



Legionella pneumophila

A Poitiers, des chercheurs ont découvert une bactérie capable, grâce à la synthèse d'une molécule peptidique hautement spécifique, d'en tuer une autre, très pathogène

Par **Laetitia Becq-Giraudon**

Ci-dessus : biofilm de la *Legionella pneumophila*, unité de pathologie ultrastructurale et expérimentale, CHU de Poitiers.

Nous vivons entourés de microbes, au milieu d'eux, avec eux et parfois même grâce à eux. Ces organismes vivants, unicellulaires et de taille inférieure à un dixième de millimètre, ne sont pas visibles à l'œil nu mais sont très nombreux. On en distingue quatre grandes familles : les bactéries, certains champignons (levures, moisissures), les protozoaires et certaines algues, auxquelles on peut ajouter les virus. A l'Université de Poitiers, l'équipe de microbiologie fondamentale et appliquée du laboratoire de chimie de l'eau et de l'environnement (LCEE, UMR

Yann Héchard,
chercheur en
microbiologie
fondamentale et
appliquée, au
laboratoire de
chimie de l'eau et
de l'environnement.

Sebastien Laval



CNRS 6008, dirigé par Bernard Legube) étudie depuis quatre ans la bactérie *Legionella pneumophila*. Ce micro-organisme est responsable de la bien connue légionellose, maladie découverte en 1976 aux Etats-Unis lorsqu'au cours d'un congrès américain d'anciens légionnaires plus de vingt personnes étaient décédées consécutivement à la contamination d'un réseau de distribution d'eau. Naturellement présente dans les écosystèmes naturels, cette bactérie vit exclusivement dans l'eau. Lorsque les conditions sont réunies, elle colonise les milieux artificiels tels que les réseaux de distribution d'eau ou les systèmes de climatisation. L'homme se contamine par inhalation d'aérosol c'est-à-dire de gouttelettes. Il n'a jamais été montré d'infection par voie orale et à ce jour, la dose infectieuse n'est pas encore connue. Après inhalation, les bactéries atteignent les alvéoles pulmonaires, infestent les macrophages alvéolaires, survivent à la phagocytose et se multiplient. Les légionelles sont responsables chez l'homme d'une pneumopathie aiguë que l'on sait traiter par antibiothérapie mais qui peut être mortelle dans 20 % des cas environ.

«Une des particularités de *Legionella pneumophila* est de se développer à l'intérieur d'autres microbes, les amibes, note Yann Héchard, maître de conférences à l'Université de Poitiers. Les amibes sont des protozoaires qui absorbent la bactérie et lui fournissent alors toutes les conditions favorables à son développement, tout en la protégeant partiellement des agressions extérieures telles que les produits adjuvants de traitement de l'eau.» Comme pour les macrophages, les légionelles ont la faculté de résister à la

phagocytose par les amibes. Elles se multiplient jusqu'à faire exploser leur hôte et se retrouvent sous forme libre, toujours infectieuse mais moins résistante. Cette forme est très présente dans les biofilms, couches très minces tapissant certaines surfaces, dans lesquels on retrouve des microbes dans une matrice extra-cellulaire. La plaque dentaire, la couche qui couvre l'intérieur des tuyaux de canalisations sont des exemples de biofilms. Les amibes se nourrissent en se déplaçant à la surface des biofilms retrouvés dans l'eau.

Le but des travaux menés par l'équipe de microbiologie fondamentale et appliquée du laboratoire de chimie de l'eau et de l'environnement est de développer des méthodes limitant la multiplication des bactéries de type *Legionella* dans l'environnement. Différentes voies sont explorées. La première consiste à envisager l'impact de différents traitements des eaux sur les *Legionella* libres ou intra-amibiennes, ainsi que sur celles présentes dans les biofilms. La seconde voie concerne l'étude des mécanismes spécifiques permettant à la bactérie de se développer dans les biofilms. Une meilleure connaissance de ces mécanismes pourrait permettre de bloquer la multiplication bactérienne.

«La dernière voie de recherche, soutenue par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, a permis l'isolement d'une bactérie produisant une molécule peptidique capable de tuer spécifiquement les bactéries du genre *Legionella*, ajoute Yann Héchard. Cette molécule, seul peptide anti-*Legionella* connu actuellement, a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Les travaux menés s'orientent vers la caractérisation moléculaire de ce peptide et de son mode d'action au niveau des bactéries cibles. Ainsi, il est possible d'envisager l'utilisation de cette molécule ou d'un dérivé afin de détruire spécifiquement les légionelles.»

On retrouve donc dans ces travaux un exemple original dans lequel une bactérie peut apporter des solutions à un problème développé par une autre bactérie, pathogène. ■

MICROBES EN QUESTIONS

L'exposition présentée à l'Espace Mendès France jusqu'au 29 avril 2007 est complétée par une série de conférences.

«Infections nosocomiales : où en sommes-nous ?»

le 5 octobre à 20h30, par Olivier Castel, maître de conférences et responsable de l'unité d'hygiène hospitalière du CHU de Poitiers, et Olivier Mimoz, responsable du service de réanimation chirurgicale au CHU de Poitiers.

