



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris le 20 août 2007

Information presse

Pour une protection 10 000 fois supérieure contre les microbes, les lymphocytes 'tueurs' activent les cellules de l'immunité innée

Des chercheurs de l'équipe Inserm 344, « Immunologie des maladies infectieuses allergiques et autoimmunes », sous la direction de Grégoire Lauvau, viennent de faire un nouveau pas dans la connaissance des mécanismes d'actions des lymphocytes appelés TCD8+. Lors d'une infection par une bactérie, en plus de détruire directement l'agent pathogène incriminé, les lymphocytes TCD8 déclenchent une activité défensive non spécifique. D'autres microbes peuvent alors devenir la cible potentielle de notre système immunitaire et sont éliminés de façon très efficace. Une avancée qui fait évoluer un dogme établi sur le mode de fonctionnement de ces lymphocytes. S'ils sont généralisables, ces résultats laissent entrevoir de nombreuses applications thérapeutiques, par exemple le développement d'une stratégie de vaccination contre des agents infectieux non spécifiques.

Ces travaux font l'objet d'un article paru *online* dans *The Journal of Experimental Medicine*

Les **lymphocytes T CD8⁺ ou 'tueurs'** font partie des globules blancs du sang. Ces cellules spécialisées de notre système immunitaire sont capables de nous protéger contre les infections car elles disposent de tout l'arsenal nécessaire à la destruction directe des cellules infectées. Les patients qui ne possèdent pas cette catégorie de lymphocytes développent des infections virales et bactériennes à répétition.

Outre ces fonctions protectrices effectrices, ces lymphocytes sont aussi capables de porter une partie de la 'mémoire immunitaire', une propriété qui est mise en jeu lors de la vaccination.

Les travaux de ces chercheurs de l'Inserm visent à mieux déterminer les caractéristiques de ces cellules et la façon dont elles nous protègent contre les infections. Pour étudier ces processus, ces chercheurs ont utilisé un modèle d'infection par la bactérie intracellulaire pathogène *Listeria monocytogenes*. En effet, des souris immunisées avec de faibles doses de cette bactérie l'éliminent rapidement et développent consécutivement à cette infection des lymphocytes T CD8 'mémoires' conservés au cours de la vie de l'animal. Lors d'une infection secondaire par une dose importante de cette même bactérie, ces lymphocytes sont capables de protéger ces souris immunisées ; alors que cette dose est normalement létale.

Un système immunitaire 10 000 fois plus efficace

En s'appuyant sur ce système expérimental, les travaux de l'équipe dirigée par Grégoire Lauvau montrent que, contrairement au dogme établi, l'activité 'tueuse' des lymphocytes T CD8 mémoires n'est pas la seule à protéger contre une infection secondaire par ce même agent infectieux.

Leur potentiel protecteur dépend aussi de leur capacité à sécréter une chimiokine proinflammatoire (CCL3) au cours de leur réactivation. Cette propriété fonctionnelle permet à la fois l'activation rapide des cellules de l'immunité innée (monocyte/macrophages et polynucléaires neutrophiles) et l'expression des fonctions effectrices microbicides nécessaires à la destruction de la bactérie.

Ce résultat suggère qu'un autre agent pathogène pourrait être éliminé de manière 'non-spécifique' par les cellules de l'immunité innée à la suite de la réactivation des lymphocytes T CD8 mémoires anti-*Listeria*.

Grégoire Lauvau et ses collaborateurs ont prouvé que c'était le cas. Des souris immunisées par la souche bactérienne *Listeria monocytogenes* sont capables d'éliminer un autre parasite intracellulaire (*Leishmania major*) avec une efficacité 10 000 fois supérieure lorsque leurs lymphocytes T CD8 mémoires anti-*Listeria* sont réactivés.

Ces résultats, qui font actuellement l'objet d'un dépôt de brevet, sont potentiellement très intéressants sur le plan clinique. Ils permettent d'envisager le développement d'une stratégie de vaccination contre des agents infectieux différents de l'agent vaccinant. Cela pourrait notamment s'appliquer aux personnes infectées par des souches de bactéries résistantes aux traitements antibiotiques classiques (infection à staphylocoques par exemple) et contre lesquels aucun traitement n'est actuellement disponible.

« *Nos perspectives de recherche actuelles visent d'une part à généraliser ce concept de 'protection de voisinage', à déterminer par quels mécanismes sont détruits les agents pathogènes par les cellules de l'immunité innée et comment sont induits les lymphocytes T CD8 mémoires capables de sécréter la chimiokine CCL3* » précise Grégoire Lauvau.

□ **Pour en savoir plus :**

Sources

"Memory CD8+ T cells mediate antibacterial immunity via CCL3 activation of TNF/ROI+ phagocytes"

Emilie Narni-Mancinelli^{1,2}, Laura Campisi^{1,2}, Delphine Bassand^{1,2}, Julie Cazareth^{2,3}, Pierre Gounon², Nicolas Glaichenhaus^{1,2} and Grégoire Lauvau^{1,2}

¹Institut national de la santé et de la recherche médicale équipe E-344, Groupe *Avenir*, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, 06560 Valbonne, France

²Université de Nice-Sophia Antipolis, UFR Sciences, Nice, France

³Centre national de la recherche scientifique, UMR6097, Valbonne, France

Journal of Experimental Medicine, published August 13, 2007, 10.1084/jem.20070204

Contact chercheur

Grégoire Lauvau

Equipe Inserm 344, « Immunologie des maladies infectieuses allergiques et autoimmunes »

IPMC Sophia Antipolis

660, route des Lucioles

06560 Valbonne cedex

Tel : 06 98 42 66 92

Courriel : gregoire.lauvau@unice.fr