

La teigne Galleria mellonella pour les études hôte-pathogène

Hanna Bismuth, Laurent Aussel, Benjamin Ezraty

▶ **To cite this version:**

Hanna Bismuth, Laurent Aussel, Benjamin Ezraty. La teigne Galleria mellonella pour les études hôte-pathogène. Médecine/Sciences, 2019, 35 (4), pp.346-351. 10.1051/medsci/2019071 . hal-02187029

HAL Id: hal-02187029
https://amu.hal.science/hal-02187029

Submitted on 10 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution| 4.0 International License

La teigne *Galleria mellonella* pour les études hôte-pathogène

Hanna Bismuth, Laurent Aussel, Benjamin Ezraty

Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire de Chimie Bactérienne, UMR 7283, Institut de Microbiologie de la Méditerranée, 31 chemin Joseph Aiguier, 13009 Marseille, France.

aussel@imm.cnrs.fr

ezraty@imm.cnrs.fr

Résumé

L'utilisation massive d'antibiotiques dans les domaines de la santé et de l'agriculture a provoqué l'apparition de microorganismes pathogènes résistants aux traitements généralement utilisés. En 2017, l'Organisation mondiale de la santé a publié sa première liste « d'agents pathogènes prioritaires », énumérant les douze familles de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine. Dans ce contexte, un nouveau modèle d'étude des interactions hôte-pathogène connaît un intérêt croissant : le stade larvaire du papillon de la ruche, *Galleria mellonella*. Cette larve, parfois considérée comme un nouveau « rat de laboratoire », présente de nombreux avantages pratiques et s'impose comme un hôte de

choix dans certaines études de pathogénicité d'agents infectieux et pour l'identification de moyens de traitement plus efficaces. Cette synthèse présente ce modèle alternatif et décrit ses nombreuses possibilités d'utilisation.

« Les études expérimentales sur les animaux ont toujours été indispensables pour mettre au point des méthodes de prévention et de limitation des maladies humaines et animales ». Cette phrase extraite de la charte de Bruxelles de 2015 dresse un constat laconique : la recherche scientifique est contrainte d'utiliser des modèles animaux pour progresser. Leur utilisation à des fins scientifiques n'est pas nouvelle et accompagne de nombreuses découvertes en médecine, notamment avec Hippocrate dès le V^{e} siècle avant J-C. Celui que l'on considère comme « le père de la médecine » fut l'un des premiers à décrire l'anatomie et la physiologie par des observations de dissections animales [1]. Actuellement, 75 à 100 millions de vertébrés sont utilisés chaque année pour la recherche médicale et fondamentale [2]. Mais depuis la fin des années 1940, des voix s'élèvent pour dénoncer l'utilisation abusive d'animaux en laboratoire. Ratifié en 2010, le traité d'Amsterdam pour la protection des animaux stipule que tout projet de recherche doit faire l'objet d'une autorisation et place au centre de la démarche le principe des trois « R » : Remplacer, Réduire, Raffiner [3-4]. La législation n'est pas la seule contrainte liée à l'expérimentation animale puisque l'utilisation de modèles animaux en laboratoire nécessite un investissement temporel et financier important. En effet, de l'élevage à l'entretien en passant par le

traitement, le coût de revient d'une expérimentation animale peut atteindre plusieurs milliers d'euros et nécessiter plusieurs semaines de manipulations.

Face à ces problématiques, la communauté scientifique s'attache à trouver des alternatives à l'utilisation de vertébrés.

Parmi les modèles « alternatifs », un nouvel organisme suscite un intérêt croissant : *Galleria mellonella* ou fausse teigne de la ruche **(*Figure 1A,B*)**. Ce lépidoptère de la famille des *Pyralidae* est, au stade larvaire, un nuisible pour les abeilles car il se nourrit de cire et de pollen. En laboratoire, il combine plusieurs avantages pratiques, dont une reproduction rapide et peu coûteuse car la ponte d'un papillon peut atteindre un millier d'œufs qui deviendront, en quelques jours, autant de larves suffisamment grandes pour être manipulées au bout de quatre semaines. Il est actuellement admis que les insectes ne possèdent pas de nocicepteurs et ne ressentent pas la douleur [5] ; les chenilles ne sont ainsi pas soumises aux réglementations appliquées aux vertébrés [32] **(M/S : voir 32)**. *G. mellonella* peut être obtenue auprès de revendeurs d'appâts de pêche, d'entreprises spécialisées dans la production de lignées (*True larvae*) ou de certains laboratoires publics (INRA, université) ayant leur propre élevage.

