioses aussi nombreuses que fascinantes. *« Les insectes comptent une forte proportion de spécialistes alimentaires étroits, ce qui les expose aux carences,* explique François Lallier, directeur de recherche à la station biologique de Roscoff. *Les pucerons, par exemple, ont un régime, la sève, très pauvre en protéines. Ils ont donc formé de véritables organes, nommés bactériomes, peuplés de cellules spéciales, les bactériocytes, conçues pour héberger leurs bactéries symbiotiques. Celles-ci, des* Buchnera aphidicola, *synthétisent tous les acides aminés qui manquent à leur hôte, et ont développé une interaction si poussée avec lui que l'insecte est devenu leur seul et unique univers… »* Les bactéries sont en effet transmises aux descendants *via* l'œuf et, plus impressionnant encore, une partie des gènes permettant à *Buchnera* de remplir ses fonctions a migré dans le génome de son hôte ! *« Du coup, on a une coévolution quasi parfaite entre les bactéries et les insectes, car lorsqu'un insecte change de plante hôte, modifiant son alimentation, la bactérie est en première ligne pour faire face en s'adaptant,* note François Lallier. *Et lorsque l'on fait les arbres évolutifs des pucerons, on constate un parallélisme parfait avec l'arbre évolutif de leurs bactéries ! »*

La cicadelle, autre insecte suceur de sève, fournit un exemple encore plus saisissant. On a identifié chez elle deux symbiotes bactériens, *Sulcia* et *Baumania*. En étudiant leurs génomes, les chercheurs ont réalisé que *Sulcia* n'a plus que 263 gènes, et *Baumania* 651, quand la plupart des bactéries « libres » en comptent 3000 ou 4000. *Baumania* dispose en outre des gènes permettant de synthétiser deux acides aminés, la méthionine et l'histidine, que *Sulcia* ne sait pas fabriquer, alors qu'ils sont indispensables à la cicadelle. Une situation qui laisse imaginer le scénario suivant : cet insecte coulait une vie symbiotique heureuse et épanouie

La microbiologie est en train de révéler l'omniprésence, dans toutes les catégories du vivant, de symbioses avec les microbes

UNE GRANDE VARIÉTÉ DE SYMBIOSES

Il existe une gamme très étendue de symbioses (du grec « vivre ensemble »). Dans le cas des symbioses bactériennes, où l'un des deux partenaires est beaucoup plus gros que l'autre, celui qui abrite est appelé « hôte » et son invité est appelé « symbiote ». Ces symbioses peuvent être obligatoires pour l'un ou l'autre des partenaires, qui ne peut survivre seul, ou facultatives – auquel cas ledit partenaire peut vivre sans son symbiote ou bien en symbiose avec un autre organisme. Elles peuvent se transmettre verticalement (le symbiote est alors fourni à la descendance de l'hôte directement avec les gamètes) ou horizontalement, auquel cas l'hôte doit se réinfester à chaque génération. Notons aussi que l'on parle d'endosymbiose lorsque la bactérie vit à l'intérieur même des cellules de l'hôte (comme c'est le cas pour *Sulcia* chez la cicadelle), et d'ectosymbiose lorsqu'elle est simplement logée dans les cavités de l'organisme ou à la surface de celui-ci (comme c'est le cas des bactéries fixatrices d'azote du sol de type *Azotobacter*). Bien souvent, un organisme donné pratique toutes sortes de partenariats (obligatoires ou non, à transmission verticale ou horizontale) avec des centaines de bactéries différentes. L'étape ultime de la symbiose est la transformation du symbiote en organite, véritable « fusion » des deux partenaires : les plastes des plantes (qui assurent notamment la photosynthèse) et les mitochondries chez tous les eucaryotes (qui assurent la fourniture en énergie des cellules) sont ainsi des bactéries devenues des parties constitutives des cellules, transmises de génération en génération dans le cytoplasme.

ELLES CAPTENT L'AZOTE NÉCESSAIRE AUX PLANTES

Certaines plantes vivent en symbiose avec des bactéries (principalement des *Rhizobium*, à dr.) capables de transformer l'azote atmosphérique en ammonium, directement assimilable. Pour loger les bactéries, ces plantes ont développé des organes spéciaux, appelés nodosités (en blanc, ci-dessus). Une symbiose qui a un rôle écologique majeur, car elle dope la fertilité des sols et permet ainsi la croissance d'autres plantes.

avec *Sulcia* depuis probablement 200 millions d'années, quand il s'est vu contraint de changer de régime alimentaire, il y a une trentaine de millions d'années. Extinction de la plante hôte ? Production d'une toxine par celle-ci ? Compétition devenue trop vive ? Nul ne le sait. Mais le résultat est que la cicadelle s'est retrouvée en manque de deux acides aminés et que, pour remédier à cette carence, elle a « capturé » une nouvelle bactérie. Une manière de s'adapter particulièrement efficace : court-circuiter l'évolution en s'appuyant sur un organisme possédant les gènes manquants !

DES GÉNOMES INTRIQUÉS

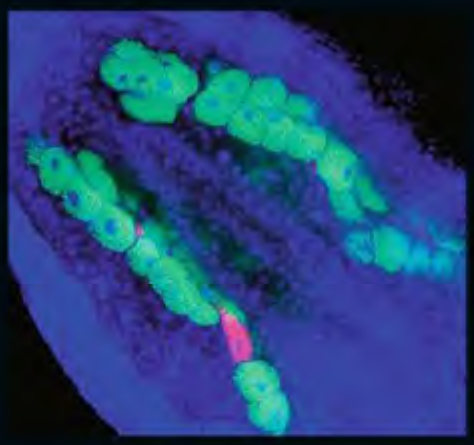
Les plantes, même si elles sont surtout connues pour leurs symbioses avec les champignons du sol, sont aussi inextricablement liées au monde bactérien. Ne serait-ce que par l'existence de très nombreuses symbioses bactériennes obligatoires pour les champignons. Surtout, seules les bactéries sont capables de transformer l'azote atmosphérique en des formes minérales assimilables par les végétaux. Un grand nombre de plantes ont donc fini par « capter » des bactéries du sol, principalement du genre *Rhizobium*, pour les loger dans des organes spéciaux, les nodosités, organes qui ont été extraordinairement raffinés par l'évolution pour optimiser la production d'ammoniac à partir d'azote. Une des inventions les plus remarquables de la coévolution entre plantes et *Rhizobium* fut la synthèse d'une protéine extrêmement complexe nommée leghémoglobine (LegHb), très proche de l'hémoglobine des animaux et capable elle aussi de fixer l'oxygène. *Rhizobium* est en effet une bactérie dite anaérobie, qui ne supporte pas les concentrations élevées en oxygène ! Fait particulièrement remarquable, les gènes permettant la synthèse de la LegHb sont répartis entre la plante et la bactérie. C'est dire à quel point l'évolution a intriqué les génomes…

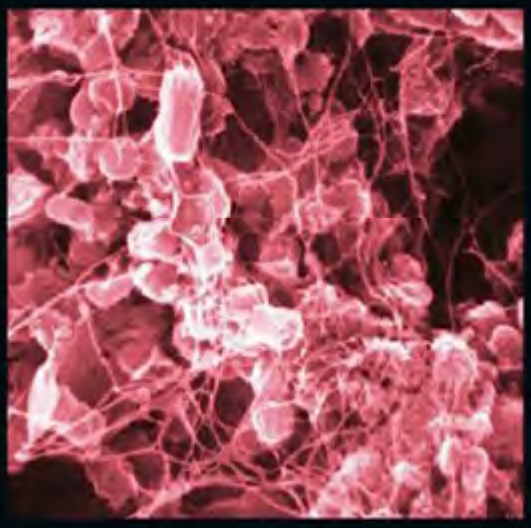
Et cette symbiose fixatrice d'azote, universelle sur les continents, a un équivalent océanique, révélé en septembre 2012 dans la revue *Science*. L'hôte est ici une micro-algue de 1 à 3 micromètres, et la cyanobactérie qui fixe son azote, *Atelocyanobacterium thalassa*, est logée dans de minuscules fourreaux disséminés dans son épiderme ; or, cette petite bactérie pourrait assurer à elle seule la plus grande part de la fixation de l'azote dans le plancton mondial ! Mais ce n'est pas tout. Car dans l'océan, moules, gastéropodes, anémones et coraux sont eux aussi adeptes des symbioses bactériennes. Ainsi, dans les grands fonds, près des sources hydrothermales, le ver géant *Riftia pachyptila* (il atteint 1,50 mètre) survit dans les ténèbres sans bouche ni tube digestif : tous ses nutriments lui arrivent par les branchies. Il héberge une colossale colonie de bactéries chimiotrophes (capables de vivre en exploitant l'énergie chimique du milieu) dans un organe spécial, qui représente 16 % de la masse corporelle : le trophosome. « *Dans cet organe spongieux très irrigué*, s'émerveille François Lallier, *on trouve de 1 à 100 milliards de bactéries par gramme de tissu – alors que dans la plupart des fermenteurs industriels, l'on n'arrive guère à dépasser 1 milliard !* » Cette concentration inédite ne peut être atteinte que par un transport très sophistiqué des nutriments et des déchets à travers les branchies et les parois du trophosome.

Pour remédier à une carence en acides aminés, la cicadelle a court-circuité l'évolution et capturé une nouvelle bactérie !

ELLES COMBLENT LES CARENCES DU PUCERON

Pour pallier un régime pauvre en protéines, les pucerons ont formé un organe, le bactériome, dont les cellules, les bactériocytes (à dr.), abritent des bactéries *Buchnera aphidicola* (en vert). Celles-ci synthétisent les acides aminés manquant aux pucerons et, comme dans toutes les symbioses, sont épargnées par le système immunitaire.





ELLES DIGÈRENT POUR LA VACHE

La vache n'a aucun gène lui permettant de digérer la cellulose, élément essentiel de l'herbe. Si elle s'est spécialisée dans cet aliment, c'est grâce à sa symbiose avec une bactérie, *Ruminococcus* (ci-dessus), pour laquelle elle a construit un estomac gigantesque, le rumen (ci-dessous), véritable fermenteur à bactéries de 150 litres !

INRA - R. KOGQ - INRA - J.-M. NICOL, VÉTÉRINAIRE DE CAMPAGNE

Les vertébrés ne font pas exception à la règle. Les mammifères (dont l'homme, voir pages suivantes), par exemple, hébergent de colossales cohortes bactériennes symbiotiques sur leur peau, dans leurs conduits urogénitaux, dans leurs cavités (oreilles, narines…) et surtout dans leur tube digestif. Chez eux, les bactéries servent encore et toujours à augmenter l'efficacité de la digestion en décomposant les molécules pour lesquelles l'hôte n'a pas d'enzymes ; mais elles ont beaucoup d'autres rôles : elles structurent notamment le système immunitaire et sculptent certains organes comme le tube digestif (qui se développe de manière anormale en l'absence de bactéries).

UN FACTEUR DE COMMUNICATION

Elles jouent même un rôle fondamental… dans la communication entre animaux ! Une étude parue en 2012 sur la hyène montrait par exemple que la reconnaissance du groupe, très importante chez ce canidé social, passe par une glande anale qui sécrète un liquide huileux, véritable bouillon de culture à bactéries. Ces dernières sont échangées entre les membres du groupe lorsqu'ils marquent leur territoire en se frottant aux objets, et chaque groupe se caractérise ainsi par une population bactérienne (et donc une odeur) particulière. « *Une composante cruciale du répertoire comportemental de chaque animal, c'est d'avoir un système de communication efficace*, notait Kevin Theis, de l'université du Michigan, un auteur de cette étude. *Or, il est possible que sans leurs bactéries, beaucoup d'animaux ne puissent pas "dire" grand-chose.* »

Cela ne fait donc aucun doute : la symbiose avec les bactéries est donc un moteur évolutif majeur. « *Elle permet aux animaux d'occuper des niches écologiques inédites, mais les oblige en contrepartie à offrir la meilleure niche écologique possible à leurs symbiotes, avec un dialogue permanent pour maintenir l'équilibre* », résume François Lallier. Et on l'a vu, ce sont de véritables organes à bactéries que fabriquent bien souvent les organismes, des organes qui, rapportés à la taille de l'animal, sont considérables. « *Prenez une vache*, remarque Eugene Rosenberg, de l'université de Tel Aviv. *C'est un animal qui est incapable, par lui-même, de digérer un milligramme d'herbe. Mais un jour il a ramassé une bactérie qui savait faire cela et, au fil de l'évolution, il a modifié toute sa morphologie pour lui construire un estomac colossal, le rumen, qui n'est rien d'autre qu'un fermenteur à bactéries de 150 litres. La symbiose a été au centre de l'évolution conjointe de ces deux organismes.* »

Le chercheur va même plus loin : pour lui, la notion d'individu a finalement peu de sens au plan évolutif ! Selon sa théorie, dite « de l'hologénome », ce qui compte n'est pas le génome de l'hôte, seul objet d'étude des évolutionnistes « classiques », mais le génome de l'holobionte, c'est-à-dire l'hôte accompagné de tous ses symbiotes, bactéries, mais aussi champignons, archées, virus… « *Cet ensemble d'organismes, transmis d'une génération à l'autre, est la véritable unité de sélection. Vous et moi, toutes les plantes, tous les animaux, sommes des communautés d'organismes. Et lorsque nous entrons en compétition, c'est tout ce groupe de gènes qui y participe* », martèle Eugene Rosenberg.

« *C'est que les bactéries, métaboliquement, sont plus créatives que toutes les autres branches du*

Vu le rôle que tiennent les symbioses bactériennes, la notion d'individu a finalement peu de sens au plan évolutif !

ELLES ALIMENTENT LES GRANDS CORAUX ÉTOILÉS EN AZOTE

Les colonies de *Montastraea cavernosa* se développent au fond des océans grâce aux cyanobactéries (à dr., en orange) présentes dans des algues microscopiques, les zooxanthelles (en rouge). Les cyanobactéries approvisionnent les coraux en azote. Ceux-ci se nourrissent *via* leurs polypes (à g.), qui s'ouvrent la nuit et prennent le jour la forme de dômes.

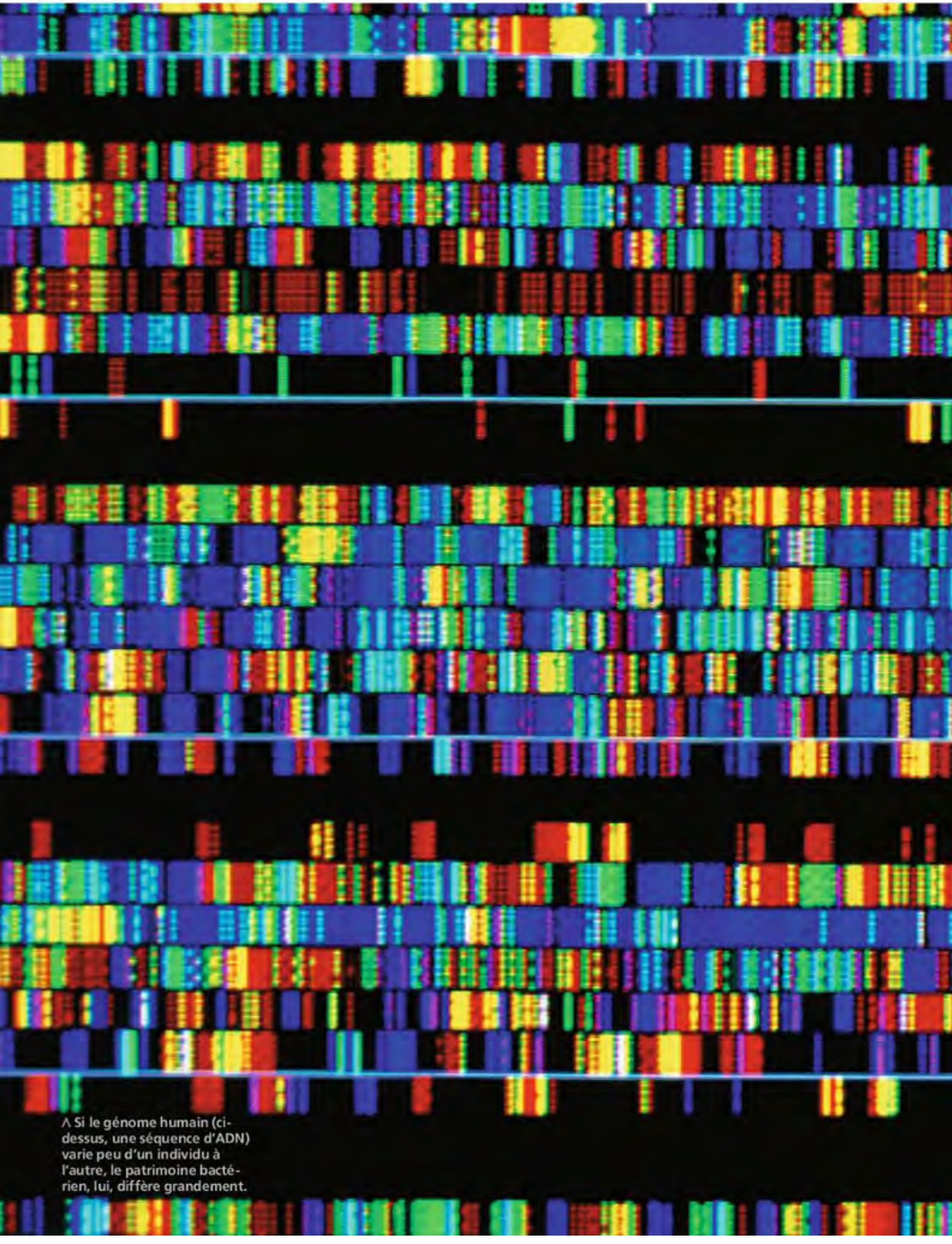
C. COLEMAN/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - DR

vivant, estime Purificacion Lopez Garcia, de l'unité Écologie, systématique et évolution du CNRS. *Ce sont des chimistes incroyablement inventives, bien plus que les animaux et les plantes, qui se distinguent davantage par l'innovation morphologique.* » Recourir aux bactéries pour s'adapter à un changement – une nouvelle toxine, un métabolite impossible à digérer, un concurrent, etc. – est donc monnaie courante dans le vivant. « *Très souvent*, note Eugene Rosenberg, *confronté à un changement d'environnement brutal, un organisme va s'adapter en jouant sur ses microbes, supprimant certains au profit d'autres, ou en annexant de nouveaux. En effet, grâce à leurs cycles générationnels rapides et à leurs échanges de gènes répétés, les microbes s'adaptent très vite. Grâce à quoi l'hôte peut parer au plus pressé, survivre et ensuite éventuellement faire évoluer son propre génome.* »

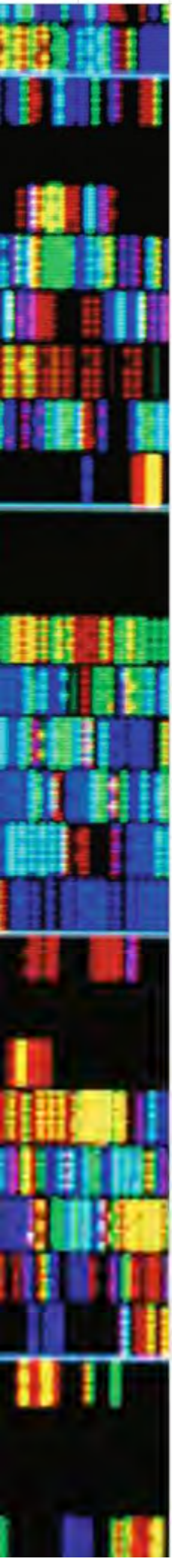
UNE ADAPTABILITÉ HORS DU COMMUN

Une étude publiée en juillet 2012, par des chercheurs de l'université du Michigan, suggère qu'en cas de changement brusque des conditions (sécheresse, réchauffement), la première ligne d'adaptation de la végétation est… microbienne. Les chercheurs ont exposé des plantes (des crucifères proches du navet, *Brassica rapa)* à la sécheresse en les plantant dans deux types de sol : un qui n'avait jamais été exposé à la sécheresse, et l'autre qui avait été soumis à des épisodes secs répétés durant trois ans (une durée représentant 50 000 générations microbiennes… et seulement trois générations végétales !). Le nombre de fruits s'est avéré sensiblement plus élevé lorsque le sol – et donc ses microbes – avait été préalablement « habitué » au manque d'eau. À l'inverse, la plante elle-même n'avait pas évolué : aucune différence n'était observée dans le nombre de fruits si, au lieu de faire l'expérience avec des graines de plantes « naïves », on prenait des graines de plantes issues de trois générations d'exposition à la sécheresse.

Mais finalement, pourrait-on demander, dans ces partenariats que nouent animaux et plantes avec les bactéries, qui contrôle qui au bout du compte ? Certes, le plus souvent, lorsque l'alliance se resserre, le génome de la bactérie migre peu à peu vers les cellules de l'hôte, suggérant que ce dernier est le bénéficiaire évolutif ultime. Mais l'on pourrait considérer qu'au final les bactéries ne font, dans ce cas, que mettre à l'abri leurs données dans un génome mieux protégé que le leur. Une forme de stockage externe ! En outre, il faut bien admettre que l'explosive évolution des « macrobes » au cours des 500 derniers millions d'années d'évolution n'a en rien nuit aux bactéries – elle a même certainement accru leur nombre et multiplié leurs niches écologiques. *Homo sapiens*, qui s'est si longtemps pensé comme la cime de l'arbre évolutif, va-t-il devoir ravaler sa fierté au point d'être rétrogradé au rang « d'immeuble à bactéries », entretenu par ces dernières au titre de source d'abri et de nutriments ? La question mérite en tout cas d'être posée ! ●



^ Si le génome humain (ci-dessus, une séquence d'ADN) varie peu d'un individu à l'autre, le patrimoine bactérien, lui, diffère grandement.



Elles jouent un rôle clé dans notre santé

Chacun de nous serait doté d'un profil bactérien déterminant nos points forts et faibles en matière de santé. Tel est le premier constat issu du titanesque travail de séquençage des gènes de nos microbes « amicaux », dans lequel se sont lancés des chercheurs du monde entier.

Je sais bien que vous vous considérez comme des êtres humains, lançait Bonnie Bassler à son auditoire lors d'une conférence en 2009. *Mais pour moi, vous êtes à plus de 99 % des bactéries.* » Provocation ? Certainement, de la part de cette pétillante microbiologiste américaine de Princeton ! Mais elle n'en a pas moins parfaitement raison : d'abord, seule une cellule de notre corps sur dix est réellement une cellule d'*Homo sapiens*. Les autres sont des bactéries. Elles se comptent par centaines de milliers de milliards sur notre peau, dans notre bouche, notre nez, nos poumons, notre tube digestif… jusqu'à représenter de 1,5 kg à 2 kg de notre corps, c'est-à-dire autant que notre cerveau ! Et encore plus troublant, si l'on compte en terme de gènes que nous abritons, la proportion d'humain en nous se réduit… à 0,5 % !

Nos bactéries constituent quasiment un organe en soit, le microbiome, qui nous est complètement indispensable. « *Certaines nous aident à digérer*

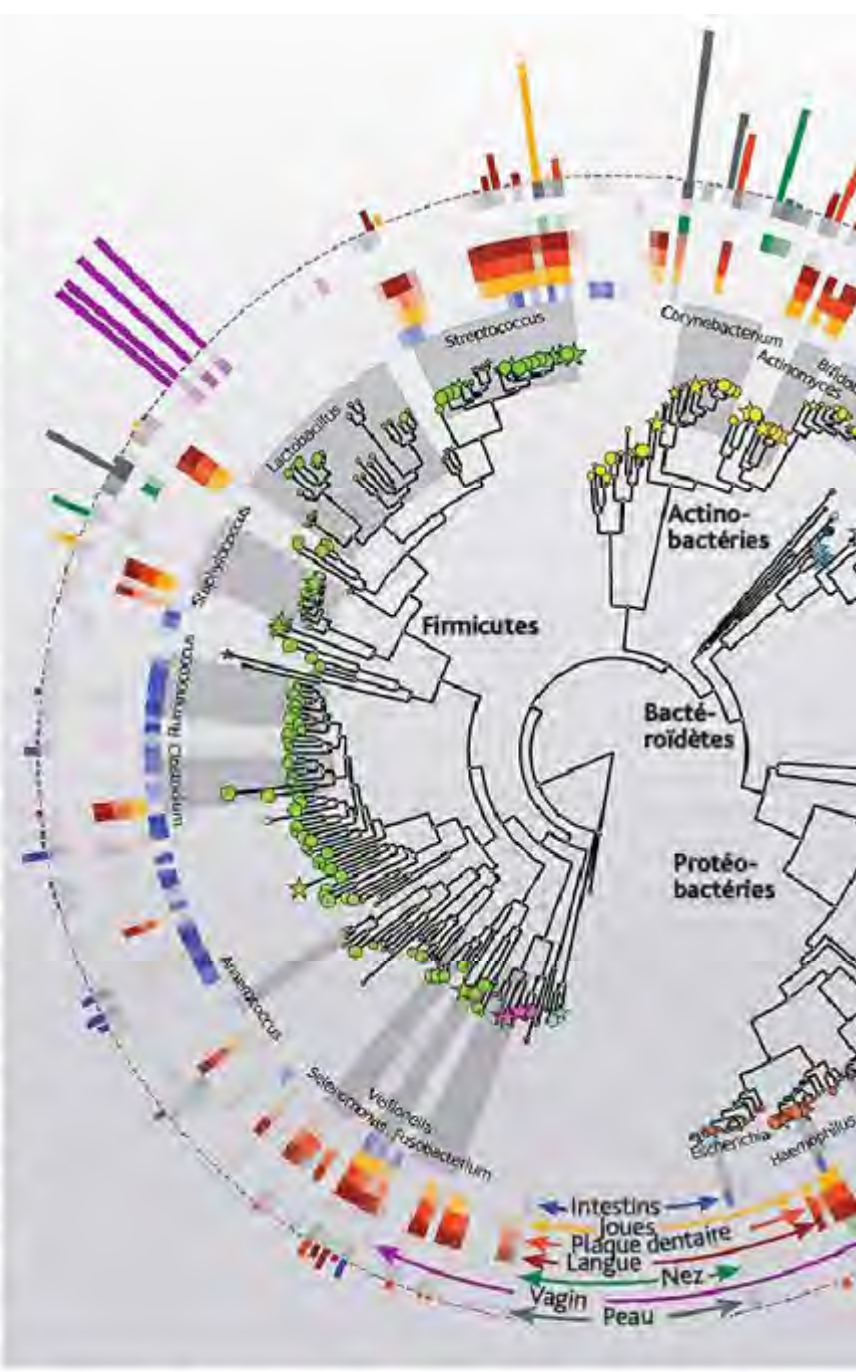
J. KING-HOLMES/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

ce que nous mangeons. Nous sommes en effet incapables de dégrader nous-mêmes les sucres et fibres de certaines plantes, faute de disposer des enzymes nécessaires dans notre propre génome. Toutes ensemble, elles augmenteraient de 10 % notre capacité à extraire l'énergie des aliments. D'autres synthétisent des vitamines nécessaires, comme les B2, B9, B12 et K... », rappelle Dusko Ehrlich, directeur de recherches à l'Institut national de la recherche agronomique (Inra).

À CHACUN SON ENTÉROTYPE

Et il ne s'agit là que des plus connues. Car ce monde infini, presque entièrement inexploré il y a seulement cinq ans, commence à livrer ses secrets. En octobre 2008, dans la discrétion de la petite ville allemande d'Heidelberg, des chercheurs du monde entier ont décidé de l'étudier méthodiquement, en se réunissant pour former le Consortium international du microbiome humain. Le moyen ? Coordonner tous les projets, qu'ils soient européens, américains ou chinois, de séquençage des gènes de nos microbes. L'objectif? Révéler l'influence du microbiome sur le fonctionnement de notre corps et sur notre santé. Nos bactéries nous protègent-elles de certaines maladies? Participent-elles à la régulation de notre métabolisme? À quel point? En bref, quelle est la nature exacte des liens entre ce métagénome et notre état de santé?

Répondre à ces questions exige un travail de titan, au moins aussi ambitieux et important que le décryptage du génome humain ! Rien que dans le premier catalogue de référence des microbes du tube digestif (le plus étudié), établi en 2010 à partir de 125 personnes, on comptait 3,3 millions de gènes. Dans le second, réalisé à partir de 700 personnes, on frôlait les 4 millions, 200 fois plus que notre génome qui, lui, plafonne à 23000 gènes environ. *« Si le noyau des gènes les plus partagés a été mis au jour, on pense qu'au moins quatre autres millions de gènes bactériens restent à trouver,* estime Dusko Ehrlich, président du Consortium international. *La tâche est sans fin ! »* Premier constat : toutes ces bactéries appartiennent en majorité à quatre grands embranchements bactériens : les bactéroïdètes, les firmicutes, les actinobactéries et les protéobactéries, alors que

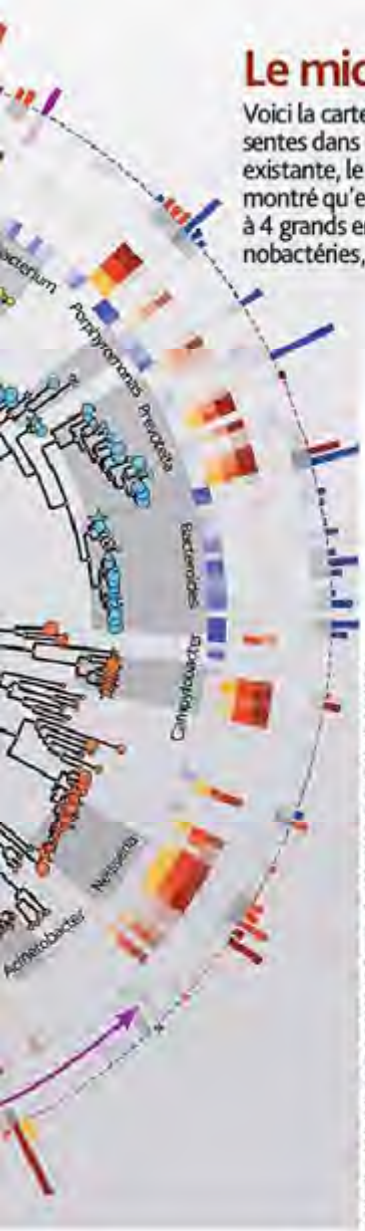


> Si le noyau des gènes bactériens les plus partagés a été mis au jour, on pense qu'au moins quatre autres millions restent à trouver

Dusko Ehrlich
Directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) et président du Consortium international du microbiome humain

Le microbiome humain

Voici la carte de l'ensemble des bactéries présentes dans notre corps. Malgré la diversité existante, le Human Microbiome Project a montré qu'elles appartiennent essentiellement à 4 grands embranchements : firmicutes, actinobactéries, bactéroïdètes et protéobactéries.



SOURCE : HUMAN MICROBIOME PROJECT, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

> Des centaines de milliers de milliards de bactéries se trouvent sur les papilles de la langue (en haut), dans nos intestins (au centre), ainsi que sur notre peau (ci-contre).

pas moins de cinquante sont répertoriés sur Terre. En outre, le patrimoine bactérien paraît plus semblable d'un individu à l'autre que ce à quoi l'on s'attendait, notamment au niveau de la flore intestinale : *« Nous avons identifié 75 espèces présentes chez la moitié des personnes, et 57 chez plus de 90 % des personnes. Mais leur abondance relative est très variable selon les individus »*, explique Dusko Ehrlich. Au total, notre tube digestif abrite en moyenne 170 espèces, dont un tiers seulement est connu, chaque bactérie ayant un patrimoine de 3400 gènes.

Mais le plus étonnant, c'est qu'à partir de ces constatations, les chercheurs ont pu identifier trois grands profils bactériens possibles du tube digestif. À la manière du groupe sanguin, nous aurions chacun notre « entérotype », correspondant à un grand type bactérien dominant, et utilisant des voies métaboliques différentes : chacun d'entre nous serait soit *Bacteroides*, soit *Ruminococcus*, soit plutôt *Prevotella*. Une recherche saluée comme une des cinq percées scientifiques de 2011 par le magazine américain *Science*. Car des analyses plus approfondies, encore en cours, laissent penser que l'on pourrait associer à chaque entérotype un effet sur la santé ! Schématiquement, un profil dominé par les bactéries du type *Bacteroides* serait un facteur péjoratif, inflammatoire, tandis que le type *Ruminococcus* favoriserait plutôt une bonne santé. Le type *Prevotella* n'étant encore associé à aucun effet.

LE RÔLE DE LA FLORE INTESTINALE

Un bon patrimoine bactérien serait-il donc pour l'homme la clé d'une bonne santé ? C'est ce que les nombreuses données accumulées suggèrent. Mais le travail reste immense pour décrire précisément les 19000 fonctions que peuvent déployer les 170 espèces aux 3400 gènes. Ce qui est sûr, c'est que le dérèglement du microbiome est susceptible de causer des dégâts importants : *« On s'est aperçu que les personnes obèses ne possèdent pas la même flore intestinale que les autres*, explique Joël Doré, directeur de recherches à l'Inra. *Et que certaines bactéries favorisent le stockage des graisses. »* Avec des interactions très complexes : à titre d'exemple, on constate que chez la souris, la présence de *Methanobrevibacter smithii* améliore la capacité d'extraction calorique de *Bacteroides thetaiotaomicron* à partir des sucres du bol alimentaire, occasionnant une augmentation de 50 % de la masse graisseuse. D'autres profils bactériens seraient impliqués dans des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, comme la maladie de Crohn, dans le syndrome métabolique, ou le diabète de type II.

Est-ce à dire qu'il serait possible de changer ce profil bactérien pour améliorer sa santé ? Pas si facile, si l'on en croit Joël Doré : car le profil bactérien est plus ou moins défini pour une personne donnée. Des études ont ainsi montré que deux jumeaux, même séparés depuis longtemps et vivant dans des endroits très différents, ont des microbiomes similaires ! Tandis que les microbiomes de deux frères, même s'ils vivent dans la même famille, ne sont pas plus proches que ceux de deux individus lambda.

INRA – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH HUMAN MICROBIOM PROJECT – SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Faut-il y voir un effet du génome de l'individu, qui déterminerait l'identité bactérienne ? Peut-être. Mais la raison pourrait tout de même très bien être environnementale. Plus précisément, c'est l'environnement à la naissance, par définition très proche pour deux jumeaux, qui pourrait être déterminant. En effet, le génome varie peu d'un individu à l'autre, quand le microbiome, lui, varie beaucoup. De plus, des études ont défini que le microbiome est déterminé très tôt. Ainsi, vingt-quatre heures seulement après l'accouchement, l'« inoculum » (en l'occurrence les bactéries maternelles) semble avoir colonisé le tube digestif du bébé. Mieux : des bactéries vaginales sont retrouvées en cas d'accouchement par voie basse et des bactéries cutanées en cas de césarienne. Et elles resteront globalement fixes après l'âge de 3 ans et pour la vie entière, comme le confirment déjà certaines études épidémiologiques.

UN ÉQUILIBRE VITAL

Le consortium devait aussi trouver réponse à une autre question : pourquoi le système immunitaire ne rejette-t-il pas tout simplement la flore intestinale ? « *Le système immunitaire et la flore intestinale interagissent en permanence pour établir un équilibre vital*, via *des molécules favorisant ou limitant l'inflammation* », explique Gérard Eberl, de l'Institut Pasteur. Certaines bactéries parviennent en effet à apaiser nos défenses. En cause : probablement les récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité, qui définit le soi et conduit au rejet de ce qui y est étranger. Celles qui sont autochtones seraient reconnues comme normales et tolérées par notre système immunitaire.

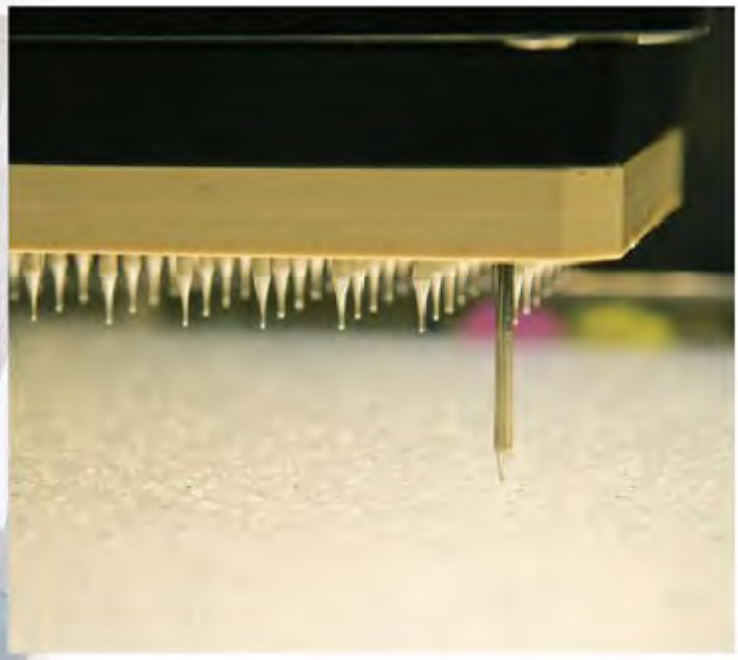
D'ailleurs, les bactéries qui ne sont pas « natives » ne sont pas capables de coloniser durablement le tube digestif et n'y restent que le temps du transit. Manger des probiotiques, c'est-à-dire des compléments contenant de très nombreuses bactéries, n'entraîne qu'un effet à court terme, bref, mais potentiellement significatif. « *On a 10^{11} bactéries par gramme de matière dans le côlon, et 10^{6}/g dans l'intestin grêle. Avaler un yaourt, c'est apporter transitoirement pas moins de 10^{8} bactéries/g en plus dans le tube digestif, soit plus que le microbiome autochtone de l'intestin grêle !* », souligne Joël Doré.

Notre système immunitaire a une bonne raison d'accepter nos colonies de bactéries : elles sont ses meilleures alliées contre les envahisseurs pathogènes, qu'elles voient comme des ennemis ! Ainsi, les *Staphylococcus epidermis* qui recouvrent la peau (à raison de 100 à 1 million de bactéries par cm^2) cohabitent avec les corynébactéries,

DÉTERMINER UN MICROBIOME : MODE D'EMPLOI

Prélevez des échantillons sur des humains, touillez (dégradez les membranes pour extraire les gènes), et analysez : telle est la savante recette de la métagénomique, qui permet de connaître l'ensemble des gènes bactériens présents chez une personne donnée. Si le projet européen MetaHIT (avril 2008-juin 2012) concentrait ses efforts sur une compréhension poussée des bactéries de notre tube digestif, le projet américain Human Microbiome Project (2009-2012) visait à décrire les bactéries de la peau, du nez, de la langue, des joues, de la plaque dentaire, des intestins et du vagin. Pour l'avenir, le projet franco-européen MétaGénoPolis (38 millions d'euros), à Jouy-en-Josas, est conçu comme une plate-forme technologique associant des super-ordinateurs, pour le séquençage, l'analyse et le stockage numérique, et une biobanque physique capable de stocker 1 million d'échantillons. Elle sera à disposition des chercheurs, des cliniciens et de l'industrie.

CNRS



<A Dans ce laboratoire du CNRS, les chercheurs ont recours à un robot pour prélever des fragments d'ADN de bactéries et les multiplier (ci-dessus), comme ils le feraient pour l'ADN humain. Grâce à un séquenceur (à g.), ils en établissent ensuite le génome.

responsables des odeurs corporelles. Mais elles empêchent l'installation du très toxique staphylocoque doré. Elles permettent également l'élaboration des défenses immunitaires efficaces : des souris non colonisées n'ont pas de réponse immune efficace, selon une étude de juillet 2012. En étant présentes durant la maturation immunitaire, les bactéries du mibrobiote intestinal autochtone aident le système immunitaire à construire une tolérance essentielle vis-à-vis du « normal » et une réactivité tout aussi fondamentale vis-à-vis du pathogène. En décembre 2011, une étude montrait que la composition du microbiome cutané pourrait déterminer notre pouvoir d'attraction pour les anophèles, moustiques vecteurs du paludisme.

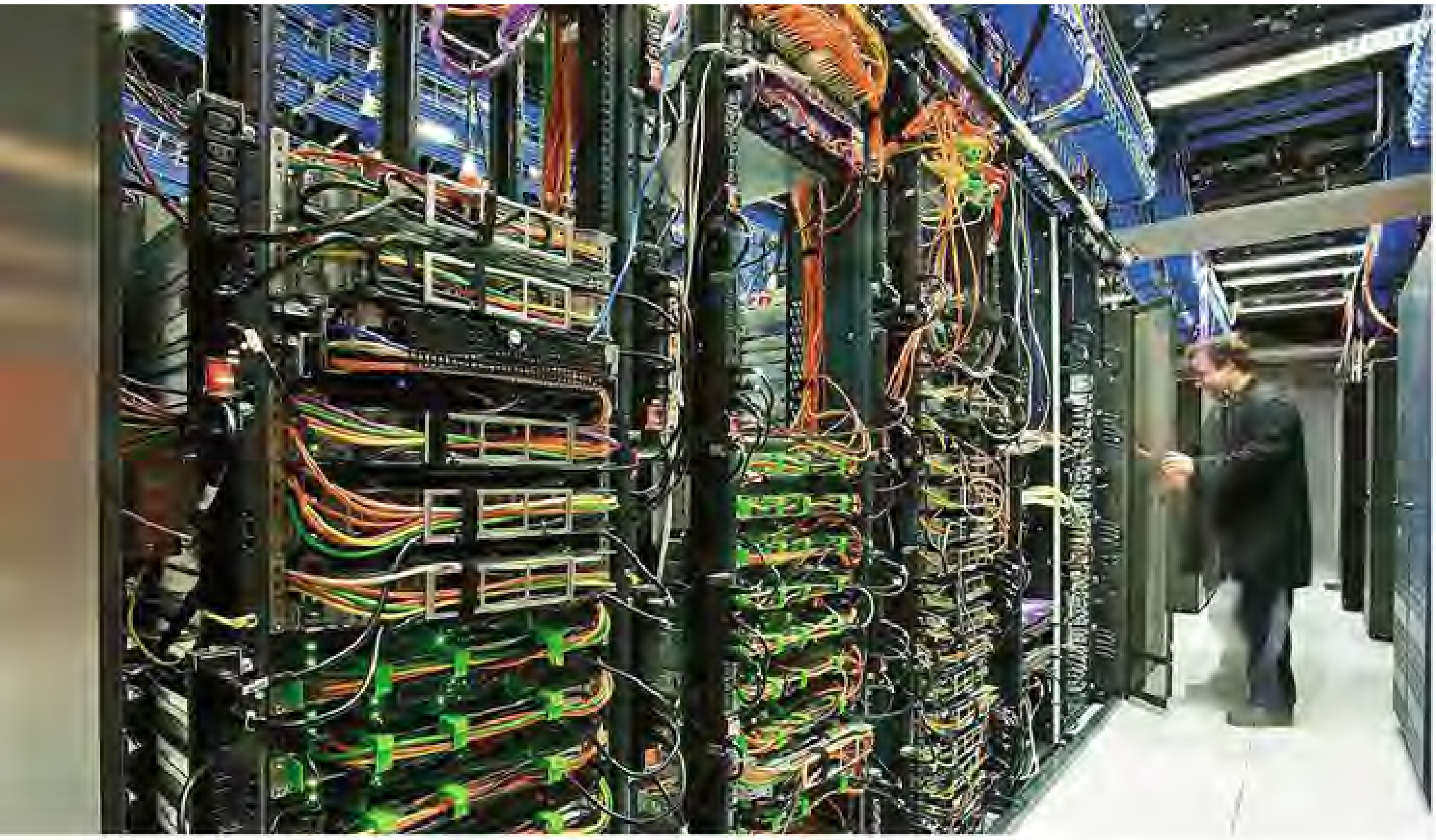
UN RISQUE DE DÉRÈGLEMENT ?

Autre exemple : depuis cinquante ans, nombre d'études ont montré qu'inoculer la flore intestinale de personnes saines chez des personnes infectées par des souches persistantes de *Clostridium difficile* à l'origine de diarrhées récidivantes, résistantes à des antibiotiques, permet parfois des guérisons étonnantes. Les microbiomes qui en résultent sont temporairement hybrides. Plus récemment, Max Nieuwdorp, de l'Academic Medical Center d'Amsterdam, a procédé à la transplantation (*via* les selles) du microbiome d'individus sains chez neuf patients atteints d'un syndrome métabolique (résistance à l'insuline qui évolue vers un diabète de type II). Résultat : une sensibilité accrue à l'insuline, six semaines après. Hélas, un an plus tard, les microbiomes et la résistance à l'insuline étaient revenus leur état d'origine, selon l'étude publiée en mai 2012.

Les bactéries voient les envahisseurs pathogènes comme des ennemis. Elles sont les meilleures alliées du système immunitaire

Quoi qu'il en soit, établir le microbiome d'une personne serait utile pour déterminer les stratégies thérapeutiques ayant le plus de chances d'être efficaces. Connaîtra-t-on bientôt les profils microbiens favorisant les maladies les plus courantes ? Établir de tels marqueurs pronostiques est l'objectif de la société de biotechnologie Enterome, basée à Paris. Travaillant sur plusieurs maladies métaboliques (diabète de type II, obésité…) et inflammatoires intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), elle annonce pour 2013 un test permettant de détecter les personnes risquant de développer les formes les plus graves de stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie).

Mais ces perspectives vont de pair avec une question lancinante. Si le microbiome agit en interaction



si étroite avec notre organisme, contribuant à notre bonne santé, ne risque-t-on pas, par l'usage massif d'antibiotiques, de le dérégler, à nos risques et périls ? C'est ce que pense Martin Blaser, professeur de microbiologie à l'École de médecine de l'université de New York. Selon lui, l'émergence de certaines maladies, comme l'asthme, les allergies ou les maladies auto-immunes, pourrait être reliée à notre usage trop massif des antibiotiques.

UN GÈNE VOLÉ PAR UNE BACTÉRIE

Et de souligner que certaines bactéries pathogènes peuvent aussi s'avérer bénéfiques : « *Plusieurs études suggèrent qu'*Helicobacter pylori, *qui provoque ulcères et cancers de l'estomac, réduit de 40 % l'asthme chez les enfants, réduit les allergies aux pollens et aux moisissures, ainsi que certains*

Mesurons-nous l'impact des antibiotiques, quand nous perdons nos anciens microbes, fruit de millions d'années d'évolution ?

cancers de l'œsophage, voire maintient en latence la tuberculose, causée par une autre bactérie, Mycobacterium tuberculosis. »

De quoi alimenter l'ancienne idée que l'exposition aux infections microbiennes stimule notre système immunitaire et l'empêche de se retourner contre nous, alerte Martin Blaser. « *Nous perdons à toute vitesse nos anciens microbes, fruit de millions d'années d'évolution. Nous ne savons pas ce que nous faisons !* » Des bactéries seraient d'ailleurs capables d'aller piocher des gènes chez d'autres espèces pour se perfectionner à notre service ! Ainsi, selon

^ Pour analyser, séquencer et stocker le génome bactérien, il est nécessaire de recourir à des superordinateurs. Car la tâche est colossale. Il s'agit de référencer pas moins de 8 millions de gènes !

une étude de Gurvan Michel et Mirjam Czjzek, de la station biologique de Roscoff, *Bacteroides plebeius* aurait volé à la bactérie marine *Zobellia galactanivorans* le gène de la porphyranase, capable de dégrader les algues noris. Et ce gène n'est présent que chez les bactéries *B. plebeius* du tube digestif des Japonais, grands consommateurs de makis faits à base de riz, de poisson et de noris.

