



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ALLAM Camille**

Titre de la thèse : « *Etude des déterminants bactériens et d'hôte dans l'acquisition et la sévérité des légionelloses* »



Résumé

La légionellose, pneumonie causée par la bactérie *L. pneumophila* sérotype 1 (Lp1), entraîne une admission en soins intensifs dans environ 1/3 des cas, des défaillances d'organes voire un choc septique et une mortalité entre 10 et 30% malgré une antibiothérapie adaptée. Les macrophages alvéolaires, cellules hôtes des Lp1, reconnaissent le lipopolysaccharide (LPS) *via* des récepteurs de surface. Ce LPS a une structure variable médiée notamment par le gène *lag-1*, qui influence leur virulence. Notre hypothèse est que l'acquisition et l'évolution clinique défavorable d'une légionellose est liée à des facteurs bactériens et/ou de l'immunité de l'hôte. Le premier axe de cette thèse étudie plusieurs éléments de la réponse innée dans des modèles *in vitro* à partir de LPS extraits ou de souches de Lp1 ayant causé une infection chez l'homme. L'activation des macrophages est moindre pour les LPS *lag1+*. La bactéricidie d'un sérum témoin est plus faible pour les souches *lag1+* alors que plusieurs facteurs expliquent la variabilité de cette activité pour le sérum des patients. Le deuxième axe permet d'identifier *in vivo* le LPS et l'ADN sérique comme facteurs de mauvais pronostic et montre que les patients les plus sévères ont un profil initial plus inflammatoire. Ces patients ont aussi des déficits fonctionnels immunitaires, à la fois au niveau transcriptionnel et protéique se rapprochant de ceux retrouvés chez certains patients atteints de choc septique qui ont un état d'immunosuppression induite par le sepsis. Ainsi, deux biomarqueurs pronostiques bactériens et/ou l'évaluation de la fonctionnalité immunitaire pourraient permettre d'identifier les patients éligibles à une future potentielle thérapie adjuvante immunostimulante.