



L'HISTOIRE DES LÉGIONELLES : DES AMIBES À LA PNEUMONIE

Tasneem Al-Quadran * et Yousef Abu Kwaik

Département de Microbiologie et d'Immunologie, Faculté de Médecine, Université de Louisville, Louisville, KY, États Unis.

Legionella pneumophila est un type de bactéries présentes dans les eaux naturelles, comme les rivières, les étangs, et dans les réservoirs d'eau artificiels, comme les fontaines. Les amibes sont des organismes unicellulaires qui vivent également dans les sources d'eau et se nourrissent généralement de bactéries. Cependant, les légionelles ne sont pas digérées par les amibes et peuvent même se multiplier à l'intérieur des amibes qui tentent de les digérer ! Cette résistance à la digestion par les amibes permet à la bactérie *Legionella* de survivre dans l'eau et d'être transmise aux humains par des gouttelettes d'eau contaminées. Leur capacité à survivre à l'intérieur des amibes permet également aux bactéries *Legionella* de survivre et de se multiplier à l'intérieur de certaines cellules des poumons humains, ce qui entraîne une pneumonie. La longue relation entre *Legionella* et les amibes a permis à *Legionella* d'infecter des cellules humaines et provoquer des maladies.

LA MALADIE DU LÉGIONNAIRE...

Au cours de l'été 1976, une maladie respiratoire, inconnue jusque-là, a commencé à se propager parmi les clients d'un hôtel de la ville américaine de Philadelphie [1-3]. Les symptômes étaient les suivants : essoufflement, toux, frissons, maux de tête, douleurs thoraciques et parfois diarrhée. Cent quatre-vingts personnes ont été infectées et 29 d'entre elles sont décédées des suites de cette mystérieuse maladie,

dont plusieurs membres de l'American Legion, une organisation de vétérans de guerre américains.

Le Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC) s'est immédiatement mobilisé pour trouver la cause de cette mystérieuse maladie. Était-elle due à une bactérie, un virus ou un champignon microscopique inhalé par les malades ? Après cinq mois d'expériences sur des échantillons de tissu pulmonaire prélevés sur les victimes décédées, les chercheurs ont réussi à identifier la cause de cette mystérieuse épidémie. À leur grande surprise, il s'agissait d'une bactérie qu'on trouve facilement dans la nature, mais dont on ignorait qu'elle pouvait infecter les humains. Les scientifiques l'ont appelée *Legionella pneumophila* - "*Legionella*" pour les légionnaires américains qui avaient été infectés, et "*pneumophila*" pour indiquer qu'elle infecte les poumons-. La maladie causée par cette bactérie a été baptisée maladie du légionnaire.

Mais comment les patients ont-ils été infectés par ces bactéries ? Dans la nature, les légionelles se trouvent dans les milieux aquatiques comme les ruisseaux et les marécages. Les chercheurs ont pensé que les patients avaient peut-être inhalé des gouttelettes d'eau contaminée par la légionelle responsable de la pneumonie, soit à l'intérieur de l'hôtel, soit dans les environs. Ils ont alors prélevé des échantillons dans les réservoirs d'eau, les humidificateurs et les tours de refroidissement du système de climatisation de l'hôtel, et découvert que c'était dans les tours de refroidissement du système central de climatisation de l'hôtel que se cachait la légionelle.

DES AMIBES AUX HUMAINS

Mais pourquoi l'être humain est-il soudainement devenu une nouvelle cible de *Legionella* ? Pour répondre à cette question, il faut remonter à des millions d'années, lorsque des bactéries ancêtres des *Legionella* existaient dans leur environnement aquatique naturel avec de nombreux autres micro-organismes (des organismes invisibles à l'œil nu), en particulier des organismes unicellulaires appelés **amibes**. Les amibes mangent des bactéries présentes dans leur environnement aquatique. D'abord, les amibes entourent les bactéries d'une membrane puis les englobent dans leur cellule, à l'intérieur d'un compartiment fermé appelé **vacuole digestive**. La bactérie est ensuite décomposée par des enzymes digestives à l'intérieur de la vacuole (**Figure 1A**). Cependant, au cours de millions d'années, certaines bactéries ont échappé à la digestion par les amibes et ont transmis cette qualité à leurs descendantes, qui à leur tour l'ont transmise à leurs bactéries filles et ainsi de suite au fil des générations. Au cours de leur évolution, ces bactéries ont même développé la capacité à contrôler et manipuler les amibes ; elles peuvent maintenant survivre et se reproduire dans les amibes (**Figure 1B**) ! Ces mêmes mécanismes

AMIBE. Organisme unicellulaire de forme irrégulière, vivant souvent dans le sol et dans des eaux douces chaudes.

