

FICHE COMPLEMENTAIRE 2

LA VIRULENCE DES LEGIONELLES

Les légionelles, qui viennent sans doute de la nuit des temps, ne sont connues que depuis l'épidémie soudaine de Philadelphie de 1976 qui fit des centaines de malades et des dizaines de morts parmi les participants à un congrès de l'American Legion, d'où leur nom. La surprise fut telle que les autorités crurent, entre autres, à une attaque chimique des services secrets soviétiques. En fait, une fois identifiées la bactérie responsable et ses réactions sérologiques, il fut possible de retrouver des traces de sa présence dans des sérums datant d'une vingtaine d'années, congelés dans une banque de données publique pour avoir appartenu à des patients décédés de maladie inconnue. La légionelle avait donc déjà frappé mais en ordre trop dispersé pour avoir fait mettre en œuvre les moyens considérables utilisés en 1976 pour identifier ce nouveau genre bactérien échappant aux colorants habituels et ne cultivant pas dans les milieux connus.

Que s'était-il passé en 1976 ? L'apparition d'une souche mutante ? Ou la rencontre de conditions exceptionnellement favorables à la prolifération de la bactérie et à l'exposition des futures victimes ? ou les deux ? Ce sont les questions qui se posent toujours aujourd'hui devant une épidémie, même si les connaissances portant sur la bactérie se sont considérablement accrues.

Tout d'abord, *Legionella* est présente partout. Elle prolifère dans les eaux chaudes, mais elle est retrouvée dans l'eau glacée des mers polaires comme dans les sols et même le sable. Son mode de contamination est aérien, à travers des brouillards de microgouttelettes, mais on ne sait pas à partir de quelle concentration sa présence est dangereuse pour les raisons qu'on ne peut la mesurer que dans l'eau et qu'on ne connaît pas les relations entre les phases liquides et aériennes de la prolifération bactérienne et, aussi, qu'il entre en jeu un critère de dangerosité qu'on ne mesure pas facilement : la virulence des souches bactériennes.

L'examen des souches s'est enrichi des techniques d'étude de l'ADN bactérien. Ces techniques ont rendu les comparaisons entre les souches prélevées chez les malades et celles de l'environnement beaucoup plus fines que ne le permettait l'approche classique par distinction d'espèces, ou sérogroupes à l'intérieur de l'espèce pneumophila. Il a été montré qu'un petit nombre seulement de souches étaient pathogènes pour l'homme et que certains gènes étaient impliqués dans cette pathogénicité. Ces gènes conditionnent le comportement de la bactérie à l'intérieur des cellules qui les phagocytent, protozoaires dans la nature, macrophages et cellules de l'épithélium alvéolaire chez l'homme.

La question s'est posée de savoir si les comportements de la bactérie sont les mêmes dans ces différents types de cellules. Si les bactéries dangereuses pour les amibes le sont aussi pour les humains, la mise en évidence de la virulence des souches est facile : il suffit de

les mettre au contact d'amibes pour voir si elles s'y développent. Autre conséquence prévisible d'une appétence commune de *Legionella* pour les amibes et les macrophages : le danger de la présence d'amibes dans les canalisations parce que capables non seulement de favoriser la prolifération des bactéries mais aussi de sélectionner les plus virulentes qui se reproduiront le plus vite, transformant en véritable bombe circulante chaque amibe qui aura phagocyté une de ces légionelles.

Or ce n'est pas le cas. Toutes les légionelles ont sans doute besoin d'amibes pour se multiplier [2], au moins quand les conditions sont défavorables – et elles sont rarement favorables dans les eaux thermales qui sont pauvres en carbone dissous - alors que seules certaines d'entre elles sont aptes à résister aux macrophages. L'inverse se voit aussi comme ce fut vérifié par l'étude des deux souches isolées à Aix-les-Bains dans des formes graves de légionellose, génétiquement très voisines, dont l'une s'est développée très vite dans une amibe et l'autre très peu [6].