De plus en plus s'impose l'idée qu'il sera impossible d'obtenir un tableau complet de notre biologie si l'on ne comprend pas les interactions entre les génomes humain et bactérien. Après le grand inventaire des cinq dernières années, comment aller plus loin dans leur compréhension ? Pour Dusko Ehrlich, « *il est désormais nécessaire de passer à l'échelle des gènes que possède chaque espèce bactérienne, en séquençant leurs génomes complets pour identifier les gènes et cascades biologiques impliquées* ». Avec, à terme, l'espoir d'identifier de nouvelles substances actives pour des médicaments. Ou de concevoir une médecine bien plus fine et personnalisée que celle qu'on a pu connaître jusqu'à maintenant. ●

RENAUD PERSIAUX

WELCOME LIBRARY, LONDON

ABONNEZ-VOUS À SCIENCE & VIE

1 AN - 16 NUMÉROS
12 MENSUELS + 4 HORS SÉRIE

+

LA RADIO RÉTRO
Recevez cette radio
au superbe design rétro

SEULEMENT

55 €

Au lieu de ~~95,20 €*~~

UNE RÉDUCTION EXCEPTIONNELLE DE PLUS DE 42 %

- Vous pourrez écouter vos stations préférées mais aussi y brancher vos baladeurs MP3 / et ipod.

BULLETIN D'ABONNEMENT

À compléter et à retourner accompagné de votre règlement dans une enveloppe affranchie à:
SCIENCE & VIE ABONNEMENTS - B 341 - 60 643 CHANTILLY CEDEX

PHS261

☐ **Oui, Je profite de votre offre exceptionnelle :**
Je m'abonne à Science & Vie pour 1 an (12 n° + 4 HS) + la radio rétro pour 55€ seulement au lieu de 95,20€* (prix public) soit 42 % de réduction

❑ Je préfère seulement m'abonner à Science & Vie pour 1 an (12 n° + 4 HS) pour 49 € au lieu de 70,20 €* (prix kiosque) soit 30 % de réduction

❑ Je commande uniquement la radio rétro au prix de 25 €* et je joins à mon courrier le règlement total de ma commande.

Je règle par :

☐ Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Science & Vie ☐ Carte bancaire

N° _____

Expire à fin _____

Code Crypto _____
Les 3 chiffres au dos de votre CB

Date et signature obligatoires

614 966
614 974
614 982

Voici mes coordonnées :

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code Postal : _____

Ville : _____

Tél : _____
Grâce à votre n° de téléphone (portable) nous pourrons vous contacter si besoin pour le suivi de votre abonnement

E-mail : _____

❑ Je souhaite recevoir des newsletters du magazine et des offres promotionnelles des partenaires de Science & Vie (groupe Mondadori)

ABONNEZ-VOUS EN LIGNE SUR LE SITE
www.kiosquemag.com
C'EST RAPIDE, PRATIQUE, FACILE ET SÉCURISÉ

*Prix public et prix de vente en kiosque. Offre valable pour un 1er abonnement livré en France métropolitaine jusqu'au 15/02/2013 et dans la limite des stocks disponibles. Je peux acquérir chacun des numéros mensuels de Science & Vie au prix de 4,20€ et chacun des Hors-série au prix de 4,95€. La radio rétro vous sera adressée dans un délai de 4 à 6 semaines après réception de votre commande. Vous ne disposez pas du droit de rétractation pour l'abonnement au magazine. Vous disposez du droit de rétractation pour la radio rétro. Conformément à la loi «informatique et liberté» du 6 janvier 1978, cette opération donne lieu à la collecte de données personnelles pour les besoins de l'opération ainsi qu'à des fins de marketing direct. Ces informations sont nécessaires pour le traitement de votre commande. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des informations vous concernant ainsi que votre droit d'opposition, en écrivant à l'adresse ci-après. Vous êtes susceptible de recevoir des propositions commerciales de notre société pour des produits et services analogues à ceux objet de l'opération. Si vous ne le souhaitez pas, veuillez cocher la case ci-contre ☐. Science & Vie – Service Abonnements –TSA10005- 8, rue François Ory – 92543 Montrouge Cedex – Mondadori Magazines France SAS RCS 452 791 262 NANTERRE.

LES COM

42 Une arme infectieuse aux redoutables pouvoirs

44 Nos ennemies intimes à la loupe

64 Quand les bactéries attaquent

68 Antibiotiques : la fin du remède miracle ?

76 Soigner sans antibiotiques ?

82 Infections nosocomiales : la guerre permanente

90 Le cerveau, victime des bactéries ?

BATTRE

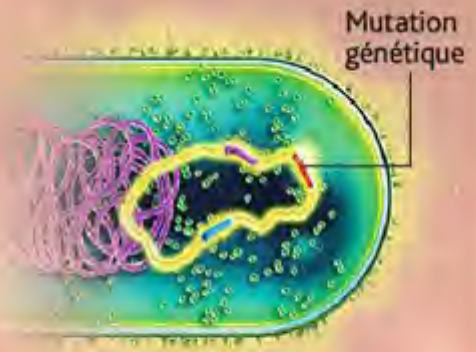
SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

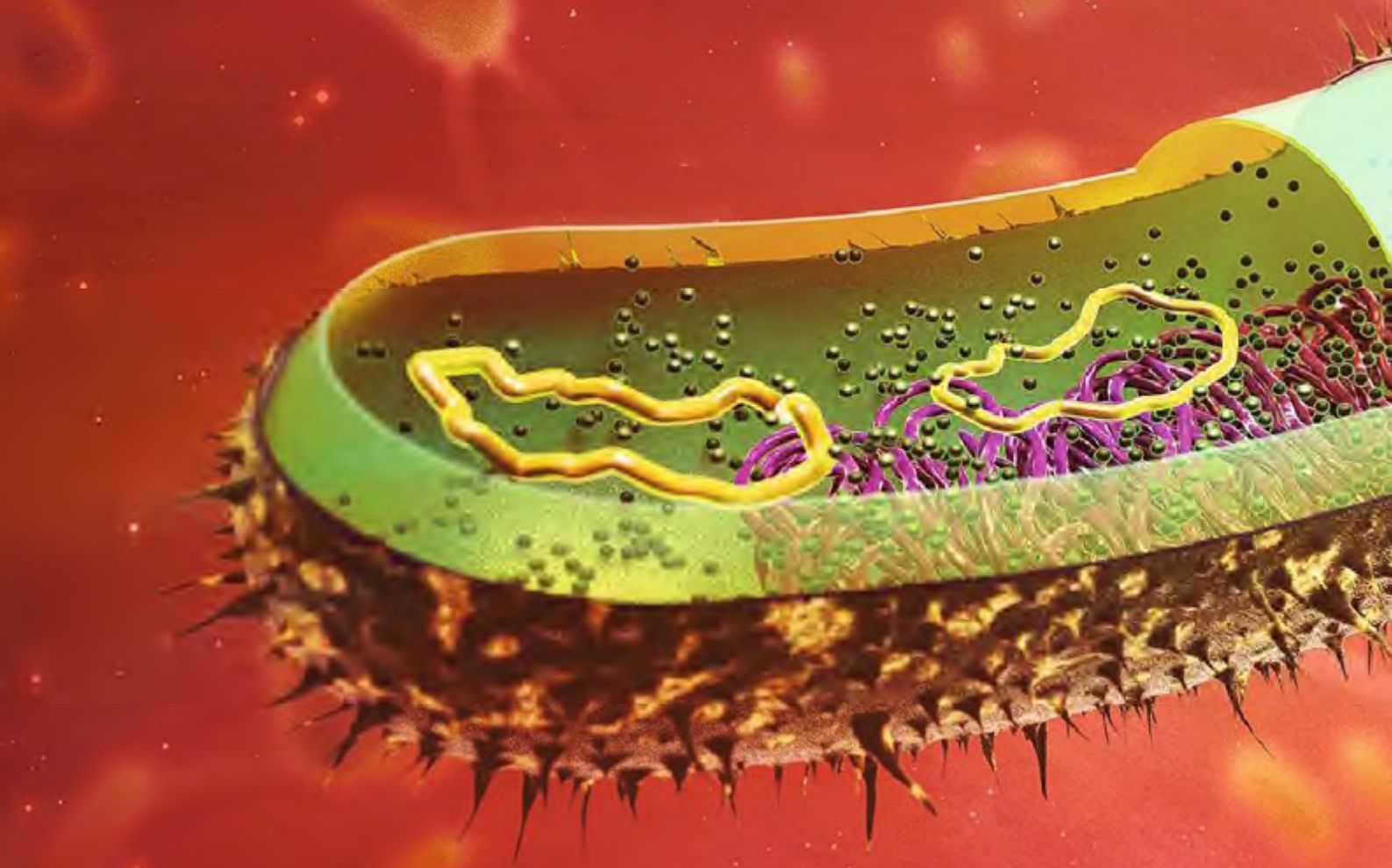
Elles élaborent des protections

Pour contrer les défenses immunitaires de l'hôte infecté, les bactéries se regroupent et sécrètent une substance, le biofilm, qui forme une matrice adhésive protectrice.

Elles mutent pour se défendre

Les plasmides bactériens sont le lieu de nombreuses mutations qui confèrent à la bactérie de précieux pouvoirs. Comme celui de résister aux médicaments, par exemple…



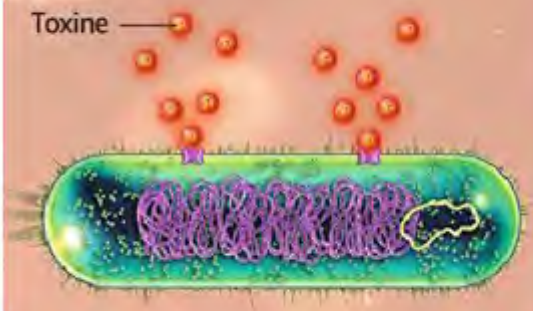


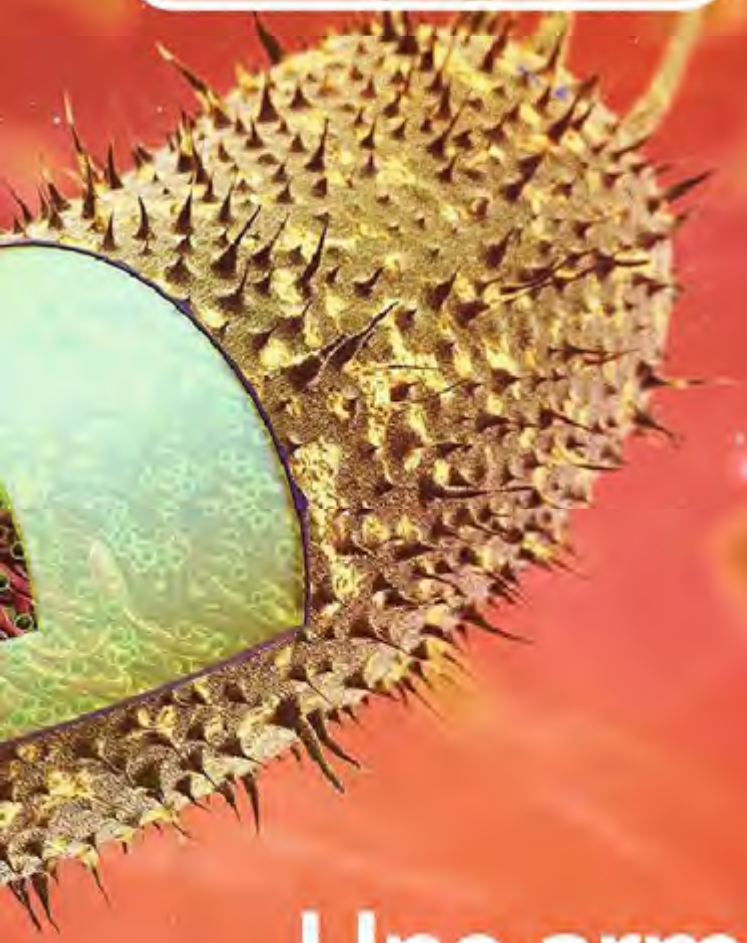
Elles se multiplient à une vitesse prodigieuse

La scissiparité leur permet de se reproduire très vite. Une population de bactéries croît ainsi de manière exponentielle si elle ne rencontre pas d'obstacle dans un organisme infecté.

Elles synthétisent de dangereuses toxines

Les bactéries pathogènes produisent des molécules qui sont un véritable venin pour les cellules qu'elles rencontreront. Une fois entrées dans l'organisme, elles vont s'y multiplier et l'empoisonner en relâchant massivement cette substance mortelle.



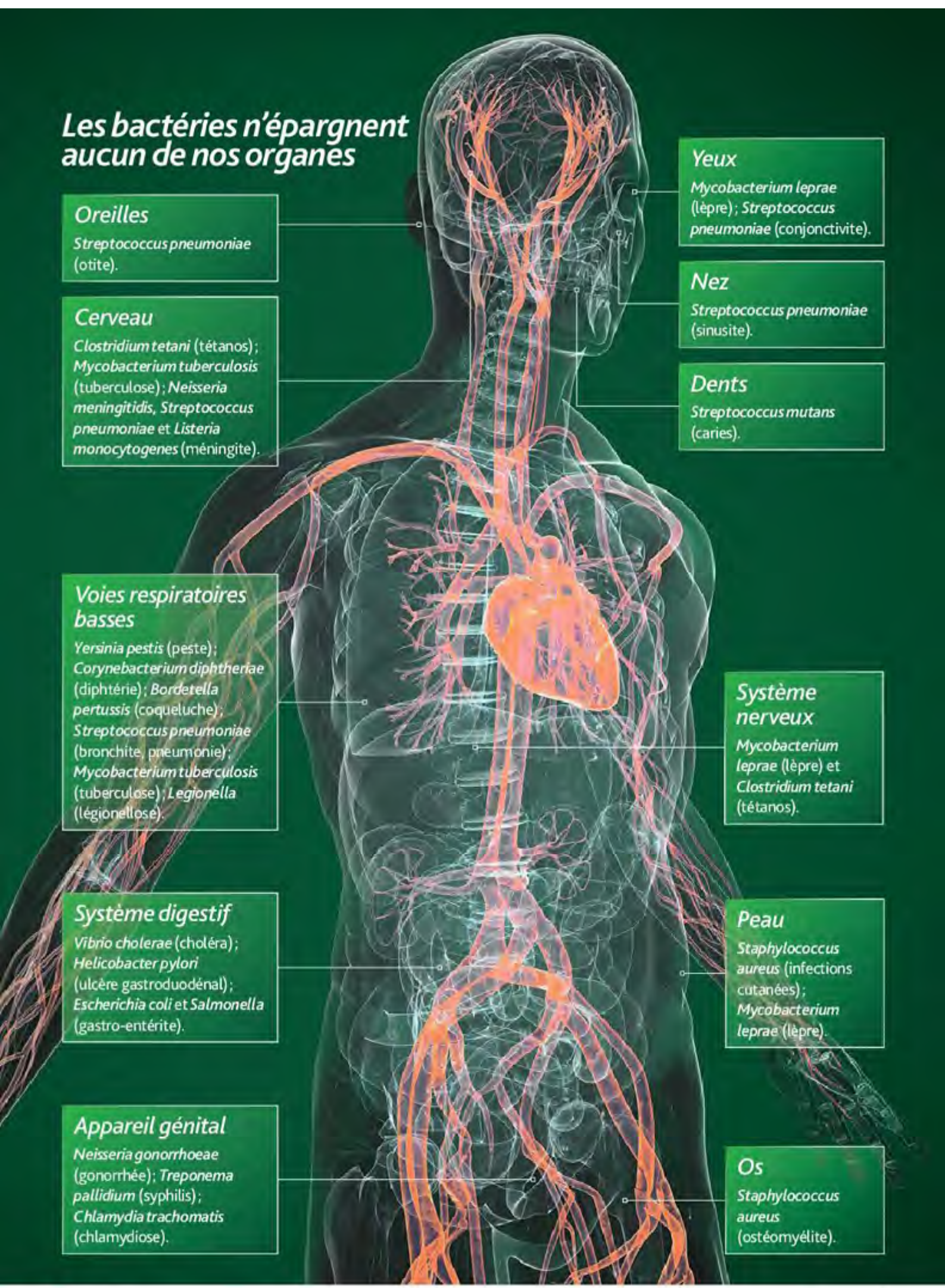


C'est avant tout pour cette raison qu'elles sont célèbres : parfois, les bactéries attaquent l'être vivant qu'elles colonisent. Leur organisme si efficace se transforme alors en funeste combattant pathogène.

Une arme infectieuse aux redoutables pouvoirs

M. SAEMANN

Les bactéries n'épargnent aucun de nos organes



Oreilles

Streptococcus pneumoniae (otite).

Cerveau

Clostridium tetani (tétanos) ; *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) ; *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Listeria monocytogenes* (méningite).

Voies respiratoires basses

Yersinia pestis (peste) ; *Corynebacterium diphtheriae* (diphtérie) ; *Bordetella pertussis* (coqueluche) ; *Streptococcus pneumoniae* (bronchite, pneumonie) ; *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) ; *Legionella* (légionellose).

Système digestif

Vibrio cholerae (choléra) ; *Helicobacter pylori* (ulcère gastroduodénal) ; *Escherichia coli* et *Salmonella* (gastro-entérite).

Appareil génital

Neisseria gonorrhoeae (gonorrhée) ; *Treponema pallidium* (syphilis) ; *Chlamydia trachomatis* (chlamydiose).

Yeux

Mycobacterium leprae (lèpre) ; *Streptococcus pneumoniae* (conjonctivite).

Nez

Streptococcus pneumoniae (sinusite).

Dents

Streptococcus mutans (caries).

Système nerveux

Mycobacterium leprae (lèpre) et *Clostridium tetani* (tétanos).

Peau

Staphylococcus aureus (infections cutanées) ; *Mycobacterium leprae* (lèpre).

Os

Staphylococcus aureus (ostéomyélite).

Nos ennemies intimes à la loupe

Si la plupart des bactéries qui nous colonisent sont inoffensives ou bénéfiques, il en existe aussi des pathogènes, à l'origine de maladies comme la peste, le choléra, la tuberculose… Portrait des principales.

ALIX LAYMAND

Il existe probablement plusieurs millions d'espèces de bactéries, dont les doux noms latins n'évoqueraient rien, dans la plupart des cas, aux profanes. Mais il en est une vingtaine dont chacun a déjà entendu parler, au moins une fois. Qu'elles aient causé les pires épidémies de l'histoire, comme *Yersinia pestis*, à l'origine de la peste ; qu'elles soient en pleine recrudescence, comme *Mycobacterium tuberculosis*, le bacille de la tuberculose ; qu'elles se tapissent dans l'ombre de nos estomacs, attendant leur heure pour déclencher un ulcère, comme *Helicobacter pylori* ; ou qu'elles provoquent simplement les très désagréables caries comme *Streptococus mutans*, elles nous sont toutes plus ou moins familières, au moins par leurs effets. Mais qui sont-elles ? Depuis quand les connaît-on ? Qui touchent-elles ? De quelles armes dispose-t-on pour s'en protéger ? Et surtout, à quoi ressemblent-elles ? Les portraits de bactéries qui suivent nous font rentrer dans l'intimité des microbes, dévoilée par la puissance des microscopes.

Si les bactéries sont naturellement colorées (on peut remarquer leur teinte à l'œil nu lorsqu'elles forment des colonies), les magnifiques couleurs qu'elles arborent sur les images qui suivent ne sont pas les leurs. Ce sont des colorations artificielles réalisées par les chercheurs sur les clichés en noir et blanc fournis par l'imagerie, et destinées à mieux distinguer les différents éléments qui composent la structure interne des microbes.

D'APRÈS GETTY IMAGES

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Maladie associée : la lèpre, caractérisée par des lésions cutanées (nez, mains, pieds) et nerveuses (paralysie, cécité…). C'est une maladie en voie d'élimination : l'OMS a recensé seulement 219 000 nouveaux cas en 2011 (surtout en Afrique et en Asie), contre 5,2 millions il y a trente ans.

Morphologie : bacille immobile de 3 à 8 µm.

Découverte : en 1893, par Armauer Hansen.

Habitat : la muqueuse nasale et les plaies infectées.

Transmission : par l'air, *via* des gouttelettes d'origine buccale ou nasale. Mais il faut un contact étroit et fréquent avec un sujet infecté et non traité pour contracter la bactérie.

Traitement : donnés de manière précoce, les antibiotiques permettent d'éviter les mutilations physiques et de guérir de la lèpre facilement.

Vaccination : la bactérie ne se laissant pas cultiver *in vitro*, il n'existe pas de vaccin contre la lèpre.

LÈPRE, PESTE

Celles dont on est venu à bout

YERSINIA PESTIS

Maladie associée : la peste. Elle entraîne une déshydratation et une infection généralisée de l'organisme. C'est une maladie grave, qui peut tuer plus de la moitié des personnes infectées (de 30 à 60 % de décès en l'absence de traitement). Elle est responsable du plus grand nombre de morts dans l'histoire. Au XIVe siècle, la « Peste noire » tua entre 30 et 50 % de la population européenne ! À partir du XXe siècle, les progrès de la médecine (antibiotiques et vaccins) ont fait régresser cette maladie sur l'ensemble de la planète, sans toutefois la faire disparaître totalement. Sur les cinq dernières années, 12 500 cas de peste humaine ont été répertoriés dans le monde, dont plus de 90 % en Afrique.

Morphologie : bacille de 1,3 µm de long.

Découverte : en 1894, par Alexandre Yersin.

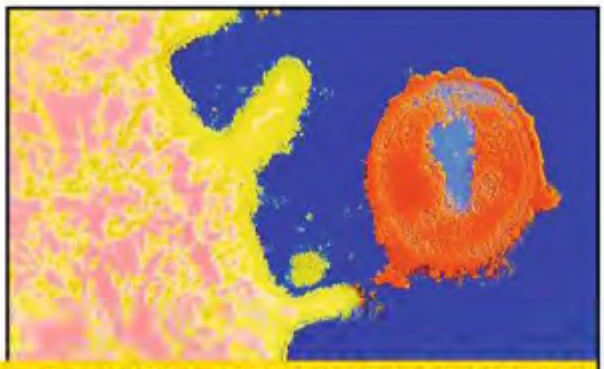
Hôte(s) : les rongeurs (principalement les rats).

Transmission : elle se fait directement entre le rongeur et l'homme, mais aussi par l'intermédiaire des puces.

Traitement : les antibiotiques sont d'autant plus efficaces qu'ils sont donnés à un stade précoce de la maladie.

Vaccination : des vaccins ont été un temps utilisés, mais en raison de leur faible durée d'action et de leurs effets secondaires, ils sont désormais réservés aux personnes très exposées travaillant en zone endémique (militaires, vétérinaires…).

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS



CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Maladie associée : la diphtérie, une angine grave qui peut se compliquer d'atteintes cardiaques ou neurologiques. Autrefois pandémique, la maladie a régressé grâce au vaccin. Mais elle continue de sévir : en 2011, l'OMS a ainsi enregistré 5 000 nouveaux cas dans le monde, notamment en Russie.

Morphologie : bacille immobile de 1 à 8 µm.

Découverte : en 1884, par E. Klebs et F. Loeffler.

Habitat : la muqueuse du pharynx et l'environnement (elle peut rester un an dans le sol !).

Transmission : par l'air (par la toux et les crachats).

Traitement : un sérum, pour éliminer la toxine produite par la bactérie, puis des antibiotiques.

Vaccination : elle est obligatoire en France.

VIBRIO CHOLERAE

Maladie associée : le choléra. Diarrhées et vomissements entraînent une déshydratation rapide. Sans traitement, la mort survient en 1 à 3 jours. Selon l'OMS, cette maladie a touché 589 854 personnes l'an dernier dans le monde, principalement en Afrique, et entraîné 7 816 décès.

Morphologie : bacille très mobile de 2 à 6 µm.

Découverte : en 1883, par Robert Koch.

Habitat : les intestins. Après déjection, la bactérie se retrouve dans l'environnement (le sol et l'eau).

Transmission : par l'eau et les aliments souillés.

Traitement : réhydratation et antibiotiques pour les formes les plus graves.

Vaccination : un vaccin est à l'étude.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Celles que

DIPHTÉRIE, CHOLÉRA, TÉTANOS

l'on peine à éradiquer

CLOSTRIDIUM TETANI

MALADIE ASSOCIÉE : le tétanos. L'infection se traduit par des spasmes musculaires qui peuvent atteindre les muscles respiratoires et entraîner la mort par asphyxie. Le taux de mortalité peut s'élever à 50 % chez les adultes et jusqu'à 90 % pour la forme néonatale. Quelque 500 000 personnes sont encore touchées dans le monde, surtout en Afrique et en Asie.

MORPHOLOGIE : bacille mobile de 4 à 5 µm de long.

DÉCOUVERTE : en 1885, par Arthur Nicolaier.

HABITAT : l'intestin des mammifères, puis le sol après déjection.

TRANSMISSION : par contact direct, en se blessant avec un objet infecté.

TRAITEMENT : un sérum permet d'éliminer la toxine sécrétée par la bactérie, puis des antibiotiques suppriment la bactérie elle-même.

VACCINATION : en France, elle est obligatoire pour les enfants, et il est recommandé de faire des rappels à l'âge adulte tous les 10 ans.

TUBERCULOSE, COQUELUCHE, SYPHILIS...

Celles qui sont en recrudescence

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Maladie associée : la tuberculose (toux persistante avec émission de sang et fièvre). Cette maladie, la plus meurtrière au monde (1,4 million de morts en 2011) après le sida, revient en force dans certaines régions. Principales causes, le VIH qui abaisse les défenses immunitaires des malades et la précarisation, qui facilite la transmission du pathogène. En France, on dénombre plus de 5 000 cas par an, principalement dans la population immigrée.

Morphologie : bacille immobile de 2 à 5 µm.

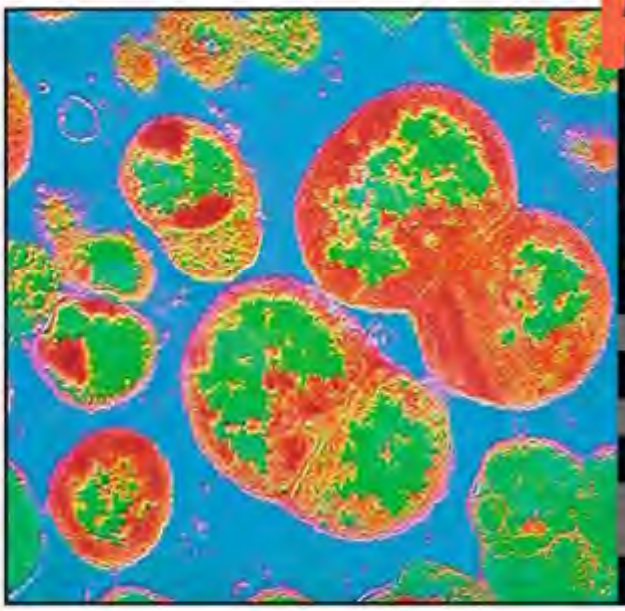
Découverte : en 1882, par Robert Koch.

Hôte : les voies respiratoires (poumons, etc.).

Transmission : par l'air, la toux et les crachats.

Traitement : une association d'antibiotiques. Mais des souches résistantes se développent.

Vaccination : en France, elle est recommandée pour les enfants d'Ile-de-France et d'origine immigrée.



NEISSERIA GONORRHOEAE

Maladie associée : la gonorrhée, une infection génitale qui peut rendre stérile, qui facilite la contamination par le VIH et perturbe la grossesse. Selon l'OMS, 106 millions de personnes sont contaminées chaque année dans le monde. En France, on compte environ 20 000 nouveaux cas par an. Un retour dû aux pratiques sexuelles à risques et à un usage moins systématique du préservatif.

Morphologie : diplocoque de 0,6 à 0,8 µm de diamètre.

Découverte : en 1879, par Albert Neisser.

Habitat : muqueuse génitale.

Transmission : voie sexuelle (génitale, orale ou anale).

Traitement : des souches résistantes aux antibiotiques encore efficaces sont apparues dans plusieurs pays.

Vaccination : il n'y a pas de vaccin contre cette bactérie.

BORDETELLA PERTUSSIS

Maladie associée : la coqueluche, une toux quinteuse et chronique, associée à des vomissements. On constate une augmentation du nombre de cas dans certains pays, dont la France. La protection due au vaccin s'estompant, des adultes développent la maladie sans s'en apercevoir et contaminent des nourrissons. Ainsi, en France, la coqueluche est la 1re cause de décès par infection bactérienne chez les bébés de moins de 2 mois.

Morphologie : coccobacille de 0,5 à 1 µm de long.

Découverte : en 1906, par Jules Bordet.

Habitat : les voies respiratoires.

Transmission : par voie aérienne (toux, crachats).

Traitement : antibiotiques.

Vaccination : elle est recommandée (avec rappel vaccinal pour les personnes au contact de nourissons).

TREPONEMA PALLIDUM

Maladie associée : la syphilis, infection des organes génitaux avec lésions et ulcérations au point de contact puis sur tout le corps. L'OMS évalue à 12 millions le nombre de personnes infectées chaque année dans le monde. Comme la gonorrhée, et pour les mêmes raisons, elle connaît un regain en France, avec environ 650 nouveaux cas chaque année.

Morphologie : longue spirale de 20 à 30 µm de long. Cette forme lui permet de se propulser facilement.

Découverte : en 1905, par F. Schaudinn et E. Hoffmann.

Habitat : muqueuse génitale.

Transmission : voie sexuelle (génitale, orale et anale).

Traitement : antibiotiques.

Vaccination : il n'existe pas encore de vaccin contre cette bactérie.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

HELICOBACTER PYLORI

Maladie associée : l'ulcère gastroduodénal qui touche 10 % de la population mondiale. *Helicobacter pylori* provoque aussi des cancers gastriques, deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde !

Morphologie : en forme d'hélice de 3 µm de long.

Découverte : en 1982, par R. Warren et B. Marshall (prix Nobel de médecine en 2005).

Habitat : muqueuse gastrique.

Transmission : voie orale. La bactérie est présente chez la moitié de la population mondiale.

Dépistage : seuls 1 à 2 % des porteurs présentent assez de symptômes (douleurs et crampes d'estomac) pour se décider à consulter un médecin.

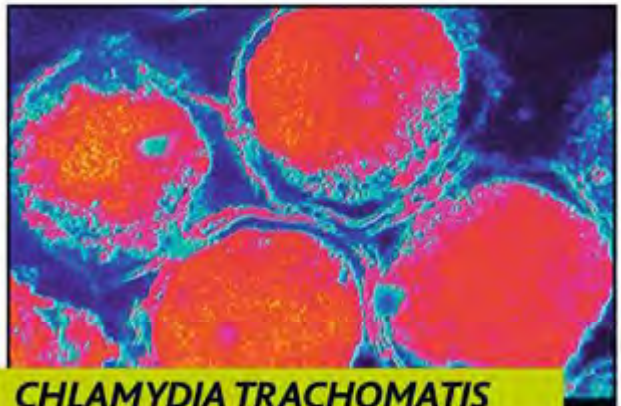
Traitement : antibiotiques.

Vaccination : pas de vaccin disponible actuellement.

ULCÈRE, CHLAMYDIOSE...

Celles qui savent être

discrètes



CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Maladie associée : la chlamydiose, première cause d'infection sexuellement transmissible (IST) bactérienne en France.

Morphologie : bactérie ronde de 0,3 µm de diamètre.

Découverte : en 1879, par Albert Neisser.

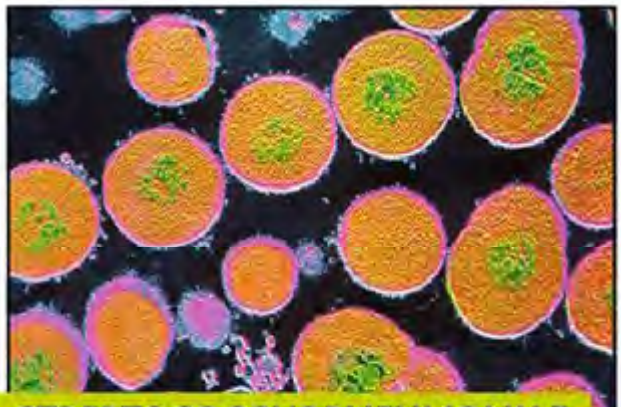
Habitat : muqueuse génitale.

Transmission : voie sexuelle (génitale, orale, anale).

Dépistage : « silencieuse », la bactérie est dépistée lors de la recherche d'une IST. Entre 3 et 5 % des Français en sont infectés sans le savoir. Lorsqu'ils apparaissent, les symptômes sont variés : saignements, pertes vaginales, testicules douloureux…

Traitement : antibiotiques (80 % de guérison).

Vaccination : pas de vaccin.



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Maladies associées : otites, sinusites et bronchites ; mais aussi pneumonies, méningites et septicémies.

Morphologie : coque de 0,5 à 1 µm de diamètre.

Découverte : en 1877, par Louis Pasteur.

Habitat : voies respiratoires (nez, pharynx). Elle colonise particulièrement les enfants de 2 et 3 ans, et n'entraîne pas forcément de problèmes.

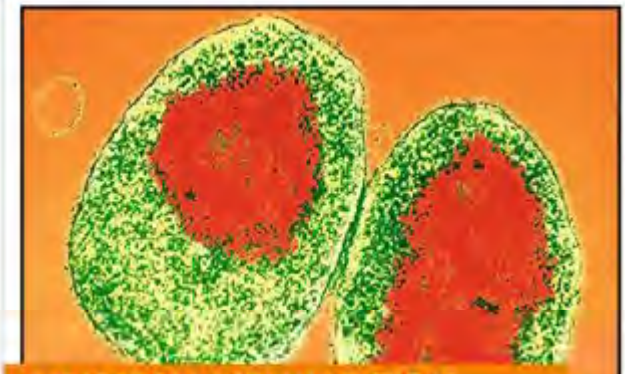
Transmission : voie aérienne (toux, crachats).

Dépistage : on découvre la bactérie chez un enfant quand il consulte pour une otite ou une bronchite.

Traitement : antibiotiques. Mais des souches résistantes se sont développées.

Vaccination : elle est recommandée chez l'enfant.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS



NEISSERIA MENINGITIDIS

Maladie associée : la méningite. Ce mot évoque tout de suite les décès, largement médiatisés, dont sont victimes chaque année de jeunes enfants. Mais il ne faut pas confondre les méningites d'origine bactérienne, très graves, et celles d'origine virale, plus fréquentes mais bien moins dangereuses.

Morphologie : diplocoque de 0,3 à 5 µm de long.

Découverte : en 1887, par Anton Weischselbaum.

Habitat : voies respiratoires.

Transmission : par voie aérienne (toux, crachats).

Traitement : des antibiotiques, le plus vite possible.

Vaccination : un vaccin est en cours de recherche pour le sérogroupe B (responsable de près de 80 % des méningites du nourrisson).

BACILLUS ANTHRACIS

Maladie associée : la maladie du charbon (*anthrax* en anglais), une affection très rare (2000 cas par an dans le monde). Ce sont les attaques terroristes au *Bacillus anthracis* aux États-Unis (5 morts) qui ont révélé la bactérie au grand public en 2001.

Morphologie : bacille de 3 à 6 µm.

Découverte : en 1850, par Aloys Pollender, Pierre Rayer et Casimir Davaine.

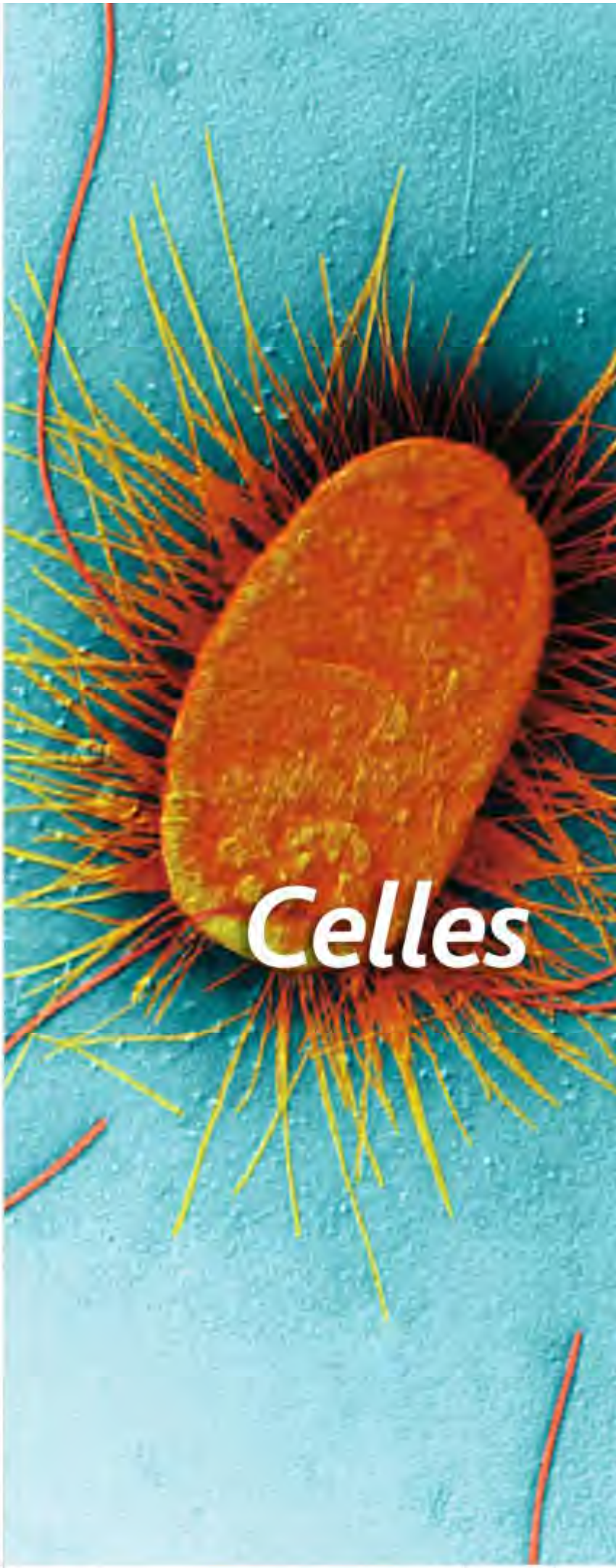
Habitat : les animaux et l'environnement.

Transmission : par inhalation de spores, consommation de viande contaminée, contact sur une blessure.

Traitement : antibiotiques.

Vaccination : un vaccin existe, mais il est réservé aux personnes risquant d'être exposées.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS



Celles

MÉNINGITE, FIÈVRE CHARBONNEUSE...

qui sèment la panique

ESCHERICHIA COLI

Maladies associées : gastro-entérites, infections urinaires, méningites, septicémies. Il en existe différentes souches, dont 5 % seulement seraient dangereuses pour l'homme. Responsable de plus de 2 millions de morts chaque année sur la planète, *E. coli* a créé la psychose en Europe en mai 2011, suite à l'intoxication de 3800 personnes (surtout en Allemagne) *via* des graines germées contaminées (et non des concombres importés d'Espagne, comme on l'a cru d'abord). Une épidémie qui a fait 53 morts.

Morphologie : bacille de 2 à 3 µm de long.

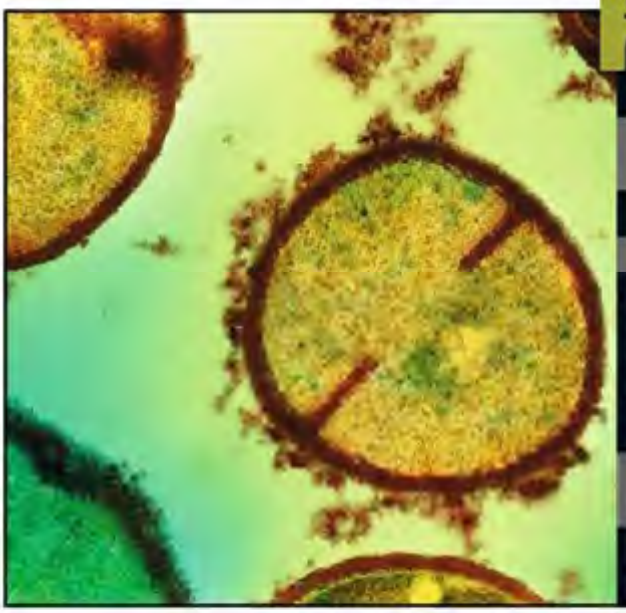
Découverte : en 1885, par Theodor Escherich.

Habitat : tube digestif des mammifères.

Transmission : par la consommation d'aliments ou d'eau contaminés.

Traitement : par traitement antibiotique. Mais des souches résistantes se sont développées depuis quelques années.

Vaccination : il n'existe pas encore de vaccin contre cette bactérie.



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Maladies associées : infections de la peau et des muqueuses qui peuvent s'étendre dans tout le corps.

Morphologie : coques immobiles, regroupés en colonies de 4 mm de diamètre.

Découverte : en 1879, par Louis Pasteur.

Habitat : muqueuses nasales, peau, environnement.

Transmission : par contact direct (entre patients ou *via* le personnel soignant dans un hôpital), ou par ingestion d'aliments contaminés. La bactérie est au 1er rang des germes responsables d'infections nosocomiales, et au 2e rang pour les intoxications alimentaires.

Prévention : mesures d'hygiène et d'asepsie, dans les établissements de santé et de restauration collective.

Traitement : des antibiotiques. Mais le nombre de souches résistantes augmente.

SALMONELLA

Maladie associée : la salmonellose, une gastro-entérite avec fièvre, diarrhée et vomissements. Elle disparaît généralement sans traitement chez un adulte en bonne santé. Mais elle peut être dangereuse pour les personnes âgées, immunodéprimées ou les bébés.

Morphologie : bacille de 2 à 5 µm de long.

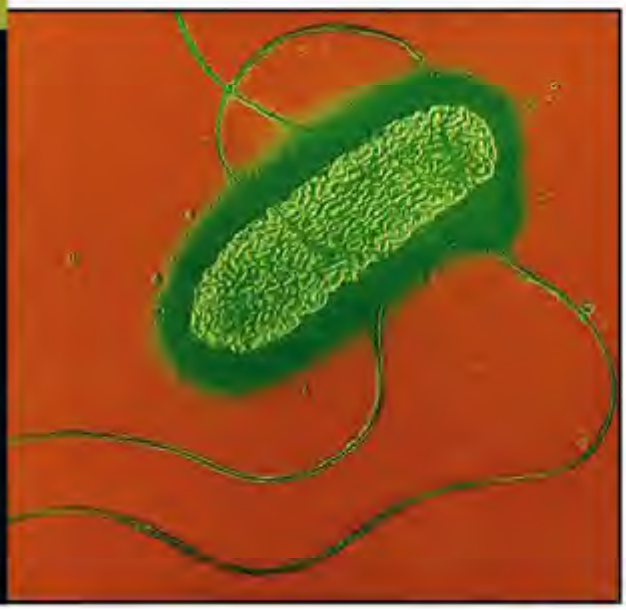
Découverte : en 1884, par Theobald Smith.

Habitat : intestins d'animaux et d'oiseaux.

Transmission : par la consommation d'aliments (viande, œufs, produits laitiers) et d'eau contaminés. Cette bactérie est au 1er rang des germes responsables d'intoxications alimentaires.

Prévention : bien cuire les aliments et respecter la chaîne du froid dans les collectivités.

Traitement : antibiotiques pour les personnes à risque.



LEGIONELLA

Maladie associée : la légionellose, un état grippal accompagné d'une forte toux. En France, 1170 cas ont été enregistrés en 2011. Il y a un risque d'infection pulmonaire sévère nécessitant une hospitalisation. La maladie est mortelle dans environ 10 % des cas.

Morphologie : bacille de 2 à 20 µm de long.

Découverte : en 1976, lors d'une épidémie de pneumonie chez les participants à un congrès d'anciens combattants de la Légion américaine (d'où son nom).

Habitat : eau chaude (réseaux d'eau chaude, tours aéroréfrigérantes, bains à remous, aérosols…)

Transmission : par inhalation d'eau contaminée.

Prévention : surveillance de la qualité de l'eau, notamment dans les établissements collectifs.

Traitement : des antibiotiques, le plus vite possible.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

SALMONELLOSE, LÉGIONELLOSE...

Celles qui mettent l'hygiène au défi

LISTERIA MONOCYTOGENES

Maladie associée : la listériose. Les symptômes sont celui d'un état grippal. C'est une maladie rare (de 200 à 300 cas par an en France), mais mortelle dans près de 30 % des cas. Chez les femmes enceintes, elle entraîne un risque d'accouchement prématuré.

Morphologie : bacille de 1 à 2 µm de long.

Découverte : en 1926, par Everitt Murray.

Habitat : les ruminants domestiques et l'environnement.

Transmission : par ingestion d'aliments contaminés (charcuterie, fromages, poissons crus...).

Prévention : les personnes à risque doivent éviter les aliments susceptibles d'être contaminés.

Traitement : donnés à temps, les antibiotiques peuvent être efficaces.

MAUVAISES ODEURS, ACNÉ, CARIES

Celles qui agacent au

STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

Problème associé : la mauvaise odeur de la transpiration. Les bactéries telles que *Staphylococcus epidermidis* raffolent de la sueur très riche (le sébum). En s'en nourrissant, elles produisent des déchets qui dégagent une forte odeur.

Morphologie : coque de 0,5 à 1,5 µm de diamètre.

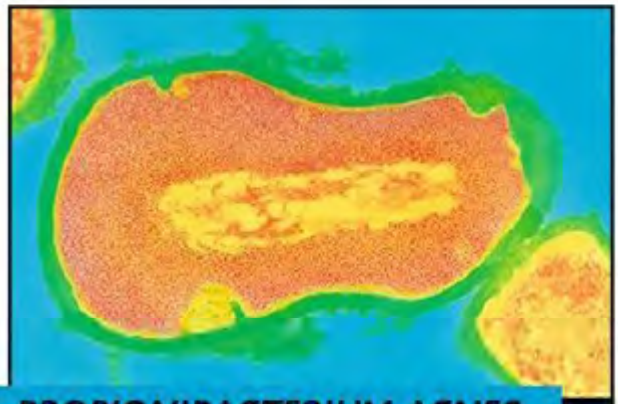
Découverte : en 1978, par Louis Pasteur.

Habitat : muqueuses nasales, peau, aisselles. Cette bactérie est naturellement présente sur tout notre corps sans poser de problèmes de santé. Mais si une occasion se présente (une coupure, par exemple), elle peut devenir pathogène et provoquer des infections urinaires ou du cœur.

Prévention : une bonne hygiène (car elle élimine les bactéries responsables des mauvaises odeurs).