VACUOLE DIGESTIVE. Sac fermé par une membrane, et provenant de l'invagination de la membrane de certaines cellules par un processus appelé phagocytose. La vacuole contient des enzymes digestives, qui décomposent la nourriture en substances utilisées par la cellule. Les amibes et les macrophages sont des cellules capables de phagocytose.

SYSTÈME IMMUNITAIRE.

Réseau complexe de cellules, de tissus et d'organes qui aident l'organisme à combattre les corps étrangers (par exemple les microbes) qui le contaminent.

MACROPHAGES. Cellules du système immunitaire, dont la fonction principale est d'internaliser et de digérer les corps étrangers tels que les bactéries.

permettent aussi aux légionelles de survivre à l'intérieur d'autres cellules, qui ressemblent aux amibes, en particulier des cellules de notre **système immunitaire** appelées **macrophages**, et que l'on trouve, entre autres, dans nos poumons (**Figure 1C**) [4].

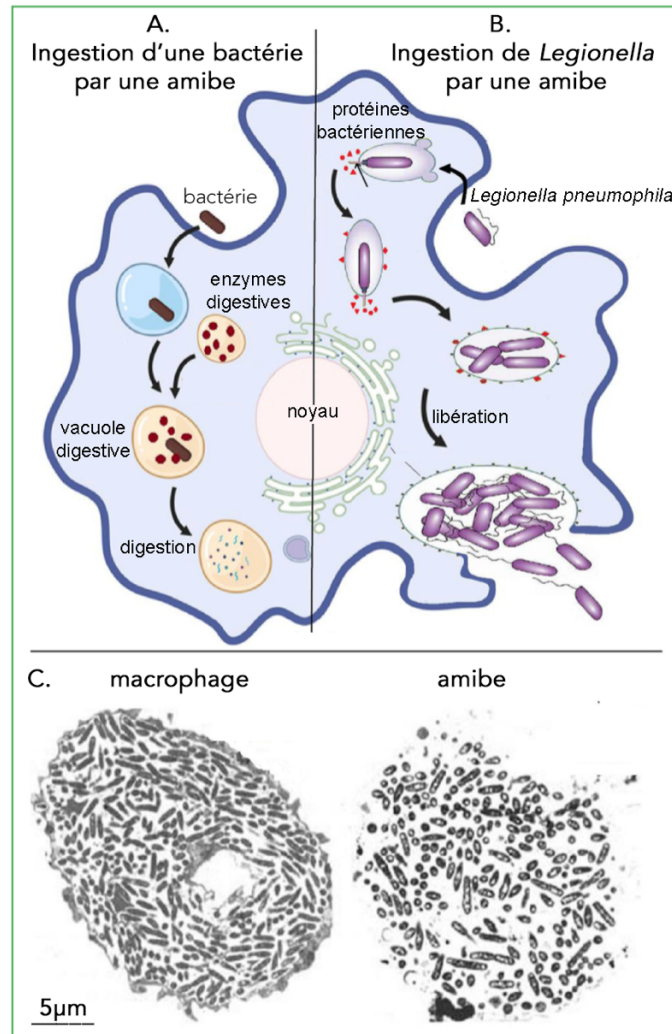


Figure 1. (A) Quand l'amibe ingère de la nourriture (principalement des bactéries), elle la décompose à l'aide d'enzymes, à l'intérieur d'une vacuole digestive. (B) Mais si l'amibe ingère *Legionella pneumophila*, la bactérie injecte rapidement de nombreuses protéines bactériennes dans l'amibe, grâce au complexe Dot/Icm, fonctionnant un peu comme une seringue. Ces protéines ciblent les processus cellulaires de l'amibe et empêchent la digestion de *Legionella*, qui se multiplie. De très nombreuses légionelles prêtes à infecter de nouvelles cellules, sortent de l'amibe. (C) Images au microscope électronique montrant la multiplication des légionelles dans un macrophage et dans une amibe [5].