Depuis près de vingt ans, le modèle *G. mellonella* tend à coloniser les laboratoires de biologie, particulièrement ceux de microbiologie. L'utilisation de ce modèle pour l'étude des interactions hôte-pathogène est en effet de plus en plus fréquente dans le contexte de l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié une première liste « d'agents pathogènes prioritaires », énumérant les douze familles de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine [6]. Il est donc nécessaire de déployer de nouveaux outils afin de faire progresser les

connaissances liées aux processus et aux mécanismes responsables du pouvoir infectieux de ces pathogènes.

Titre niveau 1

La teigne, un modèle pour la microbiologie

Les larves de *G. mellonella* peuvent atteindre 3 cm de longueur au dernier stade larvaire, stade généralement utilisé pour les infections. Le corps est segmenté en 12 métamères et constitué de 3 paires de pattes à l'avant et 4 paires de ventouses appelées « proleg », au centre **(*Figure 1A*)**. Plusieurs études ont révélé des similitudes entre le système immunitaire inné de *G. mellonella* et celui des mammifères [7]. Chez l'insecte, la première barrière face aux infections est l'enveloppe externe appelée cuticule. Dès qu'un agent infectieux (bactérie, champignon ou virus) traverse cette paroi, il rencontre deux types de réponse immunitaire : la réponse cellulaire et la réponse humorale [8-9]. Dans l'hémocoel, l'équivalent du sang des mammifères, le microorganisme est reconnu par des cellules appelées hémocytes, dont six types existent chez *G. melonella* : les plasmocytes, les granulocytes, les sphérulocytes, les coagulocytes, les adipohémocytes et les œnocytoïdes . Trois mécanismes interviennent dans l'immunité cellulaire : la nodulation, l'encapsulation et la phagocytose [10]. La réponse humorale est déclenchée simultanément. Comme chez les mammifères, les TLR (*Toll-like receptor*), recepteurs de l'immunité innée exprimés par les cellules dans l'hémolymphe, reconnaissent l'élément étranger et sont à l'origine de la production de peptides anti-microbiens (PAM), des petites molécules capables d'agir sur une grande diversité de microorganismes. Le mécanisme de l'immunité de la larve le plus visible est la production de mélanine. Contrairement à l'homme, chez qui la mélanine aide à protéger les cellules des

radiations ultra-violettes et pigmente les cheveux ou la peau, elle est, chez la larve, le résultat d'un processus de défense contre les pathogènes. En effet, lors d'une infection, une tyrosinase est convertie en sa forme active, la phénoloxidase, qui déclenche une cascade de réponses avec, comme étape finale, la production de mélanine. Cette cascade fait partie du système de coagulation de la larve qui est commun à la plupart des insectes et correspond, chez les mammifères, à la cascade du complément permettant la coagulation. Ce mécanisme de mélanisation présente un avantage majeur pour l'expérimentateur : il lui permet de suivre, à l'œil nu, la progression de l'infection en fonction de l'évolution de la couleur que prend la chenille **(*Figure 1C*)**. Les larves sont, en outre, capables de vivre à des températures comprises entre 5°C et 45°C, ce qui permet des incubations à la température de croissance du microorganisme étudié et/ou à la température du corps humain.

Cependant, comme tous modèles, l'utilisation de *G. mellonella* présente des limites. Cet organisme n'est en effet pas l'hôte naturel des germes qui sont étudiés et qui lui sont injectés et l'environnement que rencontrent ces pathogènes diffère de celui au sein duquel ils prolifèrent habituellement. La durée de vie de la larve est aussi un facteur limitant. Après 15 à 20 jours, les larves initient le processus de métamorphose en papillon, ce qui ne permet d'étudier que les stades précoces de l'infection : dans la plupart des études, les analyses sont réalisées après 1 à 6 jours d'infection.