Traitement : des bactériostatiques qui empêchent les bactéries de trop se développer.

quotidien



PROPIONIBACTERIUM ACNES

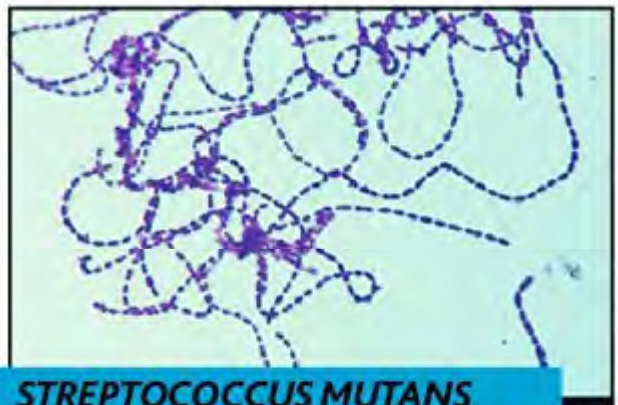
Problème associé : l'acné. Il touche 95 % des garçons et 83 % des filles à l'adolescence, et 20 % des adultes. C'est la réaction immunitaire à la bactérie et l'inflammation qui provoquent les symptômes de l'acné, et non la bactérie elle-même.

Morphologie : bacille de 0,8 à 1 µm de long.

Habitat : pores de la peau.

Prévention : une bonne hygiène de la peau, avec des savons adaptés. Il faut aussi éviter de « triturer » les boutons, au risque d'entraîner des infections et des cicatrices plus profondes.

Traitement : il existe de nombreux traitements pour traiter l'acné. Généralement, les antibiotiques sont réservés aux formes sévères.



STREPTOCOCCUS MUTANS

Problème associé : les caries dentaires. Plusieurs bactéries participent à la formation des caries. Elles se nourrissent du sucre des aliments déposés sur les dents et produisent de l'acide qui va attaquer l'émail, puis les tissus plus profonds.

Morphologie : coque de 0,5 à 1 µm de diamètre.

Découverte : en 1924, par J.Kilian Clarke.

Habitat : cavité buccale.

Transmission : par voie orale (baisers, partage de couverts ou de brosse à dent, ou lorsqu'un parent nettoie la tétine de son bébé avec sa bouche).

Prévention : se brosser les dents au minimum deux fois par jour et éviter les aliments trop sucrés.

Traitement : chez le dentiste…

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Les bactéries en chiffres

Un fléau mondial nommé tuberculose

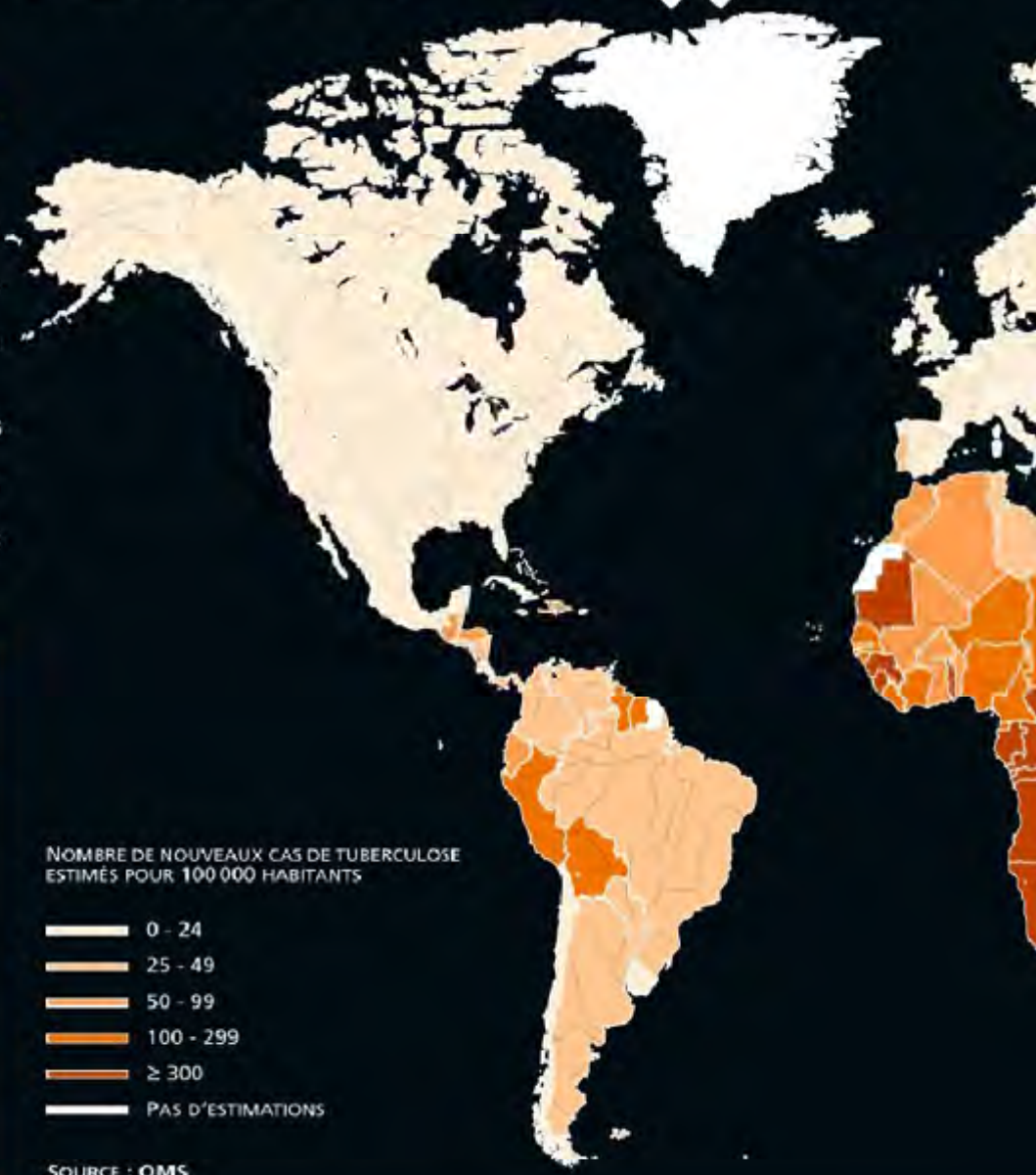
C'est la deuxième maladie infectieuse la plus meurtrière au monde, après le virus du sida. Plus de 95 % des décès qu'elle provoque se produisent dans les pays en développement. L'Asie totalise 60 % des nouveaux cas à l'échelle mondiale, mais l'Afrique subsaharienne compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant, avec plus de 260 cas pour 100 000 habitants en 2011. Enfin, près de un tiers de la population mondiale est actuellement atteinte de tuberculose latente (personnes infectées mais qui n'ont pas encore développé la maladie et ne peuvent donc pas la transmettre).

8,7 millions

C'est le nombre de personnes qui ont développé la tuberculose dans le monde en 2011.

1,4 million

C'est le nombre de décès dus à la tuberculose dans le monde en 2011.



FLAMBÉES ÉPIDÉMIQUES DE CHOLÉRA DANS LE MONDE EN 2010 ET 2011

Le choléra touche les plus fragiles

Cette maladie diarrhéique aiguë s'est répandue dans le monde entier au XIXe siècle à partir de son réservoir original en Inde, tuant des millions de personnes sur tous les continents à l'occasion de flambées épidémiques incontrôlables. Aujourd'hui, elle est facile à traiter. Mais sa transmission se faisant par l'eau contaminée, on la voit encore sévir dans les zones à risques telles que les bidonvilles ou les camps de réfugiés. On compte de 3 à 5 millions de cas par an, occasionnant de 100 000 à 120 000 décès.

Les bactéries en chiffres

Un fléau mondial nommé tuberculose

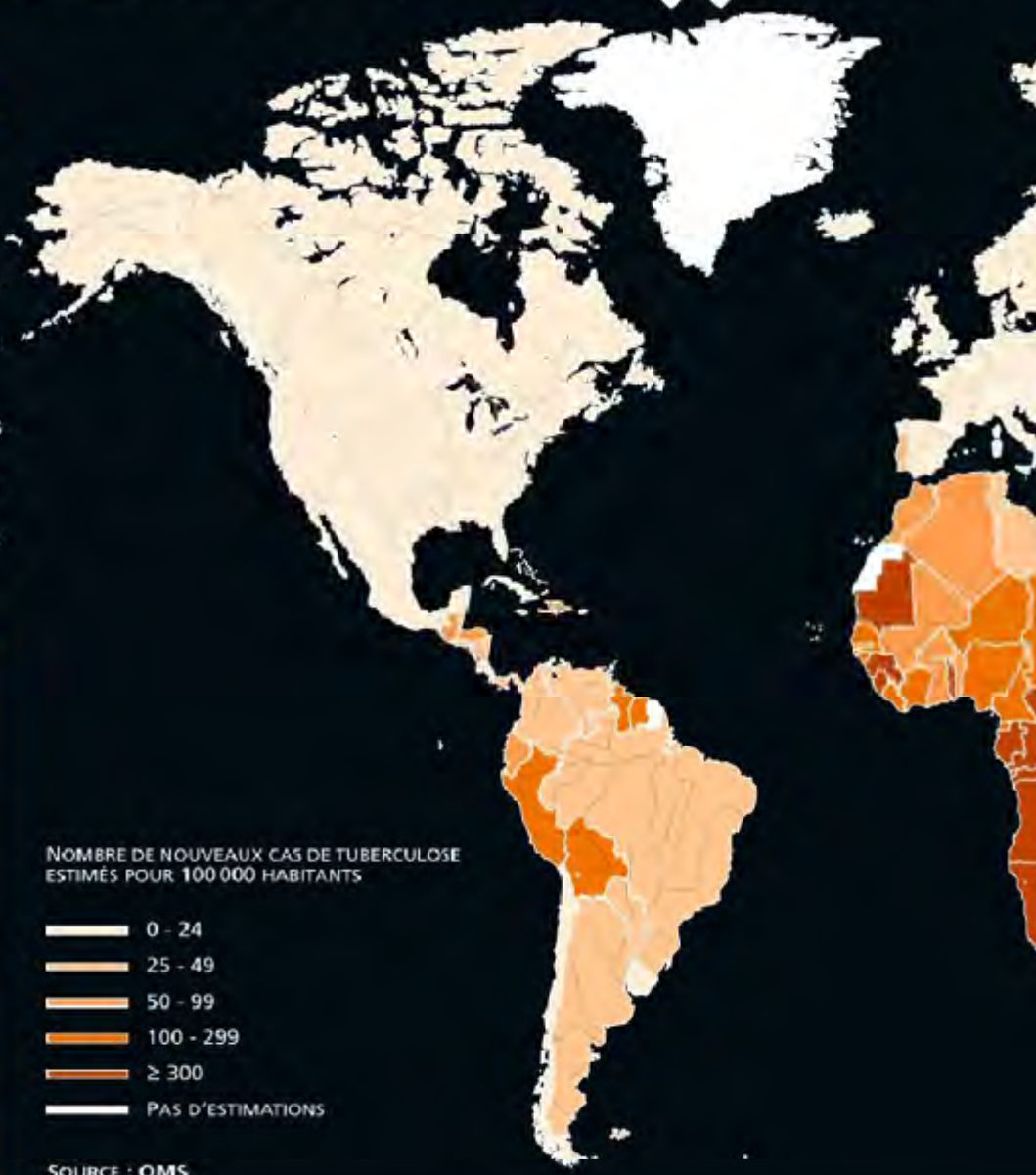
C'est la deuxième maladie infectieuse la plus meurtrière au monde, après le virus du sida. Plus de 95 % des décès qu'elle provoque se produisent dans les pays en développement. L'Asie totalise 60 % des nouveaux cas à l'échelle mondiale, mais l'Afrique subsaharienne compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant, avec plus de 260 cas pour 100 000 habitants en 2011. Enfin, près de un tiers de la population mondiale est actuellement atteinte de tuberculose latente (personnes infectées mais qui n'ont pas encore développé la maladie et ne peuvent donc pas la transmettre).

8,7 millions

C'est le nombre de personnes qui ont développé la tuberculose dans le monde en 2011.

1,4 million

C'est le nombre de décès dus à la tuberculose dans le monde en 2011.



FLAMBÉES ÉPIDÉMIQUES DE CHOLÉRA DANS LE MONDE EN 2010 ET 2011

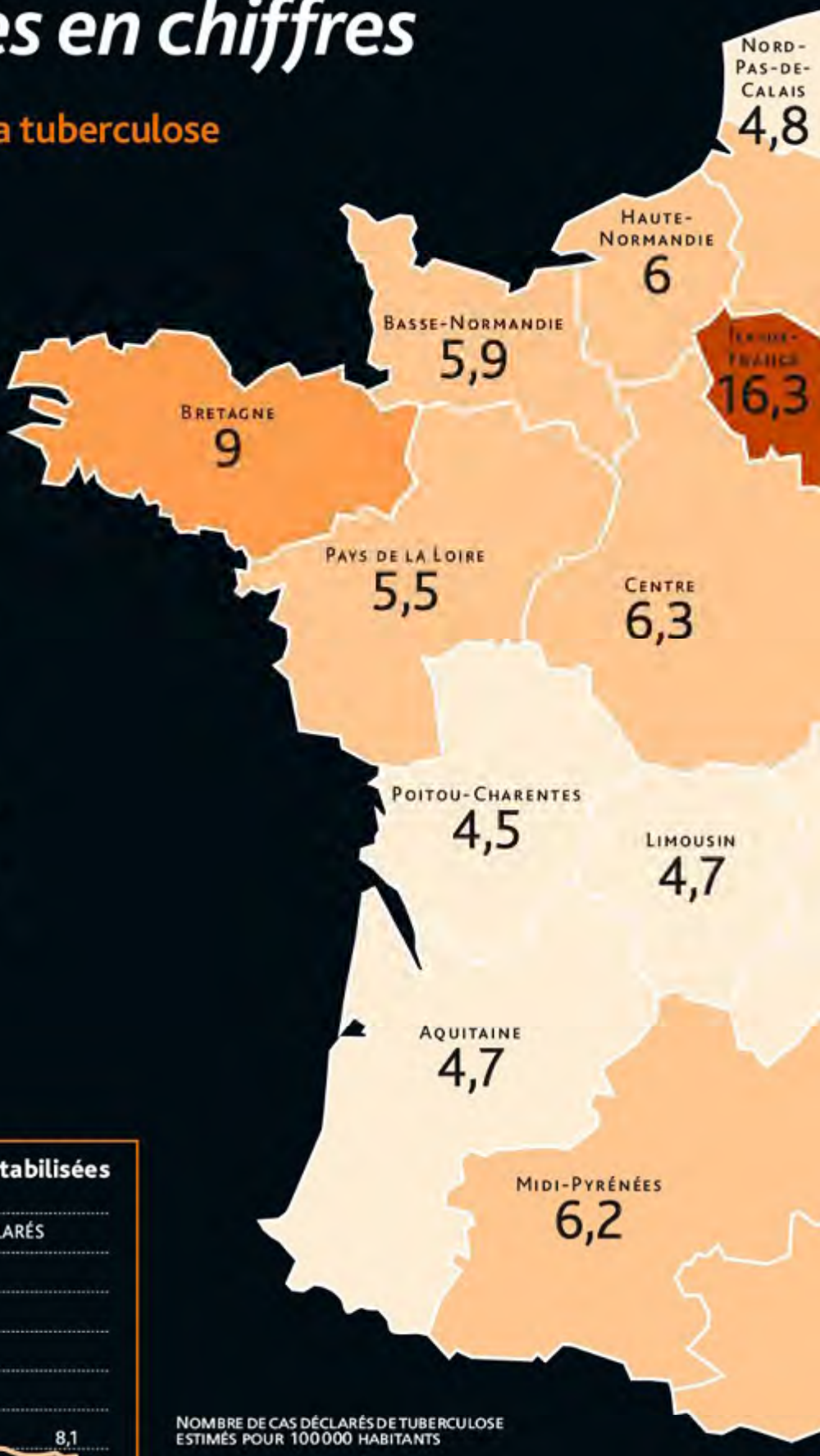
Le choléra touche les plus fragiles

Cette maladie diarrhéique aiguë s'est répandue dans le monde entier au XIXe siècle à partir de son réservoir original en Inde, tuant des millions de personnes sur tous les continents à l'occasion de flambées épidémiques incontrôlables. Aujourd'hui, elle est facile à traiter. Mais sa transmission se faisant par l'eau contaminée, on la voit encore sévir dans les zones à risques telles que les bidonvilles ou les camps de réfugiés. On compte de 3 à 5 millions de cas par an, occasionnant de 100 000 à 120 000 décès.

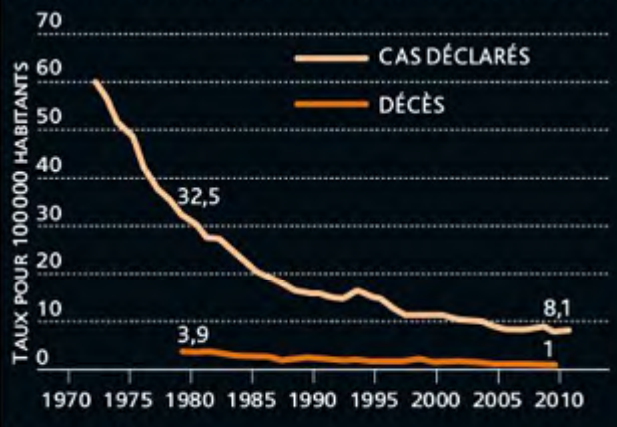
Les bactéries en chiffres

En France, un recul de la tuberculose en trompe-l'œil

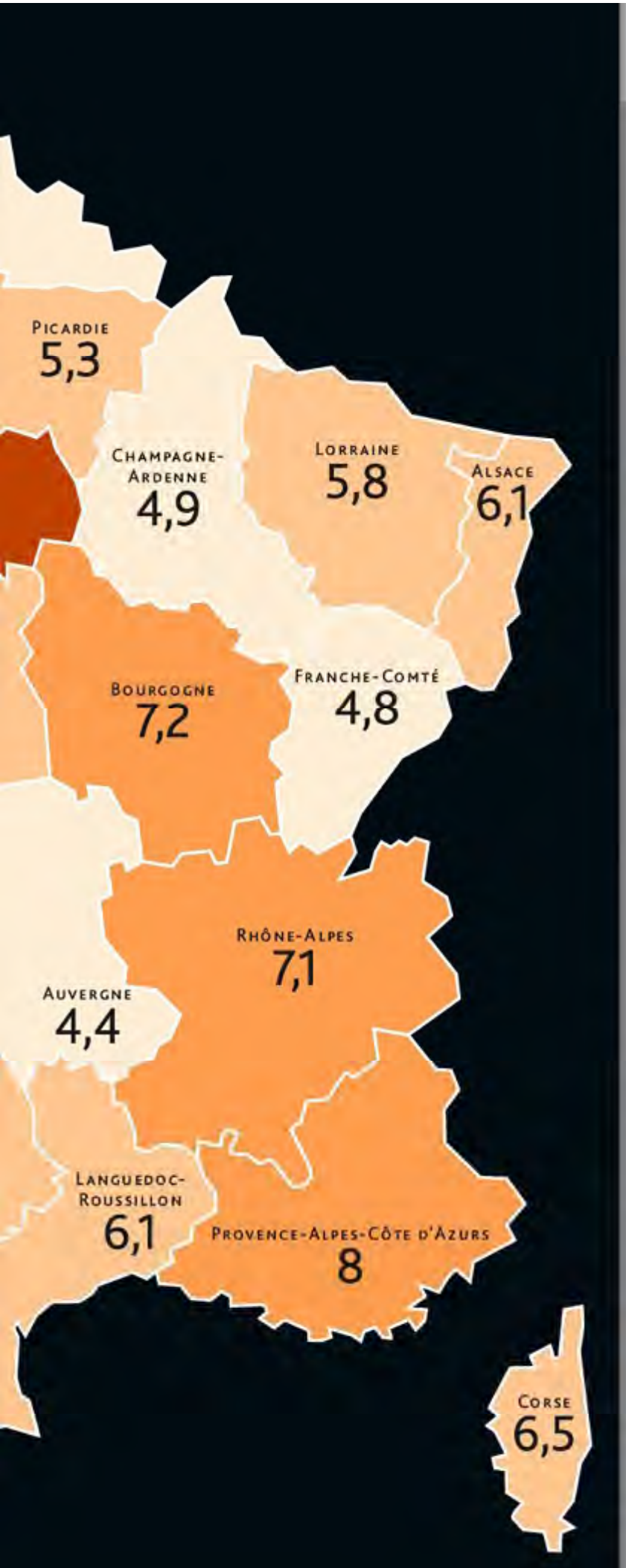
La tuberculose a largement reculé ces quarante dernières années dans notre pays. On comptait 8,1 cas pour 100 000 habitants en 2010, ce qui correspondait à 5 187 cas déclarés (sachant que la maladie est à déclaration obligatoire : tout médecin diagnostiquant un cas de tuberculose est tenu d'en référer aux autorités sanitaires). En 1972, cette prévalence dépassait les 60 cas pour 100 000 habitants. Mais de très fortes disparités subsistent aujourd'hui. La répartition par région montre une concentration de la maladie en Ile-de-France qui recense 37 % des cas déclarés sur le territoire (16,3 cas pour 100 000 habitants), ainsi qu'en Guyane (15,9). La maladie est même en progression en Essonne, en Seine-Saint-Denis et dans le Val-d'Oise, mais les taux les plus importants concernent Paris (22,1/100 000) et la Seine-Saint-Denis (31,4/100 000). La maladie touche principalement les hommes (à 60 %), les sujets âgés de 25 à 44 ans (à 35 %), et les personnes nées à l'étranger (52 %), dont près des deux tiers en Afrique. On observe également un taux de déclaration de la maladie élevé chez les personnes sans domicile fixe (155/100 000). La tuberculose est donc une maladie sociale, pour laquelle, selon l'Institut national de veille sanitaire (INVS), la vigilance reste nécessaire.



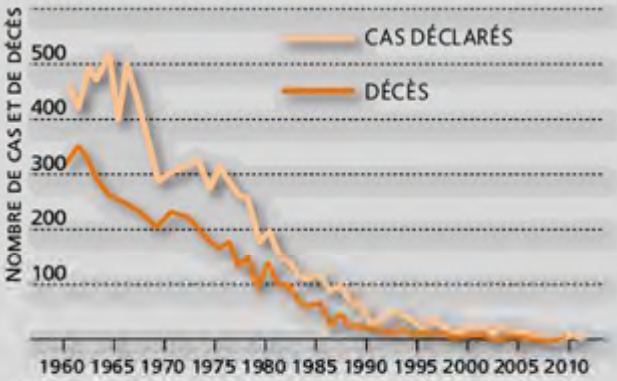
Une morbidité et une mortalité stabilisées



Source : INVS



Le tétanos est devenu exceptionnel



SOURCE : INVS

S'il reste omniprésent dans de nombreux pays en voie de développement, le tétanos est devenu exceptionnel en France. Ces quatre dernières années, seulement 36 personnes ont déclaré l'infection, parmi lesquelles 11 sont décédées. Des cas qui auraient pu être évités par une bonne application du calendrier de vaccination. C'est en effet le vaccin qui a permis d'éradiquer cette maladie qui faisait plus de 300 morts par an en 1960.

La syphilis est de retour depuis 2000

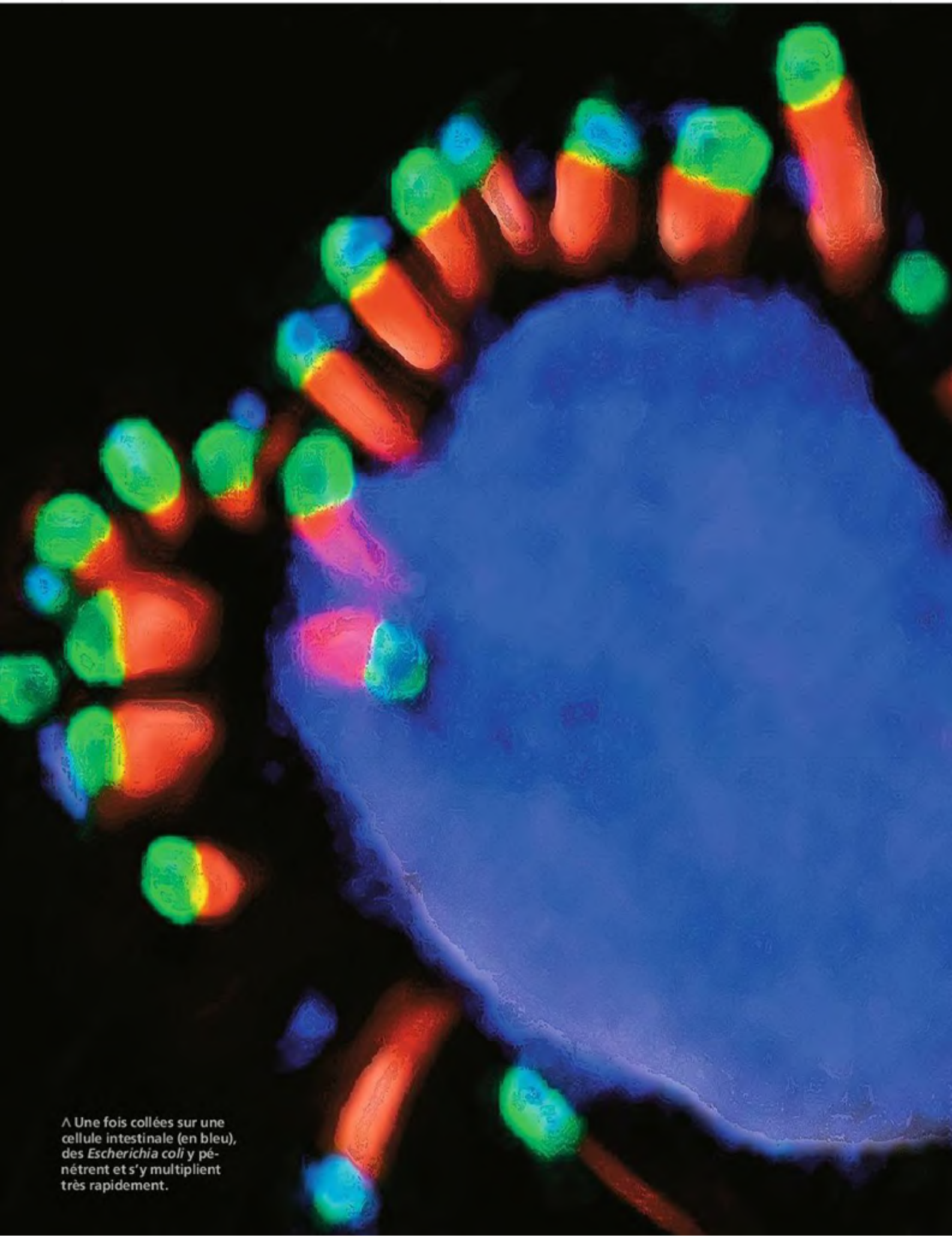
SOURCE : INVS

Entre 2000 et 2009, 4 022 cas de syphilis ont été décomptés en France. Sexuellement transmissible, l'infection touche principalement des hommes ayant des rapports homosexuels, et 43 % des personnes infectées étaient porteuses du VIH. L'envolée du nombre de cas recensés au tout début des années 2000 est due à un retour des pratiques sexuelles à risque, mais aussi à l'amélioration du dépistage, après la prise de conscience par les autorités sanitaires de la résurgence de la maladie. Quant à la baisse observée depuis 2007, elle doit être relativisée, car la part des syphilis latentes (asymptomatiques) est probablement en augmentation.

Seuls 2 vaccins antibactériens sont obligatoires

En France, pour les maladies bactériennes, les vaccinations obligatoires concernent uniquement la diphtérie et le tétanos (du côté des virus, seul celui contre la poliomyélite est obligatoire). Mais la vaccination est recommandée contre d'autres maladies, comme la coqueluche, contre l'*Haemophilus influenzae b* (un vaccin polyvalent permet souvent d'associer diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et *influenzae b*), ainsi que les pneumocoques et les méningocoques de type C.

M. KONTENTE



∧ Une fois collées sur une cellule intestinale (en bleu), des *Escherichia coli* y pénètrent et s'y multiplient très rapidement.

Quand les bactéries attaquent

Invasion, inflammation, toxines… les bactéries pathogènes ont toutes sortes de stratagèmes pour nuire à notre organisme. Des mécanismes qu'il est nécessaire de connaître si l'on veut les déjouer. Radioscopie d'une infection.

En général, cela se fait à notre insu. À chaque seconde, des bactéries nous attaquent. Notre système immunitaire, qui les neutralise sans formalité, ne connaît aucun répit. Pourtant, les bactéries pathogènes ne représentent qu'une infime partie des millions d'espèces de bactéries qui nous entourent. Probablement quelques centaines seulement. Et pour cause : quel intérêt de s'en prendre ainsi au corps qui les abrite, plutôt que de chercher à vivre en bonne intelligence avec lui ? *« On parle parfois de "cul-de-sac évolutif"*, explique Dominique Schneider, du laboratoire grenoblois Adaptation et pathogénie des micro-organismes. *Pour une bactérie, détruire son hôte n'est pas la stratégie idéale, surtout s'il n'y a pas d'autres hôtes aux alentours immédiats pour prendre le relais. »* Dans le cas de l'espèce humaine, la proximité des individus permet cependant à des micro-organismes particulièrement virulents de proliférer, même si l'épidémie cause des millions de morts.

DR D. KALMAN, K. VICARI/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Il faut préciser qu'il n'y a pas de bactérie pathogène dans l'absolu. Une bactérie dangereuse pour une espèce peut tout à fait être bénéfique à une autre. Et, au sein d'un même individu, chaque organe réagit différemment : une bactérie nocive pour le système urinaire peut être parfaitement tolérée dans les voies respiratoires. Mais qu'un staphylocoque doré (naturellement abondant sur la peau) ou un bacille tétanique (inoffensif dans l'intestin), par exemple, parvienne à pénétrer dans une plaie et à adhérer à un tissu, et la guerre se déclare.

DES ARMES QUI S'ÉCHANGENT

Car une fois entrées dans une zone de l'organisme qui leur est interdite, les bactéries mobilisent de nombreuses stratégies d'attaque pour y survivre et s'y multiplier malgré nos défenses. En puisant dans cet arsenal, chaque espèce va développer son propre mode d'infection, engendrant des effets pouvant être bénins… aussi bien que mortels. Leur grande force réside dans leur capacité à acquérir facilement des nouveaux gènes, et à s'échanger ainsi les armes les plus efficaces, celles qui leur conféreront toute leur virulence. Un échange qui peut même se produire entre espèces différentes ! *« Ces gènes de virulence ont des fonctions très diverses, comme la faculté de produire une toxine ou d'envahir un tissu*, explique Max Maurin, professeur de bactériologie au CHU de Grenoble. *Une minuscule différence sur l'ensemble du génome suffit à apporter un caractère pathogène important et à transformer une bactérie inoffensive en tueuse. »*

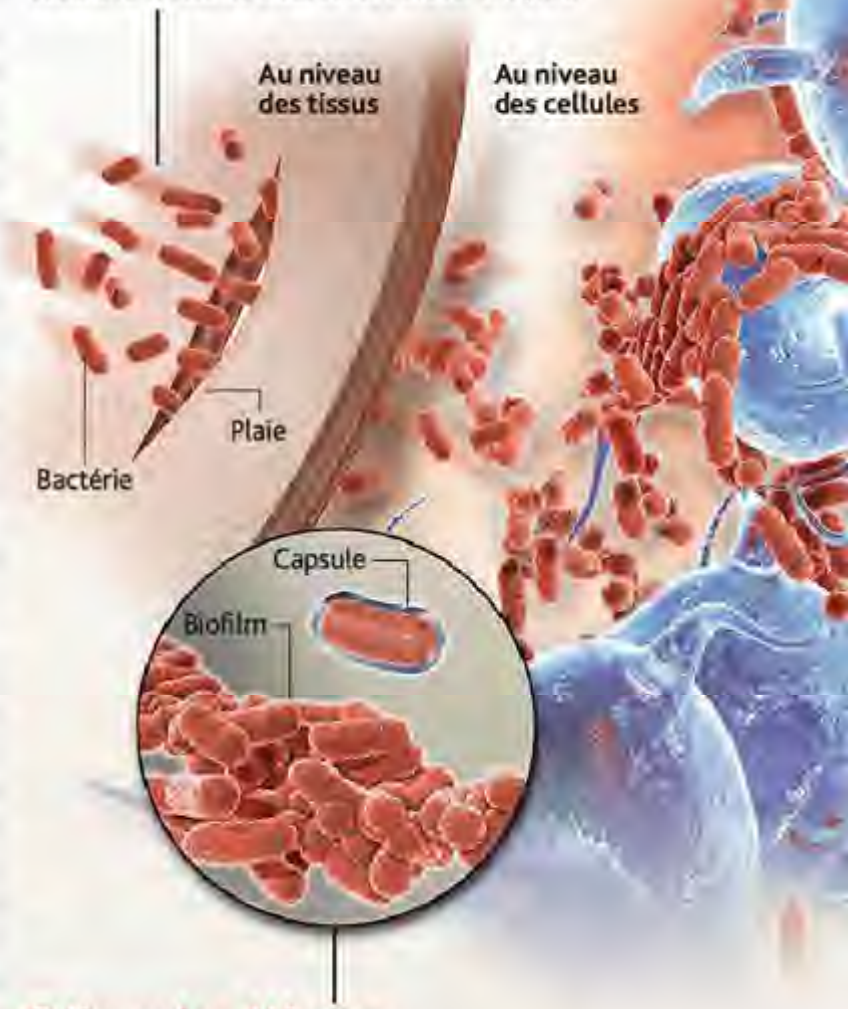
Pour Jost Enninga, qui dirige le groupe Dynamique des interactions hôte-pathogène à l'Institut Pasteur, cette dernière décennie a connu une véritable révolution des connaissances, portée par les progrès technologiques, notamment autour de la microscopie et du séquençage des génomes bactériens. *« Nous avons aujourd'hui une vaste banque génomique de plusieurs milliers de souches pathogènes. Cela nous permet d'étudier l'influence des facteurs de virulence, mais également la façon dont évoluent ces bactéries. »* Un atout précieux pour organiser la riposte : pour aider notre système immunitaire à combattre nos ennemies intimes, il faut en effet connaître au mieux les stratégies d'attaque (voir infographie ci-contre). Même si – difficulté supplémentaire – les bactéries combinent à l'infini ces stratégies, chaque nouvelle souche pathogène établissant son propre plan de bataille. ●

YANN CHAVANCE

Des stratégies infectieuses variées

Planifier l'offensive

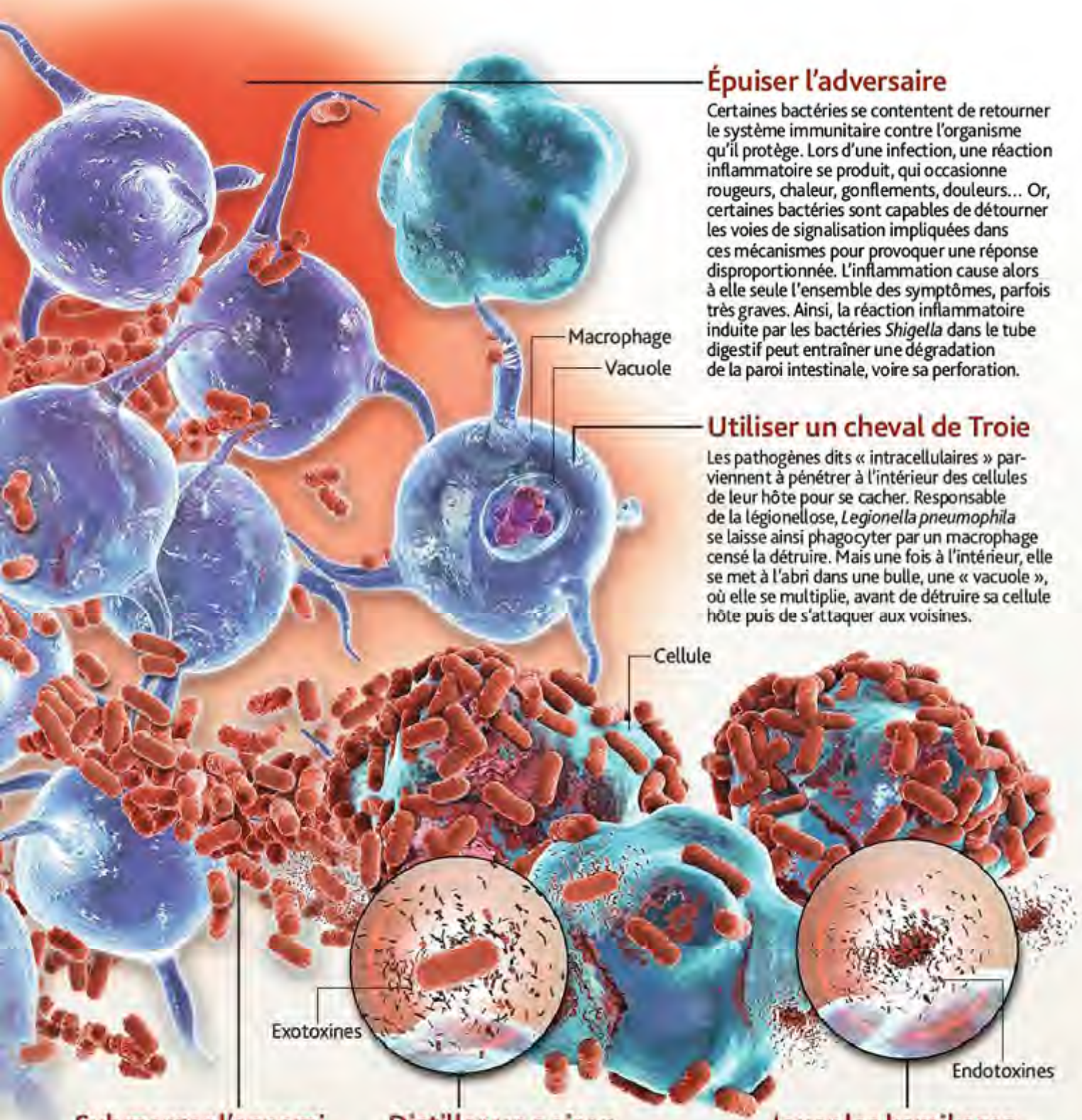
Les bactéries pathogènes sont « obligatoires », « opportunistes » ou « accidentelles ». Les premières déclenchent à coup sûr la pathologie : si *Mycobacterium tuberculosis* infecte un organisme, celui-ci développera à coup sûr une tuberculose. Les deuxièmes s'attaquent à un hôte à l'immunité affaiblie ; c'est le cas de bon nombre de maladies nosocomiales. Enfin, les pathogènes accidentels, eux, ne sont infectieux qu'à certaines conditions. Ainsi, *Clostridium tetani*, qui peut être ingérée sans causer le moindre dommage, sera à même de déclencher le tétanos si elle se retrouve sur une plaie.



Déjouer les défenses

L'intérieur de l'organisme est hostile pour les bactéries pathogènes : le milieu est parfois acide, la compétition règne avec les bactéries commensales et, surtout, le système immunitaire n'a de cesse de détruire les étrangers. Pour se protéger, certaines bactéries possèdent une capsule qui les préserve du milieu extérieur et des cellules immunitaires (macrophages ou globules blancs) cherchant à les ingérer. D'autres s'agglomèrent sous un « biofilm » qu'elles secrètent et qui est très efficace pour se cacher du système immunitaire. Les biofilms sont d'ailleurs souvent responsables d'infections chroniques et expliquent la persistance de certaines pathologies.

BRUNO BOURGEOIS



Épuiser l'adversaire

Certaines bactéries se contentent de retourner le système immunitaire contre l'organisme qu'il protège. Lors d'une infection, une réaction inflammatoire se produit, qui occasionne rougeurs, chaleur, gonflements, douleurs… Or, certaines bactéries sont capables de détourner les voies de signalisation impliquées dans ces mécanismes pour provoquer une réponse disproportionnée. L'inflammation cause alors à elle seule l'ensemble des symptômes, parfois très graves. Ainsi, la réaction inflammatoire induite par les bactéries *Shigella* dans le tube digestif peut entraîner une dégradation de la paroi intestinale, voire sa perforation.

Utiliser un cheval de Troie

Les pathogènes dits « intracellulaires » parviennent à pénétrer à l'intérieur des cellules de leur hôte pour se cacher. Responsable de la légionellose, *Legionella pneumophila* se laisse ainsi phagocyter par un macrophage censé la détruire. Mais une fois à l'intérieur, elle se met à l'abri dans une bulle, une « vacuole », où elle se multiplie, avant de détruire sa cellule hôte puis de s'attaquer aux voisines.

Submerger l'ennemi

Pour certaines espèces, comme *Francisella tularensis*, il suffit de quelques bactéries dans l'organisme pour causer la pathologie. Mais pour la plupart, le nombre fait la force. Avec un temps de génération très court (une population d'*E. coli* double en vingt minutes), les envahisseurs peuvent très rapidement constituer une armée de plusieurs millions de bactéries, et libérer ainsi massivement une toxine ou coloniser l'ensemble de l'organisme *via* le réseau sanguin.

Distiller un poison

Certaines bactéries emploient une arme chimique redoutable : les exotoxines. Libérées en permanence, ces protéines visent en général une cible particulière (muscle, système nerveux ou sanguin…). Elles peuvent détruire la paroi cellulaire, créer des pores dans un tissu ou pénétrer à l'intérieur d'une cellule pour bloquer la synthèse de molécules indispensables. Leur point commun : un pouvoir pathogène actif à faible concentration. La toxine botulique sécrétée par *Clostridium botulinum* est ainsi le poison le plus puissant au monde : correctement dispersé, un seul gramme pourrait tuer plus de 1 million de personnes !

Jouer les kamikazes

Après leur mort, une grande majorité des bactéries pathogènes laissent un cadeau empoisonné au système immunitaire : les endotoxines, qui sont souvent leurs composants de base. Moins puissantes et moins spécifiques que les exotoxines, elles n'en affolent pas moins le système immunitaire une fois dispersées, et peuvent causer de graves infections. C'est pourquoi il est déconseillé d'utiliser des antibiotiques à fortes doses contre certaines bactéries. Car en détruisant les bactéries, ils libèrent massivement les dangereuses toxines.

Λ **Avec l'apparition de souches résistantes, l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique (ici, en blanc, inhibant la croissance des bactéries autour de lui) s'avère limitée dans le temps.**

BSIP

ANTIBIOTIQUES

La fin du remède miracle ?

Depuis vingt ans, les autorités de santé s'en alertent. Mais malgré les mesures d'hygiène et le recours moins systématique aux antibiotiques, les souches résistantes continuent de se multiplier. D'où la nécessité de trouver de nouvelles molécules.

Les antibiotiques sont devenus tellement communs dans nos armoires à pharmacie qu'on en oublierait presque ce fait historique : ils ont bouleversé l'histoire de l'humanité. Avant la découverte il y a moins de cent ans de ces petites molécules miraculeuses, la vie était plus courte d'environ dix ans. Bien souvent, elle ne tenait qu'à un fil dès lors que la santé faiblissait : au début du XX[e] siècle, près d'une personne sur trois mourait d'une infection d'origine bactérienne ; aujourd'hui, de telles infections ne figurent même plus parmi les dix principales causes de mortalité d'aucun pays riche ! Certes, l'hygiène et les vaccins ont joué un rôle important. Mais cette victoire contre la maladie, nous la devons avant tout aux antibiotiques. Et les antibiotiques, nous les devons… aux bactéries elles-mêmes ! Car si la découverte historique de la pénicilline, en 1928, revient au Britannique Alexander Fleming (voir encadré page suivante), celui-ci

n'a rien inventé : les antibiotiques existent depuis aussi longtemps que les bactéries, car il s'agit simplement de molécules qui sont synthétisées par des micro-organismes (des bactéries ou des champignons) pour lutter contre les bactéries concurrentes. Autrement dit, les bactéries sont le remède au mal qu'elles causent, une autre subtilité à mettre à leur crédit… Cette propriété, l'industrie pharmaceutique s'en est emparée dès les années 1930-1940, recherchant de façon presque systématique chez des micro-organismes toute molécule capable de contrer l'action pathogène des bactéries. Avec succès : entre 1940 et 1970, plus d'une centaine de molécules antibiotiques ont ainsi été commercialisées. Elles sont regroupées en une dizaine de familles, en fonction des modes d'action qui les caractérisent.

LA FIN DES MALADIES INFECTIEUSES?

Des exemples ? Les bêta-lactamines (une classe qui comprend la pénicilline découverte par Fleming, mais aussi d'autres pénicillines, telles que l'amoxicilline et la méticilline, ainsi que les céphalosporines et les carbapénèmes) empêchent la bactérie de fabriquer correctement sa paroi. Ce qui s'avère mortel pour le microbe lorsqu'il est en phase de croissance. Les polymyxines, elles, rendent poreuse la membrane cytoplasmique des bactéries… ce qui leur est fatal. Pour leur part, les tétracyclines paralysent leurs ribosomes, ces petites machineries qui décodent les gènes pour produire les protéines ; tandis que les quinolones entravent la réplication de l'ADN des bactéries, ce qui leur interdit de se diviser et se multiplier (voir infographie). Autant de moyens d'action qui ne laissent aucune chance de survie aux bactéries ! Recherche de substances antibiotiques dans la nature, synthèse de nouvelles molécules testées tous azimuts sur toutes sortes de bactéries, *« le dynamisme de l'industrie pharmaceutique dans le développement de nouveaux antibiotiques était tel que l'on a cru pouvoir éradiquer les maladies infectieuses d'origine bactérienne »*, raconte Eric Oswald, responsable d'une équipe de recherche au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan. À jamais le monde serait débarrassé de la peste, du choléra et de la tuberculose !