Le développement de systèmes d'eau artificiels, tels que les systèmes de climatisation, les tours de refroidissement, les fontaines, les douches et autres dispositifs qui libèrent dans l'air de minuscules gouttelettes d'eau, a permis à *Legionella* d'infecter les humains. Lorsqu'une personne inhale des gouttelettes d'eau contaminée par *Legionella pneumophila*, la bactérie atteint les poumons ; le mécanisme de défense s'active alors et les cellules immunitaires présentes dans les poumons - en particulier les macrophages - attaquent *Legionella pneumophila* et l'internalisent dans une vacuole,

comme le font les amibes. Et, comme dans les amibes, *Legionella pneumophila* survit à cette attaque et commence à contrôler les macrophages et à s'y multiplier. Cela conduit à la pneumonie.

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli sont les plus exposées à la maladie du légionnaire [6] ; c'est le cas par exemple des personnes âgées. Heureusement, les personnes infectées peuvent guérir en prenant des **antibiotiques**, des médicaments qui détruisent les bactéries ou les empêchent de se multiplier. Les légionelles sont dans les macrophages pulmonaires et, même si une personne malade tousse, les bactéries ne peuvent pas se propager à une autre personne ; les personnes infectées ne peuvent donc pas transmettre la maladie à des personnes saines.

COMMENT LEGIONELLA PREND LE CONTRÔLE DE SA CELLULE HÔTE

Les légionelles survivent et se multiplient dans des cellules comme les amibes et les macrophages. Mais comment y arrivent-elles ? Les scientifiques ont découvert qu'un des facteurs les plus importants pour cette survie est une structure intégrée dans la **membrane plasmique** et la **membrane externe** de la bactérie, appelée **Dot/Icm** (Figure 2).

ANTIBIOTIQUES.

Médicaments qui combattent les infections bactériennes chez les organismes contaminés. Ils agissent en tuant la bactérie ou en l'empêchant de croître et de se multiplier.

MEMBRANE PLASMIQUE.

Membrane biologique qui entoure une cellule, séparant l'intérieur de la cellule (le cytoplasme) du milieu extérieur.

MEMBRANE EXTERNE.

Membrane supplémentaire présente chez certaines bactéries, à l'extérieur de la membrane plasmique.

DOT/ICM. Système de sécrétion des protéines de *Legionella* constitué d'un assemblage de protéines. Il est indispensable à la multiplication intracellulaire des bactéries. Un système similaire peut être présent dans la cellule hôte et est alors impliqué dans le trafic d'organites dans la cellule d'où son nom Dot/Icm (en anglais « Defect in organelle trafficking/Intracellular multiplication »).