Titre niveau 1

Méthodes d'infection et technique

Deux voies peuvent être utilisées pour l'infection des teignes : l'ingestion ou l'injection. Dans le premier cas, une solution contenant l'agent microbien est introduite dans le tube digestif

de l'insecte par voie orale. Le microorganisme ainsi administré se retrouve dans l'intestin avec le bol alimentaire. Chez la larve, le microbiote intestinal est séparé du bol alimentaire par une matrice péritrophique qui protége l'épithélium intestinal des contaminations chimiques et bactériennes [11]. La seconde technique, plus largement utilisée, consiste à injecter à l'aide d'une aiguille, quelques microlitres d'une solution concentrée d'agent infectieux au niveau du « proleg » gauche du dernier métamère **(*Figure 1D*)**, le microorganisme se retrouvant alors dans l'hémolymphe qui constitue un environnement stérile.

Deux méthodes d'injection sont possibles. Soit la larve est immobilisée entre les doigts du manipulateur, ou entre deux éponges **(*Figure 1D*)** (ce qui permet de protéger les doigts du manipulateur [12]), et l'injection est réalisée à l'aide d'un pousse-seringue automatique. La programmation de cet appareil permet de contrôler la dose injectée dans chaque larve. Soit la larve est immobilisée sur un support en plastique et l'injection est réalisée manuellement à l'aide d'une seringue Hamilton. Les larves infectées sont ensuite incubées dans des boites de Pétri à la température désirée et le taux de mortalité des teignes est évalué au cours du temps. Afin de réduire l'effet de l'hétérogénéité entre individus, 15 à 30 larves sont utilisées par expérience.

La courbe de survie **(*Figure 2*)**, élaborée en rapportant le nombre de larves mortes par rapport au nombre initial de larves en fonction du temps, est corrélée à la virulence du pathogène étudié ou à l'efficacité d'un traitement antibiotique. Quelques jours suffisent pour établir une telle courbe de survie avec *G. mellonella* et plusieurs souches bactériennes ou fongiques peuvent être testées en parallèle. Il est également possible de déterminer la quantité de bactéries ou de champignons présents dans l'hémolymphe au cours du temps. Pour cela, quelques microlitres d'hémolymphe sont prélevés après incision de la cuticule de

la teigne et retro-cultivés sur milieu gélosé. Il est ainsi possible d'avoir une indication de la survie de l'agent infectieux dans l'hémolymphe de la larve. Ces techniques et leurs étapes sont parfaitement décrites dans deux vidéos disponibles sur internet, facilitant l'accès à ces manipulations pour un utilisateur néophyte [13, 14].

Titre niveau 1

Pathogénie et études des facteurs de virulence

Lorsqu'on étudie une bactérie pathogène, il est important de connaître son pouvoir infectieux, c'est-à-dire sa capacité à provoquer une maladie. Le pouvoir pathogène d'un microorganisme est corrélé à sa virulence, définie comme sa capacité de se multiplier dans l'hôte. La virulence repose, entre autres, sur des facteurs appelés facteurs de virulence qui peuvent être des toxines sécrétées par le pathogène ou des protéines qui sont essentielles à sa survie et à sa croissance dans l'hôte.

Très récemment, *G. mellonella* a été utilisée pour tester la pathogénicité des bactéries à Gram-négatif (BGN) présentes dans le fromage traditionnel français [15]. Ces tests étaient jusqu'à présent effectués sur des mammifères modèles et la facilité d'utilisation de la teigne a séduit les chercheurs. Dans cette étude, des larves de *Galleria* ont été infectées avec l'une des 20 bactéries à Gram-négatif retrouvées dans le fromage ou avec des souches de bactéries non pathogènes. En comparant la mortalité des larves pendant 10 à 15 jours, la dose létale 50 (LD50)[1] de chaque souche de bactéries a été déterminée. Sur les 20 souches testées, 13 ont présenté une LD50 similaire à celle des souches contrôle (soit 10^7 à 10^8

[1] C'est-à-dire la quantité de bactéries nécessaires pour provoquer la mort de 50 % des larves.

bactéries par ml), 5 une LD50 intermédiaire (10^6) et 2 se sont révélées être plus virulentes, 10^5 de ces bactéries tuant 50 % des larves.