Lorsqu'un unicellulaire bactériophage, comme les amibes, avale une bactérie, il l'entoure de pseudopodes et l'inclut dans son cytoplasme sous la forme d'un sac, le phagosome. Un autre sac cytoplasmique s'en rapproche, le lysosome. La rencontre des deux transforme le phagosome en un organite digestif qui vient rapidement à bout de la bactérie transformée en éléments nutritifs récupérés pour les synthèses de la cellule et en déchets rejetés à l'extérieur d'elle. La légionelle pathogène sécrète des enzymes ou oppose des complexes membranaires qui empêchent la rencontre des deux sacs [7]. Non seulement la bactérie ne sera pas digérée, mais elle va se multiplier dans le phagosome à partir des éléments nutritifs puisés dans la cellule hôte qui sera bientôt envahie. Cette cellule hôte recevra ensuite un signal de mort qui la fera disparaître libérant les bactéries qu'elle contient. Ce signal est un point important de la virulence. Il n'est pas le même lorsqu'il s'agit d'un protozoaire (action sur la porosité de la membrane) ou d'un macrophage (induction d'une apoptose) [1,4]. Il peut même manquer, les légionelles restant alors piégées dans la cellule hôte.

Si bien qu'une souche de légionelle peut tuer des amibes sans pouvoir résister aux macrophages, ou inversement. En outre, pour être pathogène il faut qu'elle puisse à la fois survivre dans les macrophages et proliférer dans les cellules de l'épithélium alvéolaire, et cela ne va pas forcément de pair [3].

Quand on ajoutera que les mutations sont fréquentes, que les bactéries sont capables de s'échanger des gènes de virulence contenus dans l'ADN des plasmides, et que, pour un même équipement génétique, la virulence varie avec les conditions du milieu, les légionelles se montrant d'autant plus dangereuses qu'elles sont plus « affamées » [2], on mesurera la complexité du phénomène et l'extrême importance de sa prise en compte dans le contrôle de la pathogénicité d'un biotope contenant des légionelles.

Rien n'interdit de penser, par exemple, que les mesures les plus efficaces pour prévenir les manifestations pathologiques en relation avec la présence de légionelles seront l'introduction d'amibes résistantes qui prendront la place des espèces plus vulnérables, ou

l'apport de nutriments bactériens qui détourneront *Legionella* de sa recherche d'hôtes vivants comme refuges ou lieux de développement, ou l'adjonction de faibles quantités d'antibiotiques ou d'antiseptiques qui peuvent réduire la virulence de *Legionella* longtemps avant d'agir sur son développement [5].

C'est dire l'utilité d'un programme comme ECOMICTH qui étudie *Legionella* dans son milieu avec toutes les composantes de niveaux de nutriments et de rapports de prédation et de compétition avec les autres espèces vivantes, programme qui devra trouver les moyens de se poursuivre des années en profitant des observatoires privilégiés que constituent les biotopes thermaux.

Références

1. Alli OA, Gao LY, Pedersen LL, Zink S, Radulic M, Doric M, Abu Kwaik Y. Temporal pore formation-mediated egress from macrophages and alveolar epithelial cells by *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 2000 Nov;68(11):6431-40
2. Byrne B, Swanson MS. Expression of *Legionella pneumophila* virulence traits in response to growth conditions. *Infect Immun*. 1998 Jul;66(7):3029-34.
3. Gao LY, Stone BJ, Brieland JK, Abu Kwaik Y. Different fates of *Legionella pneumophila* pmi and mil mutants within macrophages and alveolar epithelial cells. *Microb Pathog* 1998 Dec;25(6):291-306
4. Hagele S, Hacker J, Brand BC. *Legionella pneumophila* kills human phagocytes but not protozoan host cells by inducing apoptotic cell death. *FEMS Microbiol Lett* 1998 Dec 1;169(1):51-8
5. Luck PC, Schmitt JW, Hengerer A, Helbig JH. Subinhibitory concentrations of antimicrobial agents reduce the uptake of *Legionella pneumophila* into *Acanthamoeba castellanii* and U937 cells by altering the expression of virulence-associated antigens. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Nov;42(11):2870-6
6. Molmeret M, Jarraud S, Morin JP et al. – Different growth rate in amoeba of genotypically related environmental and clinical *Legionella pneumophila* strains isolated in a thermal spa. *Epidemiol Infect* 2000 (à paraître).
7. Vogel JP, Isberg RR. Cell biology of *Legionella pneumophila*. *Curr Opin Microbiol* 1999 Feb;2(1):30-4