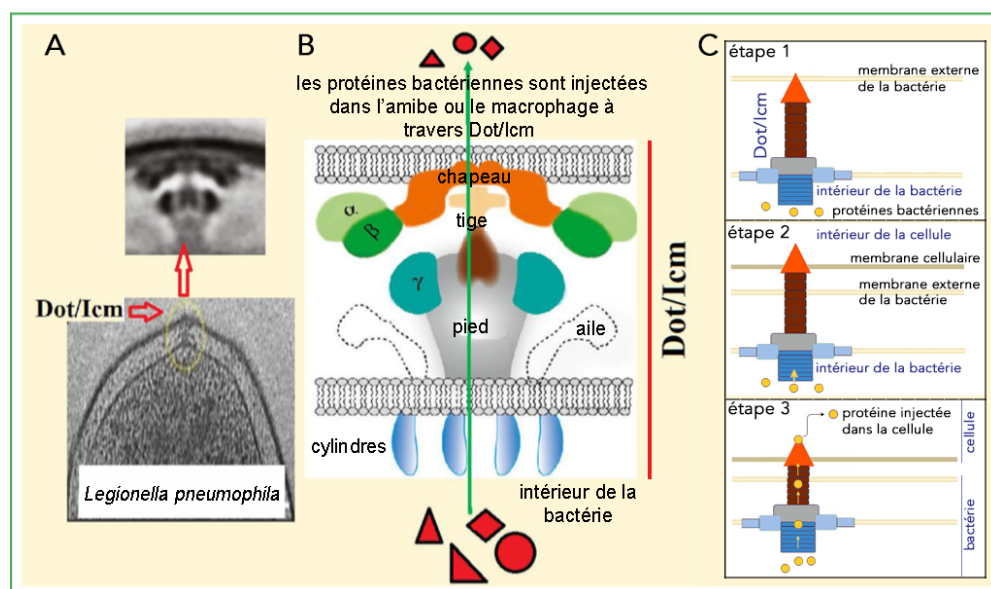


Figure 2. Dot/Icm, une structure à la surface de la bactérie *Legionella pneumophila* qui "injecte" des protéines bactériennes dans l'amibe ou le macrophage. (A) Images de Dot/Icm. L'image supérieure est un agrandissement de la zone encadrée dans l'image inférieure montrant une partie de la bactérie. (B) Schéma de Dot/Icm. Dot/Icm est un complexe de protéines qui fonctionnent ensemble pour injecter des protéines de l'intérieur de la bactérie à l'intérieur d'une autre cellule. (C) Représentation schématique des différentes étapes d'injection des protéines bactériennes dans la cellule infectée (amibe ou macrophage) à travers Dot/Icm. Ce schéma a été ajouté à la version française de l'article.

Cette structure ressemble à une seringue et permet l'injection de plus de 350 protéines bactériennes dans l'amibe ou le macrophage (pour plus d'informations sur les armes bactériennes [voir](#)).

Ces protéines bactériennes interfèrent avec les activités cellulaires normales des amibes ou des macrophages, empêchent ces cellules de digérer les légionelles et mettent en place les conditions qui permettent aux légionelles de survivre et de se multiplier. Pour comprendre comment elles peuvent contrôler les activités des amibes et des macrophages, il était essentiel d'étudier l'ADN de *Legionella pneumophila*.

Les scientifiques ont ainsi découvert que 5 % de l'ADN de *Legionella pneumophila* code pour des protéines bactériennes dont la structure et la fonction sont similaires à celles de protéines présentes dans les amibes ou les macrophages. Ces protéines bactériennes miment des protéines cellulaires normales et c'est sans doute grâce à cette tromperie que la cellule infectée perd le contrôle de ses fonctions et laisse *Legionella* survivre et se multiplier.

Tu ne trouves pas étonnant que la bactérie possède une information génétique si semblable à celle présente dans l'ADN des cellules – amibes et macrophages – qu'elle peut infecter ? Pendant des millions d'années, les ancêtres des légionelles ont vécu dans le même environnement que des amibes et on sait que beaucoup de bactéries, comme *Legionella*, sont capables d'absorber des morceaux d'ADN présents dans leur environnement, quel que soit le type d'organisme dont ils proviennent !

CONCLUSION

Legionella pneumophila est un organisme fascinant qui existe naturellement dans les milieux aquatiques. Avec le développement des systèmes d'eau artificiels, les risques d'exposition humaine à des gouttelettes d'eau contaminée par *Legionella* ont augmenté. Les macrophages humains ressemblent beaucoup à des amibes, ces organismes que *Legionella* infecte dans la nature. Certaines protéines produites par les légionelles pour se multiplier dans les amibes peuvent également contrôler les macrophages et permettre aux bactéries d'y survivre et de s'y multiplier et ainsi provoquer une pneumonie. On peut dire que la longue relation entre les amibes et *Legionella* a permis à cette bactérie non seulement de survivre dans la nature mais aussi de provoquer une maladie chez les humains.