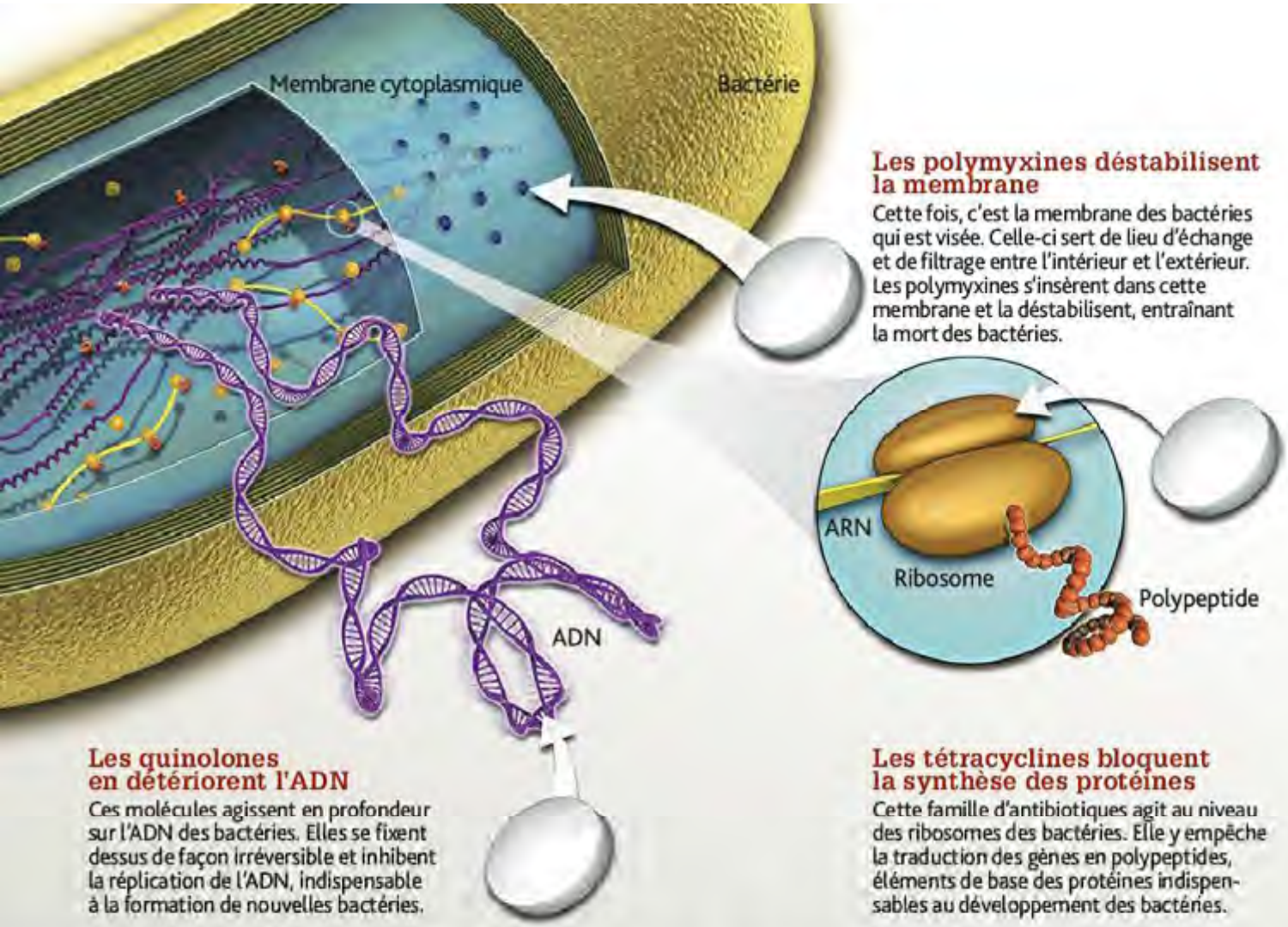
Les quatres stratégies principales des antibiotiques

Les bêta-lactamines s'attaquent à la paroi des bactéries

Ces antibiotiques empêchent une étape essentielle de la formation de la paroi externe des bactéries : la synthèse des ponts interpeptidiques. Or, sans paroi protectrice, les bactéries meurent.

UNE DÉCOUVERTE ACCIDENTELLE

Témoin durant la Première Guerre mondiale d'un grand nombre de décès de soldats dus à une infection à staphylocoque, le médecin britannique Alexander Fleming engage à son retour des recherches sur la bactérie. C'est pourtant totalement par hasard qu'il trouvera la parade contre celle-ci. Alors qu'il part en vacances, le scientifique, tout aussi brillant que distrait, oublie qu'il vient de lancer des cultures bactériennes. À son retour, celles-ci semblent bonnes à jeter : elles ont été colonisées par un champignon, le pénicillium. Pourtant, en regardant de plus près, il remarque qu'autour de certains d'entre eux, aucune bactérie n'a survécu. Fleming comprend alors que le pénicillium fabrique ce que l'on appellera plus tard un antibiotique. La pénicilline était née.



Les polymyxines déstabilisent la membrane

Cette fois, c'est la membrane des bactéries qui est visée. Celle-ci sert de lieu d'échange et de filtrage entre l'intérieur et l'extérieur. Les polymyxines s'insèrent dans cette membrane et la déstabilisent, entraînant la mort des bactéries.

Les quinolones en détériorent l'ADN

Ces molécules agissent en profondeur sur l'ADN des bactéries. Elles se fixent dessus de façon irréversible et inhibent la réplication de l'ADN, indispensable à la formation de nouvelles bactéries.

Les tétracyclines bloquent la synthèse des protéines

Cette famille d'antibiotiques agit au niveau des ribosomes des bactéries. Elle y empêche la traduction des gènes en polypeptides, éléments de base des protéines indispensables au développement des bactéries.

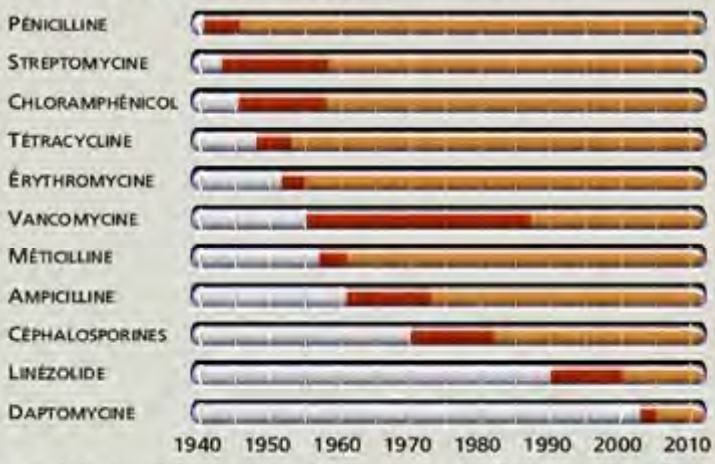
Sauf que voilà, les bactéries ne se sont pas laissé faire : elles ont su développer des mécanismes de résistance. Certaines ont réussi à diminuer la perméabilité de leur membrane, empêchant l'antibiotique de pénétrer. D'autres sont parvenues, non pas à bloquer l'entrée de l'antibiotique, mais à mettre au point des pompes membranaires pour activer la sortie de la molécule fatale. Autres stratégies mises en place par ces redoutables microbes : modifier la cible moléculaire de l'antibiotique pour le rendre impuissant (comme une serrure dont on aurait changé la forme afin que la clé antibiotique ne l'actionne plus), ou encore fabriquer des enzymes capables de dégrader ledit antibiotique. Et le pire, c'est que plus un antibiotique est utilisé pour lutter contre une catégorie de bactéries, plus il exerce une pression de sélection forte sur celles-ci : les « faibles » disparaissent, tandis que les résistantes survivent ! Une attaque massive et répétée contre une bactérie favorise donc paradoxalement l'émergence de souches résistantes. Or, ces mécanismes de résistance, qui sont sous-tendus par des gènes, les bactéries les transmettent *illico* à leur descendance, bien entendu, mais aussi à leurs partenaires sexuels. Ces derniers peuvent être de la même espèce… ou d'une espèce bactérienne voisine. En effet, même si les bactéries se reproduisent de manière clonale, par simple division cellulaire, elles pratiquent tout de même une forme de sexualité nommée « conjugaison bactérienne » : les deux partenaires établissent entre eux une sorte de pont par lequel transitent des gènes portés par les plasmides, ces petites molécules d'ADN indépendantes du chromosome, propres aux génomes bactériens. Des échanges très efficaces pour se transmettre les gènes de résistance !

Résultat, non seulement les bactéries savent devenir résistantes, mais elles le deviennent très vite : ce phénomène fut observé dès les premières années d'utilisation de chaque nouvel antibiotique. On a peine à y croire aujourd'hui, mais le phénomène fut longtemps jugé sans gravité. « *Jusqu'à il y a quelques années, lorsqu'on voyait apparaître de nouvelles résistances, on se contentait de remplacer l'antibiotique devenu moins efficace par un autre. Le problème, c'est que, depuis, la source s'est tarie* », explique Marie-Cécile Ploy, directrice d'une

Les mécanismes de résistance, les bactéries les transmettent illico à leur descendance, mais aussi à leurs partenaires sexuels !

BRUNO BOURGEOIS - COSMOS

Vitesse d'apparition de souches résistantes



Une fois introduit comme médicament, un antibiotique ne jouit que de quelques années d'efficacité maximale (en rouge), avant que les premières résistances n'apparaissent (en orange).

Sources : *Nature Reviews Drug Discovery*, *Nature Chemical Biology*

unité de recherche Inserm sur les résistances bactériennes aux antibiotiques à la faculté de médecine de Limoges. Ainsi, alors que les bactéries ont continué à livrer bataille contre les antibiotiques, devenant au fil des années de plus en plus résistantes à de plus en plus d'antibiotiques, l'industrie pharmaceutique s'est reposée sur ses lauriers. Certains grands laboratoires ont même fermé leurs départements dédiés aux maladies infectieuses et, depuis 2000, seuls vingt nouveaux antibiotiques ont été découverts et mis sur le marché. Il faut dire que la recherche de nouvelles molécules (notamment les études de toxicité et les essais cliniques) est extrêmement onéreuse par rapport aux recettes potentielles des nouveaux antibiotiques : les traitements sont généralement courts et les médecins les prescrivent avec parcimonie, justement pour limiter l'apparition de résistances.

À partir des années 1990 néanmoins, l'alerte est donnée. En 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) fait même une sombre prédiction : « *Si rien n'est fait, les antibiotiques seront inefficaces en 2010.* » Bonne nouvelle, l'OMS s'est trompée… au moins de quelques années. Un répit que l'on doit sans doute à l'amélioration de certaines pratiques. « *En France, l'amélioration de l'hygiène des mains dans les hôpitaux a permis de réduire la proportion de staphylocoques dorés résistants à la méticilline* », note ainsi Bruno Coignard, responsable de l'unité Infections associées aux soins et Résistance aux antibiotiques à l'Institut de veille sanitaire (INVS). Ainsi, alors qu'en 2001, 33 % des staphylocoques dorés isolés d'infections invasives étaient résistants à la méticilline, cette proportion n'était plus que de 22 % en 2010. Une tendance baissière également observée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (connu sous son acronyme anglais ECDC) dans sept autres pays d'Europe. Les campagnes visant à limiter l'usage des antibiotiques lorsqu'ils sont inutiles ont aussi contribué à limiter les dégâts. Du moins en Europe. « *En Inde, de 20 à 30 % des bactéries pathogènes, toutes espèces confondues, sont multirésistantes aux antibiotiques. L'absence d'hygiène, la surpopulation et le recours massif aux antibiotiques dans ce pays qui est l'un des plus gros fabricants d'antibiotiques génériques sont responsables de cette situation* », explique Patrice Nordmann, chef du service de microbiologie, bactériologie et virologie de l'hôpital Bicêtre (Val-de-Marne) et directeur de l'unité Inserm Résistances émergentes aux antibiotiques. Plus près de nous, la Grèce constitue, elle aussi, un gros réservoir de bactéries résistantes. Ainsi, alors qu'en 2010 seules 0,1 % des bactéries de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* étaient multirésistantes en France, ce chiffre

La mondialisation ne concerne pas seulement les biens et les personnes, les bactéries aussi en profitent !

PRASHANTH VISHWANATHAN/THE NEW YORK TIMES/REDUX-REA - L'ASSURANCE-MALADIE

<> En Inde, de 20 à 30 % des bactéries pathogènes sont multirésistantes aux antibiotiques. En France, l'Assurance-maladie alerte sur les dangers d'un recours trop systématique à ce type de médicaments.

était de 49,1 % en Grèce ! « *Or*, ajoute Patrice Nordmann, *la mondialisation ne concerne pas seulement les biens et les personnes, les bactéries aussi en profitent ! L'un des gros défis actuels consiste donc à retarder le déversement de ce réservoir chez nous par des mesures de vigilance et de confinement des malades porteurs de ces bactéries.* » De nouvelles stratégies de diagnostic rapide des résistances, comme celles développées par l'équipe de Patrice Nordmann, devraient également permettre de retarder leur dissémination mondiale.

« RETOUR VERS LE FUTUR »

Néanmoins, ces mesures de confinement ne suffisent pas, ou plus. Déjà, l'ECDC estime à 25 000 le nombre de personnes décédées chaque année en Europe à cause d'une bactérie multirésistante. Pour enrayer cette hécatombe, de nouvelles stratégies antibiotiques innovantes sont donc nécessaires. Première piste envisagée : tenter ce que Matthew Cooper, professeur à l'Institute for Molecular Bioscience de l'université du Queensland (Australie), qualifie de « retour vers le futur ». « *Durant l'âge d'or de la recherche antibiotique, beaucoup de molécules, moins efficaces ou présentant des effets indésirables trop importants, ont été écartées. Or, comme elles n'ont jamais été utilisées, les bactéries n'ont pas développé de résistance contre elles* », explique-t-il. Une stratégie qui a déjà fait la preuve de son efficacité. « *L'un des meilleurs exemples de ce retour vers le futur est la daptomycine. Découverte en 1980 par la firme pharmaceutique Eli Lilly, elle n'avait jamais été exploitée* [en raison des effets secondaires d'ordre musculaire constatés lors des essais cliniques]. *Après son rachat par Cubist Pharmaceuticals, elle a été commercialisée en 2003 aux États-Unis et en 2006 en Europe* », poursuit le chercheur australien.

La pénurie d'antibiotiques efficaces pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital de certains patients, la balance bénéfices/risques a ainsi parfois été réévaluée. Les effets secondaires qui paraissaient rédhibitoires dans les années 1980 semblent en effet plus acceptables aujourd'hui devant le danger que représente une bactérie résistante. D'autant que parfois, des recherches supplémentaires ont permis d'améliorer ces vieilles molécules. À l'Institute for Molecular Bioscience, l'équipe de Matthew Cooper travaille ainsi sur deux « vieux antibiotiques », la colistine et la vancomycine. « *Nos recherches ont permis de mettre au point des versions synthétiques de ces vieilles molécules afin d'en améliorer l'efficacité et/ou d'en réduire les effets secondaires* », explique le chercheur. Un chemin qui sera peut-être suivi par la pyridomycine. Alors que la molécule a été découverte en 1953 mais jamais exploitée, l'équipe de Stewart Cole, directeur de l'Institut d'infectiologie à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (Suisse), a montré en 2012

Pour certaines bactéries gram négatives, le manque d'antibiotiques efficaces commence à se faire sentir

Patrice Nordmann

Chef du service de microbiologie, bactériologie et virologie de l'hôpital Bicêtre (Val-de-Marne), directeur de l'unité Résistances émergentes aux antibiotiques

qu'elle était efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose, et ce y compris chez les souches qui avaient développé des résistances aux antibiotiques couramment utilisés contre cette pathologie.

Mais pour Brad Spellberg, professeur de médecine et spécialiste des résistances à l'université de Californie (États-Unis), *« le recours à ces vieux antibiotiques n'est qu'une mesure bouche-trou. Nous avons besoin d'une vraie politique d'innovation dans ce domaine »*. Des innovations encore bien trop timides. En 2008, le chercheur avait recensé l'ensemble des antibiotiques en cours d'essais cliniques de phase II et III. Ils n'étaient que 16. Et parmi ceux-ci, seule la moitié semblait efficace contre les bactéries gram négatives, qui possèdent une double paroi. Or, pour Patrice Nordmann, *« c'est précisément sur ces bactéries que doit désormais se concentrer l'effort de recherche »*. Un constat que partage la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA). Car parmi les six bactéries multirésistantes jugées les plus inquiétantes par l'IDSA et regroupées sous l'acronyme ESKAPE (pour *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* et les espèces du genre *Enterobacter*), quatre sont des bactéries gram négatives. *« Malgré les résistances développées par les bactéries gram positives, parmi lesquelles le staphylocoque doré, l'arsenal thérapeutique actuellement disponible est encore suffisant. Pour certaines bactéries gram négatives, en revanche, le manque d'antibiotiques efficaces commence à se faire sentir »*, précise Patrice Nordmann.

DES PREMIERS ESSAIS FIN 2016

À cause de leur double paroi, les bactéries gram négatives sont plus difficiles à pénétrer. Autre inconvénient, certaines d'entre elles, notamment les entérobactéries, sont beaucoup plus nombreuses dans l'environnement. *« Tandis que le réservoir des staphylocoques est essentiellement cutané, les entérobactéries sont des bactéries commensales du système digestif »*, précise Bruno Coignard. Enfin, les bactéries gram négatives sont particulièrement adeptes de la conjugaison bactérienne, qui facilite la transmission horizontale des gènes de résistance. Parmi les plus inquiétants figure le NDM-1 (New

De nouveaux antibiotiques sont en cours de développement. Leur but : contrer non pas la bactérie, mais la résistance même

▲ Les chercheurs de la société française Antabio tentent d'élaborer des molécules qui inhibent les enzymes bactériennes dégradant les antibiotiques.

Dehli metallico-bêta-lactamase 1). Observé pour la première fois en Europe en 2008 chez une bactérie ayant infecté un patient suédois de retour d'Inde, ce gène permet la synthèse d'une enzyme qui inactive la plupart des antibiotiques présents sur le marché, y compris les carbapénèmes, jusqu'alors considérés comme antibiotiques de dernier recours…

Pour lutter contre, des antibiotiques d'un nouveau genre sont en cours de développement. Leur but : contrer non pas la bactérie elle-même, mais la résistance de celle-ci en inhibant justement les enzymes bactériennes capables de dégrader les carbapénèmes. Mais pour l'heure, seule une poignée d'entreprises pharmaceutiques, parmi lesquelles la start-up française Antabio, travaillent à l'élaboration de ce type de molécules. *« Les premiers essais chez l'homme sont attendus fin 2016, pour une arrivée sur le marché en 2020 »*, avance le président d'Antabio Marc Lemonnier.

Et en attendant l'avènement de ces nouveaux antibiotiques ou celui de stratégies alternatives (voir p. 76), il n'y a plus qu'à espérer que notre imparfaite ligne Maginot tienne encore quelques années… ●

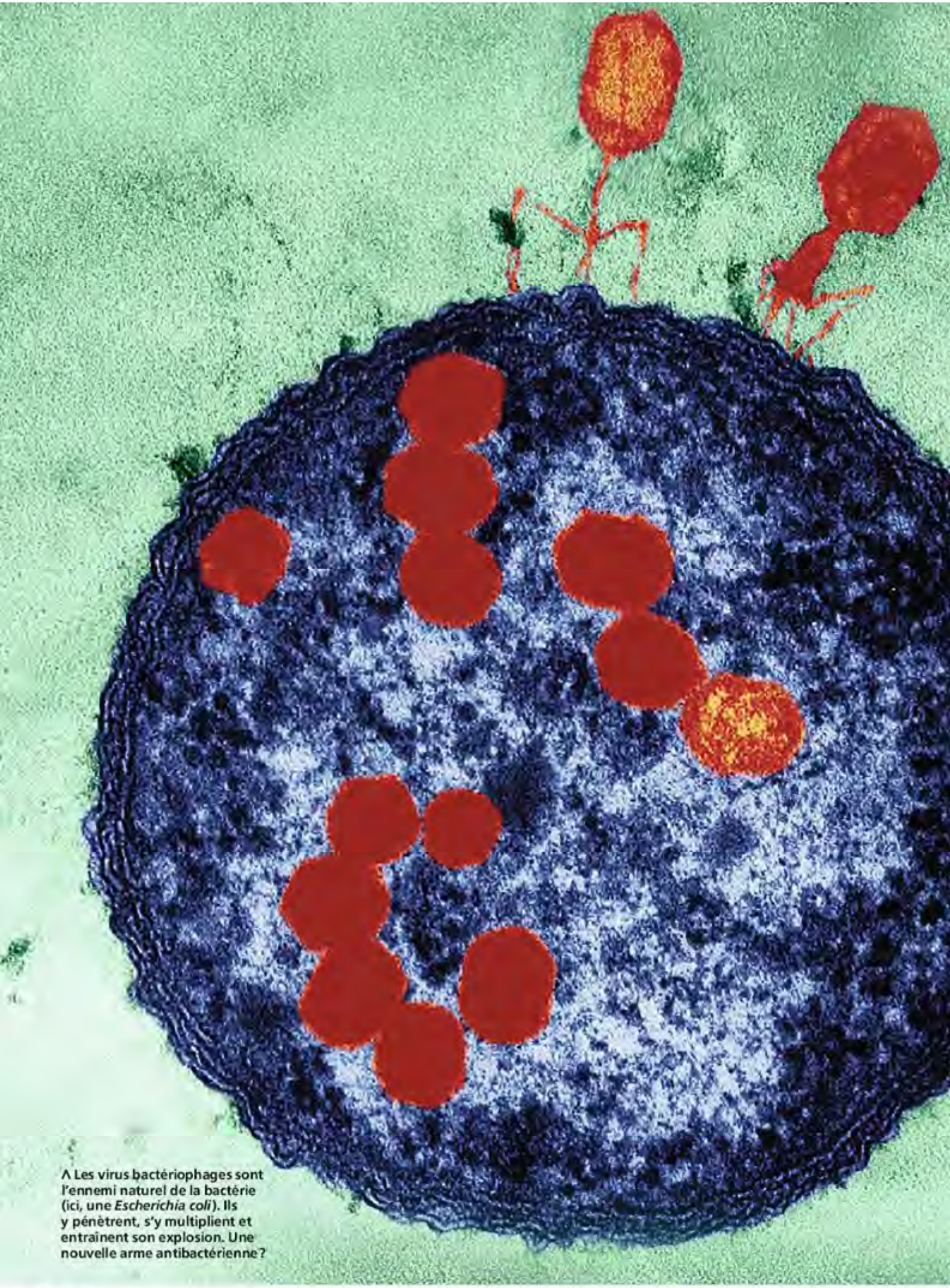
CORALIE HANCOK

INSERM - ANTABIO - COSMOS

DES ABUS AUSSI CHEZ LES ANIMAUX

Les animaux aussi font un usage immodéré des antibiotiques. Et pas seulement pour des raisons thérapeutiques. De longue date, les éleveurs (porcins, bovins, ovins, volailles, poissons…) utilisent certaines familles d'antibiotiques, dits « régulateurs de flore » ou « promoteurs de croissance », pour accélérer la prise de poids et augmenter les rendements. Comme chez l'humain, la flore intestinale (le microbiote) des animaux contient des souches de bactéries qui, pour certaines, favorisent la prise de poids et, pour d'autres, la limitent. Utilisés à faibles doses comme additifs alimentaires, ces antibiotiques ciblent la seconde catégorie et déséquilibrent le métabolisme en faveur de la prise de poids. Cette pratique, qui conduit à une sélection de bactéries résistantes, présente un double risque pour la santé publique. D'une part, le risque accru de zoonoses (maladies animales transmissibles à l'homme, comme la salmonellose) résistant aux antibiotiques. Et d'autre part, celui que l'homme soit contaminé (par contact direct ou par ingestion de viande mal cuite) par des bactéries inoffensives mais susceptibles de transmettre leurs gènes de résistance à des bactéries pathogènes. C'est pourquoi l'utilisation de ces médicaments comme facteur de croissance pour l'élevage est interdite en Europe depuis 2006. Avec un succès relatif, puisqu'une hausse de leur usage à vocation thérapeutique a été simultanément observée dans la plupart des pays concernés. Par ailleurs, le recours aux antibiotiques promoteurs de croissance est toujours autorisé dans de nombreux pays, y compris les gros exportateurs de viande comme les États-Unis et le Brésil. Il existe pourtant de nombreuses alternatives, comme le respect des normes d'hygiène, une alimentation de bonne qualité ou l'utilisation de probiotiques en complément alimentaire. Ces bactéries sécrètent des peptides microbiens eux aussi capables de favoriser la prise de poids, tout en minimisant les mécanismes de résistance. **P.-Y.B.**

▼ Les antibiotiques ont longtemps été donnés au bétail pour accélérer la prise de poids.



A Les virus bactériophages sont l'ennemi naturel de la bactérie (ici, une *Escherichia coli*). Ils y pénètrent, s'y multiplient et entraînent son explosion. Une nouvelle arme antibactérienne?

Avec la multiplication des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, il devient urgent de développer des stratégies thérapeutiques alternatives. Le point sur trois nouveaux axes de recherche.

PAR CORALIE HANCOK

Soigner sans antibiotiques ?

LEE D SIMON / BSIP

Contre les bactéries pathogènes, c'est certain, les antibiotiques restent l'arme principale : « *Leur stratégie fonctionne depuis que les bactéries sont sur Terre. En plusieurs millions d'années d'existence, elle a donc fait ses preuves* », expose Eric Oswald, responsable d'une équipe de recherche au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan. Néanmoins, face à l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes à la quasi-totalité des antibiotiques (voir p. 68), de nouvelles armes sont désormais nécessaires. « *Non pas pour remplacer les antibiotiques, mais pour les compléter et, ainsi, les utiliser à meilleur escient et préserver leur efficacité* », précise Brad Spellberg, professeur de médecine et spécialiste des résistances à l'université de Californie (États-Unis). Ainsi, plus large sera notre arsenal thérapeutique, meilleures seront nos chances de vaincre les terribles bactéries. Et justement, dans les laboratoires, trois nouvelles pistes sont d'ores et déjà explorées.

LA PISTE DES BACTÉRIOPHAGES

« Les ennemis de mes ennemis sont mes amis », raisonne le stratège militaire au moment d'établir des alliances diplomatiques, ou l'agriculteur lorsqu'il élève des coccinelles pour lutter contre les pucerons dont elles sont le prédateur attitré. Alors, pourquoi pas les médecins face aux bactéries ? Car celles-ci ont un ennemi naturel : certains virus, les bien nommés bactériophages, littéralement, « mangeurs de bactéries ». Leur mode d'action est redoutable : après que le bactériophage (qui est incapable de se reproduire sans cellule hôte, étant dépourvu de machinerie cellulaire) a introduit son ADN viral dans la bactérie, il s'y multiplie par millions. Envahie, la bactérie explose, disséminant les nouveaux virus. Une puissante force de frappe, que les médecins ont bien évidemment eu l'idée de détourner à leur profit. Car ces virus sont totalement inoffensifs pour les cellules du corps.

LEUR HEURE DE GLOIRE

L'idée ne date pas d'hier. Découverts en 1915, les bactériophages ont en effet connu leur heure de gloire dans les années 1920, certaines firmes pharmaceutiques commercialisant alors des préparations à base de bactériophages pour soigner la dysenterie ou le choléra. Mais avec l'avènement des antibiotiques – molécules chimiques inertes bien plus faciles à fabriquer, à standardiser et à distribuer en grande quantité que les bactériophages, cette stratégie, baptisée phagothérapie, a été abandonnée. Partout ? Non, pas dans certains pays de l'ancien bloc soviétique. En Géorgie, un institut de recherche y est même entièrement consacré. *« Dans ce pays, tout le monde a été soigné à l'aide de bactériophages au moins une fois dans sa vie, que ce soit pour traiter une conjonctivite, une otite ou une blessure infectée par un staphylocoque »*, explique Laurent Debarbieux, spécialiste du sujet au département de microbiologie de l'Institut Pasteur, à Paris. Malheureusement, *« le suivi des patients a été insuffisant pour que ces traitements fassent l'objet de publications scientifiques répondant aux standards actuellement reconnus en Occident »*, poursuit le chercheur. Mais les choses sont en train de changer. En 2009, l'équipe d'Anthony Wright, de l'University College London, publiait les résultats du tout premier essai clinique de phase II (soit l'avant-dernière étape des essais cliniques avant la commercialisation d'un médicament) utilisant des phages pour le traitement d'otites dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. Suite à ses résultats encourageants, l'entreprise britannique Ampliphi devrait prochainement démarrer la dernière phase des essais cliniques. C'est également contre cette bactérie connue pour proliférer

< Populaire dans les années 1920, la phagothérapie est encore employée dans certains pays de l'ex-URSS, notamment en Géorgie.

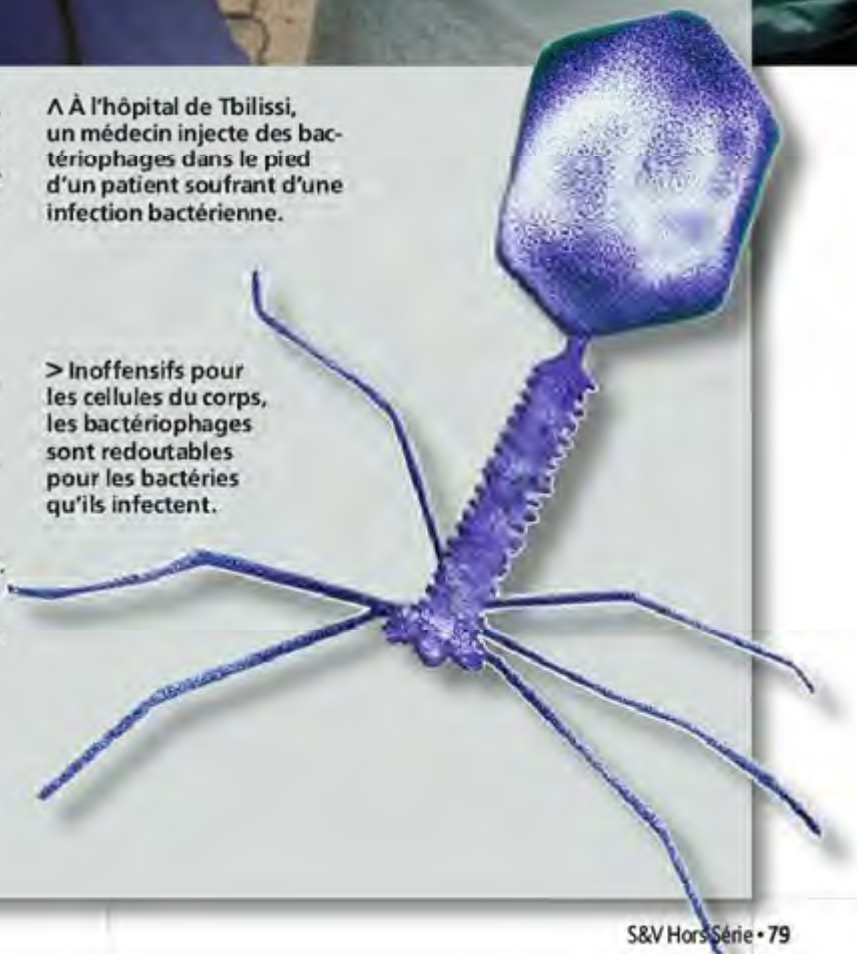
ELIAVA INSTITUT - C. DE KEYZER/MAGNUM - CORBIS

dans les poumons des patients atteints de mucoviscidose que Laurent Debarbieux a développé une solution contenant des bactériophages, à partir d'eau récupérée dans… les égouts de Paris !

DES PREMIERS SUCCÈS

En effet, les eaux sales sont particulièrement riches en bactéries aussi bien d'origine humaine qu'environnementale, et les bactériophages se développent justement là où les bactéries pullulent ! Baptisés PAK-P1, ils lui ont permis de traiter et même de prévenir l'apparition d'infections pulmonaires chez des souris exposées à la bactérie. Au Bangladesh, la fondation Nestlé a, quant à elle, lancé un essai clinique de phase II visant à mesurer l'efficacité antidiarrhéique d'une solution orale de réhydratation contenant des bactériophages. *« Les résultats devraient être connus d'ici à deux ans »*, précise Laurent Debarbieux. Dans l'agroalimentaire, les phages ont déjà rencontré un premier succès. Des sprays à base de bactériophages vaporisables sur les fromages afin de neutraliser la listeria sont ainsi commercialisés aux États-Unis, mais aussi au Canada, en Suisse ou en Australie.

^ À l'hôpital de Tbilissi, un médecin injecte des bactériophages dans le pied d'un patient soufrant d'une infection bactérienne.



> Inoffensifs pour les cellules du corps, les bactériophages sont redoutables pour les bactéries qu'ils infectent.

LA PISTE VACCINALE

Pour combattre certaines maladies infectieuses, une arme de choix est déjà à la portée des médecins : les vaccins, qui ont fait leurs preuves dès la fin du XIXe siècle contre des bactéries (celles de la diphtérie ou du tétanos, par exemple) ou des virus. Mais toutes les bactéries n'ont pas encore leur vaccin ! Le principe de la vaccination ? Introduire dans l'organisme un antigène, c'est-à-dire une molécule issue d'une bactérie infectieuse atténuée ou désactivée, afin de stimuler notre système immunitaire et d'induire la production d'anticorps dirigés contre celle-ci. Grâce à ce premier contact, le système immunitaire apprend à reconnaître la bactérie pathogène et, lorsqu'il la rencontrera à nouveau, en conditions réelles cette fois, il sera en mesure de produire plus rapidement les anticorps contre la maladie et ainsi d'en éviter la survenue. L'incidence du tétanos, de la coqueluche, du typhus ou de la diphtérie a ainsi considérablement diminué.

TROIS ORIENTATIONS

Or, avec l'apparition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, l'idée d'étendre la vaccination à d'autres pathologies bactériennes mobilise de plus en plus les chercheurs. Lesquels suivent plusieurs axes de recherche. D'abord, améliorer certains vaccins existants mais peu efficaces, comme celui contre la tuberculose. En France, le BCG n'est plus obligatoire depuis 2007, notamment parce que son efficacité contre la tuberculose pulmonaire est inférieur à 50 %. Ensuite, augmenter la valence de certains autres, c'est-à-dire leur capacité à protéger contre un plus grand nombre de bactéries ou de souches bactériennes. Contre le méningocoque de type B, responsable de 70 % des méningites à méningocoques, on ne possède en effet qu'un seul vaccin, efficace contre certaines souches de cette bactérie. Les chercheurs travaillent donc à l'élaboration d'un vaccin plus universel. Enfin, des vaccins totalement nouveaux pourraient voir le jour, par exemple contre les bactéries impliquées dans la survenue d'infections nosocomiales. Contre *Clostridium difficile*, bactérie responsable de diarrhées nosocomiales, Sanofi Pasteur devrait lancer fin 2013 un essai clinique de phase III pour son candidat vaccin. En revanche, contre le staphylocoque doré, les laboratoires Nabi et Merck ont dû abandonner leurs essais, faute de résultats. « *Élaborer des vaccins contre des bactéries qui font naturellement partie de notre flore est extrêmement difficile* », commente Xavier Nassif, chercheur à l'unité de Pathogénie des infections systémiques de l'Inserm.

SANOFI PASTEUR - ALAIN GUILHOT / FEDEPHOTO - GALAN LABORATORY / YALE UNIVERSITY

LA PISTE DES MOLÉCULES

Et si, au lieu de tuer les bactéries, nous les rendions inoffensives ? Il suffirait de s'attaquer non pas à leur métabolisme vital, mais aux mécanismes qui les rendent pathogènes, les « facteurs de virulence ». Les plus connus sont les toxines. Ce sont elles qui rendent les bactéries du tétanos ou de la maladie du charbon dangereuses pour l'organisme. Nombreux sont ainsi les chercheurs à travailler à l'élaboration d'inhibiteurs de toxines. D'autres se sont penchés sur la façon dont celles-ci s'introduisent dans nos cellules. « *Certaines y sont injectées via "le système de sécrétion de type III". Il s'agit d'une sorte de seringue moléculaire que la bactérie met en place uniquement au moment de l'infection* », explique Eric Oswald, du Centre de physiopathologie

< Après s'être concentrés sur les virus, les chercheurs de Sanofi Pasteur visent aujourd'hui à étendre la vaccination à de nouvelles pathologies bactériennes.

V Les vaccins ont déjà largement fait reculer le tétanos, la coqueluche, le typhus et la diphtérie.

« L'hôte [c'est-à-dire notre organisme] *et l'agent pathogène ont établi un équilibre naturel qui complique l'approche vaccinale »,* ajoute Jacques Volckmann, responsable R&D chez Sanofi. Il poursuit: *« Face au staphylocoque doré, il faut mettre au point un vaccin capable de s'attaquer à plusieurs mécanismes d'action de la bactérie. Nous travaillons sur la compréhension de ses mécanismes physiologiques et biochimiques intimes. »* Pour Xavier Nassif, *« il faudrait trouver un ou plusieurs antigènes qui seraient spécifiques à la bactérie uniquement lorsqu'elle devient pathogène. Or, pour l'heure, personne n'y est parvenu. »* Mais il est aussi possible d'élaborer en laboratoire des anticorps dirigés contre les bactéries, puis de les injecter dans l'organisme, à titre non plus préventif, mais curatif cette fois. Certains de ces anticorps, dirigés contre la bactérie de la maladie du charbon, *Pseudomonas aeruginosa,* ou encore *Escherichia coli,* sont en cours de test chez l'homme.

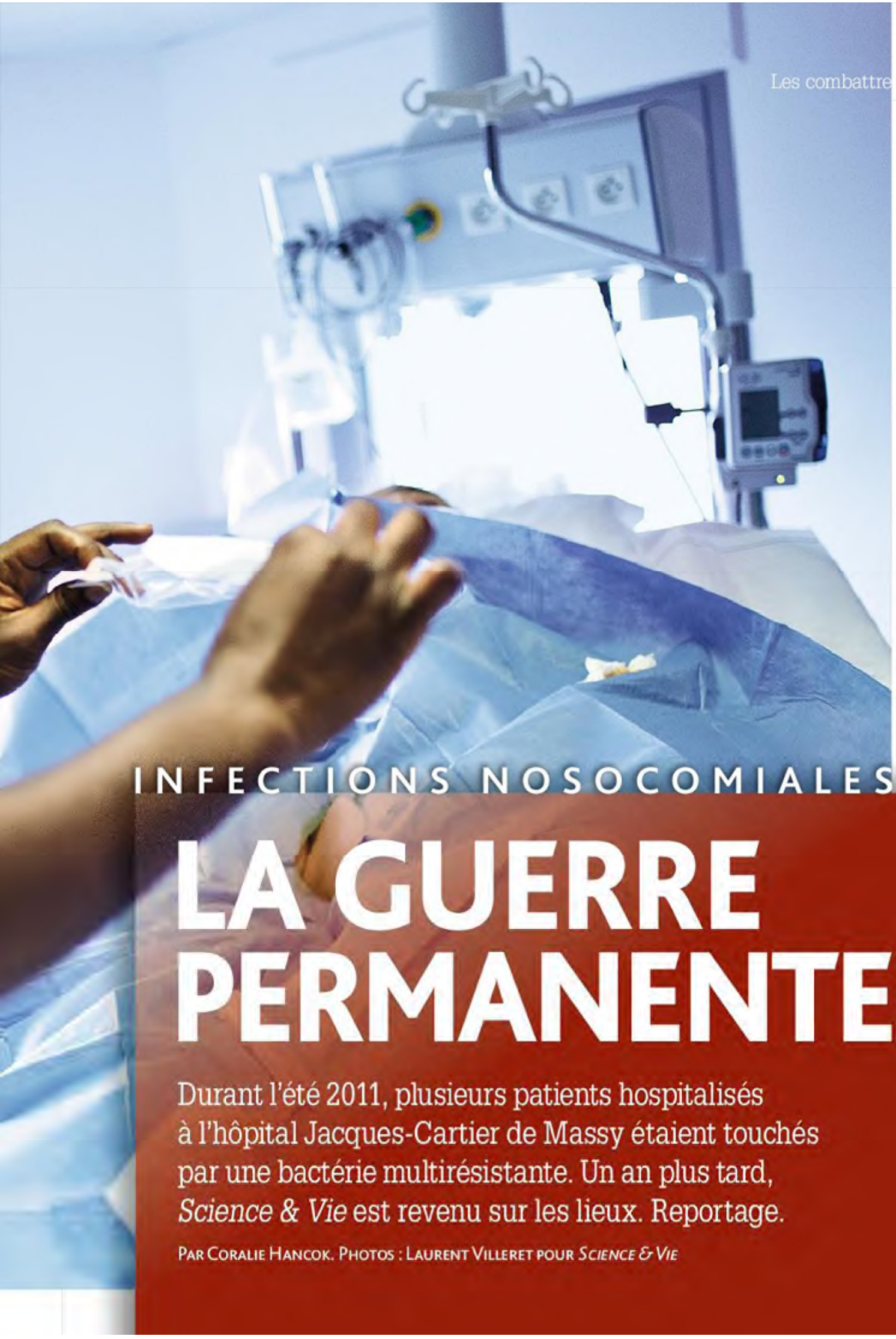
INHIBITRICES

de Toulouse-Purpan. L'idée serait de parvenir à détruire cette seringue ou d'en empêcher la formation.

BROUILLER LES SIGNAUX

Plusieurs molécules capables d'inhiber ce système chez les bactéries *Yersinia, Salmonella* (ci-contre) ou *Chlamydia* ont été identifiées et sont en phase de développement ou de test. Autre piste: brouiller la communication bactérienne pour faire échouer leur plan d'attaque. Car, avant d'activer leurs gènes de virulence et de passer à l'assaut, les bactéries ont besoin d'atteindre un certain seuil de densité, qu'elles évaluent grâce à l'échange de signaux chimiques, le *quorum sensing.* Des chercheurs danois ont mis au point une molécule qui parvient à mettre à mal ce *quorum sensing* chez la bactérie *Pseudomonas. « Cibler les facteurs de virulence est une stratégie d'autant plus intéressante qu'elle limite l'apparition de résistance »,* note David O'Callaghan, directeur d'une unité de recherche sur les virulences bactériennes à l'université Montpellier-I. En effet, puisqu'elles ne sont pas menacées de mort, les bactéries ne sont pas naturellement sélectionnées sur leur capacité à résister aux médicaments. De plus, ajoute Eric Oswald, *« seules les bactéries pathogènes sont ciblées. De ce fait, les bactéries non pathogènes ne risquent pas de développer des résistances et de les transmettre aux bactéries pathogènes par transmission horizontale ».* De quoi préserver aussi notre flore bactérienne, souvent mise à mal par les antibiotiques.

Λ Les infections nosocomiales causeraient en France près de 4200 décès par an, soit davantage que les accidents de la route.



INFECTIONS NOSOCOMIALES

LA GUERRE PERMANENTE

Durant l'été 2011, plusieurs patients hospitalisés à l'hôpital Jacques-Cartier de Massy étaient touchés par une bactérie multirésistante. Un an plus tard, *Science & Vie* est revenu sur les lieux. Reportage.

PAR CORALIE HANCOK. PHOTOS : LAURENT VILLERET POUR *SCIENCE & VIE*

Sortir de l'hôpital plus malade qu'en y entrant. Ou, pis, ne pas en sortir vivant à cause d'une maladie contractée sur place… c'est le drame des infections dites « nosocomiales ». Un cauchemar perpétuel pour les chirurgiens, et parfois un enfer pour les patients. Elles peuvent anéantir le succès de la plus périlleuse des opérations, ou entraîner un handicap irréparable en s'invitant lors d'une intervention bénigne. Selon une étude menée entre avril 2000 et juin 2001 dans 16 hôpitaux du nord de la France, dont les chiffres ont ensuite été extrapolés à l'ensemble du territoire, ces pathologies causeraient 2,8 % des décès hospitaliers, soit 4 200 morts par an, un peu plus que les accidents de la route ! Et bien sûr, celles qui sont sans conséquences dramatiques (simples infections urinaires dans 30 % des cas) sont bien plus nombreuses. Combien de patients sont touchés ? Le chiffre est difficile à établir. La dernière enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire (INVS) indiquait que, un jour donné de juin 2006, 17 817 patients hospitalisés étaient atteints d'une infection nosocomiale, soit 4,97 % d'entre eux. Trois bactéries, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (certaines ayant développé une résistance aux antibiotiques), étaient responsables de plus de la moitié de ces infections.

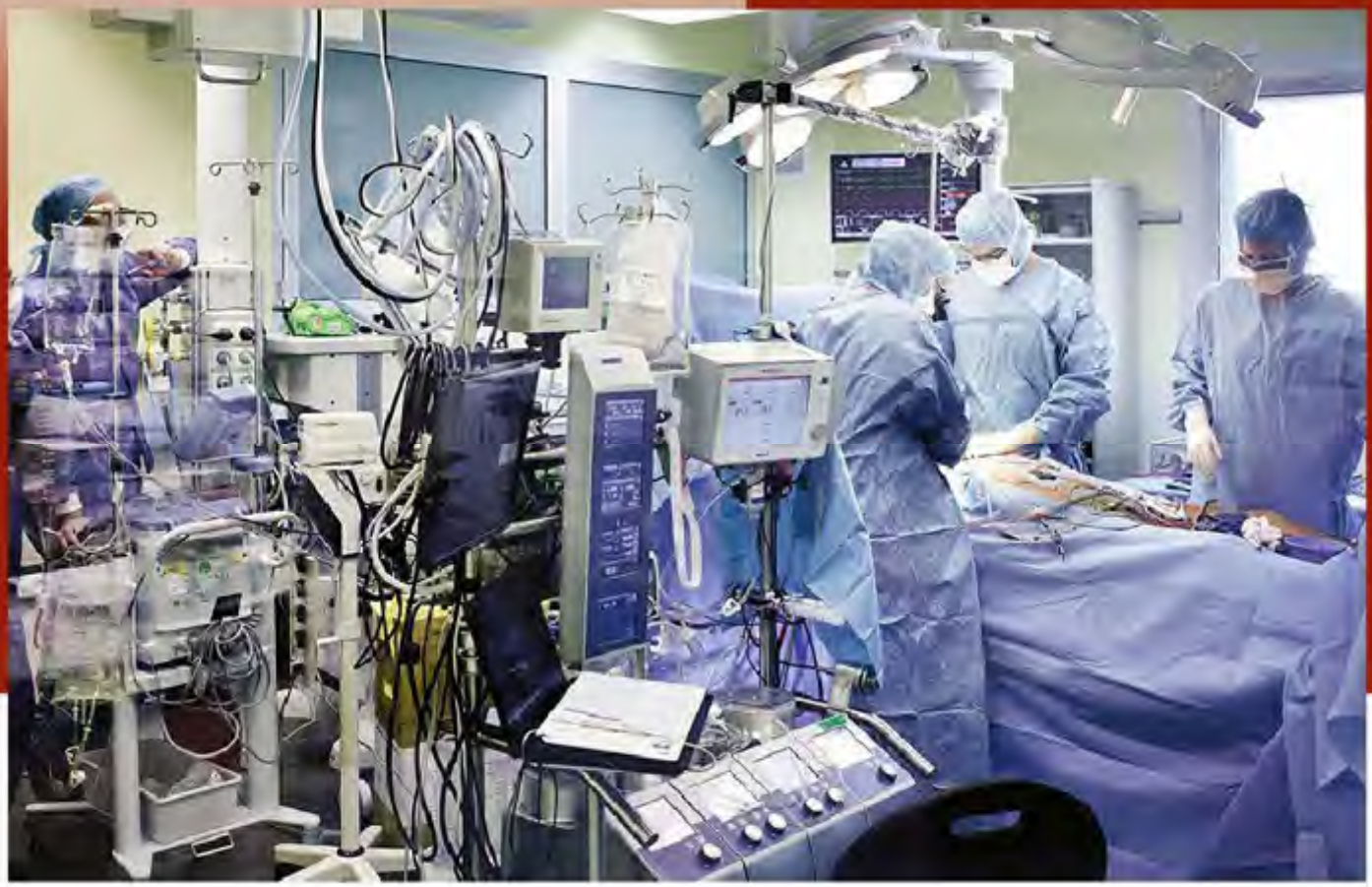
UN DÉFI À LA SANTÉ PUBLIQUE

Si le problème a fortement été médiatisé depuis le milieu des années 1990 – on se souvient de l'affaire de la clinique du Sport en 1997 ou des témoignages de Guillaume Depardieu amputé d'une jambe en 2003, après avoir été infecté à l'hôpital par un staphylocoque doré –, les infections nosocomiales existent depuis aussi longtemps que les hôpitaux eux-mêmes. On en retrouve ainsi la trace dans la littérature médicale dès le XVIII[e] siècle : certains, déjà, tentaient de lutter contre ces *« fièvres des hôpitaux »*. Depuis, l'hygiène s'est considérablement améliorée et ces pathologies sont devenues l'exception plutôt que la règle. Elles n'en constituent pas moins un défi à la santé publique et un casse-tête pour les services hospitaliers. Dans le bloc opératoire, chacun sait que les bactéries peuvent se cacher n'importe où malgré les précautions prises.