Chez l'homme, ces résultats pourraient être sensiblement différents en raison des interactions que peuvent établir les bactéries avec les microorganismes qui composent le microbiote et de l'existence d'un système immunitaire plus évolué que celui de l'insecte, modulant la virulence de ces bactéries. Cet exemple illustre toutefois l'exploitation possible de la teigne comme modèle permettant un criblage rapide et l'indentification de bactéries potentiellement pathogènes au sein d'une population complexe. Il ne se substitue cependant pas à des vérifications qui seront réalisées ensuite sur les hôtes naturels des germes examinés.

La caractérisation des gènes responsables de la production des facteurs de virulence est un autre domaine dans lequel les larves peuvent montrer leur utilité. Des chercheurs de l'université de Milan [16] ont ainsi utilisé *G. mellonella* pour étudier le rôle des systèmes d'import de glucose dans la virulence de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. En montrant une diminution de la mortalité des larves infectées par des souches de bactéries n'exprimant plus les gènes codant le système d'import de glucose, ils ont ainsi montré le rôle essentiel de ce système dans la virulence de *Pseudomonas* lors de l'infection chez *G. mellonella.*

Ces deux études illustrent donc la facilité d'utilisation de la teigne et la possibilité de réaliser des cribles à « haut débit » pour estimer la pathogénicité de germes et caractériser les gènes impliqués dans le processus infectieux de nombreux pathogènes (***Tableau I***). *G. mellonella* contribue également au développement de nouvelles molécules thérapeutiques afin de lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques, un problème de santé publique particulièrement préoccupant.

Titre niveau 1

Identification de molécules antimicrobiennes

L'utilisation d'antibiotiques est fréquente en santé humaine ainsi qu'en agriculture. Elle constitue la base d'un problème dont les institutions se sont saisies il y a une dizaine d'année. Plusieurs cas de maladies, habituellement curables, sont en effet devenus problématiques dès lors qu'aucun antibiotique n'est plus en mesure de les traiter. Ainsi, la communauté scientifique s'attache à trouver de nouveaux traitements antimicrobiens. Dans ce domaine, *Galleria* s'impose comme un outil de choix. Récemment, des chercheurs de l'European Molecular Biology Laboratory de Heidelberg et de la Goethe University de Francfort (Allemagne), en collaboration avec une équipe du laboratoire de chimie bactérienne de Marseille [17] ont entrepris une étude « à haut débit » afin d'identifier de possibles effets synergiques entre les antibiotiques et différents types de molécules. En réalisant dans un premier temps des tests de sensibilité des bactéries en milieux de culture, il a pu être montré que la combinaison de la spectinomycine (un antibiotique proche de la famille des aminoglycosides) et de la vanilline (un additif alimentaire) permettait d'augmenter l'action antimicrobienne de l'antibiotique. Cette combinaison a ensuite été testée *in vivo*, en utilisant la teigne. Trois espèces de bactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* et *Pseudomonas aeruginosa*) ont été indépendamment injectées dans l'hémolymphe de l'insecte. Une heure après infection, les larves ont été traitées soit avec la spectinomycine seule, soit avec la combinaison spectinomycine-vanilline. L'analyse des taux de survie des larves infectées a révélé des taux de survies nettement supérieurs pour les larves traitées par la combinaison que ceux obtenus avec les larves traitées avec le seul

antibiotique. L'utilisation de *G. mellonella* a donc permis de confirmer l'amplification de l'efficacité du traitement antibiotique par la présence de la vanilline.

La combinaison de plusieurs molécules antimicrobiennes est une piste prometteuse dans la lutte contre les microorganismes résistants. Ces effets ont également été démontrés chez d'autres organismes pathogènes tels que la levure *Candida albicans*. Ce champignon commensal peut former des biofilms à la surface des cathéters et d'autres matériels médicaux, et être à l'origine d'infections récidivantes chez les patients immunodéprimés. Majoritairement traitées par le Fluoconazole (un antifongique de la famille des azolés), de plus en plus de souches de *C. albicans* résistantes à cet antifongique sont apparues ces dernières années. Récemment, un effet synergique a été obtenu chez la teigne en combinant le Fluoconazole au Licofelone (un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine E2) pour traiter l'infection par la levure [18].