RÉFÉRENCES

1. Al-Quadani, T., Price, C., and Abu Kwaik, Y. 2012. Exploitation of evolutionarily conserved amoeba and mammalian processes by *Legionella*. *Trends Microbiol.* 20:299–306. doi: 10.1016/j.tim.2012.03.005
2. Abu Kwaik, Y., Gao, L. Y., Stone, B. J., Venkataraman, C., and Harb, O. S. 1998. Invasion of protozoa by *Legionella pneumophila* and its role in bacterial ecology and pathogenesis. *Appl. Environ. Microbiol.* 64:3127–33. doi: 10.1128/AEM.64.9.3127-3133.1998

3. Fraser, D. W., Tsai, T. R., Orenstein, W., Parkin, W. E., Beecham, H. J., Sharrar, R. G., et al. 1977. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 297:1189–97. doi: 10.1056/NEJM197712012972201
4. Molmeret, M., Horn, M., Wagner, M., Santic, M., and Abu Kwaik, Y. 2005. Amoebae as training grounds for intracellular bacterial pathogens. *Appl. Environ. Microbiol.* 71:20–8. doi: 10.1128/AEM.71.1.20-28.2005
5. Molmeret, M., Bitar D.M., Han L., Abu Kwaik Y. 2004. Cell biology of the intracellular infection by *Legionella pneumophila*. *Microbes and Infection* 6 :129-139. doi: [10.1016/j.micinf.2003.11.004](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.11.004)
6. Best, A., and Abu Kwaik, Y. 2018. Evolution of the arsenal of *Legionella pneumophila* effectors to modulate protist hosts. *MBio* 9:e01313–8. doi: 10.1128/mBio.01313-18

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi : 10.3389/frym.2022.1104350 ; Al-quadan T and Abu Kwaik Y (2022) The Story of *Legionella*: From Surviving Inside Amoebas to Causing Pneumonia. *Front. Young Minds* 10:1104350).

TRADUCTION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

ÉDITION : Ula Hibner, Association Jeunes Francophones et la Science

MENTORS SCIENTIFIQUES : [Sébastien Besteiro](#) et Catherine Braun-Breton

JEUNES ÉDITEURS :

KILIAN, ANTONIN, ADRIEN, 15 ANS

Nous sommes élèves en classe de seconde dans l'Hérault, au sud de la France. Kilian joue à Warzone et The Crew Motorfest. Il voudrait devenir chercheur en Biologie. Antonin aime le sport, particulièrement le football. Adrien est sportif et aime les jeux vidéo. Il aimerait devenir ingénieur en informatique plus tard

KERIAN, 14 ANS

Je veux devenir développeur en informatique ou en cybersécurité. J'aime jouer aux jeux vidéo et passer du temps avec ma famille. J'aime bien aussi les sports en équipe comme le handball.

MAITENA, CHARLY, CAMIL, JULIETTE, 15 ANS

Nous sommes en classe de seconde au lycée Jean Jaurès, en Occitanie. Maitena veut devenir orthodontiste, Camil footballeur professionnel au PSG, Juliette aimerait être pilote de ligne et Charly éducateur.

MAXENCE, MÉLISSANDRE, MIA, ÉLIOTE, 15 ANS

Nous sommes en seconde générale et technologique dans le sud de

la France. Nous sommes intéressés par des métiers scientifiques, dont la microbiologie pour certains. Nous aimons le sport, les animaux et la musique.

CHARLOTTE, 15 ANS

J'habite dans la région de Montpellier, au sud de la France. Je souhaiterais m'orienter vers une filière scientifique pour devenir vétérinaire. La recherche et les sujets qu'elle aborde m'intéressent beaucoup. J'aime beaucoup lire et regarder des documentaires.

LOAN, 15 ANS

Moi aussi je vis près de Montpellier et suis en classe de seconde ! J'adore la lecture, le théâtre et l'écriture créative. J'aimerais faire des études de cinéma pour devenir scénariste. Le travail d'édition m'a donc énormément intéressée.

ADRIEN, THELMA, OCTAVE, ELSA, 15 ANS

Bonjour ! Nous sommes en classe de seconde, en Occitanie, dans le sud de la France. Même si nous ne sommes pas tous passionnés par les sciences ou doués dans ces matières, nous avons bien aimé faire ce travail d'édition.

