



## Caractérisation de la susceptibilité et des mécanismes adaptifs de *L. pneumophila* au triclosan

Coralie Espinasse<sup>1,2</sup> (coralie.espinasse01@chu-lyon.fr), Christophe Ginevra<sup>1,2</sup>, Marine Ibranosyan<sup>1,2</sup>, Inès Amdouni<sup>2</sup>, Sophie Jarraud<sup>1,2</sup>, Ghislaine Descours<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Equipe LegioPath, CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon, France

<sup>2</sup>Centre National de Référence des Légionnelles, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

*Legionella*; triclosan; FabI

*Legionella pneumophila* sérotype 1 (Lp1) est l'agent de la légionellose. Elle est au contact dans son environnement avec des biocides dont le triclosan (TCS), qui inhibe la synthèse des acides gras via la FabI-enoyl-ACP-réductase. Chez *E. coli*, l'exposition au TCS sélectionne une tolérance ainsi qu'une résistance croisée aux antibiotiques [1,2]. Cette étude vise à définir pour la première fois sur Lp1 les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du TCS, la sensibilité croisée TCS-antibiotiques et à établir les mécanismes adaptatifs consécutifs à l'exposition environnementale au TCS.

Les CMI ont été déterminées par microdilution sur 111 souches cliniques et environnementales de sérotypes et Sequence Type (ST) variés. La résistance croisée aux antibiotiques azithromycine, érythromycine, lévofloxacine, rifampicine a été évaluée sur Lp1 Paris par détermination des concentrations inhibitrices fractionnelles (CIF) [3]. Une évolution expérimentale a été conduite sur huit lignées indépendantes de Lp1 Paris sous concentration sub-inhibitrice de TCS pendant 20 passages, suivi d'un séquençage Illumina® paired-end 2x100 pb sur chaque population après multiplication des CMI par 4.

Les CMI sont d'ordre environnemental et s'étendent de 0,016 à 0,125 mg/L, avec une médiane de 0,031 mg/L. Aucune différence entre les sérotypes ou les ST n'est observée. Ni synergie ou antagonisme n'est constaté entre le TCS et les antibiotiques testés. L'évolution expérimentale montre l'augmentation des CMI d'un facteur 4 à 64 au passage 10 par mutation faux sens du gène *fabI* (8/8). Étonnamment, la moitié des populations présente une mutation dans un régulateur transcriptionnel du facteur de virulence Dot/Icm : *pmrA/B*. D'autres variants liés à Dot/Icm sont identifiés dans *lem8* et les régions promotrices d'*icmV* et *icmW*. Les autres mutations retrouvées concernent la transcription, la division cellulaire : *ftsH*, *rpoC*, *nusA* ou la chaîne respiratoire : *nuo*, *lpp0971*. L'impact sur l'infectivité et la tolérance aux antibiotiques sera étudié prochainement avec reconstruction des mutants isogéniques.

[1] Leyn SA, Zlamal JE, Kurnasov OV, Li X, Elane M, Myjak L, et al. Experimental evolution in morbidostat reveals converging genomic trajectories on the path to triclosan resistance. *Microb Genomics* 2021;7:000553. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000553>.

[2] Lu J, Jin M, Nguyen SH, Mao L, Li J, Coin LJM, et al. Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. *Environ Int* 2018;118:257–65. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.004>.

[3] Odds FC. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg301>.