Titre niveau 1

Conclusion

Au vu de ses similitudes avec le système immunitaire des mammifères, de sa facilité d'utilisation, de son faible coût et de sa sensibilité, le modèle *Galleria mellonella* permet d'étudier la pathogénicité et la virulence d'un large spectre d'agents pathogènes et d'effectuer des tests rapides de criblage de nouveaux agents antimicrobiens. Plusieurs techniques peuvent êtres utilisées pour suivre l'infection et détecter les pathogènes chez la larve, comme la microscopie à fluorescence en utilisant des bactéries marquées à la GFP (*green fluorescent protein*) [19], ou la bioluminescence avec des bactéries exprimant la luciférase [20] **(*Figure 3*)**. Son utilisation n'est pas exclusive aux traitements antibiotiques ou

antifongiques. Elle permet également des études reposant sur l'utilisation de phages qui ont montré leur intérêt comme antidote contre les infections bactériennes. *G. mellonella* a ainsi été utilisée pour évaluer l'efficacité d'un bactériophage contre la bactérie pathogène opportuniste *Escherichia coli* [21].

Dernièrement, le séquençage du génome de *G. mellonella* a été réalisé, ouvrant la voie aux études d'homologie entre les gènes de l'insecte et ceux de l'homme ou d'autres mammifères [22]. La pathogénicité d'une large gamme d'agents bactériens et fongiques (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Legionella pneumophila*, *Bacillus cereus, Candida albicans,* etc.) peut être étudiée *via* ce lépidoptère [23]. L'étude de la réponse immunitaire de l'insecte lui-même peut également permettre des découvertes. En mai 2018, le mécanisme d'action d'un inhibiteur de la *Pseudomonas* elastase (PE), un facteur de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*, a été élucidé [24]. Cet inhibiteur n'est autre qu'une métalloprotéinase qui a été en fait découverte chez… *G. mellonella.* Ce lépidoptère nous prouve une nouvelle fois ses capacités prometteuses dans un domaine où la lutte contre les bactéries pathogènes est un enjeu majeur.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Summary

The greater wax moth, *Galleria Mellonella* to study host-pathogen interactions

The massive use of antibiotics in health and agriculture led to the emergence of pathogenic microorganisms resistant to frequently used treatments. In 2017, World Health Organization (WHO) published its first ever list of antibiotic-resistant "priority pathogens", a catalogue of twelve families of bacteria that pose the greatest threat to human health. In this context, a new model for the study of host-pathogen interactions is becoming increasingly popular: the greater wax moth, *Galleria mellonella*. This butterfly larvae, sometimes considered as a new "laboratory rat", has many practical advantages and is an important host in the study of some steps in the pathogenicity of infectious agents and the identification of new treatments. This review presents this alternative model and describes its possible applications.

Références

1. Daremberg C. *Hippocrate.* Paris : Chez Lefèvre, 1843 : 566 p.
2. Baumans V. Science-based assessment of animal welfare: laboratory animals. *Rev Sci Tech* 2005 ; 24 : 503-14.
3. Richmond J. The 3Rs-Past, present and future. *Scand J Lab Anim Sci* 2000 ; 27: 84-92.
4. Veissier I. Expérimentation animale: biologie, éthique, réglementation. *INRA Prod Anim* 1999 ; 12 : 365-75.
5. Eisemann C, Jorgensen W, Merritt D, *et al.* Do insects feel pain? — A biological view. *Experientia* 1984 ; *40* : 164-67.
6. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO Report, 2017 : 7 p.