LE PARISIEN

LA CRISE EST ENCORE DANS TOUS LES ESPRITS

Un an après la crise d'août 2011 et la mise en place de mesures d'urgence coordonnées par Gilles Antoniotti (à g.), la vigilance n'a pas faibli à l'hôpital Jacques-Cartier. Elle est de tous les instants, notamment au bloc, car l'opération est la voie la plus directe pour la transmission d'une bactérie à un organe.



Dernière « affaire » en date, celle de l'hôpital privé Jacques-Cartier de Massy, en région parisienne, révélée dans la presse en août 2011. Dans le service de réanimation, plusieurs patients contractèrent une « KPC », une bactérie de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* produisant des carbapénèmases, des enzymes capables de détruire les carbapénèmes, antibiotiques utilisés en dernier recours contre des bactéries déjà multirésistantes. *« Alerte à la bactérie tueuse »*, titrait *Le Parisien* le 30 août, révélant le décès de trois patients parmi ceux qui étaient porteurs de la bactérie. Après enquête, il fut établi que ces trois personnes, dont le pronostic vital était déjà engagé à leur arrivée à l'hôpital, étaient décédées des suites de leur pathologie et non d'une infection. Mais on frôla le pire : pas moins de douze patients furent « colonisés » par la KPC de l'hôpital, même si aucun d'entre eux ne déclencha finalement de maladie. Comme l'explique Gilles Antoniotti, chargé de mission Risques infectieux à la Générale de Santé, l'organisme gestionnaire de l'hôpital Jacques-Cartier de Massy, *« il faut bien distinguer colonisé et infecté. Klebsiella pneumoniae est une bactérie naturellement présente dans le tube digestif de tout un chacun, être colonisé par celle-ci ne nous rend donc pas malade ! Et le fait qu'elle soit multirésistante ne la rend pas non plus pathogène. En revanche, lorsque l'on est en présence d'une souche multirésistante comme la KPC, il faut à tout prix éviter qu'elle ne vienne se positionner ailleurs que dans le tube*

Il faut à tout prix éviter qu'une souche multirésistante comme la KPC aille se loger ailleurs que dans le tube digestif

UN PROTOCOLE SUIVI À LA LETTRE

Lavage de mains, masque et gants à usage unique…: avant de poser un drain, le médecin réanimateur, Cyril Goulenok, suit scrupuleusement un enchaînement de procédures visant à réduire les risques de dissémination. Des dispositions comparables à celles adoptées pour le bloc opératoire.

digestif du patient. Car c'est à partir de ce moment-là qu'elle peut déclencher une pathologie qu'il sera difficile de soigner. » Or, une opération chirurgicale est le moyen le plus direct, pour une bactérie du tube digestif ou de l'environnement extérieur, de se retrouver au cœur d'un organe à infecter. Sans compter que, du fait de leur âge, de leur pathologie ou des soins, les patients hospitalisés sont aussi plus vulnérables face à ces bactéries.

UNE HYGIÈNE IRRÉPROCHABLE

D'où la nécessité de faire respecter dans chaque hôpital une hygiène irréprochable. Depuis 1995, la France dispose d'un Programme national de prévention des infections nosocomiales contrôlé par une organisation pyramidale. À la base de celle-ci, chaque hôpital est doté d'une équipe opérationnelle d'hygiène et d'un comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Leur action est coordonnée et suivie par cinq centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) et par l'INVS, eux-mêmes sous la tutelle du ministère de la Santé. Depuis 2005, le Programme national de prévention des infections nosocomiales a été complété par l'élaboration, pour chaque hôpital, d'un tableau de bord. Celui-ci mesure la performance de l'établissement, en notant à la fois les moyens mis en place (notamment le volume de produits hydro-alcooliques utilisés pour améliorer l'hygiène des mains et la limitation de l'usage des antibiotiques pour réduire l'apparition de résistances) et les résultats (taux d'infection de la région du corps opérée et proportion de staphylocoques dorés résistants à la méticilline). Il en résulte une note sur 100. Celle de l'hôpital Jacques-Cartier de Massy était en 2011 de 91,23. Une bonne note… qui n'a pourtant pas empêché la KPC de semer le trouble dans l'établissement.

L'épisode a été traumatisant pour le personnel soignant. « C'est un constat d'échec. On se demande quel a été le maillon faible. »

Un épisode traumatisant pour le personnel soignant. « *C'est un peu un constat d'échec, on se demande quel a été le maillon faible* », témoigne Igor Lacombat, l'un des deux médecins réanimateurs de l'hôpital. Dans son service, qui accueille des malades particulièrement fragiles, notamment ceux qui ont subi une opération cardiaque, chaque patient bénéficie d'une chambre individuelle, justement pour

limiter la diffusion des germes. À l'entrée, un flacon de lotion hydroalcoolique est en évidence. « *Tous ceux qui y entrent doivent se laver les mains* », commente Igor Lacombat. Pour le personnel soignant, les blouses à manches longues ont été bannies, de même que les bijoux. Interdites aussi les fleurs offertes aux patients. Dans les chambres, un terminal informatique a remplacé les dossiers en papier. « *Les papiers, on les transporte, on les fait tomber par terre. Ils peuvent donc être porteurs de germes* », explique Igor Lacombat. Un stéthoscope est également accroché au mur afin que chaque patient ne soit examiné qu'avec celui qui lui a été attribué. Et lorsque Cyril Goulenok, le deuxième médecin réanimateur du service, s'apprête à poser un simple drain, il revêt une tenue qui n'a rien à envier à celle de ses confrères du bloc opératoire. Enfin, quand le patient quitte définitivement sa chambre, celle-ci est entièrement décontaminée. L'opération est réalisée grâce à un gros appareil soufflant de la vapeur à une température supérieure à 150 °C. De quoi liquider toute bactérie cachée sur une poignée de porte, un appareil de monitoring ou le cadre d'un

lit. Des mesures conformes aux directives ministérielles. Grâce à ces règles, les autorités sanitaires ont enregistré quelques succès. Ainsi, de 1999 à 2006, les infections de sites opératoires ont diminué de 38 %. Par ailleurs, la proportion de staphylocoques dorés résistants à la méticilline a elle aussi fortement diminué, passant de 33 % en 2001 à 22 % en 2010.

UNE NOUVELLE INQUIÉTUDE

Des succès malheureusement contrebalancés par une nouvelle inquiétude, générée par les entérobactéries productrices de carbapénèmases. Encore rares il y a quelques années, leur incidence est en train d'exploser. Alors que le premier signalement de ces bactéries particulièrement résistantes remonte en France à 2004, les épisodes (c'est-à-dire la colonisation dans une même unité de temps et d'espace d'un ou plusieurs patients par la même souche bactérienne) se sont depuis multipliés. On en comptait ainsi 10 en 2009, 28 en 2010 et 111 en 2011, parmi lesquels celui de la KPC de l'hôpital de Massy, arrivée dans l'établissement le 4 juin 2011.

« Ce jour-là, Mme T., rapatriée sanitaire en provenance de l'hôpital d'Athènes, en Grèce, est admise à Jacques-Cartier. Comme toutes les personnes rapatriées sanitaires ou ayant séjourné dans l'année dans un établissement de santé étranger, elle est soumise à un test de dépistage des bactéries multirésistantes par écouvillonnage nasal et rectal », explique Gilles Antoniotti. *« Dans notre établissement, cette procédure est également réalisée de façon systématique sur tous les patients admis en réanimation ainsi que, dans les autres services, sur les patients à risque élevé de portage de bactéries multirésistantes (BMR). Il s'agit par exemple de patients présentant une maladie chronique ayant nécessité une hospitalisation ou une antibiothérapie, de ceux ayant antérieurement été infectés ou colonisés par une BMR ou de patients provenant de services jugés à risque élevé de transmission comme la réanimation, la gériatrie ou la rééducation fonctionnelle »*, précise David Narbey, le médecin hygiéniste de l'hôpital. *« Chaque jour, le laboratoire nous signale 4 ou 5 cas de BMR. Des précautions supplémentaires sont alors prises, notamment la mise en place, à l'entrée de la chambre du patient, d'une unité mobile de protection, un chariot sur lequel est disposé le matériel (gel antibactérien, blouses et gants) permettant aux personnes entrant et sortant d'éviter de disséminer la bactérie »*, poursuit David Narbey.

Mais dans le cas de Mme T., l'alerte est considérée comme inquiétante. *« Trois jours après son admission, les résultats de son test de dépistage indiquent qu'elle est porteuse d'une bactérie capable de synthétiser des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), des enzymes qui hydrolysent l'ensemble des antibiotiques, à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. L'alerte de niveau 2 est enclenchée »*, explique Gilles Antoniotti. Mais un mois plus tard, à l'issue d'un nouveau test, la bactérie de Mme T. est requalifiée en KPC : elle est aussi résistante aux carbapénèmes ! L'agence régionale de santé, le centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et l'Institut de veille sanitaire sont alertés et la patiente mise en isolement. *« Cela nécessite une logistique importante, avec une zone et une équipe dédiées uniquement à la patiente »*, explique Gilles Antoniotti. Malgré ces mesures, onze autres patients de l'hôpital seront colonisés par la bactérie. *« La mise*

ASEPSIE RENFORCÉE EN CAS D'INFECTION
Si un patient s'avère colonisé ou infecté par une bactérie multirésistante, une unité mobile de protection, contenant gel, blouses et gants, est placée devant sa chambre. Par ailleurs, les déchets à risques infectieux sont détruits selon une procédure spécifique.

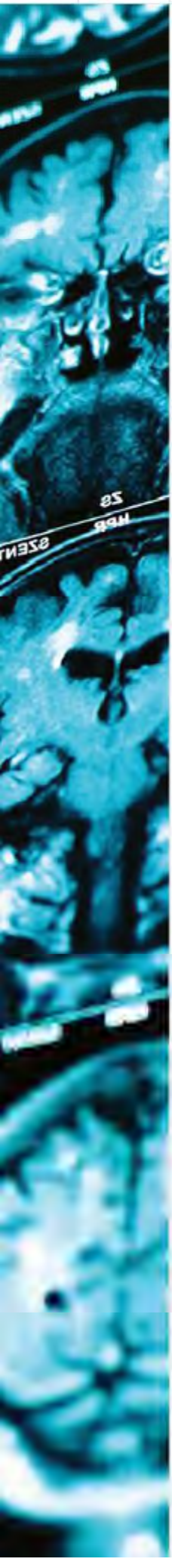
en isolement d'un patient ne signifie pas qu'il est mis dans une bulle stérile. Certaines bactéries ont donc, malgré tout, réussi à passer entre les mailles de notre filet », déplore Gilles Antoniotti. Lorsque ces cas groupés sont constatés, l'hôpital, légalement tenu de prévenir les patients ayant encouru un risque de transmission de la bactérie, envoie un courrier à 280 patients présents lors de l'épisode. Un centre d'appel est ouvert pour répondre aux questions et les patients ont la possibilité de subir un test de dépistage. « *Aucun n'a été détecté positif* », précise Gilles Antoniotti.

LA FRANCE, PLUTÔT BON ÉLÈVE

Aujourd'hui encore plus qu'hier, le personnel de l'hôpital de Massy s'efforce de limiter les possibilités de transfert de bactérie d'un patient à un autre. Mais là n'est pas le principal risque : « *95 % des infections nosocomiales sont dues à un germe qui appartient au patient lui-même* », affirme Marc Boulate, chirurgien orthopédiste et président du Clin de l'hôpital. Il peut être transmis d'un organe à un autre lors de l'opération malgré les précautions d'hygiène, mais peut aussi survenir de manière plus triviale : « *Le patient peut s'auto-infecter en grattant ses croûtes par exemple. Pour limiter ce risque une fois les pansements enlevés, nous appliquons de la colle chirurgicale* », précise Agnès Jue Denis, l'infirmière surveillante du bloc opératoire.

Bien sûr, ces mesures contribuent à diminuer les risques. Néanmoins, elles ne permettront jamais d'atteindre le risque zéro. Au mieux, les disparités entre établissements de santé, régions ou pays peuvent être réduites. Établies sur des critères et des périodes différents, les évaluations sont à prendre avec précaution. Mais elles laissent entrevoir que la France, avec sa prévalence d'infections nosocomiales inférieure à 5 %, s'en tirerait plutôt bien, se situant dans la fourchette basse des chiffres produits par d'autres enquêtes européennes, loin devant l'Angleterre et la Grèce dont les taux de prévalence sont supérieurs à 8 %. ●

Malgré les progrès de l'imagerie, le cerveau reste méconnu. Les bactéries y produiraient des lésions par le biais de toxines ou en induisant des réactions d'inflammation.



ALZHEIMER, SCHIZOPHRÉNIE, AUTISME...

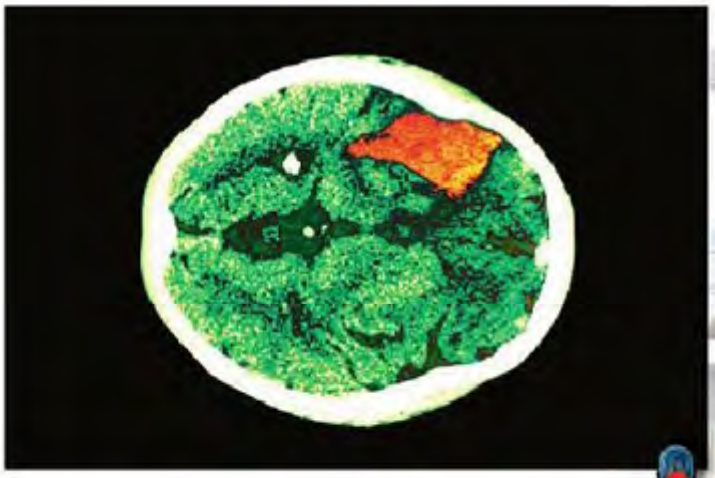
Le cerveau, victime des bactéries ?

L'effet pathogène de certaines bactéries irait jusqu'à dérégler notre cerveau. Une découverte qui a de quoi angoisser, mais qui permet aussi de caresser un fabuleux espoir : celui de traiter enfin efficacement les maladies psychiatriques.

Qu'elles soient nécessaires à la vie de chaque organisme, l'idée commence tout juste à nous être familière. Qu'elles soient responsables d'une gamme infinie d'infections, dont certaines sont mortelles, c'est loin d'être une surprise. Mais le pouvoir des bactéries sur l'homme ne s'arrête probablement pas là. Certaines études, de plus en plus nombreuses, laissent penser qu'elles s'infiltrent discrètement... jusqu'au cerveau, conditionnant notre humeur ou déclenchant des maladies neurologiques et psychiatriques. L'autisme, la schizophrénie ou même la dépression ne seraient peut-être rien d'autre que les effets plus ou moins indirects d'infections bactériennes. Des affections neurodégénératives comme Parkinson ou Alzheimer pourraient aussi être de leur fait. C'est même jusqu'aux tragiques accidents vasculaires cérébraux (AVC) que s'étendrait leur pouvoir de nuisance.

Des médecins japonais ont en effet montré, en septembre 2011, qu'un tiers des cas d'hémorragie

SVEDOLIVER/FOTOLIA



Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Ces accidents, qui représentent la 3e cause de mortalité en France, pourraient être causés par une souche de *Streptococcus mutans*, responsable des caries. Passant dans le sang grâce à des microblessures, des bactéries se fixeraient sur les régions abîmées des vaisseaux sanguins. Fragilisés, ceux-ci finiraient par se rompre, provoquant une hémorragie destructrice

cérébrale – la forme la plus dévastatrice des AVC et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer – pourraient être la conséquence directe d'une infection par *Streptococcus mutans*, la bactérie à l'origine de nos caries. Plus exactement, c'est une de ses souches les plus rares, dite souche « k », qui est visée : alors qu'elle est présente dans la bouche de seulement 8 à 10 % d'entre nous, elle a été retrouvée chez 27 % des victimes d'une hémorragie cérébrale. En outre, quelques mois auparavant, une équipe française de l'Inserm avait expliqué comment des bactéries présentes au niveau des gencives, comme *Porphyromonas gingivalis*, pouvaient passer dans le sang à l'occasion de microblessures (lors du brossage des dents par exemple) et conduire à des anévrismes.

Pour l'équipe japonaise, l'affaire semble claire : certaines bactéries infiltrent ainsi le système sanguin et, lorsqu'elles échappent au système immunitaire, vont se nicher en quelques heures dans des régions abîmées des vaisseaux sanguins, empêchant leur réparation naturelle. Des vaisseaux irriguant le cerveau finissent alors par se percer, laissant le sang inonder et détruire des régions cérébrales.

Et ce n'est pas tout : la maladie de Parkinson, dont l'imagerie révèle elle aussi des lésions caractéristiques dans le cerveau, pourrait être la conséquence d'une infection… intestinale, celle-ci. C'est l'idée défendue par le neurologue allemand Heiko Braak et le gastro-entérologue australien Thomas Borody.

UNE TOXINE ÉMISE DANS LES INTESTINS

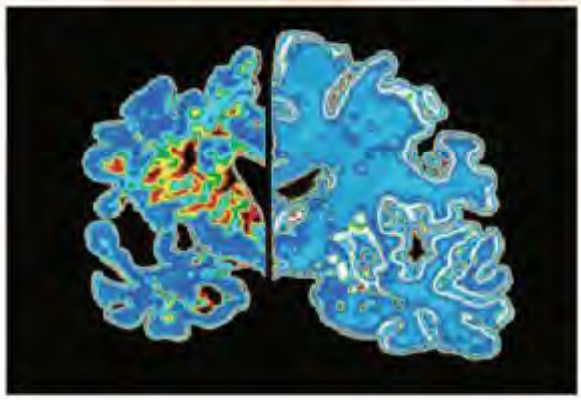
À l'appui de cette hypothèse, deux observations : d'abord, les lésions cérébrales surviennent souvent dans les neurones de l'intestin avant d'atteindre le cerveau ; ensuite, il fut remarqué par hasard en 2008 qu'un patient atteint de Parkinson connut une amélioration significative de son état grâce à un antibiotique dirigé contre la bactérie *Clostridium difficile*, prescrit pour une constipation. Un traitement qui se serait révélé efficace chez sept autres patients, sur huit l'ayant reçu. Plusieurs chercheurs suspectent ainsi que la dégénérescence neuronale et sa progression seraient dues à une toxine émise par les bactéries intestinales. Elle perturberait le système de régulation d'une protéine, qui s'accumulerait dans les neurones jusqu'à les détruire. Mais pour l'heure, cette toxine n'a pas encore été identifiée.

Absents des cerveaux sains, les spirochètes seraient présents dans le cerveau de 90 % des personnes souffrant d'Alzheimer !

ZEPHYR/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - A. REINHKE/PLAIN PICTURE - H. MCARDLE/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS - PASIEKA/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

La maladie d'Alzheimer pourrait, elle aussi, recevoir une explication bactérienne. Une hypothèse déjà soulevée au début du XX[e] siècle avant d'être rejetée, mais qui s'appuie aujourd'hui sur des données épidémiologiques et des observations cliniques convaincantes. Celles-ci pointent du doigt des bactéries de la famille des spirochètes, parmi lesquelles on trouve l'agent de la syphilis *(Treponema pallidum)* ou celui de la maladie de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*. Absents des cerveaux sains, ces spirochètes seraient présents dans le cerveau de 90 % des personnes atteintes d'Alzheimer ! *« Ces bactéries sont particulièrement troublantes parce que leur seule présence conduit à la formation de plaques séniles »*, explique Judith Miklossy, directrice du Centre de recherche international sur Alzheimer (Suisse). Or, des chercheurs américains ont dévoilé en 2010 que ces dernières seraient en fait des « peptides antimicrobiens » censés combattre virus et bactéries infectant le cerveau. Autrement dit, ce que l'on prend pour la caractéristique numéro un de la maladie d'Alzheimer pourrait être la signature d'une réponse à une infection ! Voilà qui permettrait de comprendre les échecs des traitements actuels. Ce ne serait du reste pas la première fois qu'une maladie chronique serait requalifiée en maladie infectieuse. *« Il y a beaucoup de points communs entre Alzheimer et la syphilis,* explique Judith Miklossy. *Toutes deux conduisent à une démence et sont caractérisées par une dégénérescence neuronale et par l'accumulation de fibrilles protéiques. Or, il a fallu des années pour que la bactérie* T. pallidum *soit reconnue coupable. »* Aujourd'hui, la syphilis se traite avec des antibiotiques. De quoi rêver à un traitement simple de la maladie d'Alzheimer…

Car finalement, que des bactéries soient à l'origine de ces maladies ouvre des perspectives réjouissantes : celles de traitements thérapeutiques bientôt à portée d'ordonnance ! En effet, pour lutter contre les bactéries, les médecins disposent d'un arsenal d'antibiotiques. À défaut de soigner à tâtons les



La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, caractérisée par une perte de mémoire et d'autonomie, des troubles de l'humeur, du langage, touche de 1 à 10 % des plus de 65 ans. Les plaques séniles dans le cerveau seraient dues à une infection par des spirochètes, des bactéries de la famille de celles qui causent la syphilis (une infection génitale) ou la maladie de Lyme (de la peau).

effets de ces maladies, on pourrait donc en traiter directement la cause. Un espoir qui bouleverserait aussi la donne thérapeutique quant à un autre type de troubles : les maladies psychiatriques.

Depuis une quinzaine d'années, certaines bactéries intestinales sont notamment suspectées d'être liées à des cas d'autisme. C'est l'Américaine Ellen Bolte, bénévole dans les hôpitaux et mère d'un enfant autiste, qui a soulevé l'idée en 1998. À partir de ses observations et recherches, elle a suggéré que la maladie résulterait d'un déséquilibre dans la flore intestinale et d'une surreprésentation de la bactérie du tétanos, *Clostridium tetani*, connue pour produire une toxine attaquant le cerveau. Le scénario reste spéculatif, mais *« les autistes semblent avoir une flore bactérienne particulière*, confirme Anne McCartney, de l'université de Reading (Royaume-Uni), *avec notamment une surreprésentation des bactéries du genre* Clostridium ».

S. BRANDSTROM/PICTURE TANK ; J. WOLF, PHD/CALIFORNIA INSTITUTE FOR DEVELOPMENTAL DISABILITIES - K. CURTIS/SCIENCE

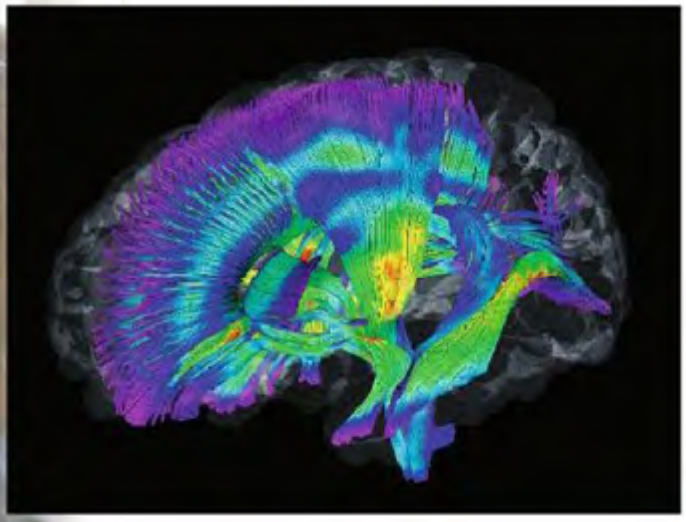
L'IDÉE FAIT SON CHEMIN

En 2010, une autre étude a pointé du doigt le genre *Desulfovibrio* : le nombre de bactéries de ce type retrouvées dans les selles d'enfants autistes était 8,6 fois plus important (0,276 % de leur flore intestinale) que dans celles d'enfants non malades (0,032 %). Dans les deux cas, il s'agit de bactéries réputées produire des composés toxiques qui, libérés dans les veines, atteignent le cerveau. D'ailleurs, de récentes recherches portant sur des enfants autistes ont montré qu'ils avaient changé de comportement après un traitement antibiotique : leur vocabulaire s'était étoffé, ils étaient devenus plus calmes, plus affectueux… Et ces progrès disparaissaient à la fin du traitement ! Point faible de ces études, critiquées : elles portent sur un petit nombre de cas.

Il n'empêche, l'idée fait son chemin. Car, de la même façon, les chercheurs pensent que les *Chlamydiae* (à l'origine d'infections sexuellement transmissibles) pourraient s'avérer responsables de la schizophrénie. En 2011, Rudolf Wank, de l'université de Munich, en a retrouvé dans le cortex frontal de 23,53 % des schizophrènes étudiés, contre 5,71 % de personnes saines. Un rôle que pourrait aussi jouer *Helicobacter pylori*, la bactérie responsable des ulcères gastro-intestinaux. D'autres infections (bactériennes, mais aussi virales ou parasitaires), lorsqu'elles surviennent durant les deux premiers trimestres de la grossesse, semblent multiplier par 2, 10 voire 20 le risque pour l'enfant de développer une schizophrénie. C'est la réaction inflammatoire (de la femme enceinte et du fœtus) qui perturberait le développement du cerveau du fœtus. Certains microbes pourraient aussi perturber les cellules cérébrales de l'intérieur. Mais cela reste à élucider.

Enfin, la susceptibilité à la dépression serait, elle aussi, déterminée par les bactéries. On sait que la dépression est souvent associée à des troubles de la digestion et que les antidépresseurs peuvent avoir un effet thérapeutique sur ces derniers. Mais on pensait que ce lien, matérialisé par le nerf vague qui relie directement le cerveau aux cellules de la paroi des intestins, n'agissait que dans un sens : du cerveau vers les intestins. Or, l'inverse semble aussi se produire. Des études très récentes ont démontré la capacité de ces bactéries intestinales à moduler notre réponse au stress. Une équipe irlando-canadienne a ainsi montré l'année dernière que l'ingestion de bactéries probiotiques du type *Lactobacillus* entraînait chez des souris un

Les traitements étant jusqu'ici insuffisants, si elle est confirmée, l'hypothèse infectieuse changera radicalement la donne

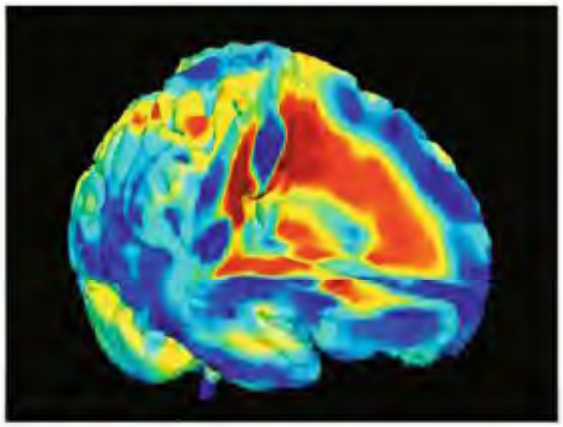


L'autisme

Mal connu, l'autisme entraîne des problèmes cognitifs, des difficultés sociales, des comportements répétitifs. Il pourrait résulter de la surreprésentation dans les intestins de la bactérie du tétanos, *Clostridium tetani*, ainsi que de la souche *Desulfovibrio*. Deux bactéries dont les composés toxiques peuvent atteindre le cerveau.

La schizophrénie

Caractérisée par une désorganisation des idées et du comportement, cette maladie touche 1 % de la population mondiale. Elle pourrait être liée à des infections aux *Chlamydiae* (génitales) ou à *Helicobacter pylori* (ulcères gastro-intestinaux). Infections qui, survenant durant la grossesse, multiplieraient de 2 à 20 fois le risque pour l'enfant de développer une schizophrénie.



comportement moins anxieux, ainsi qu'une réduction du taux d'une hormone liée au stress.

Tous ces exemples le révèlent : on est loin de saisir toute la subtilité de l'action des micro-organismes qui vivent en nous. Et l'intérêt est double. D'une part, parce que le traitement aujourd'hui proposé contre ces maladies du cerveau est très insuffisant. Or, si elle est confirmée, l'hypothèse infectieuse changera radicalement la donne ; même si les pistes thérapeutiques ne devraient pas aboutir avant au moins une dizaine d'années. D'autre part, parce que de telles pistes ouvrent un champ d'investigation encore vierge sur le pouvoir indirect de ces microbes, qui n'ont pas fini de nous surprendre. ●

D'après E. Abdoun, P. Chambon et M. Novak

PHOTO LIBRARY/COSMOS - NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

LES UTILI

98 Une puissante machine biotechnologique

100 Des usines vivantes à médicaments

106 Une méthode douce de dépollution

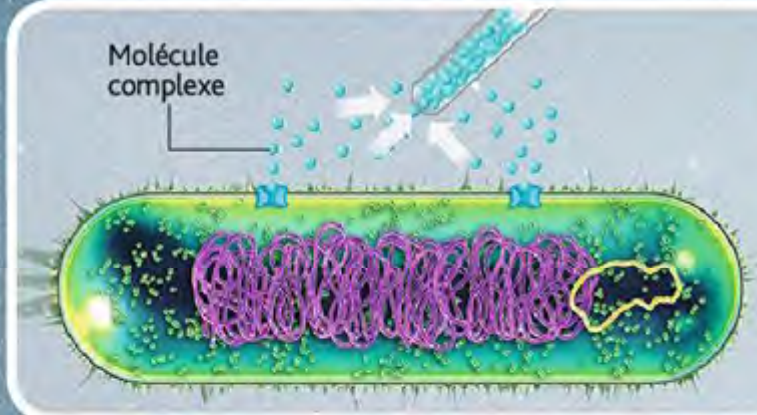
112 Une source d'énergie inépuisable

118 Des armes naturellement terrifiantes

124 Des auxiliaires de la police scientifique

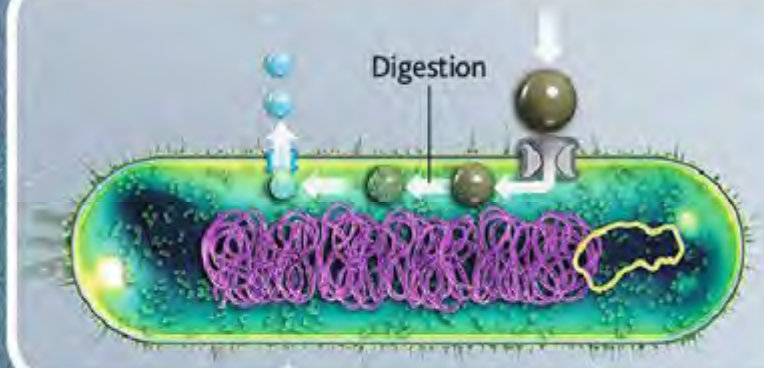
SER

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS



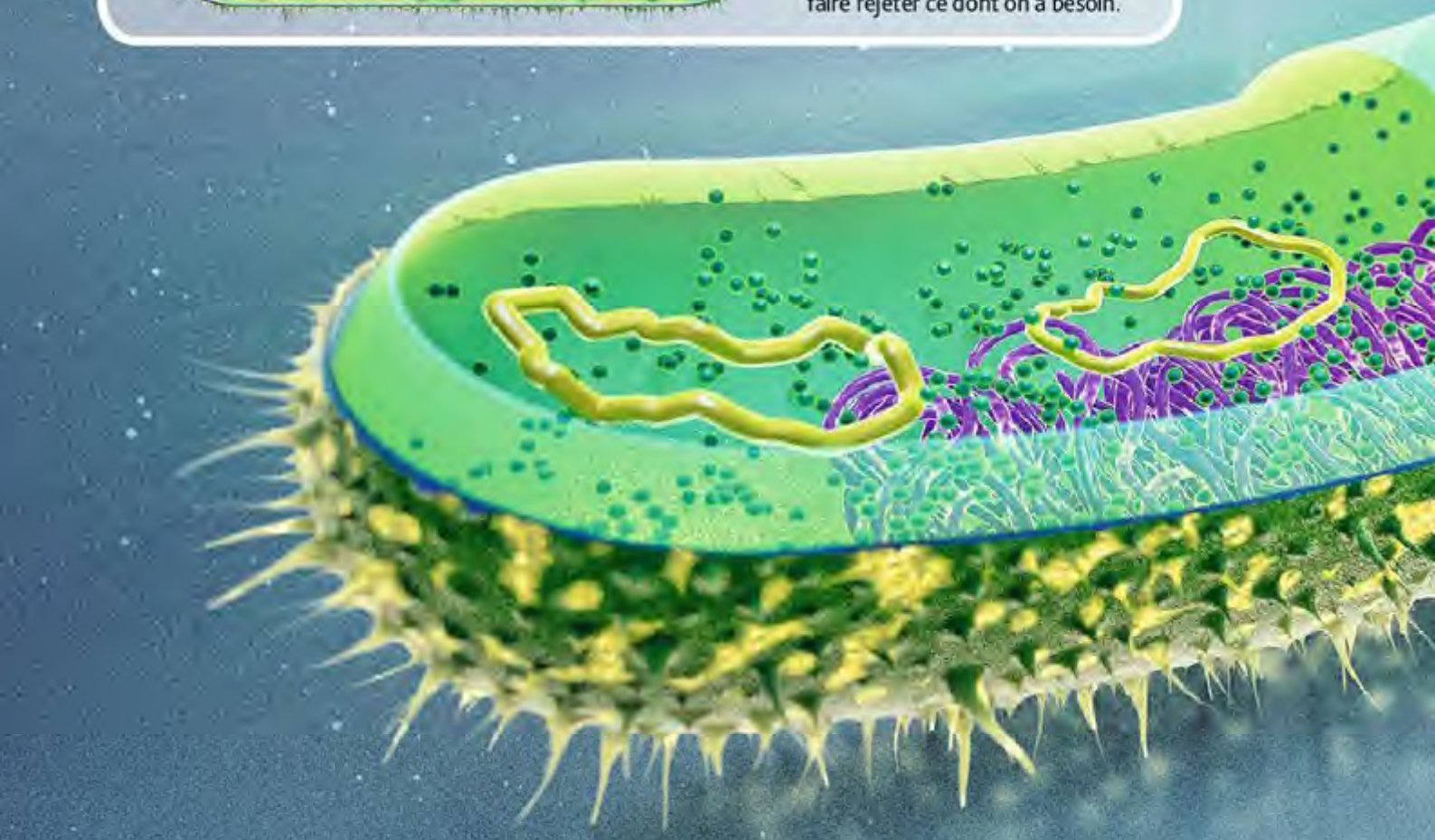
Elles sécrètent des molécules utiles

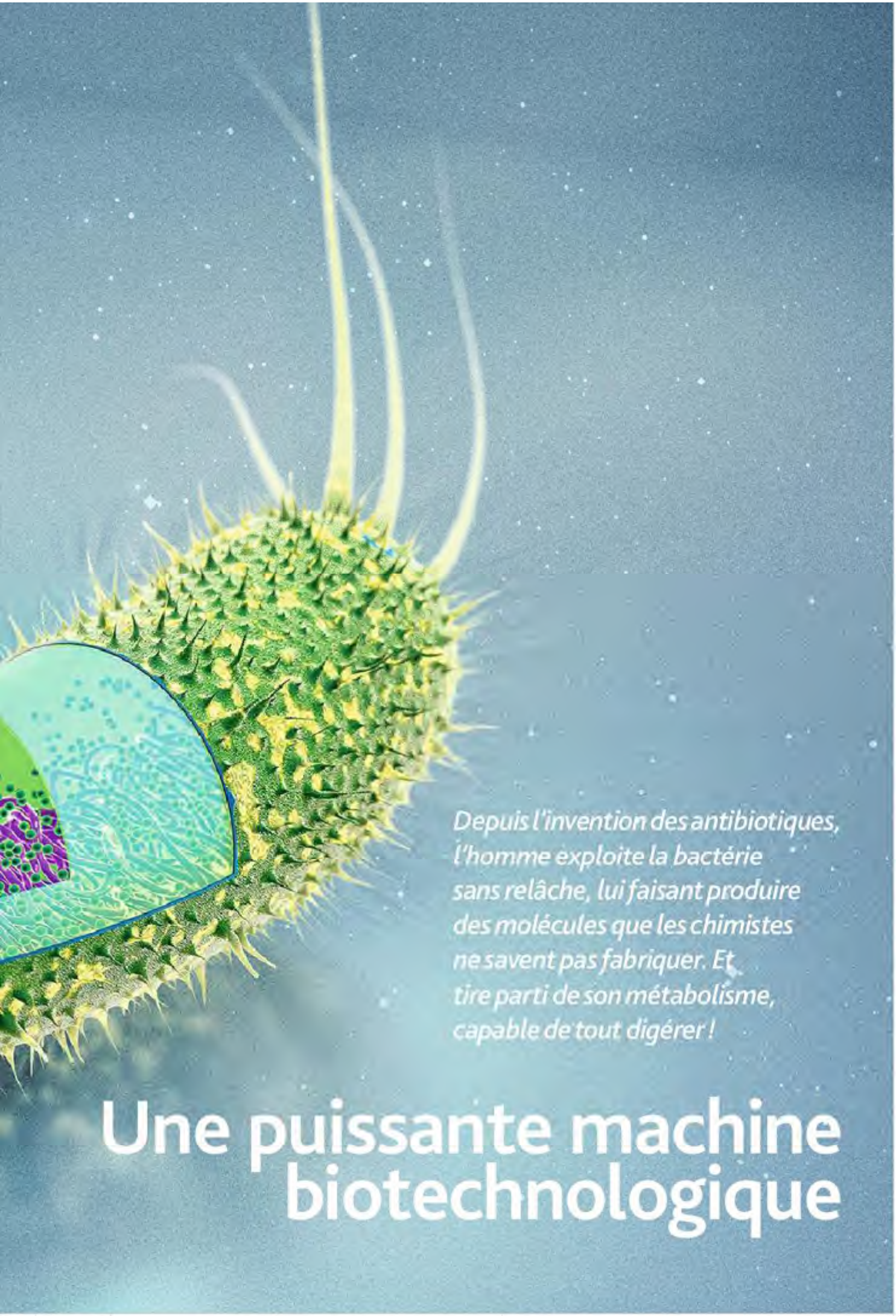
Leur machinerie interne permet aux bactéries de produire des molécules complexes, comme celles qu'elles sécrètent naturellement pour se défendre contre les agressions. Et si l'on manipule correctement leurs gènes, on peut potentiellement leur faire produire tout ce que l'on veut !



Leur métabolisme peut tout transformer

Présentes partout sur la planète, elles ont appris à se nourrir d'à peu près tout ! Et notamment de nos déchets et de nos pollutions. D'où l'idée de leur faire manger ce qui nous encombre… pour leur faire rejeter ce dont on a besoin.





Depuis l'invention des antibiotiques, l'homme exploite la bactérie sans relâche, lui faisant produire des molécules que les chimistes ne savent pas fabriquer. Et tire parti de son métabolisme, capable de tout digérer !

Une puissante machine biotechnologique

M. SAEMANN

Des usines vivantes à médicaments

Rapidité, ingéniosité, adaptabilité… des propriétés exceptionnelles des bactéries, les chercheurs ont tiré un arsenal de biomédicaments déjà très vaste. Qu'ils comptent bien encore étoffer, en donnant un petit coup de pouce à la nature.

Par Kheira Bettayeb

Si les bactéries sont à l'origine de toutes sortes de maladies, paradoxalement, certaines sauvent des milliers de vies… en produisant des médicaments. Depuis quelques décennies, ces micro-organismes servent d'usines vivantes à médicaments avec, à la clé, une foule de molécules à effet thérapeutique allant de l'insuline pour les diabétiques à certains anticancéreux ! Et l'arsenal des produits obtenus devrait considérablement s'étoffer. Un formidable espoir. Car ces usines naturelles ont trois grandes vertus. D'abord, grâce à leur machinerie cellulaire, elles produisent des molécules complexes que l'on ne sait pas fabriquer chimiquement. De plus, contrairement aux molécules prélevées sur des animaux ou des humains, celles qu'elles sécrètent ont un risque nul de contamination par des pathogènes comme les prions. Enfin, comme elles se multiplient rapidement, elles génèrent en un temps record de grandes quantités de molécules.

LES BACTÉRIES CONCERNÉES

- *Streptomyces pristinaespiralis, coeruleorubidus, avermitilis…*
- *Mycobacterium*
- *Bacillus*
- *Escherichia coli*

Produits dans ces « bioréacteurs » ou « fermenteurs », les biomédicaments représentent aujourd'hui 15 % de la production globale de médicaments.

ROSENFELD IMAGES LDT/SCIE

Les utiliser [des usines à médicaments]

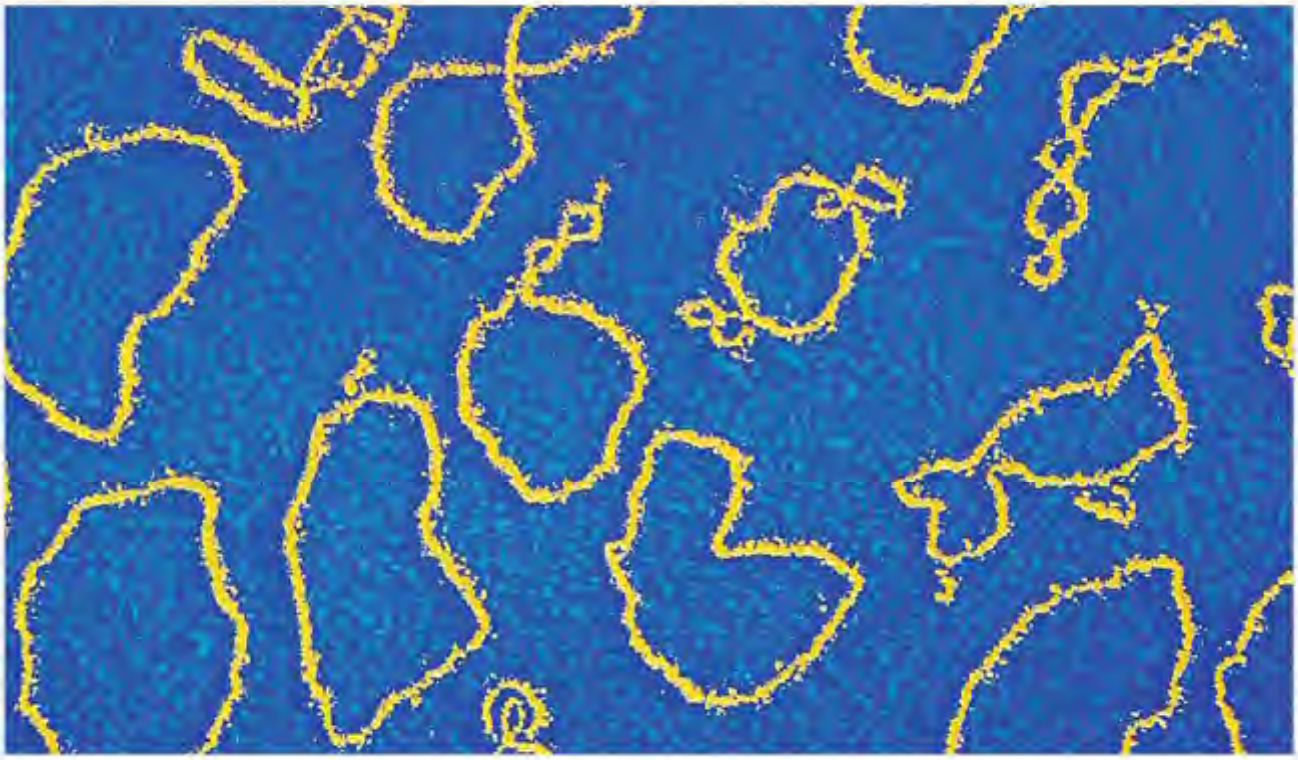
QUEL PRINCIPE ?

Les bactéries qui produisent des médicaments le font soit naturellement, soit après avoir été génétiquement modifiées. Parmi les productrices naturelles, on trouve notamment les bactéries du genre *Streptomyces*, qui fabriquent des antibiotiques. Par exemple, la souche *Streptomyces pristinaespiralis* produit la pristinamycine, qui s'utilise pour traiter les infections cutanées et ostéo-articulaires, les exacerbations de bronchite chronique, etc.

PLÉTHORE DE SUBSTANCES

Mais il n'y a pas que les antibiotiques ! Les *Streptomyces* et certaines de leurs cousines produisent aussi pléthore d'autres substances thérapeutiques. *« Il s'agit souvent de molécules qui, dans la nature, servent aussi aux bactéries à neutraliser d'autres bactéries ou des champignons concurrents, mais qui, chez l'humain, peuvent avoir une autre action, comme empêcher la multiplication des cellules. Un précieux atout pour lutter contre les tumeurs »*, précise Jean-Luc Pernodet, chercheur à l'Institut de génétique et microbiologie à l'université Paris-Sud. Ainsi, la souche *Streptomyces coeruleorubidus* permet d'obtenir un anticancéreux nommé daunorubicine. *« D'autres médicaments sont, à la base, naturellement produits par certaines bactéries pathogènes pour déjouer l'immunité de l'être vivant infecté »*, poursuit le microbiologiste. Les bactéries du genre *Mycobacterium*, par exemple, produisent des anti-inflammatoires qui permettent de lutter

AV Pour obtenir une protéine non fabriquée naturellement par les bactéries, les chercheurs (ci-dessus, la société PX'Therapeutics) en synthétisent chimiquement le gène, le greffent dans un ADN de forme circulaire, le plasmide (ci-dessous), puis l'introduisent dans le génome des bactéries qui vont ensuite se multiplier.



PX' THERAPEUTICS - DR GOPAL MURTI/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

contre la réaction immunitaire d'inflammation survenant lors d'une « agression » (infection, allergie, brûlure…). Enfin, *« il y a des substances dont on ignore la fonction naturelle précise et qui, chez l'humain, s'avèrent être de bons médicaments »*. C'est le cas de l'antiparasitaire ivermectine, fabriqué par la souche *Streptomyces avermitilis* et utilisé pour combattre la bilharziose, une maladie tropicale chronique induisant fièvre, toux, diarrhées, etc.

