



Application de la génomique bactérienne	Nombre de génomes séquencés	Références
Epidémie d'entérocoques résistants à la Vancomycine	118	Blanc et al. (en préparation)
Epidémies d'infections dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 en 2014 et 25 en 2016	Blanc et al. [19]
Nombre accrue d'infections à <i>Staphylococcus aureus</i> PVL positives chez des migrants	23	Jaton et al. [20]
Investigations de bactériémies dues à <i>Bifibobacterium</i> chez des nouveau-nés	6	Bertelli et al. [21]
Virulence d'une souche de <i>Staphylococcus aureus</i> associé à un syndrome de choc toxique	1	Pillonel et al. (en préparation)
Souche hypervirulente de <i>Streptococcus pyogenes</i>	13	Tagini et al. (en préparation)
Virulence de <i>Mycobacterium kansasii</i>	11	Tagini et al. (en préparation)
Virulence de <i>Fusobacterium necrophorum</i>	9	Non publié
Résistome d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	Diene et al. (en préparation)
Résistome de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	Pillonel et al. (en préparation)
Polymorphisme de <i>Neisseria meningitidis</i> dans le but du développement diagnostique	1	Diene et al. [11]

Tableau 1: Exemples d'application de projet de génomique bactérienne effectué à Lausanne (liste non exhaustive).

- pouvoir déterminer la sensibilité aux antibiotiques indirectement par l'analyse génomique pour les organismes fastidieux ou intracellulaires obligatoires
 - pouvoir préciser les mécanismes de résistance aux antibiotiques notamment pour des souches épidémiques.
- Ainsi, la génomique d'importance médicale permettra d'apporter rapidement plus de données au microbiologiste clinique.

Références

Vous trouverez la liste des références sur le site: www.sulm.ch/fr/pipette → Numéro actuel (n° 5-2016).

Gilbert Greub¹ et Pierre Cosson²

Aux sources de la virulence: amibes prédatrices et bactéries pathogènes

Au commencement étaient les bactéries. Puis, les amibes sont apparues et les ont mangées. Seules les plus résistantes ont survécu, en développant des mécanismes qui leur permettent d'échapper à leurs prédateurs, et parfois d'infecter un être humain. Etudier les interactions entre bactéries et amibes, c'est se focaliser sur une situation expérimentalement plus simple à analyser qu'un patient ou un animal infecté. C'est aussi se placer à l'origine de la virulence bactérienne. C'est enfin imaginer que de nouveaux traitements des maladies infectieuses peuvent être découverts en étudiant comment les bactéries échappent à leurs prédateurs naturels.

Les amibes libres: biodiversité et rôle pathogène

Le terme d'amibes libres regroupe plus de onze mille espèces différentes de protistes. Ces cellules se caractérisent par leur capacité à changer de forme pour ramper sur une surface ou pour avaler leurs proies: les bactéries. Les amibes se concentrent plus particulièrement aux interfaces entre

eau, sol et air, là où se développent les bactéries: surface des eaux stagnantes, berges, rhizosphère. Elles se retrouvent également en nombre important dans tous les biofilms se développant sur les parois et surfaces (i) des tuyaux des réseaux d'eaux, (ii) des réservoirs, (iii) des humidificateurs, et (iv) des systèmes de climatisation, ainsi qu'au niveau des tours aéro-réfrigérantes [1, 2].

Généralement, sous forme amiboïde appelée «trophozoïte», certaines

amibes telles que *Acanthamoeba* ont la capacité de s'enkyster lors de situations défavorables (sécheresse, température extrême, pH acide, exposition au chlore ou à d'autres biocides). D'autres, comme *Dictyostelium discoideum*, peuvent former par agrégation des structures multicellulaires résistantes permettant une dissémination aérienne. En raison de cette biologie développementale très complexe, l'amibe du genre *Dictyostelium* a particulièrement été étudiée et de nom-

¹ Institut de microbiologie, Université de Lausanne

² Département de morphologie, Université de Genève



breux outils ont été développés permettant de générer des mutants spécifiques. Notons que la plupart des amibes libres sont non pathogènes pour l'homme. En effet, seules les amibes libres du genre *Acanthamoeba*, *Naegleria* et *Balamuthia* ont été décrites comme des agents pathogènes chez l'être humain, pouvant causer des atteintes du système nerveux central et, pour *Acanthamoeba*, également des ulcères cutanés chez des patients immunocompromis.

Biodiversité et rôle pathogène des bactéries résistantes aux amibes

Constamment exposées aux amibes prédatrices, de nombreuses bactéries ont acquis au fil des millénaires de coévolution la capacité à résister à ces phagocytes professionnels. Rentrant dans cette liste presque toutes les bactéries qui, dans l'environnement, rencontrent fréquemment des amibes. Ces bactéries résistantes aux amibes incluent principalement les *Bradyrhizobiaceae*, les légionelles, les mycobactéries, certaines entérobactéries (*Klebsiella*), des bacilles non fermentatifs (*Pseudomonas*), ainsi que des bactéries apparentées aux *Chlamydia* (*Parachlamydia* et *Waddlia* par exemple) [3, 4].