7. Sheehan G, Garvey A, Croke M, Kavanagh K. Innate humoral immune defences in mammals and insects: The same, with differences? *Virulence* 2018 ; 9 : 1625-39.
8. Kavanagh K, Reeves E. Exploiting the potential of insects for in vivo pathogenicity testing of microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004 ; 28 : 101-12.
9. Tsai CJ, Loh JM, Proft T. *Galleria mellonella* infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing. *Virulence* 2016 ; 7 : 214–29.
10. Pereira T, de Barros P, Fugisaki L, *et al.* Recent Advances in the Use of *Galleria mellonella* Model to Study Immune Responses against Human Pathogens. *J Fungi* 2018 ; *4* : 128.
11. Lehane MJ. Peritrophic matrix structure and function. *Annu Rev Entomol* 1997 ; 42 : 525-50.
12. Dalton J, Uy B, Swift S, Wiles S. A Novel Restraint Device for Injection of *Galleria mellonella* larvae that minimizes the risk of accidental operator needle stick injury. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 ; *7*.
13. Ramarao N, Nielsen-Leroux C, Lereclus D. The insect *Galleria mellonella* as a powerful infection model to investigate bacterial pathogenesis. *J Vis Exp* 2012 ; 11 : 4392.
14. Harding C, Schroeder G, Collins J. Use of *Galleria mellonella* as a Model Organism to Study *Legionella pneumophila* Infection. *J Vis Exp* 2013 ; 81 : 50964.
15. Imran M, Desmasures N, Coton M, *et al.* Safety assessment of Gram-negative bacteria associated with traditional French cheeses. *Food Microbiol* 2019 ; 79 : 1-10.
16. Raneri M, Pinatel E, Peano C, *et al. Pseudomonas aeruginosa* mutants defective in glucose uptake have pleiotropic phenotype and altered virulence i*n non-mammal infection m*odels. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 16912.

17. Brochado AR, Telzerow A, Bobonis J, *et al.* Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature* 2018 ; 559 : 259-63.

18. Liu X, Li T, Wang D, *et al.* Synergistic Antifungal Effect of Fluconazole Combined with Licofelone against Resistant *Candida albicans*. *Front Microbiol* 2017 ; 8 : 2101.

19. Barnoy S, Gancz H, Zhu Y, *et al.* The *Galleria mellonella* larvae as an in vivo model for evaluation of *Shigella* virulence. *Gut Microbes* 2017 ; 8 : 335-50.

20. Delarze E, Ischer F, Sanglard D, Coste AT. Adaptation of a Gaussia princeps Luciferase reporter system in *Candida albicans* for in vivo detection in the *Galleria mellonella* infection model. *Virulence* 2015 ; 6 : 684-93.

21. Manohar P, Tamhankar A, Lundborg C, Ramesh N. Isolation, characterization and in vivo efficacy of *Escherichia phage* myPSH1131. *PLoS One* 2018 ; 13 : 0206278.

22. Lange A, Beier S, Huson D, *et al.* Genome Sequence of *Galleria mellonella* (Greater Wax Moth). *Genome Anounc* 2018 ; 6 : 01220-17.

23. Champion O, Wagley S, Titball R. *Galleria mellonella* as a model host for microbiological and toxin research. *Virulence* 2016 ; 7 : 840-45.

24. Eisenhardt, M, Schlupp P, Höfer F, *et al.* The therapeutic potential of the insect metalloproteinase inhibitor against infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pharm Pharmacol* 2019 ; 71 : 316-28.

25. Candela T, Fagerlund A, Buisson C, et al. CalY is a major virulence factor and a biofilm matrix protein. *Mol Microbiol* 2018 ; mmi.14184.

26. Cools F, Torfs E, Vanhoutte B, *et al. Streptococcus pneumoniae* galU gene mutation has a direct effect on biofilm growth, adherence and phagocytosis in vitro and pathogenicity in vivo. *Pathog Dis* 2018 ; 76 : fty069.

27. Michaux C, Martini C, Shioya K *et al.* CspR, a Cold Shock RNA-Binding Protein Involved in the Long-Term Survival and the Virulence of *Enterococcus faecalis*. *J Bact* 2012 ; 194 : 6900-08.
28. Bender J, Wille T, Blank K, *et al.* LPS Structure and PhoQ Activity Are Important for *Salmonella typhimurium* Virulence in the *Gallleria mellonella* Infection Model. *PLoS One* 2013 ; 8 : 73287.
29. Lebreton F, Le Bras F, Reffuveille F, *et al.* Galleria mellonella as a model for studying *Enterococcus faecium* host persistence. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2011 ; 21 : 191-96.
30. Repizo G, Gagné S, Foucault-Grunenwald M, *et al.* Differential Role of the T6SS in *Acinetobacter baumannii* Virulence. *PLoS One* 2015 ; 10 : 0138265.
31. Lo Sciuto A, Martorana A, Fernández-Piñar R, *et al. Pseudomonas aeruginosa* LptE is crucial for LptD assembly, cell envelope integrity, antibiotic resistance and virulence. *Virulence* 2018 ; 9 : 1718-33.
32. Hardin-Pouzet H, Serban Morosan S. Organismes-modèles et réglementation de la recherche animale. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 153–6.