Quant aux bactéries génétiquement modifiées, elles ont été conçues pour fabriquer des substances qu'elles ne produisent pas naturellement, comme des protéines humaines. Elles sont obtenues *via* la « transgenèse », qui permit d'obtenir les premiers OGM. Cette méthode de génie génétique introduit dans le génome d'une bactérie un ou plusieurs gènes étrangers (d'origine humaine ou végétale), correspondant à la molécule thérapeutique souhaitée. Cette technique fonctionne parce que l'alphabet à quatre lettres de notre code génétique (les « bases » de l'ADN) est le même pour tous les êtres vivants, de la bactérie à l'humain. En pratique, les scientifiques fabriquent, *via* une synthèse chimique, le(s) gène(s) de la protéine souhaitée, qu'ils greffent ensuite dans un ADN de forme circulaire, un « plasmide ». Puis ils introduisent ce plasmide dans la bactérie utilisée. Les microbes sont ensuite cultivés dans des cuves (les « bioréacteurs ») pouvant contenir jusqu'à plusieurs milliers de litres, et alimentés par une solution nutritive à base de sucres. Les bactéries s'y multiplient pour donner des milliards d'individus producteurs de principe actif. Ne reste alors qu'à extraire des bactéries la protéine souhaitée, puis à la purifier par filtration et centrifugation. Elle est dite « protéine recombinante » car elle dérive d'une recombinaison génétique.

QUELLES UTILISATIONS ?

Si à ce jour 85 % des médicaments – dont l'aspirine, le plus consommé au monde – sont produits par synthèse chimique, la part des biomédicaments, fabriqués par les bactéries mais aussi les levures, les champignons, des cellules animales, etc., ne cesse de s'accroître. Elle est passée de 10 % à plus de 15 % de 2007 à 2012. En 2011, il y avait 130 biomédicaments commercialisés en France. Parmi eux, plus de 30 % seraient d'origine bactérienne, d'après la fédération Les Entreprises du médicament.

Exploités depuis les années 1940, les *Streptomyces* produisent aujourd'hui naturellement 70 % des différents antibiotiques commercialisés. *« D'autres bactéries, comme certaines souches du genre* Bacillus, *peuvent produire des antibiotiques. Mais les* Streptomyces *gardent une longueur d'avance car, historiquement, c'est le groupe chez qui on a découvert de nombreux antibiotiques dans les années 1950-60 : la streptomycine est le premier antibiotique permettant de traiter la tuberculose à avoir été découvert »*, précise Jean-Luc Pernodet.

Dans les bioréacteurs, les bactéries se multiplient pour donner des milliards d'individus producteurs de principe actif

Quant aux bactéries génétiquement modifiées, on les utilise depuis la fin des années 1970, et elles produisent déjà une foule de médicaments : l'insuline, utilisée par les diabétiques depuis 1978 (voir encadré) ; l'hormone de croissance pour traiter certains cas de nanisme depuis 1979 ; les interférons, des composants du système immunitaire, utilisés pour lutter contre le cancer depuis 1980 ; le G-CSF, une substance du système immunitaire employée contre

> Matthew DeLisa (à dr.) de l'université Cornell (États-Unis) a modifié génétiquement la bactérie *E. coli* pour la rendre apte à fabriquer des molécules plus complexes.

des neutropénies, un trouble sanguin caractérisé par une chute dans le sang du nombre de certains globules blancs ; etc. Ces bactéries fabriquent aussi des produits encore en test, qui pourraient se retrouver demain dans les pharmacies. « *Par exemple, nous avons utilisé une souche d'*Escherichia coli *pour produire une protéine constituant un candidat vaccin contre le sida, testé à ce jour en Angleterre dans le cadre d'un projet européen coordonné par Sanofi-Pasteur* », illustre Claire Untereiner chez PX'Therapeutics, une société spécialisée dans la production de protéines recombinantes, basée à Grenoble et à Lyon. Baptisé « EN41-FPA2 », le vaccin vise à déclencher la fabrication d'anticorps neutralisants pour bloquer l'entrée du VIH dans les cellules des muqueuses et dans le sang. Il renferme une vésicule artificielle où est inséré un morceau d'une protéine particulière : la GP41 de la membrane du virus du sida (VIH), qui joue un rôle essentiel dans l'entrée du virus dans les cellules. C'est précisément ce bout de la GP41 qui a été produit grâce à *E. coli*. Les chercheurs de PX'Therapeutics ont fabriqué par synthèse chimique le gène nécessaire, puis l'ont introduit dans le génome d'*E. coli* qui l'a produit en masse !

UNE MACHINERIE CELLULAIRE PLUS ÉVOLUÉE

Le bémol : les bactéries ne permettent pas encore de produire des molécules complexes, pour lesquelles des dizaines de gènes entrent en jeu, ou auxquelles sont attachés des sucres particuliers, les « résidus glucidiques ». Pour cela, il faut recourir à d'autres systèmes concurrents, formés aussi d'une seule cellule, mais dotée d'une machinerie cellulaire plus évoluée : des levures ou des cellules animales, elles aussi génétiquement modifiées.

QUELLES PERSPECTIVES ?

Quatre grandes pistes sont explorées : améliorer la production naturelle de certains médicaments par les bactéries ; identifier de nouvelles molécules à effet thérapeutique produites naturellement par certaines souches ; créer des bactéries génétiquement modifiées capables de fabriquer des molécules plus complexes ; et créer des organismes « intelligents » inspirés des bactéries, capables de produire, au sein du patient même, un médicament donné à un moment bien précis ou seulement dans les tissus atteints ! De quoi étoffer considérablement l'arsenal des biomédicaments issus de bactéries. « *Concernant l'amélioration de la production naturelle des antibiotiques, l'idée est de modifier génétiquement les bactéries fabriquant ces médicaments afin d'augmenter le niveau de production de ces molécules par les souches concernées, ou de favoriser la production de précurseurs, plus faciles à modifier ensuite chimiquement* », précise Jean-Luc Pernodet, qui travaille avec son équipe sur cet axe de recherche.

En parallèle, celle-ci essaie d'identifier de nouvelles molécules produites naturellement par les

L'INSULINE, PREMIER PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Le 6 septembre 1978, l'entreprise américaine d'ingénierie génétique Genentech révèle qu'elle a réussi à fabriquer de l'insuline humaine en laboratoire. C'est le premier produit pharmaceutique issu d'une bactérie génétiquement modifiée ! Fabriquée par le pancréas, l'insuline est une hormone qui abaisse le taux de sucre dans le sang (glycémie). Lorsque sa production est insuffisante ou que le corps l'utilise mal, la glycémie s'envole. Et au-delà de 1,26 g/l, c'est le diabète, qui touche 350 millions de personnes dans le monde et en tue 3,2 millions chaque année. Avant 1978, la seule façon d'obtenir cette hormone était de l'extraire du pancréas du bœuf ou du porc. Problèmes : cette insuline animale était moins efficace que l'insuline humaine ; elle pouvait être contaminée par des agents pathogènes ; et elle n'était

UNIVERSITY PHOTOGRAPHY / CORNELL UNIVERSITY - CORBIS

Steptomyces. « *Après le séquençage des premiers génomes au début des années 2000, on s'est aperçu que certaines souches, notamment une connue pour produire quelques antibiotiques, possédaient des gènes susceptibles de diriger la production de plusieurs dizaines d'autres molécules. Certaines d'entre elles pourraient avoir des activités biologiques intéressantes. Du coup, on tente de caractériser les produits dont la production est dictée par ces gènes, pour voir s'ils sont utilisables comme antibiotiques* », explique le biologiste.

Les utiliser [des usines à médicaments]

À l'université Cornell, aux États-Unis, l'équipe de Matthew DeLisa planche, elle, sur une nouvelle génération d'*E. coli* génétiquement modifiée, capable de produire des molécules bien plus complexes que celles obtenues à ce jour. Plus précisément, ces chercheurs tentent de faire fonctionner chez *E. coli*, par génie biomoléculaire, un processus biochimique existant dans les cellules humaines, mais pas dans la bactérie, et indispensable à la fabrication de nombreux médicaments (anticorps monoclonaux pour traiter certains cancers, protéine GCase pour la maladie de Gaucher, etc.) : la glycosylation, qui consiste à greffer des molécules de sucres (des « résidus glucidiques ») sur les protéines.

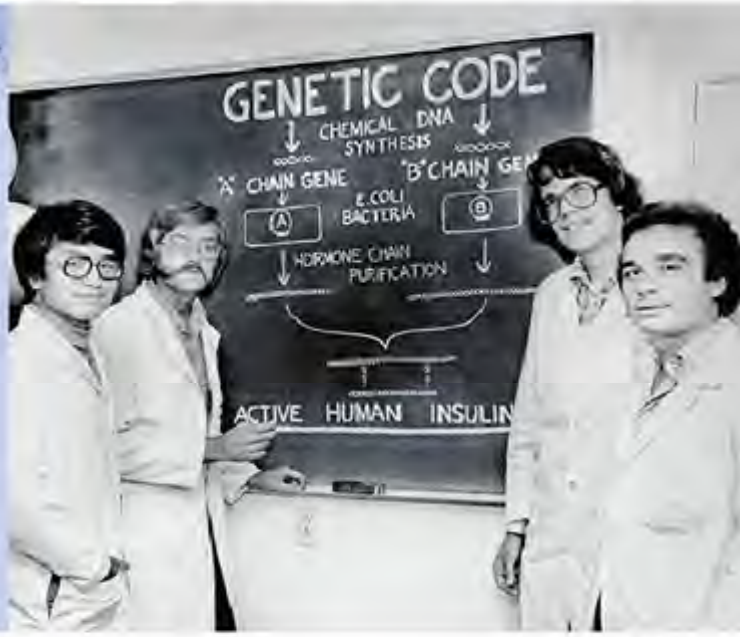
L'AVÈNEMENT DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Mais il y a plus audacieux : depuis quelques années, plusieurs équipes travaillent au développement d'une nouvelle génération de bactéries génétiquement modifiées productrices de médicaments. À savoir des systèmes bactériens intelligents, capables de produire au sein de notre organisme la molécule souhaitée à un endroit et à un moment précis. C'est le domaine de la biologie de synthèse. « *Allant au-delà de la transgenèse utilisée pour les OGM, cette technologie tente de concevoir de nouvelles réactions biochimiques en chaîne inexistantes dans la nature, qu'on pourrait faire reproduire de façon rationnelle et contrôlée par des bactéries* », précise la biologiste Dominique Zeliszewski, qui travaille à l'Institut de biologie systémique et synthétique au Génopole, à Évry.

Mais la biologie de synthèse n'en est qu'à ses débuts. Un peu comme la révolution du monde pharmaceutique par les bactéries. ●

ISSU D'UNE BACTÉRIE GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉE

pas disponible en quantité suffisante. Semblable à la molécule humaine, sans risque de contamination et pouvant être produite en grande quantité par les bactéries, l'insuline synthétique cumule les avantages. L'insuline est formée de deux molécules, la « chaîne A » et la « chaîne B », reliées par des liaisons appelées « ponts disulfures ». Les chercheurs de Genentech ont fabriqué les deux gènes permettant de produire chacune des chaînes. Puis ils les ont « greffés » dans une molécule d'ADN circulaire et injecté celle-ci dans une souche non pathogène de la bactérie *E. coli*. Une fois les chaînes A et B produites, ils les ont isolées, purifiées et les ont assemblées en laboratoire pour obtenir de l'insuline. C'est ainsi que quatre ans plus tard, en 1982, le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly commercialisait l'insuline humaine « recombinante ».



Une méthode douce de dépollution

Depuis vingt ans, l'incroyable voracité des bactéries est exploitée à des fins de… nettoyage ! Lors de marées noires ou sur des friches industrielles, elles désintègrent les polluants. Le grand gagnant ? L'environnement.

PAR ANNE LEFÈVRE-BALLEYDIER

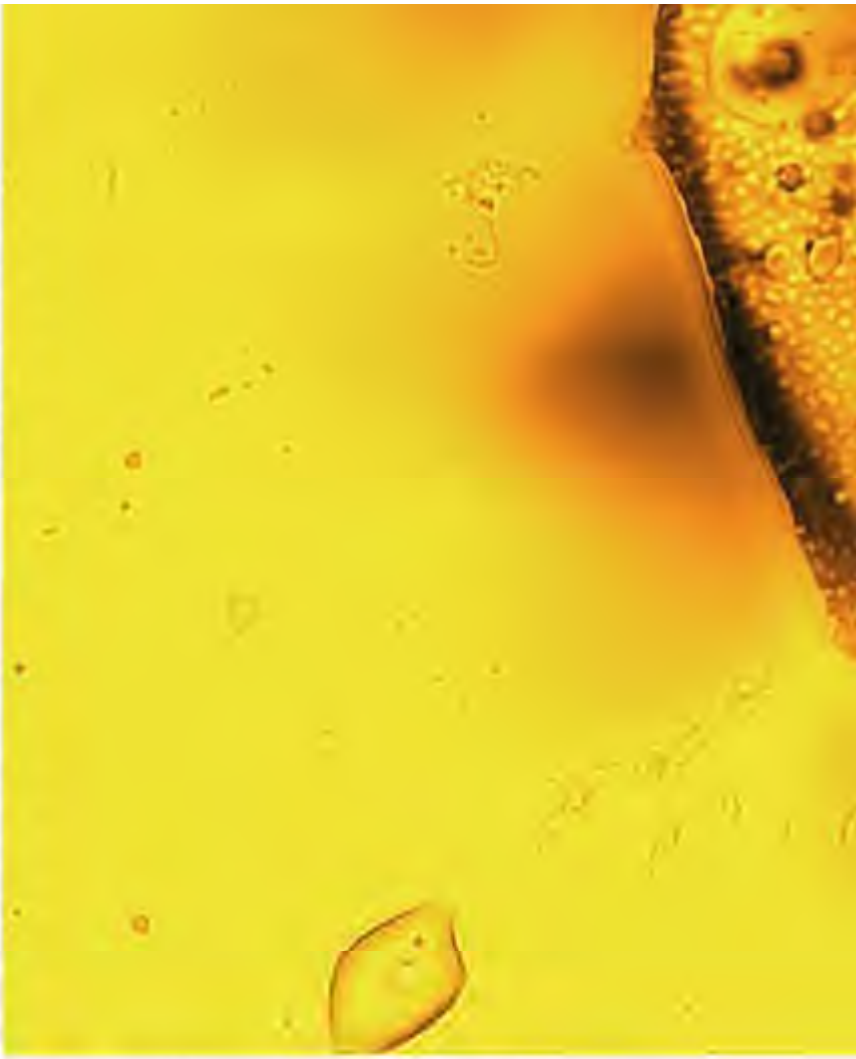
Le 20 avril 2010, à 80 kilomètres au large de la Nouvelle-Orléans, la plate-forme pétrolière *Deepwater Horizon* explose, laissant échapper un panache d'hydrocarbures dans le golfe du Mexique. Au total, 835 000 tonnes sont déversées en trois mois. Une catastrophe pour la faune maritime. Mais pour les microbes, un festin ! Les scientifiques ont en effet constaté qu'en cinq mois, des bactéries avaient englouti pas moins de 200 000 tonnes de pétrole et de gaz dissous. Une incroyable voracité ! De fait, si les mammifères s'alimentent de matière organique issue de plantes ou d'animaux, les bactéries, elles, font feu de quantité d'autres molécules contenant du carbone, y compris les hydrocarbures ! D'où l'idée d'enrôler cette abondante micro-main d'œuvre pour dépolluer les zones contaminées aux hydrocarbures et même leur apprendre à s'attaquer à d'autres polluants. Une stratégie plus respectueuse de l'environnement que le traitement chimique, le confinement ou le stockage.

LES BACTÉRIES CONCERNÉES

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Micrococcus cerificans*
- *Mycobacterium vaccae*
- *Desulfobacterium cathecholicum*
- *Methano-bacterium*

^ En mars 2008, 400 tonnes de fioul lourd en provenance de la raffinerie de Donges (Loire-Atlantique) s'écoulent sur les berges de la Loire. Il faudra plus de 750 personnes pour nettoyer la zone.

M. FREY/RÉSERVOIR PHOTO



Les utiliser [une méthode de dépollution]

Friches industrielles, anciennes décharges, usines en activité, zones cultivées saturées en produits phytosanitaires… en 2012, rien qu'en France, pas moins de 4 033 sols et sous-sols pollués sont recensés par la base de données Basol établie par le ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie. Et, d'après le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM), plus de 300 000 sites de pollution potentielle sont à surveiller. Un chiffre évalué à 3 millions au niveau européen.

QUEL PRINCIPE ?

Le plus souvent, les polluants incriminés sont des hydrocarbures pétroliers (pétrole brut, distillats), leurs dérivés (notamment les solvants), leurs produits de combustion (hydrocarbures aromatiques polycycliques ou « HAP ») ou des métaux lourds issus d'engrais ou de produits phytosanitaires (cadmium, cuivre, chrome, etc.). Des substances qui posent un grave problème environnemental : en se disséminant sous l'effet de l'écoulement des eaux, elles peuvent contaminer des nappes phréatiques et des sites agricoles, au risque de finir dans nos assiettes ou dans nos verres. Et les solutions couramment utilisées ne sont guère satisfaisantes : il s'agit simplement, dans la moitié des cas, de confiner (sur place ou dans un lieu dédié) le sol souillé.

JUSQU'À 1 MILLIARD PAR GRAMME DE TERRE

Sauf que dans la terre, on trouve également de 100 millions à 1 milliard de bactéries par gramme ! Et certaines d'entre elles savent neutraliser les produits toxiques en s'en nourrissant. *« Un peu partout sur le globe, de la matière organique enfouie il y a des millions d'années remonte régulièrement vers la surface sous forme de pétrole et rencontre sur son passage des bactéries. En mer comme sur terre, il se trouve donc toujours des bactéries qui ont développé la capacité de dégrader les hydrocarbures pétroliers »*, explique Frank Haeseler, à la tête du département de géochimie de l'Institut français du pétrole Énergies nouvelles (IFPEN).

En conditions aérobies, c'est-à-dire dans les sols contenant assez d'oxygène, les bactéries digèrent le polluant et produisent du dioxyde de carbone et de l'eau ; en traversant leur métabolisme, un polluant toxique est donc transformé en molécules inoffensives ! Lorsque le sol ne contient pas assez d'oxygène (comme les sols argileux), d'autres bactéries, dites anaérobies, officient. En brûlant le polluant, elles parviennent à le dégrader peu à peu, jusqu'à produire l'hydrocarbure le plus simple, le méthane. Cette capacité des microbes est une aubaine pour traiter les marées noires : il suffit de fragmenter une nappe de pétrole à l'aide d'un détergent (pour augmenter la surface de contact entre le polluant et l'eau), et de laisser les bactéries présentes œuvrer. Sur le même principe, on peut dépolluer les sols. Mais dans ce cas, ce procédé dit « d'atténuation naturelle » est trop lent et le polluant a tendance à se répandre plus vite qu'il n'est dégradé. D'où la nécessité d'aider les bactéries à être plus efficaces.

En traversant le métabolisme de certaines bactéries, un polluant toxique peut être transformé en molécules inoffensives !

La dépollution « active » consiste ainsi à prélever les bactéries naturellement présentes sur le site pollué, à les faire proliférer, puis à les réinjecter dans la terre souillée. Une opération qui peut se faire dans une station de traitement ou sur place, la terre étant extraite du sol (ce qui l'aère et favorise le travail des bactéries) et entreposée sous la forme d'un tertre. Une fois dépolluée, la terre sera remise en place. Une autre stratégie, la « biostimulation », revient à

A 200 000 tonnes d'hydrocarbures : c'est ce qu'auront englouti les bactéries dans le golfe du Mexique après l'explosion de la plate-forme *Deepwater Horizon* en 2010. (Ici, des bactéries s'attaquent à une goutte de pétrole.)

> Sur ce chantier de dépollution biologique, les terres souillées sont entreposées sous forme de tertres. On y injecte des bactéries pour accélérer le processus naturel.

BNL US GOVERNMENT - CRS/DELAGE BALLOIDE-PHOTO

bassin aéré pour que les bactéries puissent épurer. Mais depuis une vingtaine d'années, les bactéries traitent aussi les pollutions accidentelles ou diffuses des sols ou des sous-sols : parmi elles, des espèces comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus cerificans* ou encore *Mycobacterium vaccae*.

Si l'on exclut le confinement (*in situ*) ou le stockage (dans des lieux dédiés) de terre polluée, adoptés dans 25 % des cas chacun, le recours à la dépollution par bactéries a le vent en poupe, devant les techniques purement physico-chimiques de lavage des sols. *« C'est aujourd'hui la technique de dépollution dominante,* assure Frédérique Cadière, du service Friches urbaines et sites pollués de l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe). *Et elle progresse : de 2006 à 2010, le tonnage de terres dépolluées dans des stations de traitement biologique a augmenté de moitié. »*

Les polluants les plus faciles à traiter sont les hydrocarbures pétroliers. La biodégradation s'opère d'autant plus facilement que les molécules sont légères (avec peu d'atomes de carbone) et simples (linéaires plutôt que ramifiées ou cycliques). Concrètement, la technique est plus performante sur du gaz naturel dissous que sur du kérosène, sur du kérosène que sur des huiles lubrifiantes, sur des huiles que du pétrole brut lourd, etc. Des composés chlorés, que l'on retrouve dans les solvants, nécessitent cependant le recours à des bactéries anaérobies, qui ne peuvent démarrer leur travail qu'une fois tout l'oxygène épuisé. On commence donc par stimuler les bactéries aérobies, afin qu'elles respirent tout l'oxygène, avant de stimuler les anaérobies, que l'on recrute parmi certaines espèces de *Pseudomonas*, mais aussi des sulfato-réductrices comme *Desulfobacterium cathecholicum* (qui dégrade le phénol)

doper le processus naturel : *« On injecte dans le sol des composés qui créent des conditions propices au développement de certaines bactéries »*, explique David Pignol, chercheur au Laboratoire de bioénergétique cellulaire du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). Il peut s'agir de nutriments comme l'azote, le phosphore ou le potassium. Mais la technique la plus fréquemment employée est le recours à une source d'oxygène (comme le péroxyde d'hydrogène) pour les bactéries aérobies, ou d'hydrogène (méthanol, sucre, acides gras…) pour les anaérobies. On parle alors de « bioventing » pour les sols, ou de « biosparging » quand il s'agit d'eau.

QUELLES UTILISATIONS ?

En pratique, voilà déjà près d'un siècle que nous utilisons quotidiennement les bactéries à des fins de dépollution. C'est en effet ainsi que fonctionnent les fosses septiques depuis toujours et les stations d'épuration depuis 1914. L'eau est mise à décanter, ses boues sont récupérées et déversées dans un

ou productrices de méthane comme *Methanobacterium*. En France, tous polluants confondus, 568 000 tonnes de terre ont été déplacées en 2010 vers des installations de traitement biologique, 210 000 tonnes ont été épurées sur place par biotertre, 529 000 tonnes de terre et 84 000 m³ d'eau par l'injection d'oxygène ou d'air, 126 000 tonnes et 2 328 000 m³ d'eau par biostimulation.

QUELLES PERSPECTIVES ?

Il est aujourd'hui possible d'éliminer de nombreux hydrocarbures pétroliers (les plus légers, les moins ramifiés et ceux qui ont le moins de cycles). Pour eux, la recherche vise désormais à rendre plus efficaces des techniques qui ont déjà fait leurs preuves (*bioventing*, *biosparging*, décomposition sur biotertre), voire à perfectionner des techniques plus récentes (biostimulation). Mais d'autres polluants posent encore problème : c'est le cas des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des composés organiques très chlorés (PCB, certains pesticides), des métaux lourds ou des médicaments (hormones, antibiotiques) qui se retrouvent dans les sols et sous-sols. Aujourd'hui, c'est sur eux que porte l'essentiel de la recherche menée par une vingtaine de laboratoires, sous la houlette du BRGM et de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris).

CRÉER DES BACTÉRIES SUR MESURE

L'idée ? Utiliser des souches bactériennes que l'on ne trouve pas dans la nature, mais que l'on va créer en accélérant leur évolution naturelle : mises en présence du polluant, seules celles dont les mutations vont permettre de le dégrader survivent et sont sélectionnées. Autre solution, faire appel au génie génétique : une fois les gènes responsables de la dégradation d'une molécule connus, on les intègre au génome bactérien. En laboratoire, cette technique baptisée « bioaugmentation » s'est déjà avérée efficace pour améliorer la dégradation de certains HAP (naphtalène) et de composés chlorés (chlorobenzoate, TCE, trichlorobenzène). David Pignol l'a, quant à lui, testée sur des pesticides. Mais comme le note le chercheur, elle doit encore faire ses preuves sur le terrain, où l'attendent quelques obstacles : *« les micro-organismes peuvent se retrouver*

UNE ANNÉE POUR DÉPOLLUER UNE PARCELLE À BORDEAUX

« Depuis 2005, nous évaluons la pollution des sols avant de louer un terrain », raconte Julien Mas, responsable des questions d'environnement pour le Grand Port maritime de Bordeaux. En 2009, un terrain laissé en friche, qui doit être loué à la communauté urbaine, s'avère fortement contaminé par des hydrocarbures. Pour le dépolluer, plusieurs solutions sont possibles : expédier la terre souillée vers un centre d'enfouissement des déchets, la confier à une installation de traitement thermique, ou procéder à un traitement biologique sur place. Moins chère (90 000 € contre 150 000 € pour la plus coûteuse) et plus respectueuse de l'environnement, la dernière approche est retenue. En 2010, une entreprise de dépollution démarre le chantier… *« La zone polluée était à cheval sur deux parcelles »*, précise Julien Mas. Pour libérer l'espace à louer, le sol pollué est entassé sur la parcelle voisine, sous la forme d'un biotertre : un talus de 1 500 m³ reposant sur bâche étanche. Des échantillons de terre sont envoyés en laboratoire, afin d'examiner leur contenu en bactéries et de sélectionner la souche la plus efficace pour la dégradation du polluant. Après avoir proliféré en culture, les bactéries sont répandues dans le biotertre humidifié et aéré. Il faudra un an pour ramener le taux d'hydrocarbures dans le talus de plusieurs milliers à 500 milligrammes par kilogramme de terre (seuil en dessous duquel un sol n'est plus considéré comme pollué) et pour que la terre rejoigne sa parcelle d'origine.

CEA - BRGM

< Au CEA, des recherches sont menées sur des bactéries sécrétant des protéines spéciales, capables de rendre les ions métalliques inactifs en se fixant dessus.

∧ Les bactéries peinent encore à dépolluer certains sols, comme celui de cette usine des Hauts-de-Seine. Contre le chrome infiltré, un traitement chimique a été nécessaire.

en compétition avec les bactéries autochtones, et ne plus être capables d'accomplir leur tâche ».

Parmi les autres polluants à traiter, les métaux sont fréquents et d'origines très diverses (mines, incinérateurs de déchets, usines métallurgiques, fonderies, produits phytosanitaires…). *« Ce qui rend dangereux ces métaux, c'est notamment leur mobilité et la forme sous laquelle ils se présentent »*, explique Catherine Berthomieu, chercheur au Laboratoire des interactions protéine-métal du CEA. Ainsi, le chrome 6 est toxique et peut être dissous dans l'eau, quand le chrome 3 n'est pas soluble et sans danger. Directeur technique dans la société de dépollution GRS Valtech, Matthieu Hirrien le reconnaît : *« Aujourd'hui, le seul moyen de les traiter consiste à les empêcher de circuler, en les confinant dans le site à l'aide de parois étanches ou en les entreposant dans des lieux de stockage. »*

Mais les scientifiques ne désespèrent pas de trouver des solutions plus douces pour l'environnement à l'aide des microbes (bactéries, mais aussi champignons microscopiques). Certaines bactéries sont, en effet, capables d'immobiliser des ions métalliques en les absorbant sur leur paroi. L'équipe de Catherine Berthomieu a isolé des souches qui réussissent même à retenir ainsi de l'uranium. D'autres bactéries parviennent à faire précipiter des métaux dissous. C'est le cas par exemple de la bactérie *Cupriavidus metallidurans*, isolée en 1976 dans le sol d'une usine chimique belge. Dans les deux cas, ces interactions avec les bactéries amoindrissent la dangerosité des métaux en limitant leur capacité d'infiltration des nappes phréatiques et de dissolution dans l'eau. L'idée consiste donc à encourager la croissance de ces micro-organismes, selon le principe de la biostimulation. Mais, tempère Frank Haeseler, *« le processus est réversible : dès que la souche en question ne fait plus le poids face aux microbes autochtones, par exemple lorsque l'on stoppe la stimulation, alors le polluant peut recommencer à circuler »*.

Dans de nombreux laboratoires, dont ceux du CEA, des recherches sont donc menées pour tester une autre approche : utiliser des bactéries qui sécrètent des protéines spéciales, les métallothionéines, dont le rôle est de se fixer aux ions métalliques pour les rendre inactifs. Avec, cette fois, l'intention de coupler leur action à celle de plantes connues pour leur capacité à séquestrer les métaux sous cette forme.

De 2006 à 2010, le tonnage de terres dépolluées dans les stations de traitement biologique a augmenté de moitié

Pour venir à bout de tous ces polluants qui souillent nos sols et nos sous-sols, il reste encore bien des progrès à faire. Mais cela ne fait que vingt ans que l'on a commencé à employer les bactéries à cet usage. Les chercheurs sont donc encore loin d'avoir fait le tour de toutes les possibilités offertes par ces incroyables microbes… ●

UTILISER LES BACTÉRIES

Une source d'énergie inépuisable

Naturellement ou bien modifiées, les bactéries produiront bientôt à échelle industrielle du méthane, des biocarburants, de l'hydrogène et même de l'électricité. Une contribution précieuse, alors que les réserves pétrolières s'amenuisent.

PAR KHEIRA BETTAYEB

La prise de conscience est largement répandue : il faut trouver des alternatives au pétrole pour satisfaire nos insatiables besoins d'énergie. D'abord, parce que les réserves s'épuisent, tout simplement ; et ensuite, parce que les émissions de gaz à effet de serre doivent impérativement être réduites si l'on veut tenter de limiter l'ampleur du changement climatique. Pour l'heure, les regards se tournent volontiers vers les énergies solaire et éolienne, ou les biocarburants issus de produits agricoles. Mais dans ce domaine aussi, les incroyables capacités des bactéries à se nourrir de tout pourraient bien être mises à contribution ! Leur aptitude ancestrale à produire du méthane est d'ailleurs déjà largement exploitée dans des usines de retraitement. Mais elles ont d'autres ressources. Et pour peu qu'on les y pousse, elles ne demandent qu'à nous fournir du carburant, de l'hydrogène ou même directement de l'électricité !

LES BACTÉRIES CONCERNÉES

- *Methanothrix thermophila*
- *Methanopyrus kandleri*
- *Shewanella oneidensis*
- *Geobacter sulfurreducens*
- *Escherichia coli*
- *Deinococcus*

∧ Les premiers biocarburants produits industriellement par des bactéries pourraient voir le jour en 2014.

J.-M. HURON/DEINOVE

QUEL PRINCIPE ?

Grâce à des processus biochimiques naturels leur servant à dégrader les substances de leur milieu (sucres, protéines, lipides, dioxyde de carbone…) pour en fabriquer d'autres indispensables à leur maintenance et à leur croissance (acides gras, sucres, etc.), certaines bactéries produisent des molécules intéressantes d'un point de vue énergétique.

Ainsi, les bactéries dites « méthanogènes », comme *Methanothrix thermophila* ou *Methanopyrus kandleri*, qui vivent dans des milieux dépourvus d'oxygène (marais, sols, tube digestif de certains animaux comme les termites ou les ruminants…), peuvent produire du méthane *via* le processus de fermentation anaérobie, appelé aussi méthanisation. Elles dégradent la matière putrescible à leur portée et rejettent du « biogaz » constitué à 50-70 % de méthane (CH_4). Or, le méthane est précisément celui que l'on retrouve en plus grande proportion dans le gaz naturel fossile et qui circule dans nos tuyaux !

DE L'ÉLECTRICITÉ *VIA* LA RESPIRATION

D'autres bactéries, comme les bactéries du sol *Shewanella oneidensis* ou *Geobacter sulfurreducens*, peuvent, elles, générer de l'électricité *via* un processus analogue à la respiration. Qualifiées d'« exoélectrogènes », ces souches rejettent naturellement des électrons quand elles consomment de la matière organique en l'absence d'oxygène ; il suffit alors de recueillir et de canaliser ce flux pour disposer directement d'électricité.

Quant aux cyanobactéries, celles qui réalisent la photosynthèse à la manière des plantes, elles produisent de l'hydrogène. La réaction permet en effet de synthétiser de la matière organique à partir d'eau (H_2O), de gaz carbonique (CO_2) et d'énergie solaire, et libère de l'oxygène (O_2). De l'hydrogène (H_2) est aussi libéré de façon transitoire au début de la photosynthèse. Or, c'est le carburant tant attendu pour alimenter les fameuses « piles à combustible ». Des piles qui, pour peu que l'on dispose de suffisamment d'hydrogène, pourraient faire rouler les voitures du futur en ne rejettant pour tout déchet que de l'eau.

Enfin, pour exploiter les talents de chimistes des bactéries, il est également possible de modifier leur génome afin de leur faire produire artificiellement la substance énergétique désirée (un carburant par exemple), à partir d'une matière première répandue et universelle (des déchets, du CO_2, etc.).

J. ROCQ/SEVADEC - WIKIMEDIA COMMONS

14 000 FOYERS ALIMENTÉS EN ÉLECTRICITÉ PAR UN « DIGESTEUR »

L'usine de méthanisation de Calais est souvent citée comme exemple par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) pour illustrer l'utilisation industrielle actuelle des bactéries à des fins bioénergétiques. En service depuis le 21 mars 2007, ce centre est l'un des premiers en France à avoir intégré à la fois la production d'électricité et la récupération de chaleur, et le premier à avoir traité des déchets biodégradables issus du tri sélectif. Gérée par le Syndicat d'élimination et de valorisation des déchets du Calaisis (Sevadec), cette usine permet de dégrader 27 000 tonnes de déchets par an et 1000 tonnes de graisses et d'huile. Concrètement, les déchets sont déchiquetés, transformés en une pâte épaisse, puis introduits dans le « digesteur », une cuve cylindrique haute de 18 mètres ensemencée avec des bactéries spécialisées dans la fermentation de déchets biodégradables. C'est là, entre les murs hermétiques de cette structure, que les déchets vont être dégradés en l'absence d'oxygène à 55 °C, et pendant vingt et un jours. Au final, on obtient du compost (utilisé par les agriculteurs) et, surtout, du méthane. Celui-ci est capté, puis transformé en électricité et en chaleur grâce à la technique de cogénération. La chaleur sert à chauffer le digesteur

<A La méthanisation consiste à dégrader des déchets organiques d'origine industrielle, agricole ou provenant de stations d'épuration (ci-dessus), et à récupérer le méthane qui en résulte. Un processus utilisé, entre autres, par le Sevadec, dans le Pas-de-Calais (ci-contre), qui en tire à la fois de l'électricité et de la chaleur.

QUELLES UTILISATIONS ?

Aujourd'hui, l'homme n'exploite à des fins énergétiques et à l'échelle industrielle que les bactéries productrices de méthane. Utilisé depuis plus d'un siècle, le procédé industriel de méthanisation consiste à dégrader des déchets organiques provenant de boues de stations d'épuration, de décharges urbaines, d'usines ou de fermes, et à capter le méthane qui en résulte. Ce gaz est ensuite transformé en chaleur, en électricité, voire les deux à la fois (voir encadré ci-dessous). Le méthane peut aussi être converti en carburant pour les véhicules à gaz naturel, même si cette dernière valorisation reste pour l'instant une voie émergente.

L'énergie produite dans les usines de méthanisation est encore relativement modeste. Modeste, mais pas ridicule : une usine de taille moyenne, qui traite 30 000 tonnes de déchets par an, fournit assez d'électricité pour alimenter 14 000 foyers hors chauffage. En 2008, le biogaz fournissait 1,5 % de la production française d'énergie primaire renouvelable (énergie produite par des organismes vivants, énergie solaire, éolienne, etc.), laquelle représentait 13,9 % de la production nationale d'énergie.

UN INTÉRÊT DOUBLE

Aujourd'hui, on compte près de 200 usines de méthanisation en France (produisant 526 kilotonnes d'équivalent pétrole, ou ktep, en 2009), ce qui place l'Hexagone au troisième rang européen. L'Allemagne, pays leader de la filière, en a déployé près de 7 000, produisant plus de 4 000 ktep, et le Royaume-Uni produit un peu plus de 1 700 ktep. Mais le nombre d'installations en France devrait tripler d'ici à 2020 pour atteindre près de 600 unités. L'intérêt de la méthanisation est double : non seulement elle préserve les réserves d'énergie fossile, mais elle empêche le relargage dans l'atmosphère du puissant gaz à effet de serre qu'est le méthane. De plus, ce procédé répond à deux grands objectifs formulés par l'Union européenne : porter à 20 % la part des énergies renouvelables dans l'approvisionnement énergétique d'ici à 2020 et réduire la mise en décharge des déchets biodégradables.

à 55 °C, l'usine, les locaux administratifs et le centre de tri, et à faire sécher le compost. L'électricité est vendue à EDF. « *Chaque année notre usine produit 18 000 mégawattheures d'énergie, dont 6 000 d'électricité, ce qui correspond à l'alimentation de 14 000 foyers,* se réjouit Virginie Lauby, directrice du Sevadec. *Notre activité connaît un tel succès qu'on pense ajouter un deuxième digesteur d'ici à quelques années, pour traiter plus de déchets.* » Équipées de plusieurs cuves, les plus grosses usines de méthanisation peuvent dégrader jusqu'à plusieurs centaines de tonnes de déchets par an.

QUELLES PERSPECTIVES ?

Dans quelques décennies, les bactéries pourraient s'inscrire sur la liste des fournisseurs de biocarburants, ces alternatives aux carburants dérivés du pétrole fabriquées à partir de plantes cultivées. Aux États-Unis et en France, plusieurs start-up, comme Amyris (associée au groupe français Total), LS9 (financée par le pétrolier américain Chevron), Deinove ou Global Bioenergies, misent sur les biocarburants issus de bactéries génétiquement modifiées. *« L'idée d'utiliser des micro-organismes – des bactéries, mais aussi des levures et des micro-algues – pour faire de la chimie organique à notre place est très séduisante »*, commente Vincent Schächter, directeur de la recherche et du développement (R&D) de Total Gaz et Énergies nouvelles. L'objectif, à terme, est de faire produire aux bactéries des biocarburants dits de seconde génération, fabriqués à partir de matières organiques non consommées en alimentation (bois, déchets végétaux…). Les biocarburants de première génération sont, eux, dérivés de matière végétale comestible et entrent donc en concurrence avec l'agriculture alimentaire.

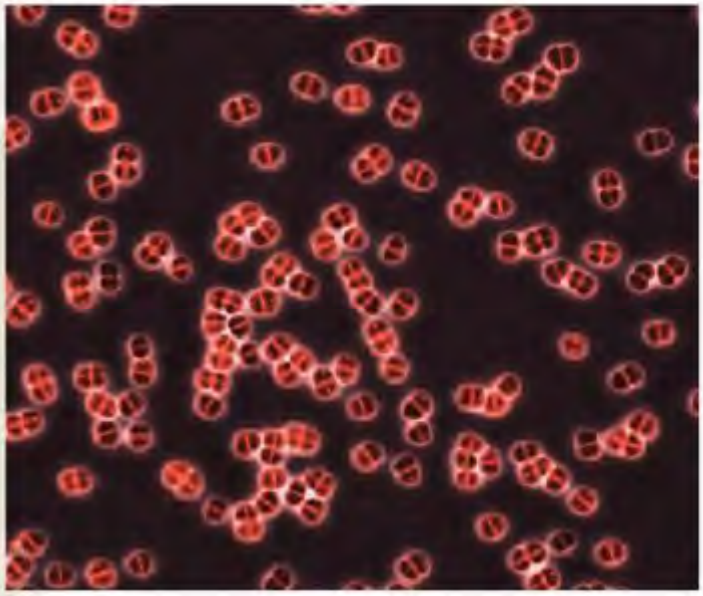
< En modifiant le génome d'*Escherichia coli*, la société Global Bioenergies (Essonne) est parvenue à obtenir de l'isobutène, un composé convertible en carburant.

Sauf qu'aucune bactérie connue à ce jour ne produit naturellement de grandes quantités de biocarburants. D'où l'idée de modifier le génome de certaines bactéries, dont *Escherichia coli*. *« Soit on introduit dans le génome de la bactérie plusieurs gènes provenant d'un autre micro-organisme qui, lui, fabrique naturellement un biocarburant (la levure de bière, par exemple), puis on rend plus efficace cette production en apportant des petites modifications au niveau des gènes introduits. Soit on conçoit de toutes pièces une voie de synthèse, ce qui nécessite des enzymes inédites que l'on produit en laboratoire et que l'on greffe à la bactérie »*, précise Marc Delcourt, PDG de Global Bioenergies (Essonne). C'est *via* cette deuxième méthode que l'entreprise a réussi à obtenir une nouvelle souche d'*E. coli* capable de produire de l'isobutène, un composé qui peut être converti en isooctane pour les moteurs à essence, ou en kérosène pour les avions.

DES RENDEMENTS FAIBLES

À ce jour, les chercheurs ont mis au point plusieurs autres souches de bactéries génétiquement modifiées capables de produire, en laboratoire, de l'éthanol ou des précurseurs du biodiesel ou du kérosène. Le hic : les rendements sont encore faibles. Ainsi, en septembre 2012, la start-up montpelliéraine Deinove a annoncé être parvenue à *« optimiser une souche de bactérie deinocoque »* capable de produire une solution contenant 3 % d'éthanol. Mais *« pour pouvoir industrialiser notre procédé, nous devons passer à 8-10 % »*, indique Jean-Paul Leonetti, directeur R&D chez Deinove. Si tout se passe bien, les premiers biocarburants produits industriellement par des bactéries devraient voir le jour dès 2014.

G. GASSER/GLOBAL BIOENERGIES - J.-M. HURON/DEINOVE - DEINOVE



<A La start-up Deinove a « optimisé » la souche *Deinococcus* (ci-dessus) pour en obtenir une solution contenant de l'éthanol. Mais la faible concentration, 3 %, reste à améliorer pour industrialiser le procédé.

Autre voie de recherche : la production d'hydrogène par des cyanobactéries génétiquement modifiées. Les cyanobactéries produisent naturellement de l'hydrogène, mais seulement de façon transitoire. Car les enzymes responsables de la production d'hydrogène, les hydrogénases, sont rapidement inhibées par l'oxygène produit par la photosynthèse. « *Le défi est de faire fonctionner l'hydrogénase en présence d'oxygène. Et ce, en provoquant des mutations sur le gène de cette enzyme,* explique Marc Rousset, directeur de recherche à l'Institut de microbiologie de la Méditerranée. *La production industrielle d'hydrogène par photosynthèse est désormais envisageable.* » Elle pourrait voir le jour d'ici à vingt ans.

Le concept ? Obtenir des biocarburants de deuxième génération, à partir de matières organiques non consommées en alimentation

Mais d'ici-là, on pourrait aussi obtenir de l'hydrogène grâce à des bactéries non modifiées génétiquement, mais incorporées… dans une pile électrique d'un nouveau genre ! Une pile constituée, comme la pile classique, de deux électrodes : une anode et une cathode. Sauf que l'anode est recouverte de bactéries productrices d'électrons, formant un biofilm. L'ensemble anode/bactéries baigne dans de l'eau usée contenant de la matière organique, qui sert de nourriture aux bactéries. Celles-ci libèrent des électrons et leur cheminement de l'anode à la cathode constitue le courant électrique. La production n'est pas faramineuse : 1 milliwatt par centimètre carré d'électrode. « *Je pense que cette technologie concernera surtout des applications basse puissance, par exemple l'alimentation de capteurs de température, de pression, etc.,* souligne Frédéric Barrière, chercheur à l'Institut de sciences chimiques de Rennes. *En revanche, la pile microbienne a un intérêt particulier pour la production d'hydrogène à moindre coût.* »

En effet, l'électricité délivrée gratuitement par la biopile pourrait servir à réaliser la réaction chimique qui casse les molécules d'eau en dioxygène et en dihydrogène gazeux. Mais comme cette production est trop faible pour permettre une telle réaction, il faudra intégrer dans la pile une seconde source d'électricité produite gratuitement : un dispositif dit « d'électrodialyse inverse ». Placé entre les électrodes de la biopile, celui-ci produirait du courant grâce à deux sources d'eau de salinités différentes traversant des membranes alternativement positives et négatives. « *Ce système peut produire de l'hydrogène partout où il y a de l'eau usagée à proximité d'eau de mer. C'est une source d'énergie intarissable* », s'enthousiasme Bruce Logan, professeur à l'université de Pennsylvanie. Mais là aussi, ces travaux n'en sont encore qu'à leurs tout débuts. ●

UTILISER LES BACTÉRIES

Des armes naturellement terrifiantes

Les bactéries tueuses, l'homme en a fait une arme depuis longtemps. Et aujourd'hui, provoquer délibérément une épidémie ravageuse ne nécessiterait que des moyens techniques très accessibles. D'où le développement de programmes de défense.

PAR PIERRE-YVES BOCQUET

La peste, le choléra, la maladie du charbon : dus à des bactéries, ces trois fléaux ont, à eux seuls, causé plus de victimes que toutes les guerres de l'histoire de l'humanité réunies ! De là à exploiter le pouvoir létal des micro-organismes à des fins militaires ou terroristes, il n'y a qu'un pas… déjà franchi par l'homme à de multiples reprises ! Et ce, d'autant plus aisément que les armes bactériologiques sont plus faciles et moins onéreuses à fabriquer que les armes chimiques et nucléaires. Ainsi, redoutant une éventuelle guerre de ce type, l'ONU a rédigé dès 1972 une Convention sur l'interdiction des armes biologiques. À ce jour, 162 États sur 195 l'ont ratifiée. Mais certains pays sont encore soupçonnés de détenir de telles armes, sans oublier les sectes et les groupes terroristes. S'il est jugé faible, le risque bactériologique n'est donc pas nul, et continue de faire l'objet de recherches actives sur les moyens de détection, les traitements et l'organisation des services de santé.

LES BACTÉRIES CONCERNÉES

- *Yersinia pestis*
- *Bacillus anthracis*
- *Francisella tularensis*
- *Vibrio cholerae*
- *Brucella*
- *Salmonella*
- *Escherichia coli (souche O157:H7)*

< Selon l'OMS, la dispersion de 50 kg de *F. tularensis* (germe de la pseudo-peste) sur une ville de 5 millions d'habitants ferait 19000 morts. Ici, un soldat en tenue spéciale lors d'une alerte au charbon à Vienne, en 2001.

H.-P. BADER/REUTERS

QUEL PRINCIPE ?

Pour fabriquer une arme à partir d'une bactérie, il faut d'abord choisir une souche virulente, puis la cultiver, et enfin la « vectoriser », c'est-à-dire la doter d'un mode de dissémination efficace.