Si les *Bradyrhizobiaceae* sont principalement des bactéries environnementales non pathogènes présentes dans l'eau (*Afiptia*, *Bosea*) ou associés aux racines des plantes (*Rhizobium*, *Bradyrhizobium*), les légionelles, les mycobactéries, les klebsielles, les *Pseudomonas* et les bactéries apparentées aux chlamydias représentent des agents pathogènes opportunistes pour les mammifères [3]. Ainsi, les légionelles sont des agents de pneumonies survenant parfois de manière épidémique lors d'une exposition à une charge bactérienne élevée dans le réseau d'eau (pompeau de douche, robinets), ou dans les systèmes de climatisation, humidificateurs ou tour aéro-réfrigérantes [4, 5]. Les mycobactéries atypiques résistantes aux amibes (*Mycobacterium avium* et *Mycobacterium kansasii* par exemple) sont reconnues comme agents d'infection principalement chez les hôtes immunocompromis [6]. *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* sont eux des

agents fréquents d'infections nosocomiales. Enfin, les bactéries apparentées aux chlamydias sont des pathogènes humains émergents reconnus comme possibles agents d'infections respiratoires (*Parachlamydia*) et de fausses couches (*Waddlia*) [7–9].

Les amibes comme niche évolutive

Une légionelle fortuitement aspirée dans un poumon humain se retrouve soudain immergée dans un environnement riche en nourriture mais soigneusement protégé. En effet, les macrophages alvéolaires, cellules principales de la défense immunitaire innée au niveau du poumon ingèrent et détruisent les bactéries. Hélas, longuement exposées aux amibes, les légionelles ont développé des facteurs de virulence leur permettant de résister aux phagocytes professionnels (que sont les amibes) et même de se diviser à l'intérieur de ces cellules [3, 10]. Il a d'ailleurs été démontré que les mêmes gènes permettent aux légionelles de résister à la fois aux amibes libres et aux macrophages humains [11, 12]. Ainsi les amibes libres sont une véritable niche évolutive (i) pour la sélection de facteurs de virulence, (ii) pour l'adaptation à la survie au sein des macrophages, et (iii) pour finalement conférer à la bactérie la capacité à infecter un patient [3, 4].

Une amibe c'est d'une part un cousin pas si lointain de nos macrophages, et d'autre part un terrain d'entraînement voire un incubateur pour des bactéries infectieuses. Ainsi, les amibes libres jouent également un rôle significatif de réservoir et de niche répliquative pour différentes bactéries. Ce rôle de réservoir a été démontré pour les légionelles par une étude effectuée au CHUV sur 200 échantillons d'eau provenant des robinets de l'hôpital; les échantillons positifs pour des amibes contenaient également des légionelles dans 33% des situations contre 3% pour les échantillons dépourvus d'amibes ($p < 0,001$) [13]. Les amibes jouent aussi un rôle protecteur lorsqu'elles sont enkystées, permettant la survie des légionelles, des mycobactéries et des bactéries apparentées aux chlamydias en présence de dose parfois importante de chlore ou d'autres biocides [14].

Les amibes comme outils

Faciles à manipuler en laboratoire, cibles des bactéries pathogènes, les amibes sont aussi des outils à la disposition des chercheurs. Ainsi, les amibes sont utilisées comme des cellules phagocytiques modèles, plus faciles à étudier que des macrophages [15–18]. Ce modèle permet d'explorer les mécanismes mal connus qui assurent l'ingestion et la destruction des bactéries. Les amibes sont également un excellent outil pour découvrir les mécanismes permettant aux bactéries pathogènes de résister aux cellules phagocytiques [19, 20]. Mieux, l'utilisation de ces protozoaires permet de découvrir de nouveaux agents antimicrobiens capables de neutraliser la virulence bactérienne [21, 22].

Enfin les amibes sont un incubateur naturel pour des pathogènes encore inconnus et un outil de culture cellulaire [18, 23]. En sélectionnant des bactéries capables de se répliquer dans les amibes, de nombreuses nouvelles espèces bactériennes ont été découvertes [24–26], et représentent autant de pathogènes potentiels à surveiller.

Conclusion:

Des souris et des amibes

Pour étudier les infections bactériennes, il faut pouvoir offrir à une bactérie l'occasion d'infecter un hôte. Il est courant d'utiliser des animaux de laboratoire à cette fin, mais ces expériences sont complexes, délicates, et éthiquement problématiques. Dans de nombreux cas, les amibes *Dictyostelium* ou *Acanthamoeba* offrent une alternative simple et robuste à l'utilisation d'animaux. Les découvertes des dix dernières années indiquent de plus que cette alternative est scientifiquement pertinente: la confrontation entre amibes et bactéries n'est pas une création artificielle en laboratoire, c'est une situation naturelle. L'étudier c'est se pencher sur l'origine des maladies.

Correspondance:
Gilbert.Greub@chuv.ch

Références

Vous trouverez la liste des références sur le site:
www.sulm.ch/ff/pipette → Numéro actuel
(n° 5-2016).