Tableau

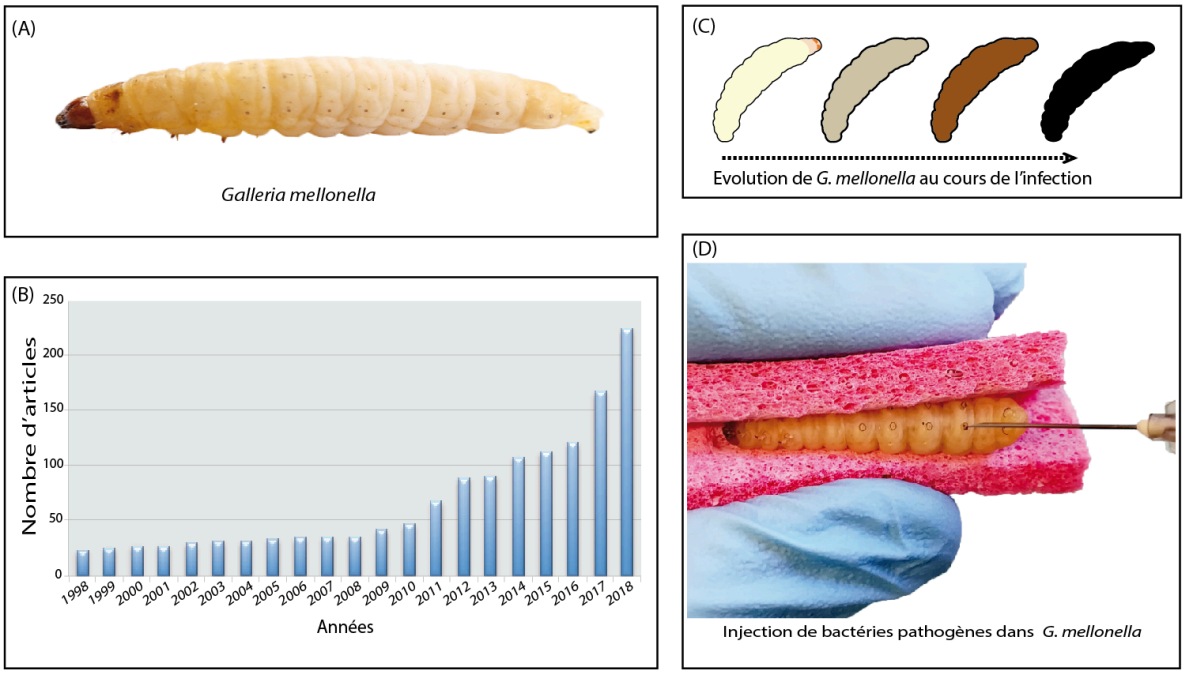
Tableau I. Utilisation de la teigne *G. mellonella* pour la caractérisation de gènes impliqués dans le processus infectieux de différents pathogènes. Le mode d'infection et la dose utilisée sont indiqués.