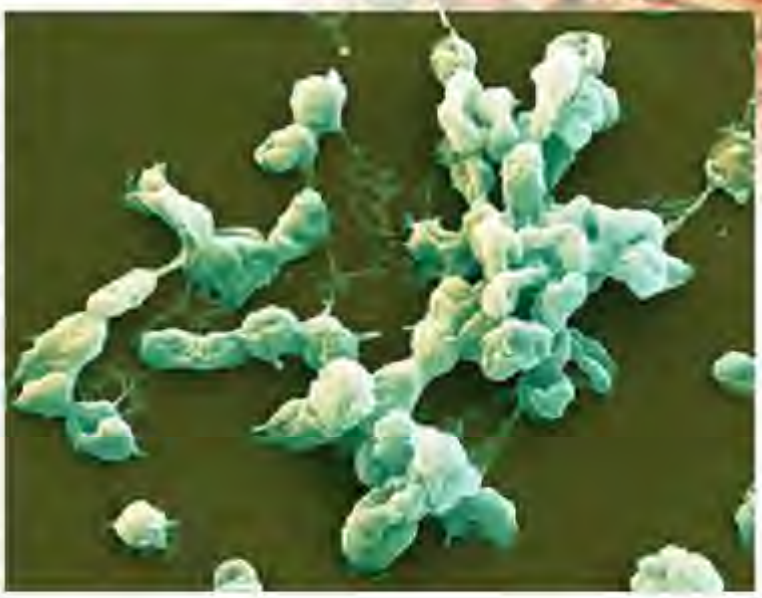
Trois bactéries figurent dans la liste des agents biologiques présentant les risques les plus élevés de mortalité, de contagion et de panique, au même titre que le virus Ebola ou que celui de la variole. Il s'agit du bacille de la peste (*Yersinia pestis*), maladie hautement contagieuse dont la forme pulmonaire peut tuer de 30 à 60 % des personnes infectées non traitées ; du très résistant bacille du charbon (*Bacillus anthracis*), responsable de la maladie du même nom (souvent désignée sous son nom anglais *anthrax*), qui n'est pas contagieuse, mais dont la forme pulmonaire tue de 90 à 100 % des personnes touchées après une période d'incubation de deux jours à six semaines ; et enfin de la moins célèbre, mais non moins dangereuse, *Francisella tularensis*, la bactérie à l'origine de la tularémie (aussi appelée pseudo-peste), létale à 40 %. Cette dernière est l'une des bactéries pathogènes les plus infectieuses au monde : elle est capable de traverser une peau saine, et une dizaine de bactéries seulement suffisent à infecter une personne.

Moins dangereux, mais également susceptibles d'être utilisés comme armes bactériologiques, *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra, *Brucella*, celui de la bruxellose, *Salmonella*, agent de la salmonellose, ou encore la souche O157:H7 d'*Escherichia coli*, à l'origine de plusieurs pathologies graves.

FACILES À TROUVER ET À CULTIVER

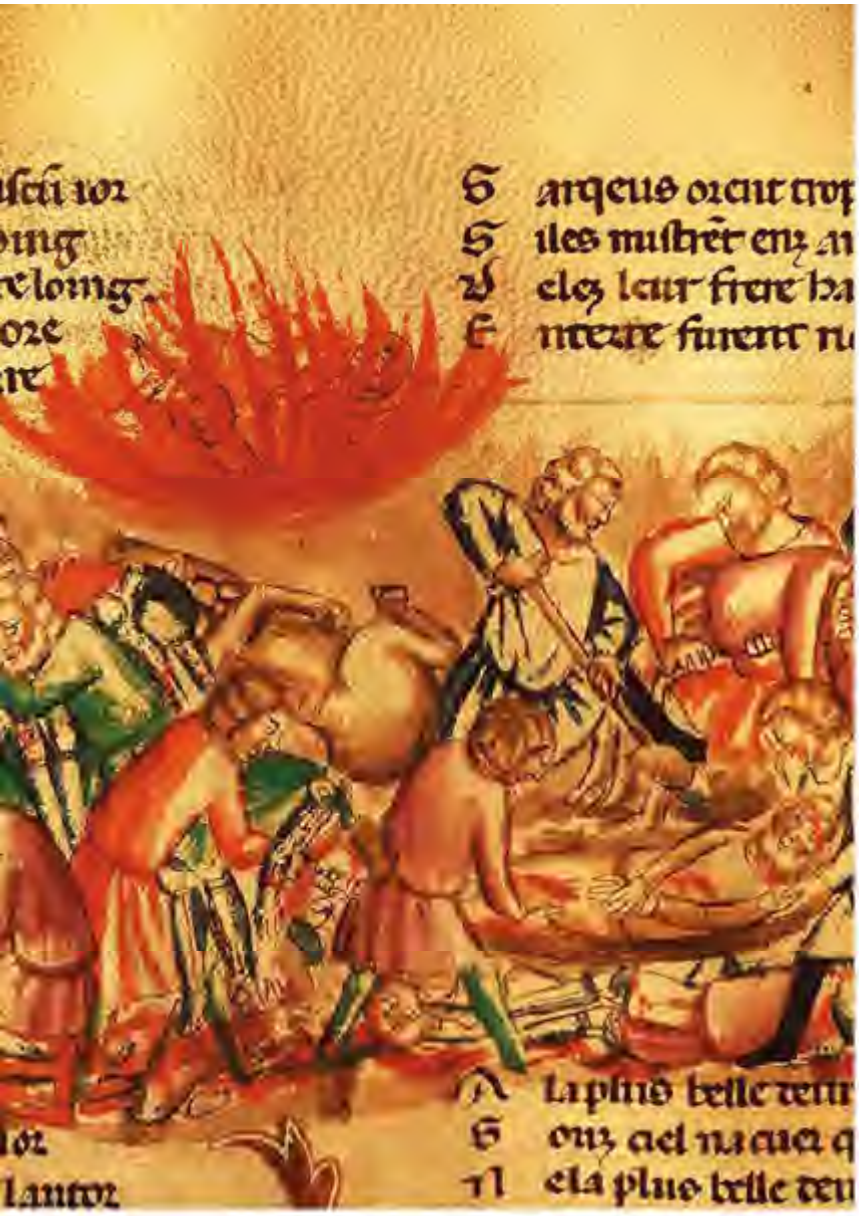
L'avantage de ces microbes, si l'on ose dire, par rapport au nucléaire, c'est que l'on peut aisément se les procurer, la plupart persistant aujourd'hui encore dans la nature. Éradiquée en Europe, la peste, par exemple, touche encore certains pays d'Afrique, d'ex-Union soviétique, du continent américain et d'Asie. Autre source potentielle : les hôpitaux et les laboratoires, qui disposent de collections entières de bactéries à des fins de recherche.

Deuxième étape, la mise en culture ne présente pas non plus de difficulté majeure, à condition de disposer des équipements de protection adéquats lors des manipulations. *« Il suffit de placer quelques bactéries dans un milieu de culture à 37 °C pour qu'elles se répliquent*, explique Daniel Garin, chef de la recherche scientifique à l'Institut de recherche biomédicale des armées (Irba). *La tâche est beaucoup plus facile que pour des virus, qui sont plus fragiles et ont besoin d'un hôte vivant pour se développer. »* D'où l'attirance des États ou des organisations peu prospères pour cette « bombe nucléaire du pauvre ».



Reste enfin le choix, plus délicat, du vecteur de dissémination (missile, contamination de l'eau ou des aliments, pulvérisation…) qui doit respecter les conditions nécessaires à la survie de la bactérie. *Yersinia pestis*, par exemple, est très fragile : elle ne résiste pas plus de quelques minutes au rayonnement solaire. C'est pourquoi les Japonais, qui l'ont employée contre la Chine en 1940, ont choisi d'infecter des puces qu'ils ont ensuite parachutées sur l'ennemi dans des bombes en porcelaine, faisant

COLLECTION DAGLI ORTI - SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS



A Déjà, au XIVe siècle, les Tartares mirent à profit une épidémie de peste pour venir à bout de la ville de Caffa : ils catapultèrent des cadavres infectés sur les assiégés !

< Ci-dessus à gauche, *Francisella tularensis*, la bactérie de la pseudo-peste, est aussi particulièrement infectieuse. Une condition idéale pour une arme bactériologique.

des centaines de milliers de victimes. À l'inverse, le bacille du charbon peut être répandu dans l'air et rester actif plusieurs années sous forme de spores.

Pour la plupart des bactéries, c'est l'inhalation qui provoque les pathologies les plus graves. Le taux de mortalité dépend principalement de la virulence et de la contagiosité de la souche choisie, de la dose mise en œuvre, du vecteur employé et du temps écoulé avant l'administration du traitement. Selon l'OMS, la dispersion par aérosol de 50 kg de *Francisella tularensis* sur une métropole de 5 millions de personnes suffirait à faire 19000 morts. Dans les mêmes conditions, *Yersinia pestis* causerait 150000 cas de peste pneumonique, entraînant 100000 hospitalisations et 36000 morts.

Quant à *Bacillus anthracis*, le bureau d'évaluation technologique du Congrès américain estime que 100 kg de spores dispersés sur une ville comme Washington ferait de 130000 à 3 millions de morts ; une mortalité comparable, selon cette étude, à celle d'une bombe nucléaire !

QUELLES UTILISATIONS ?

Les bactéries ont été employées à des fins guerrières bien avant leur identification et leur compréhension scientifique. Le premier cas remonterait à 1346 ! Sur les bords de la mer Noire, la ville de Théodosie (dénommée Caffa à l'époque) est alors assiégée par les Tartares, auxquels elle résiste depuis deux ans. Touchés par une épidémie de peste, ces derniers ont l'idée de catapulter des cadavres contaminés sur les assiégés. Un succès ! Mais la victoire aura son revers : parvenus à s'échapper de Caffa, quelques fugitifs rejoignent l'Europe où ils répandront la terrible épidémie de peste noire qui décima plus du tiers de la population du continent. En 1887, c'est Pasteur lui-même qui se sert pour la première fois de bactéries avec l'objectif de tuer, mais hors champ de guerre ! Contacté par la veuve Pommery qui veut se débarrasser des lapins qui envahissent ses vignobles, il a l'idée de contaminer la nourriture du gibier (du foin) avec une souche de *Pasteurella multocida*, l'agent du « choléra des poules », dont il a constaté l'effet dévastateur chez les lapins. Là encore, avec succès.

Les progrès de la microbiologie au XIXe siècle conduiront logiquement à la tentation de recourir à des armes dites non conventionnelles dès la Première Guerre mondiale, et pas seulement au célèbre gaz moutarde. Les Allemands ont ainsi utilisé des bactéries (le bacille du charbon et celui de la morve, *Pseudomonas mallei*) pour contaminer les chevaux alliés, la cavalerie étant alors considérée comme un atout militaire stratégique. Mais c'est lors de la Seconde Guerre mondiale que les armes bactériologiques connaîtront leur véritable essor. En 1933, sous l'impulsion du médecin militaire Shiro Ishii, l'armée impériale japonaise crée une unité de recherche sur les bactéries pathogènes. *« L'unité 731 a servi à tester sur des prisonniers toutes les bactéries pathogènes de la création »*, rappelle Patrick Berche, chef du service de microbiologie de l'hôpital Necker et auteur de *L'Histoire secrète des guerres*

Les progrès de la microbiologie au XIXe siècle conduiront à la tentation de recourir à des armes dites non conventionnelles

biologiques. Des essais qui se traduiront par des bombardements bactériologiques (peste, charbon, choléra…) en Chine entre 1940 et 1942, qui feront plus de 500000 victimes. Et les Alliés ne sont pas en reste : près de 5000 bombes au bacille du charbon, fabriquées secrètement au Canada et aux États-Unis, auraient été envoyées en Angleterre à la demande de Churchill. Elles ne seront finalement pas déployées.

AUCUN ORGANE DE CONTRÔLE

Il faut dire qu'en principe, l'utilisation d'armes biologiques (comme chimiques) est interdite depuis le protocole de Genève, entré en vigueur en 1928. Depuis 1972, une convention internationale prohibe également le développement, la production et le stockage d'armes biologiques ou à toxines. Mais contrairement à ce qui existe pour les armes chimiques et nucléaires, il n'existe aucun organe de contrôle du respect de cette interdiction. « *Plusieurs États, dont les États-Unis, pensaient qu'il serait techniquement difficile de différencier les programmes pharmaceutiques des programmes militaires. Il est aussi probable qu'ils aient été peu enclins à recevoir des inspecteurs dans leurs installations* », analyse Gunnar Jeremias, responsable du groupe de recherche sur le contrôle des armes biologiques de l'université de Hambourg (Allemagne).

Dans les faits, rien n'empêche donc des États « voyous » de militariser des bactéries. En 1990, lors de la première guerre du Golfe, l'Irak disposait de plus de 8000 litres de spores du bacille du charbon. « *Mais nous n'avons jamais trouvé aucun missile opérationnel contenant ces agents* », témoigne Daniel Garin de l'Irba, qui a participé aux opérations d'inspection sur place. Les derniers usages d'armes bactériologiques relèvent, en fait, d'actes terroristes. En 1993, des adeptes de la secte japonaise Aum avaient tenté de disséminer des bacilles du charbon du haut d'un immeuble. Mais ceux qu'ils avaient cultivés provenaient d'une souche vaccinale inoffensive. En 2001, en revanche, des enveloppes postales contaminées au même bacille avaient fait 5 morts aux États-Unis et semé la panique pendant plusieurs semaines. Après avoir cherché un lien avec les attentats du 11-Septembre, le FBI a finalement conclu en 2009 que cette attaque aurait été perpétrée par Bruce Ivins, un chercheur américain spécialiste de la maladie du charbon. Mais ce dernier s'est suicidé sans expliquer son geste.

B. DEMOULIN/GAMMA - M. KLEINFELD/UPI/GAMMA

SIMULATION D'ATTAQUE AU BACILLE DE LA PESTE À DENVER (ÉTATS-UNIS)

La portée supposée des armes biologiques est telle que régulièrement des tests grandeur nature d'attaques bactériologiques sont effectués pour confirmer les modèles mathématiques et tester l'efficacité des services de santé. Cela a été le cas aux États-Unis, en mai 2000, dans le cadre d'un exercice baptisé Topoff. Point de départ : la dispersion de *Yersinia pestis* (agent de la peste) par aérosol dans un musée de Denver, dans le Colorado. L'exercice a pointé de nombreux dysfonctionnements dans la communication (saturation téléphonique), la gestion des antibiotiques (à administrer en priorité au personnel de santé), le manque de lits (saturés dès le premier jour) et la capacité à contenir l'épidémie (qui s'est virtuellement propagée vers 11 autres États et à l'étranger). Au final, le test a conclu que l'attaque aurait causé de 1000 à 2000 morts, six jours après l'apparition de la bactérie, date de la fin de l'exercice. Une expérience du même type a été menée en décembre 2007, dans le cadre du programme Black Death coordonné par Interpol. Dans ce scénario, des terroristes répandaient *Yersinia pestis* à l'aide de cornes de brume, ces aérosols destinés à faire du bruit pendant les matchs de foot. Mais les résultats n'ont pas été rendus publics.

<A Les alertes et attaques au bacille du charbon qui ont suivi le 11-Septembre (à Bruxelles, à g., et aux États-Unis, ci-dessus) ont conduit plusieurs pays à investir dans des programmes de défense contre le bioterrorisme. Mais certains vont jusqu'à développer leurs propres armes...

QUELLES PERSPECTIVES ?

En théorie, les recherches sur les armes biologiques ont été stoppées depuis la convention sur l'interdiction des armes biologiques de 1972. Mais plusieurs pays sont suspectés d'avoir persévéré dans cette voie. À l'instar de la Russie qui, jusqu'en 1992, a mené un programme secret baptisé Biopreparat, employant 60 000 personnes et allant jusqu'à la fabrication industrielle d'armes bactériologiques (agents de la peste, du charbon, du choléra...). *« La particularité du programme russe est d'avoir travaillé sur des armes de deuxième génération, c'est-à-dire des souches de bactéries génétiquement modifiées pour augmenter leur virulence et améliorer leur résistance aux antibiotiques »*, détaille Patrick Berche.

Aujourd'hui, une dizaine de pays possèdent toujours des programmes de recherche sur les bactéries hautement pathogènes. La plupart sont officiellement axés sur la défense et la protection contre le bioterrorisme : développement de vaccins, d'antibiotiques et d'anticorps, étude de la résistance aux antibiotiques, modélisation mathématique spatio-temporelle d'épidémies, détection du risque bioterroriste, organisation des services de santé en cas d'attaque... C'est le cas du plan Biotox, mis en place en France après les attaques au charbon de 2001. Il prévoit une surveillance accrue des agents infectieux, une veille sanitaire des épidémies à risques, des hôpitaux référents pour l'analyse et le traitement des agents infectieux, ainsi que la disponibilité d'antibiotiques en quantité suffisante.

« En principe, il n'y a aucune arme biologique dans le monde. Mais dans les faits, personne ne sait vraiment si des États comme la Russie, Israël, la Corée du Nord ou la Syrie disposent ou non de ce type d'armes », nuance Gunnar Jeremias. Son équipe travaille précisément sur le développement de moyens de détection du risque bioterroriste, en se fondant sur des logiciels de surveillance des échanges commerciaux. *« Si un État achète de grosses quantités de gélose, une substance utilisée pour cultiver les bactéries, c'est qu'il a manifestement quelque chose à cultiver »*, explique le chercheur. Sauf que la tâche est difficile, car la frontière entre la recherche à but défensif et celle à visée militaire est ténue. *« Dans les années 1950, des chercheurs américains ont reconstitué les armes biologiques du programme russe Biopreparat sous prétexte de développer des moyens de s'en protéger. Il est clair que ce type de recherche peut être considéré comme "borderline". »* ●

La particularité du programme russe est d'avoir travaillé sur des bactéries génétiquement modifiées pour être plus virulentes

Des auxiliaires de la police scientifique

Identifier un coupable ou garantir l'origine d'un échantillon de sol ne leur fait pas peur… Grâce aux progrès récents de la microbiologie, les bactéries sont sur le point de devenir le nouvel outil, efficace et sûr, de la médecine légale et de la criminalistique.

Par Pierre-Yves Bocquet

Les bactéries intéressent de plus en plus les experts de la police scientifique. Cela n'a pas toujours été ainsi : leur étude s'est longtemps limitée aux cas de décès liés à des bactéries pathogènes. Avec le temps, on leur découvre de nouvelles vertus, en médecine légale (compréhension des causes du décès) et en criminalistique (recherche des preuves et des coupables). Elles peuvent ainsi s'avérer précieuses pour diagnostiquer un décès par noyade, ou pour relier un échantillon de sol trouvé sous les semelles d'un suspect à une scène de crime. Des recherches récentes proposent même d'utiliser ces auxiliaires de police d'un nouveau genre pour confondre un suspect grâce à la signature bactérienne de ses mains. Voire pour dater un décès encore plus précisément que ne le fait l'étude des insectes nécrophages. Après les empreintes digitales et l'ADN, les bactéries semblent en passe de s'imposer comme un outil efficace pour l'établissement de preuves devant les tribunaux.

LES BACTÉRIES CONCERNÉES

- *Propionibacterium acnes*
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Psychromonas*
- *Bacteroides*

Λ Si au tribunal le profil microbien n'a pas encore la même valeur qu'une analyse ADN, c'est désormais un précieux complément aux méthodes traditionnelles d'enquête.

M. FERMANELLO/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

QUEL PRINCIPE ?

Les bactéries sont partout : dans le sol, dans l'air, dans l'eau… Un seul gramme de sol peut contenir plusieurs milliers d'espèces de bactéries (dont *Nitrosomonas, Nitrobacter, Rhizobium, Azotobacter…*). Même chose pour les bactéries aquatiques, comme les *Prochlorococcus,* que l'on trouve à des milliers, voire des centaines de milliers d'exemplaires dans un seul millilitre d'eau de mer. Sans oublier le microbiome, ces milliers d'espèces qui colonisent le corps humain, le système digestif, les organes, la peau… À chaque fois, la population microbienne varie en fonction des caractéristiques et de la nature du milieu hôte : température, pH, présence d'oxygène, d'eau, de sel…

POUR LA COMPARAISON D'ÉCHANTILLONS

La caractérisation des populations bactériennes d'un échantillon – à l'aide d'un profil génomique établi grâce à des techniques de séquençage ADN – permet de procéder à la comparaison de deux échantillons d'eau ou de sols différents (issus de la scène du crime et des semelles d'un suspect, par exemple), pour savoir s'ils ont la même origine. Elle peut aussi orienter les investigations policières dans la recherche de l'origine d'un échantillon en fonction de son « profil » bactérien, qui trahira immanquablement le lieu dont il est issu : forêt, champs, région marécageuse… Et, en cas de noyade, l'étude des bactéries retrouvées dans les organes peut de la même façon aider à localiser le lieu de l'accident, par comparaison avec la population bactérienne d'échantillons d'eau prélevés sur le terrain.

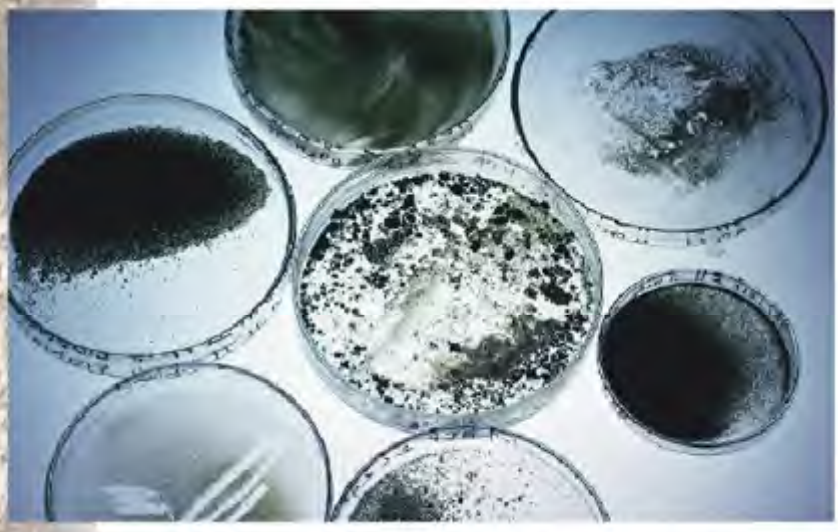
P. HUGUEN/AFP - A. SOLDEVILLE/PICTURETANK

QUELLES UTILISATIONS ?

L'étude des bactéries en médecine légale s'est longtemps limitée aux cas de décès dus à des agents pathogènes. Et en criminalistique, elle n'est pas encore considérée par les tribunaux comme un élément probant, au même titre que l'analyse ADN. Ce n'est que tout récemment que l'étude bactériologique a fait ses premières apparitions, en complément d'autres procédés, dans la résolution d'enquêtes judiciaires.

LES BACTÉRIES AIDENT À LOCALISER UNE NOYADE AU JAPON

En 2010, le corps d'une femme est retrouvé sur une plage au Japon. Elle est rapidement identifiée, mais les causes du décès restent floues : s'est-elle noyée ou le corps a-t-il été immergé *post-mortem* ? L'analyse des diatomées (des microalgues) permet en général aux médecins légistes de trancher. Elles sont si minuscules qu'en cas de noyade, elles entrent dans les poumons, parviennent à passer dans le sang qui les conduit jusqu'aux organes. Les trouver dans le foie ou les reins prouve ainsi que la personne était encore vivante au moment de l'immersion. Sauf que, dans ce cas précis, leur présence n'est pas probante car le corps présente des lésions qui ont pu entraîner une contamination externe des organes. C'est finalement l'analyse bactériologique qui apportera la solution de l'énigme. À l'instar des diatomées, les bactéries aquatiques colonisent les organes en cas de noyade. Mais cette fois, les résultats apportent deux éléments nouveaux : les poumons, le foie et les reins de la victime contiennent des bactéries d'eau douce *(Plesiomonas shigelloides)* mais aucune des bactéries d'eau salée repérées dans l'eau de mer locale. Conclusion : la victime s'est bien noyée, mais dans une rivière d'eau douce, avant de dériver et d'être rejetée en mer. Mais dans ce cas, pourquoi les bactéries d'eau de mer n'ont-elles pas contaminé les organes *post-mortem* ? Tout simplement parce que les bactéries d'eau douce, ayant au préalable proliféré, ont mobilisé les ressources disponibles et se sont opposées à l'installation de nouveaux contaminants.



<< Le profil génomique des sols commence à être utilisé en criminalistique (ci-dessus, différents types de terre). L'ADN des bactéries présentes dans les échantillons est séquencé, puis comparé à celui des populations bactériennes trouvées sur le corps des victimes ou des suspects.

À commencer par le cas particulier de la noyade, pour lequel les techniques traditionnelles de datation et de diagnostic s'avèrent limitées. En 2010, au Japon, l'étude bactériologique a ainsi permis de mettre en évidence qu'une victime retrouvée sur une plage s'était noyée non pas en mer, mais dans de l'eau douce (lire encadré), une information capitale pour la compréhension de l'origine de l'accident.

L'autre percée des bactéries en criminalistique concerne l'analyse des sols. « *L'utilisation des analyses minérales et chimiques du sol dans les enquêtes criminelles date du début des années 1900,* retrace Bo Reese, chercheuse à l'Amplicon Assay Development Group, une société américaine de génomique. *L'idée d'utiliser le typage ADN des bactéries pour caractériser les sols n'est apparue qu'en 2002.* » traditionnelles. Le but : comparer des échantillons prélevés sur une scène de crime à des particules retrouvées sur le tapis de sol du véhicule d'un suspect. Le résultat a été sans appel : confirmant les résultats des analyses classiques, l'étude des populations bactériennes a permis d'établir un lien sans équivoque entre le suspect et la scène du crime. Et a prouvé sa capacité à venir en aide aux méthodes traditionnelles.

QUELLES PERSPECTIVES ?

Les progrès réalisés en microbiologie ouvrent progressivement de nouveaux champs d'application aux bactéries dans les enquêtes criminelles. En 2010, une équipe de l'université du Colorado a ainsi proposé d'utiliser les bactéries pour identifier un criminel. Car les bactéries qui colonisent nos mains sont bien plus diverses qu'on ne l'imaginait. Les paumes de deux individus ne partageraient en moyenne que 13 % des espèces bactériennes

L'empreinte bactérienne des mains varierait beaucoup selon les individus. D'où l'idée de s'en servir pour identifier un criminel

Il aura fallu attendre 2011 et les travaux de l'équipe de Giuseppe Concheri, de l'université de Padoue (Italie), pour que la technique fasse ses premiers pas devant les tribunaux. Mandatés par les enquêteurs sur un dossier criminel, les chercheurs ont établi le profil génomique des bactéries contenues dans différents échantillons de sols, en complément des méthodes chimiques et minérales qu'elles abritent. De plus, ces populations microbiennes seraient relativement stables dans le temps, aussi bien sur les mains (elles résistent aux lavages) que sur les objets touchés (elles y survivent plusieurs semaines). D'où l'idée de comparer les « empreintes » bactériennes prélevées sur un objet (poignée de porte, arme…) à celles de suspects. En établissant le profil ADN de bactéries prises sur

< L'équipe de Noah Fierer est parvenue à identifier des utilisateurs de souris d'ordinateur grâce aux empreintes bactériennes laissées par ces derniers sur le matériel.

A La méthode thermo-biologique mise au point par l'équipe d'Isabel Fernández Cornejo vise à dater le décès en se fondant sur la croissance d'une bactérie sur le corps. Celle-ci varie notamment selon la température.

neuf souris d'ordinateurs, les chercheurs américains ont réussi à retrouver leurs propriétaires respectifs parmi une base de 270 personnes dont ils possédaient l'empreinte bactérienne des mains. « *Notre publication a démontré l'intérêt de la méthode. Mais il reste beaucoup de travail à accomplir pour déterminer dans quels cas elle fonctionne ou pas avant de l'utiliser dans les enquêtes criminelles* », souligne Noah Fierer, principal auteur de l'étude.

UTILES AUSSI POUR DATER UN DÉCÈS

Habituellement, pour dater un décès, les médecins légistes se fondent sur l'évolution de la température du corps et sur les vagues successives d'insectes nécrophages. « *L'inconvénient est que le délai écoulé entre la mort et l'arrivée des premiers insectes est sujet à d'importantes variations en fonction des conditions environnementales* », souligne Isabel Fernández Corcobado, chercheuse à l'université de Grenade (Espagne). C'est pourquoi son équipe s'est intéressée à une espèce de bactérie naturellement présente sur la peau et en partie responsable de la décomposition des cadavres : *Propionibacterium acnes*. La biologiste a observé que la croissance de cette espèce varie, *primo*, selon qu'un individu est vivant ou mort, en fonction de sa température corporelle ; et *secundo*, selon que la mort est naturelle ou accidentelle. Du coup, la chercheuse tente de mettre au point une méthode thermo-biologique pour caractériser ces évolutions, afin qu'elles puissent être exploitées pour dater un décès et détecter une mort non naturelle.

Autre limite de la datation par les insectes : les décès en milieu marin, pour lesquelles elle est inadaptée. À défaut, la datation d'un décès par noyade est essentiellement fondée sur l'observation visuelle du corps et de son état de (non)-conservation. C'est pour combler cette lacune qu'une équipe de l'université d'Otago (Nouvelle-Zélande) a étudié l'évolution des populations bactériennes qui se succèdent lors de la décomposition d'un corps plongé dans l'eau de mer (en l'occurrence, une tête de cochon). Alors que certaines bactéries comme les *Psychromonas* sont présentes dès les premiers stades de la décomposition, d'autres, comme les *Bacteroides*, n'apparaissent que dix jours plus tard. « *Or ce processus présente lui aussi des séquences qui se succèdent à intervalles réguliers, pouvant être interprétées comme une horloge microbienne* », détaille Gemma Dickson, à l'origine de l'étude. Mais là encore, il faudra attendre des travaux complémentaires avant de pouvoir utiliser cette technique en médecine légale. ●

En étudiant l'évolution des bactéries sur un corps noyé, on distingue un processus similaire à une horloge microbienne

UNIVERSITY OF COLORADO AT BOULDER - I. FERNÁNDEZ CORCOBADO

Chaque mois, La Boutique *Science&Vie* sélectionne pour vous des livres, idées cadeaux et des objets scientifiques ou insolites.

La boutique SCIENCE&VIE
www.laBoutiqueScienceetVie.com

www.laBoutiqueScienceetVie.com

Visuels non contractuels

Quelle est la taille de l'infini? Puis-je me cloner?

Les mathématiques peuvent-elles nous rendre riches? Un papillon peut-il réellement déclencher une tornade? L'intelligence est-elle héréditaire? Retrouvez dans ces 2 livres les réponses aux grandes questions des mathématiques et de la biologie.

Big Questions 2012 L'évolution - 18 €
Big Questions 2012 Mathématiques - 18 €

Reliés, avec élastique façon carnet « Moleskine® » - Format 14,5 x 21,5 cm - 215 pages chacun - Éd. Télémaque/*Science&Vie*

Cerveau, corps, mémoire, santé...

Est-il vrai que l'on peut lutter contre la douleur en se concentrant? Pourquoi avons-nous un cerveau reptilien? Quand est-on sûr de décider par soi-même?... Retrouvez, dans ce bel ouvrage illustré, 200 questions et les réponses de la **rédaction de *Science&Vie***.

Quand? Comment? Pourquoi? Est-il vrai? - 19,90 €

Dim. 21 x 21 cm - 364 pages - Coédition *Science&Vie* et Solar

POUR COMMANDER ET S'INFORMER

www.laboutiquescienceetvie.com

Renvoyez le bon de commande avec votre règlement à : **La Boutique SCIENCE& VIE – CS 30271 – 27 092 ÉVREUX CEDEX 9**

01 46 48 48 83 (Paiement par CB uniquement)

BON DE COMMANDE

Articles	Réf.	Quantité	Prix	Sous-total
Offre spéciale BIG QUESTIONS L'évolution + Mathématiques	364.695	x	**34,20 €**	= €
BIG QUESTIONS **L'évolution**	364.687	x	**18,00 €**	= €
BIG QUESTIONS **Mathématiques**	364.679	x	**18,00 €**	= €
Quand? Pourquoi? Comment? Est-il vrai?	364.612	x	**19,90 €**	= €
			SOUS-TOTAL	€
FRAIS D'ENVOI (cocher la case de votre choix)	❑ Envoi normal			**5,90 €**
	❑ Envoi Colissimo suivi (72 h)			**8,90 €**
Frais d'envoi offerts dès 39 € de commande!	❑ Ma commande atteint 39 €			**GRATUIT**
			TOTAL	€

Offres valables en France métropolitaine uniquement dans la limite des stocks disponibles jusqu'au 31/03/2013. Délai de livraison des produits : maximum 3 semaines après l'enregistrement de votre commande sauf si envoi par Colissimo (4 jours max.). Selon l'article L121-20 du code de la consommation, vous disposez d'un délai de 7 jours pour changer d'avis et nous retourner votre colis dans son emballage d'origine complet. Le droit de retour ne peut être exercé pour les enregistrements vidéo descellés. Les frais d'envoi et de retour sont à votre charge. En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Mondadori. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. Cochez la case si refus ❑

À RENVOYER DANS UNE ENVELOPPE AFFRANCHIE AVEC VOTRE RÈGLEMENT À : LA BOUTIQUE SCIENCE & VIE – CS 30271 – 27 092 ÉVREUX CEDEX 9

261 487

> Mes coordonnées

❑ M. ❑ Mme ❑ Mlle

Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

Complément d'adresse _____
(résidence, rue dit, bâtiment)

CP ❑❑❑❑❑ Ville _____

Tél. _____
Grâce à votre N° de téléphone (portable) nous pourrons vous contacter si besoin pour le suivi de votre commande

E-mail _____
❑ Je souhaite bénéficier des offres promotionnelles des partenaires de *Science&Vie* (groupe Mondadori)

> Mode de paiement

❑ Je joins mon chèque bancaire ou postal à l'ordre de *SCIENCE & VIE*

❑ Par carte bancaire : N° ❑❑❑❑ ❑❑❑❑ ❑❑❑❑ ❑❑❑❑

Expire fin : ❑❑ / ❑❑

Cryptogramme ❑❑❑
Les 3 chiffres au dos de votre CB

Date et signature obligatoires

ENFIN LE MAGAZINE DE VOTRE ÉMISSION PRÉFÉRÉE !

Visuel non contractuel

EN VENTE ACTUELLEMENT CHEZ VOTRE MARCHAND DE JOURNAUX

QUESTIONS RÉPONSES

- L'excès d'hygiène ne nous rend-il pas plus fragiles ?
- Le fœtus abrite-t-il lui aussi des bactéries ?
- De quand date la résistance aux antibiotiques ?
- Comment reconnaître l'angine bactérienne ?
- Les probiotiques sont-ils vraiment bons pour la santé ?
- Peut-on imaginer une transplantation de flore intestinale ?
- À quel point le jus de canneberge protège-t-il des infections urinaires ?
- La cigarette favorise-t-elle les bactéries ?
- Pourquoi ne faut-il pas recongeler un aliment ?
- Où trouve-t-on le plus de bactéries dans la maison ?
- Comment agit un désinfectant ?
- *Quid* des bactéries sur nos mains ?
- Pourrait-on créer une bactérie artificielle ?
- Existe-t-il des microbes dans l'espace ?
- Sait-on modéliser une bactérie ?
- Est-il possible de voir des bactéries à l'œil nu ?
- Comment parvient-on à dénombrer les bactéries ?
- Quelle est la plus grosse bactérie connue ?
- Comment les scientifiques identifient-ils une bactérie à coup sûr ?
- Le réchauffement global a-t-il un impact sur les bactéries ?

L'excès d'hygiène ne nous rend-il pas plus fragiles ?

Oui et non. L'hygiène a indéniablement du bon : dans nos pays occidentaux, elle a permis de se débarrasser de redoutables maladies infectieuses comme la peste, la fièvre typhoïde ou le choléra. Mais depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études laissent penser qu'il vaudrait mieux ne pas abuser des antibiotiques et antiseptiques, faute de quoi les allergies pourraient continuer leur poussée : aujourd'hui, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) les classe au quatrième rang des maladies les plus répandues, et en France, une personne sur trois est concernée !

L'hypothèse hygiéniste

En 1989, en analysant les données de santé de 17 400 Britanniques, l'épidémiologiste anglais David Strachan constate que les derniers d'une fratrie souffrent moins de rhinites ou d'eczéma. « *Dans une famille nombreuse, les enfants se transmettent plus facilement des microbes* », répond Isabella Annesi-Maesano, directrice de recherches à l'Inserm. Strachan imagine donc qu'en étant un peu moins regardant sur l'hygiène et en laissant les enfants se contaminer, on pourrait prévenir certaines allergies. Son hypothèse, dite hygiéniste, n'est pas d'emblée acceptée : à l'époque, on mise plutôt sur la pollution pour expliquer la flambée. Mais plusieurs études vont la renforcer. Ainsi, l'anthropologue américaine Anne Wright examine en 2000 le devenir d'un bon millier d'enfants ayant ou non fréquenté une crèche : ses résultats montrent que ce mode de garde, dans les six premiers mois de vie, est associé à un risque moindre d'allergies cutanées ou d'asthme dans les années qui suivent. Ses conclusions rejoignent celles de Strachan : l'exposition aux microbes serait bénéfique. Une idée que partage alors la pneumologue allemande Erika von Mutius, après avoir comparé la santé d'environ 10 000 enfants ayant grandi à la ferme ou en ville : les premiers sont 2 à 3 fois moins victimes d'asthme ou d'allergies, une protection attribuée à la présence du bétail, et plus précisément de leurs microbes. Mais peut-on l'expliquer au niveau biologique ? Oui. En 1992, des cellules immunitaires, baptisées Th1 et Th2, ont été retrouvées chez l'homme, après avoir été mises au jour chez la souris. Ces deux types de lymphocytes ont des cibles différentes : les Th1 participent à l'attaque contre des microbes, tandis que les Th2 réagissent aux allergènes. Or, chez la souris, la prolifération des premières freine le développement des secondes. *A priori*, plus nous serions exposés aux microbes durant l'enfance, moins il y aurait de Th2 et d'éventuelles réactions allergiques ! Le processus colle avec les résultats épidémiologiques obtenus. D'autant que dans les années 2000, des analyses poussées permettent de le décortiquer davantage : la protection s'exercerait *via* la stimulation induite par des molécules, appelées endotoxines, issues de la paroi de bactéries ou de champignons microscopiques et présentes dans les poussières ou les poils d'animaux. « *À leur contact*, souligne Isabella Annesi-Maesano, *nos cellules immunitaires fabriquent des molécules qui poussent les Th1 à se multiplier, et limitent au contraire le développement des Th2.* » Cela explique l'effet protecteur de la vie à la ferme, mais aussi celui de la compagnie d'animaux domestiques au plus jeune âge. Reste que ces molécules sont des toxines pouvant s'avérer très dangereuses, entre autres pour l'asthmatique… « *Il faut faire la différence entre la sensibilisation à une maladie, et le développement ou l'aggravation de celle-ci* », commente Isabella Annesi-Maesano. Chez celui qui naît asthmatique, avec une proportion élevée de Th2, une infection respiratoire ou l'inhalation d'endotoxines peut vite

FOTOLIA

tourner au cauchemar. En revanche, sans terrain héréditaire, une exposition précoce préviendrait la survenue d'allergies, respiratoires ou cutanées.

Une flore intestinale variée

De même, la constitution d'une flore intestinale variée serait utile dans la prévention des allergies. Une étude publiée en mars dernier par l'Américain David Artis a révélé que l'élimination de cette flore par prise d'antibiotiques chez la souris faisait croître les taux de Th2 et d'anticorps dirigés contre les allergènes : sans l'action régulatrice de cette flore, la susceptibilité aux allergies augmenterait ! Ce n'est pas tout ! Différentes études menées en Afrique et au Vietnam ont fait le rapprochement entre la recrudescence d'allergies cutanées et l'éradication… de certains vers parasites ! Voilà donc bon nombre d'arguments plaidant pour une hygiène modérée. Pourtant, l'hypothèse hygiéniste doit faire face à une énorme contradiction. *« Depuis quelques années, les allergies et l'asthme prennent de l'ampleur dans des régions du monde où les normes d'hygiène ne sont en rien comparables à celles de nos pays occidentaux »*, constate Isabella Annesi-Maesano. Et c'est dans les banlieues américaines les moins bien loties que ces maladies explosent, non dans les riches demeures aseptisées. Pour l'heure, même s'il n'est pas question d'abandonner antibiotiques et antiseptiques, la plupart des scientifiques recommandent d'en user avec modération. **A.L.-B.**

Le fœtus abrite-t-il lui aussi des bactéries ?

On pensait jusqu'au début des années 2000 que le fœtus était totalement stérile, protégé des microbes par le placenta maternel. Mais plusieurs études récentes semblent montrer l'inverse. Des bactéries inoculées à des souris gestantes ont été retrouvées chez leurs embryons, recueillis par césarienne dans un environnement stérile. Et les analyses des premières selles de nourrissons humains montrent qu'une petite quantité de bactéries coloniseraient les intestins dès la grossesse. **C.B.**

De quand date la résistance aux antibiotiques ?

Les antibiotiques étant naturellement produits par les micro-organismes, les bactéries ont commencé à y résister bien avant leur usage médical. On a d'ailleurs retrouvé dans le pergélisol canadien, avec de l'ADN de mammouths, des bactéries de 30 000 ans comportant des gènes de résistance à la vancomycine. **C.B.**

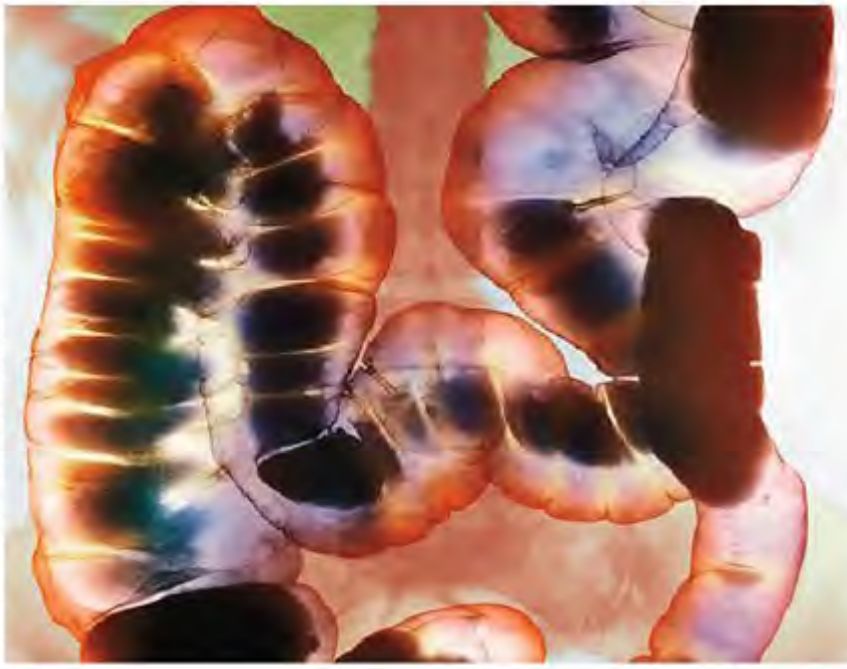
Comment reconnaître l'angine bactérienne ?

Dans 10 à 25 % des cas chez l'adulte et dans 25 à 40 % chez l'enfant, l'angine est virale. Les antibiotiques sont donc inutiles. Pour vérifier qu'elle n'est pas bactérienne (les symptômes étant identiques), il existe un test dit « TDR » (test de diagnostic rapide) que le généraliste peut pratiquer par simple écouvillonage sur les amygdales. Il révèle ou non la présence d'un streptocoque. Toutefois, si l'infection virale se prolonge, des antibiotiques peuvent être prescrits pour éviter une surinfection. **C.B.**

Les probiotiques sont-ils vraiment bons pour la santé ?

Difficile de dire le contraire, puisque c'est leur définition même ! Pour l'OMS, ce sont en effet des « *micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés dans des quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé* ». En pratique, on pense surtout aux produits laitiers enrichis en certaines souches bactériennes comme *Lactobacillus casei* ou *Bifidobacterium*, plus connu sous le nom de bifidus.

Ceux-ci possèdent-ils vraiment un intérêt pour la santé ? La réponse est encore débattue. « *Les études qui prétendaient démontrer un bénéfice sur le système immunitaire, par exemple, n'ont pas été menées par comparaison avec d'autres yaourts, mais avec du lait non fermenté acidifié* », explique Joël Doré, chercheur à l'Inra. Difficile, dans ces conditions, de mesurer si le bénéfice (souvent modeste) observé sur la santé est réellement dû à la bactérie probiotique ajoutée. De plus, « *dire que prendre un probiotique est utile reviendrait à dire que tous les médicaments sont efficaces !* », poursuit le chercheur. Chaque souche devrait idéalement être testée dans des conditions correspondant à son utilisation par le consommateur afin de vérifier la réalité de l'allégation de santé en question. Quoi qu'il en soit, la seule allégation de santé retenue à ce jour par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (connue sous son acronyme anglais Efsa) est le bénéfice du yaourt standard contre l'intolérance au lactose, si celle-ci n'est pas trop sévère. Toutes les autres allégations (concernant notamment les bienfaits pour l'immunité, le transit et le bien-être intestinal) devront disparaître des étiquetages de produits en décembre 2012, en attendant une éventuelle validation ultérieure. Et l'Efsa planche sur la conception de nouvelles expertises et modalités de travail, dans un contexte où la sensibilité aux conflits d'intérêts est importante. **R.P.**



FOTOLIA - SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

Peut-on imaginer une transplantation de flore intestinale ?

Oui ! C'est ce que propose une technique *a priori* peu séduisante : la fécalothérapie, c'est-à-dire la transplantation des bactéries fécales d'une personne saine vers une personne malade. La technique, encore marginale, est utilisée notamment contre les diarrhées persistantes dues à la bactérie *Clostridium difficile O27* qui produit une grande quantité de toxines occasionnant des souffrances aiguës. Sudhir Dutta, gastro-entérologue à Baltimore et promoteur de la fécalothérapie, a ainsi soigné

une de ses patientes qu'aucun traitement ne parvenait à aider. Incapable de se nourrir normalement, elle a accepté une transplantation à partir d'un don de selles de sa fille. La technique est très artisanale: il s'agit simplement de recueillir les selles du donneur puis de préparer une tisane fécale à l'aide d'un blender et d'un filtre à café. Reste à l'injecter dans le côlon du receveur par coloscopie ou dans son estomac à l'aide d'un tube naso-gastrique.

Si la fécalothérapie a permis de guérir certains patients, elle n'est pour autant pas sans risque: elle pourrait occasionner le transfert d'autres bactéries et virus, pathogènes ceux-ci, d'un individu à l'autre. C'est pourquoi les chercheurs espèrent concevoir des cocktails contrôlés contenant uniquement les souches de bactéries nécessaires et suffisantes. Une gageure, étant donné la folle quantité d'espèces bactériennes d'un écosystème digestif équilibré! Une équipe anglaise du Wellcome Trust Sanger Institute publiait fin octobre une liste de six bactéries candidates (dont trois inconnues jusqu'alors), identifiées après essai de nombreuses combinaisons chez des souris. Un espoir pour conditionner ces bactéries sous forme de gélules et pour se passer des blenders et des filtres à café, si l'expérimentation s'avérait concluante chez l'homme. **R.P.**

À quel point le jus de canneberge protège-t-il des infections urinaires?