«Histoire et actualité de la vaccination» le 21 novembre à 20h30, par Pascal Roblot, du service de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales du CHU de Poitiers, et Anne-Marie Moulin, directeur de recherche au CNRS et à l'Inserm.

Mieux maîtriser l'antibiothérapie

Olivier Mimoz est praticien hospitalo-universitaire. A ce titre, il a trois missions : le soin, l'enseignement et la recherche. Bien qu'il exerce au sein du service de réanimation chirurgicale du CHU de Poitiers, il s'est très vite intéressé à la recherche en infectiologie, d'autant plus que peu de travaux ont été menés spécifiquement chez des patients en réanimation.

L'Actualité. – Au sein de quel laboratoire effectuez-vous vos activités de recherche ?

Olivier Mimoz. – Je travaille au sein de l'équipe d'accueil pharmacologie des agents anti-infectieux (EA 3809). Cette équipe, qui sera labellisée Inserm en 2007, est dirigée par le professeur William Couet. Elle comprend trois groupes incluant chacun, des chercheurs, des techniciens et des étudiants : «études clini-

Olivier Mimoz, professeur à l'UFR de médecine et de pharmacie de l'Université de Poitiers, chercheur en pharmacologie des agents anti-infectieux.



Sébastien Laval

ques» (que je dirige), «études expérimentales» dirigé par le docteur Sandrine Marchand et «vectorisation» dirigé par le professeur Jean-Christophe Olivier. Nous avons développé des collaborations avec des médecins infectiologues du CHU (France Roblot et Gwenaël Le Moal) et avec des médecins orthopédistes (Morgan Frélon) afin de travailler sur les infections osseuses en commun avec des chercheurs tourangeaux. Le laboratoire développe aussi des liens en Europe, aux Etats-Unis et avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques spécialisés dans les traitements anti-infectieux.

Quel est le thème de vos travaux actuellement ?

Nos travaux portent sur l'optimisation de l'administration des agents anti-infectieux. Nos objectifs sont d'améliorer leur efficacité, de réduire leur toxicité et de prévenir, dans la mesure du possible, le développement des résistances. Nous travaillons sur des modèles in vitro, chez l'animal et également chez l'homme. Nous observons l'évolution des concentrations des antibiotiques au site de l'infection, dans différents tissus tels que le poumon, le péritoine, le muscle, grâce à la technique de microdialyse. Initialement utilisée en neurologie, celle-ci consiste à introduire un petit cathéter directement dans les tissus. A son extrémité, il existe une membrane semi-perméable qui permet les échanges entre le liquide tissulaire extracellulaire et le liquide que l'on perfuse dans ce cathéter. La plupart des germes responsables d'infections se situent au niveau du liquide extracellulaire. Ainsi, sans réaliser de biopsie tissulaire, il est possible de mesurer en continu les concentrations libres en antibiotique au site même de l'infection.

En revanche, cette méthode ne permet pas l'exploration des concentrations intracellulaires des molécules.

Quels sont les résultats obtenus ?

Nous avons cherché à identifier l'impact d'états pathologiques donnés, tels que l'infection ou l'hypovolémie¹, sur la concentration tissulaire des antibiotiques. L'objectif est de savoir si cette dernière

est modifiée par rapport à la concentration plasmatique. Les résultats obtenus à Poitiers par notre équipe montrent, conformément à la théorie pharmacocinétique, qu'en l'absence de barrière physiologique (la barrière hémato-encéphalique ou les os par exemple), les concentrations tissulaires extracellulaires des antibiotiques sont toujours superposables aux concentrations plasmatiques libres, chez l'individu sain comme au cours d'états infectieux ou d'une hypovolémie.

Au côté de la microdialyse, disposez-vous d'autres moyens d'investigation ?

Grâce au soutien de la Région Poitou-Charentes et de l'Université de Poitiers, nous avons fait l'acquisition d'un spectrographe de masse qui permet de doser les faibles concentrations d'antibiotiques retrouvées dans les échantillons recueillis par le cathéter de microdialyse. Les concentrations d'antibiotiques mesurées dans les tissus sont ensuite reproduites dans des tubes à essai en présence de bactéries, afin d'observer leur vitesse de décroissance et éventuellement de voir apparaître des souches résistantes. Enfin, nous savons aussi fabriquer des suspensions d'antibiotiques pouvant se déposer au niveau de l'arbre respiratoire où nous le souhaitons, afin d'optimiser le traitement des infections de l'arbre respiratoire.

Quelles sont les nouvelles perspectives de l'utilisation de la microdialyse ?

Malgré ses limites, la microdialyse a permis de réaliser des progrès notables dans la connaissance de la diffusion tissulaire des antibiotiques. Cette méthode ouvre donc des perspectives intéressantes en antibiothérapie, particulièrement prometteuses dans le domaine de la prise en charge des infections nosocomiales. La microdialyse pourrait en effet devenir un outil précieux pour l'évaluation de l'efficacité du traitement antibiotique et son ajustement. Un programme de recherche chez l'homme devrait débiter prochainement. **L. B.-G.**

1. Diminution du volume total du sang, dont les causes peuvent être diverses : vomissements, diarrhées, hémorragies, diurèse anormale...