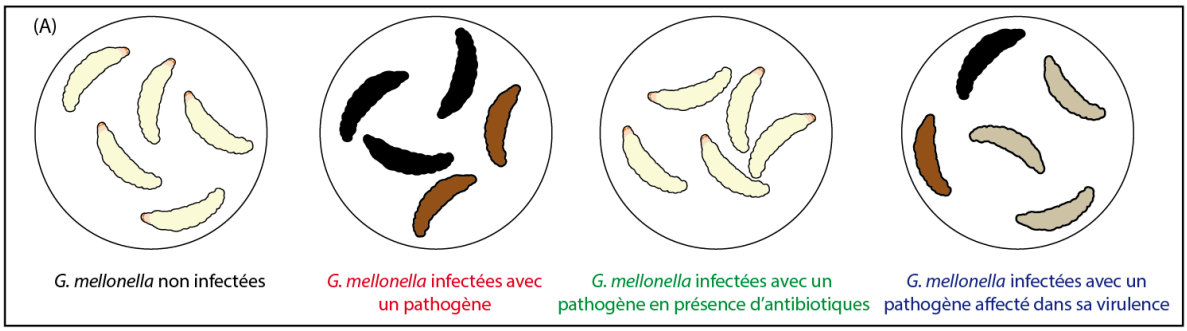
Légende des figures

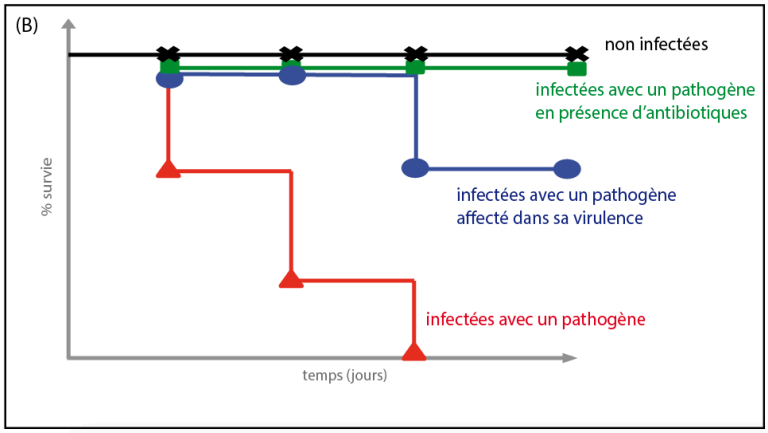
Figure 1. **A. Photographie d'une larve de *Galleria mellonella.* B. Évolution du nombre de publications mentionnant *Galleria mellonella* sur la période 1998-2018. C. Schéma représentant les différents stades de mélanisation d'une larve.** D. **Photographie de l'injection d'une larve :** l'aiguille est insérée à l'intérieur du « proleg » gauche.

Figure 2. A. Représentation théorique de la mélanisation de *Galleria mellonella* infectées dans différentes conditions. (B) Courbe de survie théorique de *G. mellonella* infectée dans différentes conditions.

Figure 3. *Galleria Mellonella* : avantages, applications et paramètres analysés.

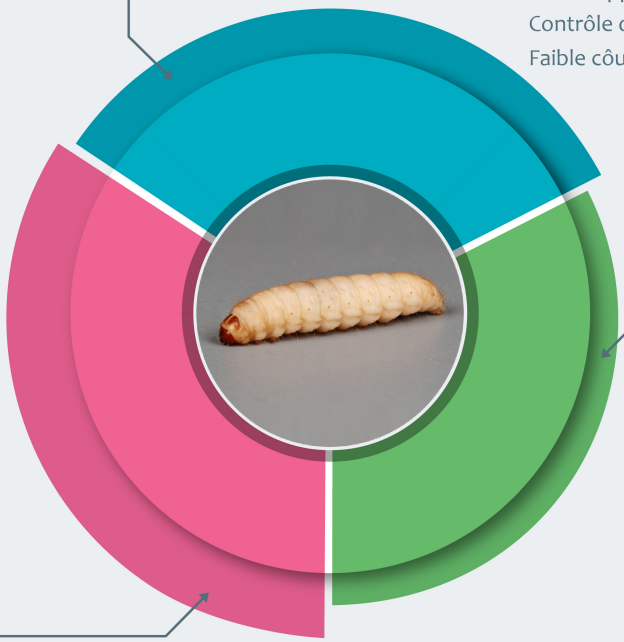






AVANTAGES

Système immunitaire inné similaire aux mammifères
Utilisation facile et rapide
Absence de législation
Aucun appareillage de laboratoire spécifique
Contrôle de la dose injectée
Faible côut



PARAMÈTRES ANALYSÉS

Létalité de *Galleria Mellonella*
Apparition de la mélanisation
Suivi de la quantité de micro-organisme par :
- dénombrement sur gélose
- luminescence
- fluorescence

APPLICATIONS

Tester la pathogénicité d'un micro-organisme
Tester l'efficacité d'un agent anti-microbien
Caractérisation d'un facteur de virulence
Tester la phagothérapie