

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 16 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Marine VANDEWALLE**

Titre de la thèse : « Etude de la sensibilité aux antibiotiques et aux peptides antimicrobiens humains de *Legionella pneumophila*. »

Résumé de la thèse

Legionella pneumophila (Lp) est un pathogène accidentel de l'homme capable d'infecter les macrophages alvéolaires et les pneumocytes. Au cours de l'infection, *Legionella* se confronte à différents types d'agents antibactériens, dont les peptides antimicrobiens (PAMs) produit par l'hôte et les antibiotiques à activité intracellulaire administrés aux patients. Le mécanisme d'action des PAMs humains à l'encontre de *Legionella*, ainsi que le niveau de résistance aux antibiotiques de la bactérie sont à ce jour encore peu documentés. Mes travaux ont pour but de contribuer à une meilleure connaissance de l'activité anti-*Legionella* de ces molécules.

La première partie de cette étude a consisté à évaluer la sensibilité d'isolats cliniques de Lp sg 1 à 8 antibiotiques, afin de déterminer le seuil épidémiologique de sensibilité de la bactérie à ces différentes molécules. Nous avons démontré que l'ensemble des isolats cliniques sont sensibles aux antibiotiques testés. Les résultats ont révélé l'existence d'une sous-population présentant une sensibilité réduite aux macrolides. L'analyse des génomes a permis de corréliser cette sensibilité diminuée à la présence de la pompe à efflux LpeAB spécifique des macrolides. Cette pompe est présente uniquement dans trois complexes clonaux centrés sur le ST1, le ST701 et le ST1335.

La seconde partie de cette étude a été consacrée à la caractérisation de l'activité antibactérienne des PAMs humains LL-37 et HBD-3, ainsi qu'à l'identification de leur(s) mécanisme(s) d'action contre *Legionella*. L'ensemble des tests réalisés montre que LL-37 et HBD-3 induisent une perte de cultivabilité des légionelles par des modes d'action différents. Les résultats suggèrent que LL-37 agit par perméabilisation des membranes de *L. pneumophila*. Nos résultats ont également montré que les deux peptides exercent une activité inhibitrice sur la réplication intracellulaire des légionelles, au moins en partie grâce à une collaboration avec la cellule hôte.