En 2004, l'étude d'un médecin finlandais a montré que boire 50 ml de jus de canneberge par jour réduit de 20 % le risque d'infection urinaire, souvent imputable à une colonisation du système urinaire par une *Escherichia coli* en provenance du côlon. Et des chercheurs américains pensent en avoir compris la raison: les proanthocyanidines contenues dans les baies réduisent la force d'adhésion des bactéries sur la paroi urinaire. **C.B.**

La cigarette favorise-t-elle les bactéries?

Oui: elle renforcerait les mauvaises bactéries! En exposant des staphylocoques dorés aux molécules tirées de la fumée de cigarette, des chercheurs américains viennent de montrer que les bactéries réagissaient en renforçant leur capacité d'adhérer aux parois des cellules. **C.B.**

Pourquoi ne faut-il pas recongeler un aliment?

Tout le monde en est averti, tant le message est martelé: les aliments décongelés puis recongelés sont plus susceptibles d'abriter des bactéries pathogènes que les autres. Pourquoi? Parce que les bactéries ne succombent pas toutes au gel. Quand on les sort du congélateur, certaines se réveillent et se remettent à proliférer d'autant mieux que la concurrence s'est affaiblie et que les cellules de l'aliment, détériorées par la congélation, offrent aux bactéries des nutriments plus directement accessibles. La qualité hygiénique de l'aliment diminue donc à chaque congélation, et le risque d'atteindre un seuil de contamination dangereux augmente. **C.B.**

Où trouve-t-on le plus de bactéries dans la maison ?

Dans les toilettes ? Perdu ! La pièce la plus contaminée est la cuisine, suivie de près par la salle de bains. Pour une bactérie, la cuisine est une énorme cantine, et l'atmosphère chaude et humide de la salle de bains lui permet de se multiplier à foison. « *Sur les surfaces humides,* précise Charles Gerba, bactériologue à l'université d'Arizona, *il n'est pas rare de trouver plus de 1000 bactéries par cm², alors que sur les surfaces sèches leur concentration tourne autour de 100.* »

Inutile de chercher à stériliser

Parmi elles, beaucoup de bactéries fécales (coliformes), surtout dans la cuisine ! *Escherichia, Micrococcus,* et parfois même salmonelles et staphylocoques sont au rendez-vous. « *Au-delà de 1000 bactéries par cm², les conditions d'hygiène sont mauvaises, et si la concentration dépasse le million de bactéries par cm², cela requiert un lavage immédiat !* », prévient Ratul Saha, microbiologiste de NSF International. Mais vous aurez beau récurer, il en restera toujours. Car nous sommes les principaux responsables de leur présence à domicile : couverts de bactéries, nous contaminons tout ce que nous touchons. Heureusement, « *non seulement il est inutile de chercher à stériliser une maison, mais il ne faut pas trop s'y essayer : nos germes nous protègent en limitant l'accès aux bactéries pathogènes* », explique Christophe Burucoa, chef du service de bactériologie et hygiène au CHU de Poitiers. Alors autant jeter l'éponge. D'autant que, selon une étude de NSF International, c'est l'ustensile qui bat tous les records en terme de concentration bactérienne ! **E.D.**

FOTOLIA

La salle de bains

Siphon de la douche : c'est le pire endroit de la maison. La matière gluante qui obstrue la canalisation est un biofilm, sorte de forteresse pour bactéries qui s'y déploient par milliards…
Siège des toilettes : 50 bactéries par cm² (b/cm²). Paradoxalement, « *c'est l'un des endroits les plus propres de la maison car on le désinfecte souvent* », explique Charles Gerba, de l'université d'Arizona. Mais chaque chasse d'eau projette des bactéries fécales alentours si le couvercle n'est pas rabattu.
Robinet : 1800 b/cm².
Rasoirs : jusqu'à 5 millions de bactéries sur le manche, pour les plus sales.
Brosse à dents : c'est un nid à bactéries, mais ces mêmes bactéries sont encore plus nombreuses dans notre bouche…
Porte brosse à dents : 245000 b/cm². Les microbes se multiplient rapidement dans l'eau qui stagne au fond.
Serviettes : très variable selon l'usage, mais leur humidité convient très bien à la croissance des bactéries fécales.
Brosse à cheveux : 20000 bactéries en moyenne, parfois allergisantes.

La chambre

Linge sale : 100 b/cm², mais qui peuvent être très odorantes. *Brevibacterium epidermidis,* que l'on trouve sur les chaussettes sales, est une cousine de la celle qui fabrique le munster.

Le bureau

Téléphone : 17 b/cm² (contre 893 b/cm² sur celui du lieu de travail).
Stylo : 30 b/cm² (216 b/cm² au travail).
Souris : 20 b/cm² (476 b/cm² au travail).
Clavier d'ordinateur : 4 b/cm² (contre 603 b/cm² au travail).

Le garage

Volant de la voiture, levier de vitesse, siège arrière : 184 b/cm², la bactérie plus commune étant *Bacillus cereus*, que l'on retrouve dans les pâtes, le riz et les pommes de terre. Il faut dire que 42 % des gens mangent régulièrement dans leur voiture.
Coffre de voiture : 262 b/cm².

La cuisine

Évier : 1,1 million b/cm², dont la plupart sont des coliformes (d'origine fécale).
Éponge à vaisselle : 363 millions de bactéries par gramme (de jus d'éponge), ce qui explique qu'elle soit interdite à l'hôpital. Humide et gorgée de restes de nourriture, elle est un véritable garde-manger pour bactéries. Celles-ci sont majoritairement inoffensives (*Stenotrophomonas*, *Brevundimonas*), mais on y trouve aussi une grande concentration en *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, staphylocoques, quelques salmonelles et des *Klebsiella*.
Torchons : 363 millions de bactéries par gramme, dont des salmonelles, des *Escherichia coli* et des *Klebsiella*.
Planche à découper : 70 b/cm², dont pas mal de coliformes.
Frigo : c'est plutôt un repère à champignons, car ils aiment le froid. À 4 °C, les bactéries vivent au ralenti et s'y multiplient beaucoup moins. Une étude récente en a quand même détecté 7 850 b/cm² en moyenne dans le bac à légumes, une concentration 750 fois supérieure aux recommandations européennes d'hygiène. Et certaines ne sont pas inoffensives : détruite à la cuisson, *Listeria monocytogenes* représente un risque si elle est ingérée *via* des aliments crus. D'où l'importance d'éviter tout contact entre produits crus et cuits dans le frigo.
Réservoir de la machine à café : Humide et gras, il abrite 55 000 b/cm².

Le salon

Télécommande : 6 b/cm². Sur celle d'une chambre d'hôtel, en revanche, on en compte 10 fois plus. C'est même dans ce cas une de leur zone préférée, avec les interrupteurs.
Clés : 20 b/cm².
Lecteur MP3 : 9 b/cm².
Sac à main : 5 b/cm².
Porte-monnaie : 4 b/cm².
Vase de fleurs : après quelques jours sans changer l'eau 100 000 milliards de bactéries y barbotent !
Pots de fleurs : il y a jusqu'à 25 milliards de micro-organismes dans 1 gramme de terre !
Jouets d'animaux : 1 412 b/cm², dont *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* et *Bacillus*.

Comment agit un désinfectant ?

Pour ôter la totalité des microbes sur un objet, il faut le chauffer. C'est ainsi que les instruments chirurgicaux sont stérilisés. Mais dans la vie quotidienne, il s'agit seulement de limiter la présence des bactéries sur les surfaces. Voici comment agissent les désinfectants les plus courants.

Les détergents (savon, produit vaisselle)

Leurs molécules, amphiphiles (ou tensio-actives), s'accrochent aux graisses d'un côté, et à l'eau de l'autre. L'application et le rinçage permettent donc de décoller les bactéries, dont la paroi est constituée de lipides. De plus, *« les agents moussants s'y insèrent, ce qui peut déstructurer la paroi et entraîner leur mort. Mais l'action désinfectante des détergents reste faible »*, explique Christophe Burucoa, chef du service Bactériologie et hygiène au CHU de Poitiers.

Les oxydants (eau de Javel, eau oxygénée)

« Dès que le chlore touche la paroi d'une bactérie, il l'oxyde : il modifie les lipides, les sucres et les protéines de la surface, explique Yann Héchard, du laboratoire Chimie et microbiologie de l'eau à l'université de Poitiers. *À forte dose, il peut même agir sur l'ADN. »* Cette réaction entraîne la mort de la bactérie. Mais ce produit ne fait que désinfecter, il ne nettoie pas.

L'alcool

L'alcool s'attaque à deux molécules : les lipides et les protéines. Son action sur la paroi bactérienne se rapproche de celle des détergents. Son application dénature les protéines.

Le vinaigre

Les polyphénols abîment les protéines de surface. L'acidité dénature aussi les protéines et altère la fabrication d'énergie de la bactérie.

E.D.

FOTOLIA - COSMOS

Quid *des bactéries sur nos mains ?*

Chaque centimètre carré de notre peau peut accueillir jusqu'à 10 millions de bactéries. Mais ce sont les mains, par leur contact quasi permanent avec des surfaces grouillantes, qui sont les plus grands réservoirs de biodiversité. Une étude réalisée en 2008 par l'université du Colorado a recensé 4742 espèces bactériennes sur les mains d'une cinquantaine d'étudiants. Les auteurs ont croisé très

fréquemment des *Propionibacterium*, des *Streptococcus*, des *Staphylococcus*, des *Corynebacterium* et des *Lactobacillus*. En moyenne, chaque main accueillait 158 espèces, dont seulement 5 étaient présentes chez tous. Autre surprise, seule 17 % de la population bactérienne d'une main gauche se retrouve aussi sur la main droite ! Mieux : sur les mains d'une femme, il y a en moyenne plus de bactéries que sur celles d'un homme ! La différence ne provient pas d'un manque d'hygiène, car après plusieurs lavages des mains cette tendance persiste… Le pH semble être le principal paramètre expliquant cette disparité. Les femmes ont une peau moins acide que celle des hommes, mieux supportée par les bactéries. Les auteurs évoquent d'autres hypothèses – production de sébum, épaisseur de la peau et production d'hormones propres à chaque sexe – mais l'une d'elles attire l'attention : la fréquence d'application de crème hydratante. Il y aurait plus de bactéries sur les mains des femmes parce qu'elles en prennent plus soin… **E.D.**

Pourrait-on créer une bactérie artificielle ?

Les scientifiques essaient ! Le plus grand pas franchi dans cette direction a été réalisé par l'Américain Craig Venter, en 2010 : il est parvenu à recréer synthétiquement le génome de *Mycoplasma mycoides*, puis à l'injecter à l'intérieur d'une bactérie privée de son génome. Or, cet être mi-naturel mi-synthétique s'est mis à fonctionner normalement. Il s'est même reproduit pour donner deux cellules filles identiques ! **C.B.**

Existe-t-il des microbes dans l'espace ?

Oui ! Mais en l'état actuel des connaissances, il s'agit seulement de bactéries terriennes transportées par l'homme au cours de missions spatiales. D'après certaines estimations, ce sont même 1 milliard d'entre elles qui auraient été déposées sur Mars malgré les précautions prises pour stériliser les instruments ! Un vrai problème, car si ces bactéries parviennent à survivre et à se reproduire sur la planète rouge, comment distinguerons-nous ensuite la vie extraterrestre que nous espérons y découvrir d'une banale contamination ? **C.B.**

Sait-on modéliser une bactérie ?

La prouesse a été réalisée en juillet dernier : le premier être vivant entièrement modélisé est *Mycoplasma genitalium*, responsable d'infections sexuellement transmissibles. Grâce aux données de 900 articles scientifiques publiés sur cette toute petite bactérie, des chercheurs américains de l'université Stanford l'ont recréée virtuellement. L'intérêt ? Découvrir des différences entre le comportement des bactéries virtuelle et réelle, pour identifier des mécanismes biologiques encore inconnus. **C.B.**

Est-il possible de voir des bactéries à l'œil nu ?

Oui, c'est même ainsi que les scientifiques les identifient depuis la fin du XIXe siècle ! Mais il ne s'agit bien sûr pas d'observation directe, puisqu'une bactérie ne mesure que quelques micromètres, et que même un bon microscope ne permet pas d'en distinguer des caractéristiques très fines. Première étape : passer un coton stérile sur la surface à analyser, puis le plonger dans une solution qui décroche les microbes. Déposer ensuite quelques gouttes de l'échantillon sur un gel nutritif dans une boîte transparente et laisser incuber à 37 °C pendant 24 heures. Les bactéries se multiplient et engendrent des millions de descendants. Dès lors, un œil exercé peut obtenir directement des informations sur la famille, voire le genre des inconnues, en regardant la taille, la forme et la couleur de ces colonies ! Les *Pseudomonas* sont vert fluo, certaines *Serratia* sont roses, le staphylocoque doré est… doré. La mobilité des germes, observée au microscope, donne aussi des indications.

Intervient ensuite la coloration dite « de Gram ». Ce bactériologue danois a mis au point en 1884 une méthode pour distinguer les bactéries à double paroi (appelées « gram négatives »), de celles qui n'en ont qu'une (« gram positives »), grâce à un colorant, le lugol, qui imprègne plus facilement les parois simples que les parois doubles.

Trahie par son régime alimentaire

On peut aussi employer de l'eau oxygénée pour départager deux types de bactéries : celles qui ont ou non une activité « catalasique ». *« La catalase transforme le réactif en eau et en oxygène : cela produit de la mousse ! On peut ainsi distinguer une colonie de streptocoques (catalase -) d'une colonie de staphylocoques (catalase +) »*, explique Christophe Burucoa, chef du service Bactériologie et hygiène au CHU de Poitiers. Ensuite, on utilise des galeries d'identification (photo) pour préciser l'espèce de la bactérie, trahie ici par son régime alimentaire ! *« Différents nutriments répartis dans une vingtaine de petits tubes sont donnés aux bactéries,* explique Yann Héchard, du Laboratoire de microbiologie de l'eau à l'université de Poitiers. *Si elles se développent, elles feront virer un indicateur coloré. »* Une bactérie gram négative réagit au test du glucose, du saccharose, de la catalase, de l'indole, mais pas au test de l'oxydase ? C'est sûrement *Escherichia coli* ! Même si on ne « voit » pas réellement les bactéries, l'œil nu permet donc tout de même de les identifier ! Sauf que *« pour que cette méthode marche, il faut que la bactérie soit cultivable »*, souligne Yann Héchard. Ainsi, plusieurs microbes peuvent passer à travers les mailles du filet, comme *Helicobacter pilori*, la bactérie qui provoque les ulcères à l'estomac. *« Elle met douze jours à se développer sur gélose,* explique Christophe Burucoa. *Il faut donc employer une autre méthode, par exemple, la PCR* [pour Polymerase Chain Reaction, soit « amplification en chaîne par polymérase », voir ci-dessous]. » **E.D.**

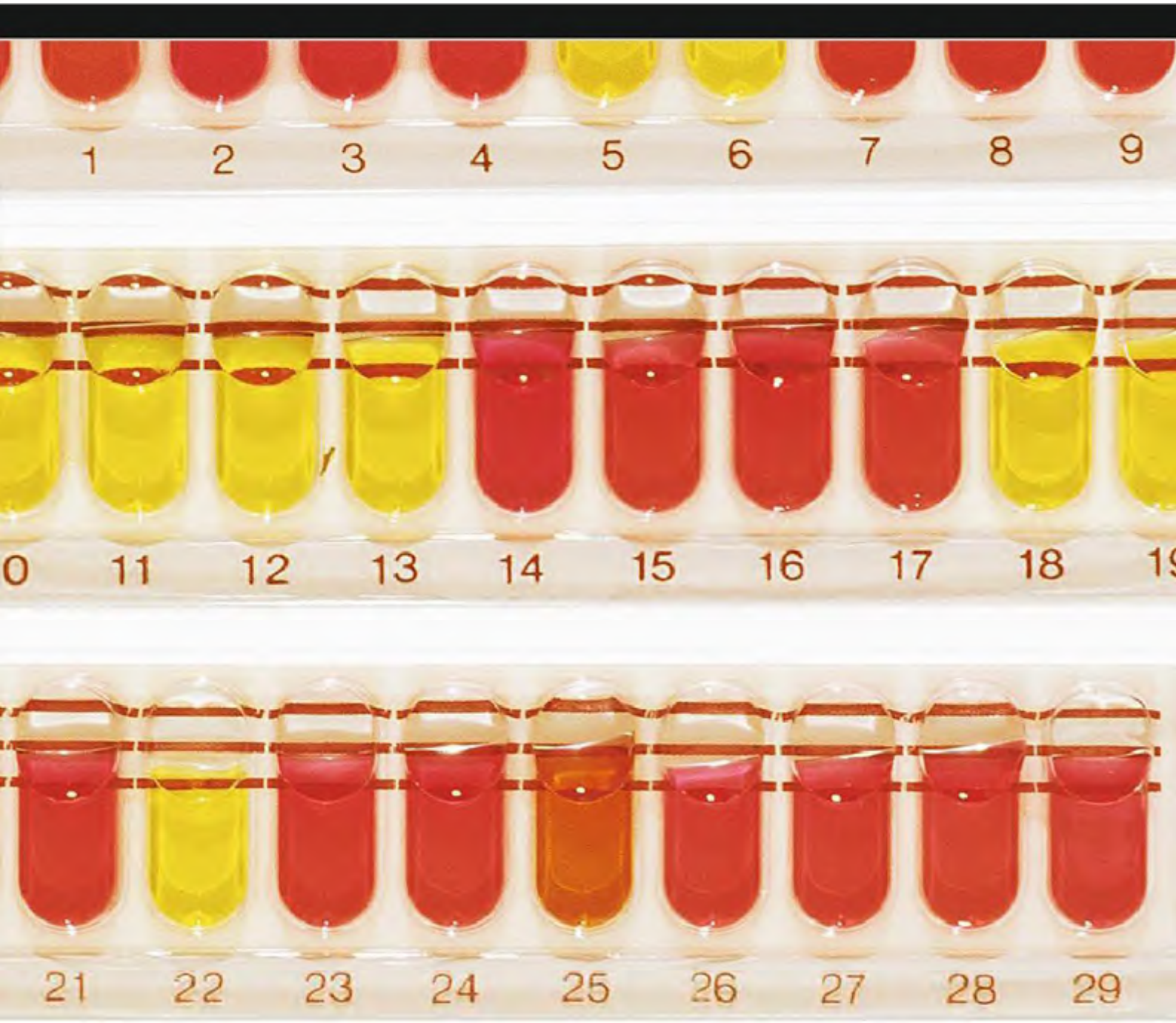
Comment parvient-on à dénombrer les bactéries ?

On peut compter les bactéries sous l'œil d'un microscope ou évaluer grossièrement la taille des colonies après culture. Mais pour être plus précis, on extrait l'ADN des bactéries prélevées et on l'introduit dans une machine à PCR pour le répliquer. Lorsque l'échantillon atteint un certain niveau d'opacité (détecté par laser), la machine s'arrête. Le nombre de cycles effectués renseigne alors sur la quantité d'ADN présent au départ. **E.D.**

Quelle est la plus grosse bactérie connue ?

Il s'agit de *Thiomargarita namibiensis*, une bactérie qui se cachait jusqu'en 1999 dans les sédiments marins près de la Namibie, dans le sud de l'Afrique. Elle mesure jusqu'à 750 micromètres, soit plus d'un demi-millimètre. Autrement dit, elle est visible à l'œil nu ! Si une bactérie moyenne était de la taille d'une souris, cette « perle de Namibie » serait de la taille d'une baleine bleue ! Sphérique, elle est souvent accrochée à ses congénères, formant un collier. **C.B.**

INSTITUT PASTEUR



Comment les scientifiques identifient-ils une bactérie à coup sûr ?

Pour les bactéries présentes en très petite quantité, on essaie d'identifier leur ADN. On casse d'abord les enveloppes des bactéries (en chauffant ou à l'aide d'un détergent), on ajoute de l'éthanol pour isoler l'ADN, et on le multiplie dans une machine à PCR. Une carte d'identité est alors établie sur la base du gène ARNr 16S, qui existe sur toutes les bactéries, mais avec de petites différences selon l'espèce. Parfois, les séquences en question sont tellement proches pour deux bactéries qu'elles ne permettent pas de les différencier. On recourt alors à la spectrométrie de masse. Celle-ci permet de reconnaître 98 % des bactéries en à peine plus d'une minute ! Elle consiste à faire exploser des bactéries. Leurs protéines volent alors dans un tube sous vide, les grosses moins vite que les plus petites. À la sortie, il est possible d'établir un profil propre à chaque bactérie en prenant en compte la masse, la taille et la vitesse des protéines. Les banques de données permettent ensuite d'identifier la bactérie. E.D.

Le réchauffement global a-t-il un impact sur les bactéries ?

La question est légitime, car les changements de température ont un effet certain sur les populations bactériennes. Ainsi, en 2007, une étude menée par le CNRS et l'Institut de recherche pour le développement (IRD) montrait une corrélation entre les variations climatiques dues aux saisons et les épidémies de choléra en Afrique de l'Ouest. L'augmentation rapide de la température de surface de l'eau, notamment, favoriserait la multiplication de *Vibrio cholerae*. Une conclusion souvent reprise pour prédire un accroissement futur des épidémies avec celles des températures. Mais pour Jean-François Guégan, directeur de recherche à l'IRD à Montpellier et auteur de l'étude, l'extrapolation est simpliste. « *Il ne faut pas raisonner de façon linéaire*, prévient-il. *Si la température augmente encore, qui sait si certaines espèces bactériennes ne deviendront pas moins virulentes, ou si d'autres, moins bien adaptées à ces nouvelles conditions, ne se mettront pas à décroître.* »

Un monde instable par nature

Une prudence que partage Didier Raoult, de l'Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (CNRS-IRD), à Marseille : « *Tout changement de l'environnement, quel qu'il soit, a un impact sur les bactéries qui y vivent. Le monde microbien est en permanence instable et l'a toujours été. Sur un phénomène où il y a autant d'interférences, on ne peut en réalité rien prédire.* » Mais ne doit-on pas craindre un déplacement des espèces bactériennes à la faveur des migrations climatiques de leurs espèces hôtes (insectes, oiseaux, etc.) ? En Europe, le cas de la maladie de Lyme, causée par une bactérie (*Borrelia*) transmise par les tiques, inquiète les épidémiologistes. Depuis quelques décennies, les cas se multiplient et le pathogène semble progresser vers le nord. Mais un projet lancé en 2004 a montré que si les causes de la dispersion de la maladie sont multiples, l'influence du climat semble faible. « *Dans ces cas de migration, l'impact du changement climatique est brouillé par d'autres paramètres aux effets beaucoup plus immédiats et donc visibles*, estime Jean-François Guégan. *Par exemple, l'intensification du transport aérien a des conséquences bien plus importantes sur la distribution des populations de bactéries.* » Le changement climatique est un phénomène lent et progressif. Pour étudier correctement son influence sur les micro-organismes, il faudrait recueillir des données précises sur des décennies. Aujourd'hui, les scientifiques manquent donc de recul pour trancher la question. **Y.C.**

N. MARQUES/KR IMAGE PRESSE

OFFRE FIN DU MONDE !

skypix®

Carte du ciel • actu • encyclopédie

2,69 € au lieu de 5,49€

Jusqu'au 21 décembre 2012

Retrouvez-nous sur Facebook

skypix SCIENCE&VIE

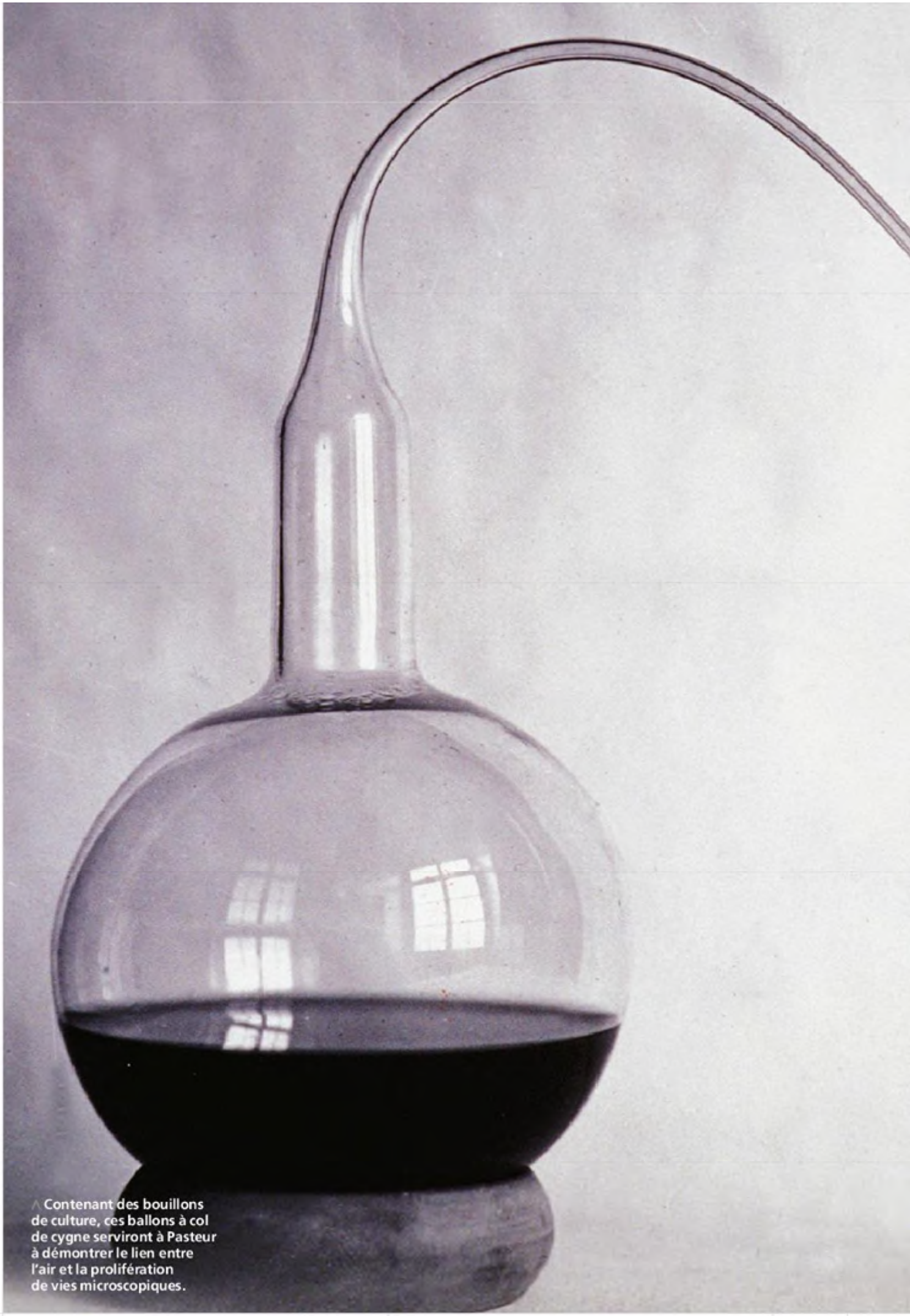
Disponible sur App Store

SCIENCE&VIE

AU CŒUR DE LA VIE

Crédit image : NASA's GSFC, SDO AIA Team

Une application Digital Dev.



Contenant des bouillons de culture, ces ballons à col de cygne serviront à Pasteur à démontrer le lien entre l'air et la prolifération de vies microscopiques.

Il y a 150 ans…

Pasteur inventait les microbes

Les vaccins l'ont rendu célèbre. Mais Pasteur trancha aussi une question millénaire : non, la vie ne peut pas naître de rien. En l'élisant en 1962, l'Académie des sciences enterrait la théorie de la génération spontanée. Une nouvelle science de la vie naissait.

PAR PHILIPPE TESTARD-VAILLANT

Comment imaginer, avant l'invention du microscope, qu'un bocal vide contienne de la vie ? Qu'il grouille à notre insu de milliers de coques, bacilles et autres vibrions ? La discrétion des germes, parfaitement cachés dans leurs infimes dimensions, est responsable d'une des plus grandes controverses scientifiques qui fût : celle de la « génération spontanée ». Ou l'idée selon laquelle certaines créatures vivantes peuvent surgir de la matière inanimée, sans avoir de parents semblables à eux. Quel parcours, quelle longévité que ceux de cette doctrine, avant que Louis Pasteur ne lui porte le coup mortel ! Pendant des millénaires, elle a semblé l'évidence même. Nos lointains aïeux, qui observaient la nature à l'œil nu, ne voyaient-ils pas des vers de terre sortir des fruits, des mouches naître de viandes en putréfaction, des souris jaillir des meules de foin sale ou des greniers ?

« Confortable et rassurante », selon les termes de l'astrobiologiste André Brack, parce que permettant

INSTITUT PASTEUR

de répondre instantanément à la question de l'origine de la vie, la génération spontanée a traversé allègrement les siècles et les civilisations les plus diverses. « *Déjà, dans la Chine ancienne, on pensait que les bambous donnaient spontanément naissance aux pucerons*, explique le chercheur. *Les écrits sacrés de l'Inde mentionnent la naissance de mouches à partir d'ordures et de sueur. Les inscriptions babyloniennes signalent que la boue des canaux engendre des vers. Et dans l'Égypte antique, on pensait que le limon déposé par le Nil générait spontanément grenouilles et crapauds.* »

A> À la fin du XVII[e] siècle, le savant néerlandais Van Leeuwenhook met au point des microscopes à la puissance jusqu'alors inégalée (à dr.) et y observe pour la première fois le monde des micro-organismes.

Les Grecs et les Romains ne s'écartent pas de cette analyse. Thalès, Platon, Aristote, Galien, Pline, Lucrèce pensent eux aussi que la matière inerte peut donner naissance à des animaux « inférieurs » : limaces, cloportes, scorpions, poux, asticots et même grenouilles. La Bible faisant référence à des abeilles nées de la carcasse d'un lion mort, la doctrine spontanéiste emporte en outre l'adhésion des Pères de l'Église, dont Saint-Augustin. Au IV[e] siècle, le célèbre évêque d'Hippone explique dans la *Cité de Dieu* que Noé n'a pas eu besoin de faire grimper un spécimen mâle et femelle de chaque espèce animale à bord de son Arche, puisque certaines bêtes de petite taille peuvent naître de la terre ou de la putréfaction.

L'adage antique « *corruptio unius, generatio alterius* » (« corruption de l'un, génération de l'autre »), qui alimente la croyance en l'apparition d'êtres vivants dénués d'ascendants, continue de prospérer au Moyen Âge et à l'aube des Temps modernes où des penseurs comme Descartes rejoignent le cortège des « spontanéistes ».

LES PREMIÈRES EXPÉRIMENTATIONS

Au début du XVII[e] siècle, Jan Baptist Van Helmont, un chimiste flamand, mitonne une recette supposée permettre la « fabrication » d'une souris vivante. Principe : enfermer dans un bocal quelques grains de froment et une chemise longtemps imprégnée de sueur humaine, puis laisser fermenter le tout pendant environ trois semaines. L'Italien Filippo Bonanni, quant à lui, assure que certains types de bois, après avoir pourri dans la mer, produisent des vers qui engendrent des papillons, lesquels se métamorphosent à leur tour en oiseaux.

Mais la philosophie ne se voulant plus seulement la servante de la religion, et la science se donnant de plus en plus pour mission de soumettre ses théories à l'épreuve de l'observation et de l'expérimentation, l'heure des attaques contre la génération spontanée finit par sonner. Francesco Redi, médecin des Médicis de Florence, est l'un des premiers à faire entendre une voix discordante et à semer le doute parmi la gent savante. « *Dans quatre fiasques à col large*, écrit-il, *je mis un serpent, quelques poissons de rivière, quatre anguillettes de l'Arno et un morceau de veau de lait. Puis je fermai soigneusement le col avec du papier et de la ficelle et scellai très bien. Dans autant d'autres fiasques, je déposai autant des choses susdites et laissai les cols ouverts. Peu de temps s'écoula avant que les poissons et la viande de ces secondes fiasques ne deviennent vermineux. Et dans ces fiasques, on voyait entrer et sortir à volonté les mouches, alors que dans les fiasques fermées je n'ai jamais vu naître un ver.* » Paru en 1668, son traité, *Expériences sur la génération des insectes*, démontre clairement que des aliments placés dans une bouteille fermée avec de la gaze se conservent

QUAND DARWIN S'EN MÊLE

En ce milieu du XIXe siècle, le conflit entre Pasteur et Pouchet fait rage en même temps que sévit la querelle sur le transformisme, elle-même alimentée par la publication, en 1852, de la traduction française de *L'Origine des espèces*, où le naturaliste anglais Charles Darwin décrit le rôle essentiel de la sélection naturelle dans l'adaptation des formes vivantes, donc dans l'évolution. La doctrine de la génération spontanée, telle que Pouchet l'expose dans son traité, ne demande pas au hasard de faire émerger des êtres vivants simples de la matière inerte, commente le sociologue des sciences Bruno Latour, « *mais seulement à Dieu de conserver dans la matière assez de force vitale pour former, à partir de matériaux organiques, des œufs de micro-organismes. C'est que Dieu même en a besoin pour reformer des espèces après chaque grande catastrophe géologique. Sans cette hypothèse, le transformisme devient inévitable, puisque l'on ne pourrait expliquer comment des espèces différentes occupent des strates différentes sans recourir à l'hypothèse horrible de Darwin sur l'évolution des espèces* ». Pour Pouchet, fervent catholique, nier la génération spontanée reviendrait donc à « *prendre une position athéiste et se jeter dans les bras du darwinisme* ». Mais alors que Pouchet utilise sa théorie de l'hétérogénie pour défendre Dieu et combattre les positions qu'il juge athéistes des darwiniens, ses contradicteurs, eux-mêmes opposés à la jeune théorie de l'évolution, associent la génération spontanée à l'athéisme et au darwinisme ! Selon les adversaires de Pouchet, explique Bruno Latour, la génération spontanée repose sur l'idée que la matière a « *assez de puissance pour engendrer toute seule, sans en passer par Dieu, la suite continue et variable des êtres vivants* ».

sans vers et que les asticots naissent d'œufs déposés par des mouches. L'auteur de cette critique scientifiquement fondée de la théorie de la génération spontanée, que beaucoup d'historiens des sciences considèrent comme la première expérience contrôlée en biologie, n'en reste pas moins convaincu que la cervelle et les intestins des animaux donnent naissance à des vers qui les habitent.

LA NAISSANCE DE LA MICROBIOLOGIE

Quelques années plus tard, le Hollandais Antonie Van Leeuwenhoek, l'œil rivé à des microscopes simples de sa fabrication, des appareils d'une qualité et d'un pouvoir grossissant nettement supérieurs à ceux réalisés jusqu'alors, révèle l'existence d'un monde insoupçonné : celui de la vie invisible à l'œil nu. D'un coup, le microscope dilate la sphère du vivant. L'exploration de l'univers microbien peut commencer. En observant aussi bien de l'eau de mares, du tartre dentaire, du sang, du sperme, du moût de bière, des excréments humains et animaux, le « Stradivarius de la lentille » est le premier à décrire les globules rouges, en 1673, les spermatozoïdes en 1677, les cellules de la levure de la bière en 1680, et enfin les bactéries en 1683, signant par là la naissance de la microbiologie.

Mais la découverte du « peuple » des micro-organismes pose d'emblée la question de leur provenance... et ne fait que déporter sur eux la question de la génération spontanée. Ces êtres vivants de très petite taille apparaissent-ils d'eux-mêmes ou viennent-ils de l'extérieur ? Si Leeuwenhoek, tout en s'étonnant de la rapidité avec laquelle croissent les « animalcules » qu'il voit s'ébattre sous ses yeux, ne croit pas à la génération spontanée et pense que ces organismes minuscules proviennent d'une contamination des solutions par l'air ambiant, la théorie reste une réalité plausible pour une majorité de scientifiques.

Le Français Louis Joblot, professeur de géométrie et perspective à l'Académie royale de peinture et de sculpture, va pourtant lui porter un nouveau coup terrible au début du XVIIIe siècle. En préparant toutes sortes de macérations végétales (des infusions de foin, de paille, de poivre, de sauge, de melon, de fenouil...) qu'il soumet à l'ébullition, ce passionné de micrographie apporte la preuve expérimentale d'une contamination du milieu par des animalcules disséminés dans l'air et détruits par la chaleur. Brûlant d'admiration pour les « *perfections invisibles des œuvres visibles* », Joblot affirme que la génération spontanée est « *inconcevable,*

Confortable et rassurante, car elle répond à la question de l'origine de la vie, la génération spontanée a traversé les siècles

SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

contraire à toute raison et à toute religion ». Mais la théorie reste malgré tout arrimée à son piédestal et continue de faire des adeptes.

La querelle rebondit dans la seconde moitié du XVIIIe siècle, à l'occasion d'un bras de fer opposant le prêtre anglais John Needham et l'abbé italien Lazzaro Spallanzani. Le premier prétend que du jus de viande, placé dans une fiole fermée avec un bouchon de liège et maintenue plusieurs minutes sur des cendres chaudes, afin d'en purifier le contenu, pullule rapidement d'animalcules, preuve que ces derniers ne peuvent provenir que d'une génération spontanée.

BRAS DE FER ENTRE CHERCHEURS

Fustigeant le manque de rigueur des expériences de Needham, Spallanzani, considéré comme le père de la biologie expérimentale, les reproduit et montre qu'elles comportent deux causes d'erreur. *Primo*, le récipient a été trop peu chauffé pour détruire tous les micro-organismes présents dans le jus de viande. *Secundo*, la porosité des bouchons de liège a dû permettre aux germes aériens de s'immiscer dans la fiole. Ces deux biais dûment corrigés, Spallanzani scelle à la flamme d'un chalumeau 19 fioles d'infusions diverses, puis les chauffe au bain-marie pendant une heure. Résultat : pas la plus petite trace d'animalcules dans les fioles ainsi stérilisées, alors que d'autres flacons, portés à ébullition mais exposés ensuite à l'air, grouillent d'animalcules. Une démonstration à laquelle Needham et le chœur des spontanéistes rétorquent que Spallanzani a… trop chauffé. Un chauffage excessif, argumentent-ils, peut anéantir la « force végétative » indispensable à l'apparition de la vie. Autrement dit, le chauffage prive l'air présent dans les fioles de son « pouvoir génésique ». Spallanzani n'arrivant pas à imposer ses vues, la partie se solde par un match nul.

V> Dans les années 1860, dans son laboratoire, Louis Pasteur multiplie les manipulations afin de démontrer que la vie microbienne…

A … ne peut pas naître dans un milieu correctement stérilisé. En 1862, l'Académie des sciences lui décernera [illegible] comme mention.

La controverse sur la génération spontanée, qui brasse croyances et convictions philosophiques, religieuses, idéologiques et politiques, culminera un siècle plus tard avec la publication, en 1859, du livre du naturaliste Félix-Archimède Pouchet : *Hétérogénie ou Traité de la génération spontanée*, et le coup de maître de Louis Pasteur qui pulvérisera cette théorie en démontrant le rôle de la contamination microbienne. En attendant ce « duel » des bouillons et des éprouvettes, l'identification

UNE BACTÉRIE PARTICULIÈREMENT REBELLE

Pouchet était-il un piètre expérimentateur, un incompétent manquant de rigueur et s'entêtant contre vents et marées dans une fausse piste ? Le décrire ainsi, et seulement ainsi, relève de la caricature. Quand bien même le savant rouannais, décrit par Pasteur lui-même comme un homme *« consciencieux* [méritant] *la reconnaissance de tous pour ce qu'il a fait de bon et d'utile et, jusque dans ses erreurs,* [ayant] *droit à tous les respects »*, est loin de mériter la renommée universelle du vainqueur de la rage, il n'a pas commis d'erreurs de manipulation. Si les petites bêtes qu'il voyait proliférer dans ses décoctions provenaient, selon lui, d'une génération spontanée, c'est que le foin contient une bactérie hautement résistante, *Bacillus subtilis*, capable de survivre à un chauffage à 100 °C. Une particularité que le botaniste et bactériologiste allemand Ferdinand Cohn, de l'université de Breslau, ne mit en évidence qu'en 1876, soit après la mort de Pouchet. Autrement dit, si Pasteur avait employé des infusions de foin, et non une levure, l'académicien ami de la famille impériale aurait trouvé des résultats conformes à ceux de son plus farouche détracteur.

des micro-organismes, méprisés par Buffon et Lamarck qui ne s'intéressent qu'aux grands animaux, se poursuit, grâce notamment au perfectionnement du microscope. Vibrion du choléra, bactéries et levures impliquées dans les fermentations lactique et alcoolique, bacille responsable de la tuberculose, protozoaires attaquant les élevages de vers à soie, virus de la rage, bactérie de la peste, staphylocoque, streptocoque, pneumocoque et *tutti quanti :* le tableau de chasse des microbiologistes ne cesse de s'étoffer au fil des décennies. Mais par quel mot désigner tous les êtres vivants simples inaccessibles à la vue ? Il faudra attendre 1878 pour que le chirurgien militaire Charles-Emmanuel Sédillot pose le problème de leur dénomination et propose de les baptiser « microbes » (littéralement petites vies), avec l'assentiment du lexicographe Émile Littré.

Toujours est-il qu'à la fin des années 1850, au moment même où Darwin est en train de bâtir sa théorie de l'évolution (voir encadré), nombreux sont encore les scientifiques à croire à la production d'êtres vivants sans parents. Et le traité de Félix-Archimède Pouchet apporte des flots d'eau à leur

< Pendant des siècles, les savants ont cherché à savoir dans quelles conditions la vie pouvait émerger.

INSTITUT PASTEUR - J. BOYER/ROGER-VIOLLET - ADOC-PHOTO - NATURAL HISTORY MUSEUM, LONDON/SCIENCE PHOTO LIBRARY/COSMOS

moulin. Ce naturaliste et biologiste, directeur du Muséum d'histoire naturelle de Rouen et professeur à l'École de médecine, affirme pouvoir induire la vie à partir de matières stérilisées dans des conditions soigneusement déterminées.

UN DUEL ENTRE POUCHET ET PASTEUR

Pour ce faire, Pouchet remplit d'eau bouillante un flacon d'eau qu'il bouche hermétiquement et qu'il plonge, renversé, dans un bain de mercure. L'eau une fois refroidie, le ballon est débouché sous le métal et on y introduit un millilitre d'oxygène pur (indemne de germes), ainsi qu'une petite botte de foin de 10 g chauffée durant trente minutes dans une étuve à 100 °C. Au bout de huit jours, Pouchet obtient une culture microbienne. Les animalcules que contient l'infusion de foin, soutient ce savant reconnu, ne doivent rien à des germes aériens et ne peuvent être produits que par génération spontanée. Celle-ci est donc bien une réalité.

Pasteur, en poste à l'École normale supérieure, est persuadé du contraire. Toute manifestation – ou soit disant telle – de génération spontanée est selon lui la marque d'une mauvaise manipulation. Encore faut-il le prouver. L'Académie des sciences, alertée, institue le prix Alhumbert en janvier 1860 afin d'*« essayer par des expériences bien faites de jeter un jour nouveau sur la question des générations dites spontanées »*.

▲ En 1859, le naturaliste Félix-Archimède Pouchet expose ses thèses spontanéistes dans *Hétérogénie ou Traité de la génération spontanée*. Mais elles seront définitivement infligées à mal par Pasteur dans la décennie qui suivra.

rapidement qu'à Paris. Plus l'air est calme ou pur, plus le nombre de flacons féconds est réduit.

En décembre 1862, en l'accueillant en son sein, l'Académie des sciences prend clairement parti pour Pasteur dans la polémique. Et, en février 1865, elle donne officiellement raison à Pasteur, devenu une

Une nouvelle médecine naît alors, fondée sur l'étude des agents pathogènes et le recours à la vaccination

Des années durant, Pasteur réalise d'innombrables manipulations destinées à montrer que la vie microbienne ne peut apparaître dans un milieu correctement stérilisé. Ce pilier de laboratoire utilise en particulier des ballons dont il étire, à la flamme, l'extrémité en deux courbes. Contenant une eau de levure sucrée, ces ballons « à col de cygne » sont portés à ébullition pour y détruire la vie et en chasser l'air. Pendant qu'ils refroidissent, l'air extérieur peut de nouveau y pénétrer mais ne contamine pas le bouillon. En progressant dans le long col en forme de U, les poussières (avec leurs germes) adhèrent aux parois humides du tube et sont piégées. En revanche, briser le col ou l'incliner de telle sorte que l'air puisse se frayer un chemin jusqu'au liquide déclenche une prolifération de vies microscopiques. Et, pour prouver que la densité de germes dans l'air varie selon les lieux, le savant jurassien, flanqué de ses fameux flacons, n'hésite pas à grimper jusqu'à la Mer de glace, près de Chamonix, où ses préparations se troublent moins

gloire du Second Empire comme il le sera de la IIIe République. Le temps du doute est terminé : le vivant ne peut pas naître du non-vivant. Toute vie procède nécessairement d'une vie préexistante. La cause est entendue, malgré un ultime baroud d'honneur du physiologiste anglais Henry-Charlton Bastian qui publie en 1872 un pavé de mille pages censé apporter de nouvelles preuves de la génération spontanée.

Après avoir porté l'estocade à cette théorie millénaire, Pasteur, avec d'autres savants français (Roux, Yersin...) et étrangers (Koch, Loeffler...), édifiera cette nouvelle médecine qui repose sur l'étude des agents pathogènes et recourt à la prévention grâce à l'emploi de bactéries et de virus atténués rendant réfractaire à l'invasion microbienne : la vaccination. Elle hisse Pasteur au rang de légende vivante quand il réussit la première vaccination humaine contre la rage, en 1885. La maladie n'est plus une malédiction. Elle est évitable, maîtrisable. Et les microbes sont définitivement dans l'air du temps. ●

INSTITUT PASTEUR

[À LIRE D'URGENCE !]

Puressentiel

ASSAINISSANT

41 huiles essentielles pour respirer un air plus pur !

100% NATUREL SANS GAZ PROPULSEUR

Sources d'épidémies et d'allergies... Assainir l'air intérieur au quotidien !

Puressentiel Assainissant, spray aux 41 huiles essentielles, une efficacité 100% naturelle prouvée par 8 études*: virucide (adénovirus, grippe H1N1...), bactéricide, acaricide, insecticide (effet total et définitif) et fongicide. Au total, 95% des utilisateurs ont constaté l'effet bénéfique sur les voies respiratoires de sa formule brevetée.* Résultat : il assainit l'air intérieur, limite les sources d'allergies et d'épidémies, améliore la qualité de la fonction respiratoire et du sommeil, et par conséquent, la qualité de vie. 99,8% de satisfaction sur 7101 utilisateurs !*

Le complément idéal : le Gel hydro alcoolique Puressentiel Antibactérien aux 3 huiles essentielles, 100% naturel. Il assure une triple action démontrée : antibactérienne, antivirale et antifongique. À mettre entre toutes les mains !

Puressentiel est une gamme de soins à base d'huiles essentielles pour la santé et le bien-être.

Puressentiel Antibactérien

OFFRE LECTEURS

1 Spray Assainissant **OFFERT** pour l'achat de 2 Sprays Assainissant !
Modalités de l'offre sur :
www.puressentiel.com

En pharmacie et parapharmacie.

Puressentiel®, l'efficacité à l'état pur !

Avant toute utilisation, lisez l'étiquette et les informations concernant ces produits. * Études Puressentiel