

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 octobre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ADAMS-WARD Xanthe**

Titre de la thèse : Mécanismes impliqués dans la persistance chez *Legionella pneumophila* en lien avec la tolérance aux antibiotiques

Résumé



La persistance aux antibiotiques est un mécanisme par lequel des bactéries génétiquement sensibles aux antibiotiques entrent dans un état phénotypique qui leur permet de survivre à des conditions de croissance défavorables. Ainsi, ces bactéries persistantes représentent une sous-population de bactéries transitoirement non-répliquatives et tolérantes aux antibiotiques, capables de reprendre leur croissance une fois l'antibiotique éliminé. La persistance bactérienne est souvent impliquée dans les infections récurrentes, dans l'échec des traitements et parfois dans l'émergence d'une résistance ultérieure aux antimicrobiens. La persistance a été démontrée pour une variété d'agents pathogènes bactériens majeurs, notamment chez *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* et, plus récemment, *Legionella pneumophila*. *L. pneumophila* naturellement présente dans les environnements aquatiques se réplique dans les protozoaires tels que les amibes. Cependant, cette bactérie est également une bactérie pathogène opportuniste de l'homme, infectant les pneumocytes et les macrophages pulmonaires après l'inhalation d'aérosols contaminés. Les infections récurrentes à *L. pneumophila* et les échecs thérapeutiques sont associés à un taux de mortalité élevé bien que très exceptionnellement liés à la présence d'une résistance aux antibiotiques. Par conséquent, notre hypothèse est que la légionellose récurrente est due, en partie, à la présence de bactéries persistantes et donc tolérantes aux antibiotiques. Au cours de ce travail, l'étude de paires d'isolats cliniques (infection initiale et récidivante) provenant de patients atteints de légionellose récurrente a montré que ces souches bactériennes sont capables de former des « persisteurs »,

soulignant la contribution potentielle de cet état phénotypique transitoire à l'échec du traitement. La capacité de formation d'une sous-population bactérienne persistante semble bien universelle, présente chez les isolats cliniques comme chez les souches de références de *L. pneumophila* étudiées en laboratoire. Ces résultats ont été présentés sous la forme d'un article publié dans *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* en 2023 (Adams-Ward et al. « Bacterial persistence in *Legionella pneumophila* clinical isolates from patients with recurring Legionellosis »). L'émergence de persisteurs est souvent associée à l'induction d'une réponse bactérienne soumise à un stress externe. Un certain nombre de facteurs environnementaux impliqués dans la formation des bactéries persistantes ont déjà été identifiés chez plusieurs espèces bactériennes, tels que la limitation des nutriments, l'exposition aux antibiotiques et le stress oxydatif. De nombreuses voies de signalisation et de mécanismes moléculaires sous-jacents à cet état de persistance, par exemple des systèmes toxine-antitoxine, la réponse stringente ou la réponse SOS. Le deuxième axe de ce travail a porté sur le rôle du second messenger di-GMP cyclique, molécule de signalisation bactérienne omniprésente, dans la formation des persisteurs de *L. pneumophila*. Plus précisément, plusieurs enzymes métabolisant le di-GMP cyclique (production et/ou dégradation) en lien avec le stress oxyde nitrique pendant l'infection ont été étudiées. Les résultats préliminaires suggèrent qu'il existe une forte association entre la dynamique du métabolisme du di-GMP cyclique et la formation de persisteurs en réponse aux pressions exercées par les cellules hôtes, ouvrant la voie vers de nouveaux travaux afin de caractériser les mécanismes moléculaires conduisant à l'apparition d'une sous-population bactérienne persistante lors de l'infection de l'hôte.

Mots-clés : persistance, tolérance aux antibiotiques, *Legionella pneumophila*, hôte-pathogène, virulence