REMERCIEMENTS : Merci à Sylviane Michelier pour son accueil et son implication dans l'édition de cet article par ses élèves.

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOU MIS le 21 Novembre 2022; **ACCEPTÉ** le 23 Novembre 2022;
PUBLIÉ EN LIGNE le 19 Décembre 2022.

ÉDITEUR : Robert T. Knight, University of California, Berkeley, United States

MENTORS SCIENTIFIQUES : Somayah Albaradei and Haya Raef

CITATION : Al-Quadani T and Abukwaik Y (2022) The Story of Legionella: From Surviving Inside Amoebas to Causing Pneumonia. Front. Young Minds 10:1104350. doi: 10.3389/frym.2022.1104350

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT.

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS

Copyright© 2022 Al-Quadani and Abu Kwaik.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou

reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

ABED, 10 ANS

Abed veut devenir médecin quand il sera grand. Il est originaire du Royaume d'Arabie Saoudite, de La Mecque plus précisément. Il adore lire et aime discuter de ce qu'il lit avec ses amis. Il aime lire des histoires, des romans et les sciences, en particulier la biologie. Abed a de nombreux passe-temps comme la natation et le football. Il est également doué pour le dessin.

ABDULLAH, 12 ANS

Abdullah veut devenir médecin quand il sera grand. Il est originaire du Royaume d'Arabie Saoudite, de La Mecque plus précisément. Il adore lire et aime discuter de ce qu'il lit avec ses amis. Il aime lire des histoires, des romans et les sciences, en particulier la biologie. Abdullah a de nombreux passe-temps comme la natation et le football. Il est également doué pour le dessin.

SALLY, 15 ANS

Sally a 15 ans et elle est en 10^e année à l'école britannique de Riyad. Elle est intéressée par des études de médecine et souhaite devenir chirurgien. Pendant son temps libre, Sally aime jouer du piano et étudier la chimie et l'astronomie. Elle aime aussi nager.

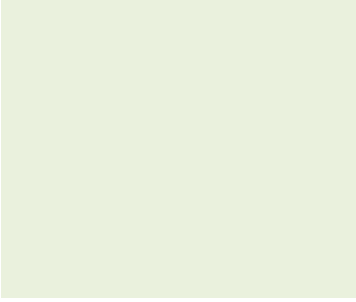
AUTEURS

TASNEEM AL-QUADAN

Tasneem est titulaire d'un doctorat en immunologie et microbiologie de l'université de Louisville, dans le Kentucky, et d'une maîtrise en analyses médicales de l'université de Jordanie. Elle a travaillé pendant 4 ans en tant qu'enseignante à plein temps à l'Université Hachémite de Jordanie, puis s'est installée aux États-Unis et travaille actuellement comme chercheuse à l'Université de Louisville, dans le domaine de la microbiologie. Ses recherches portent sur *Legionella pneumophila* et comment cette bactérie acquiert les nutriments qui lui permettent de survivre et de se reproduire dans une amibe. *tfalqu01@louisville.edu

YOUSEF ABU KWAIK

Le professeur Youssef Abukwaik est d'origine palestinienne, né et élevé dans la vieille ville de Jérusalem. Il a été le premier membre de sa famille à recevoir un diplôme d'études secondaires. Il a obtenu sa licence en technologie médicale à l'université de Yarmouk en Jordanie. Une bourse Fulbright pour des études de troisième cycle lui a permis d'étudier aux États-Unis. Grâce à cette bourse, il a obtenu une maîtrise et un doctorat en microbiologie moléculaire à l'université d'État de New York à Buffalo, puis une formation post-doctorale à l'université du Michigan. Il est actuellement professeur émérite à l'université de Louisville, dans le Kentucky. Tout au long de sa carrière, ses recherches



ont porté sur l'interaction moléculaire entre des bactéries pathogènes et les phagocytes humains ou les amibes. Le professeur Youssef a supervisé vingt thèses de doctorat et publié 140 articles de recherche dans des revues scientifiques réputées. Il est également le fondateur et le rédacteur en chef de la revue *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.