



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 19 novembre 2007

Information presse

Comment la bactérie *Escherichia coli* leurre la défense immunitaire pour envahir l'organisme.

La bactérie *E. coli*, qui colonise le tube digestif, est la cause majeure d'infections systémiques connues sous le nom de septicémies ou sepsis. On estime à 50 000 le nombre de patients annuels atteints de sepsis sévère en France. Chaque jour, près de 60 personnes décèdent de cette pathologie.

Comment une bactérie parvient-elle si rapidement à envahir l'organisme, alors que celui-ci se défend vigoureusement pour l'en empêcher ? C'est à cette question que l'équipe de Renato Monteiro, Directeur de recherche à l'Inserm et Directeur de l'Unité Inserm 699 « Immunopathologie rénale, récepteurs et inflammation », Faculté de Médecine Paris 7-Bichat, à Paris, apporte de nouveaux éléments de réponse dans une étude publiée par la revue *Nature Medicine* ce mois-ci.

Dans le monde, les maladies infectieuses sont une des principales causes de mortalité, à l'origine, d'après une étude de l'OMS de 2001, de 25 % des décès, juste derrière les maladies cardio-vasculaires (31 %) mais devant les cancers (13 % tous cancers confondus). En France, en 2003, sur les 25000 morts dus aux maladies infectieuses, 4 000 décès ont été causés par les septicémies, soit quatre fois plus que le sida (Source : InVS). De même, aux Etats-Unis, une étude récente a estimé à 750 000 le nombre de décès annuels par choc septique dont la moitié provoquée par *E. coli*. Son incidence est en augmentation, avec 83 cas pour 100.000 en 1979 et 240 cas pour 100.000 en 2001.

Causé par une réponse exagérée des défenses immunitaires de l'individu face à une infection, le sepsis se manifeste par une réaction inflammatoire généralisée, et de graves troubles de la coagulation. Cette pathologie infectieuse aiguë grave peut notamment provoquer une défaillance progressive de certains organes menant au décès du patient.

L'augmentation de l'incidence de cette pathologie est renforcée par la résistance croissante des bactéries aux traitements par antibiotiques. De nouvelles stratégies doivent donc être recherchées par les biologistes et les médecins, qui essayent notamment de comprendre pourquoi le système immunitaire, dont un rôle majeur est précisément d'assurer une défense anti-infectieuse efficace, se montre subitement, chez certains patients, incapable d'assurer cette fonction contre *E. coli*.

Dans le cas normal, lorsque l'organisme détecte un microorganisme, les anticorps présents dans le sang se fixent à cet envahisseur et se lient à des cellules de « défense » leur permettant de capturer et de détruire par phagocytose cet agent infectieux. Une clé de ce processus est un des récepteurs de ces anticorps présent à la surface de ces cellules, appelé CD16.

L'étude publiée ce mois-ci dans *Nature Medicine*, en collaboration avec le docteur David Skurnik et le professeur Antoine Andremont (Hôpital Bichat, Paris) et l'équipe brésilienne des

professeurs Fabiano Pinheiro da Silva et Irineu Velasco (Université de Sao Paulo), a montré que la bactérie *E. coli* interagit directement avec des cellules du système immunitaire pour bloquer son élimination par phagocytose, le processus cellulaire majeur qui permet la destruction des bactéries. Ces équipes ont identifié les mécanismes sous-tendant ce phénomène.

Sur des souris n'exprimant pas le récepteur CD16, les chercheurs ont remarqué que, contrairement à toute attente, les animaux résistaient efficacement au choc septique sans traitement antibiotique. Cette équipe a alors observé que *E. coli* est capable de se lier directement au CD16, indépendamment des anticorps. Ce faisant, *E. coli* induit alors un puissant mécanisme inhibiteur normalement utilisé par le système immunitaire pour se protéger des réactions auto-immunes. *E. coli* utilise donc les propres armes du système immunitaire de l'organisme pour lui échapper. Elle est alors libre de se reproduire et d'envahir l'organisme de manière d'autant plus foudroyante qu'*E. coli* se reproduit par division toutes les 20 minutes.

CD16 n'est pas le seul récepteur permettant de phagocyter les bactéries. De nombreux autres récepteurs sont aussi activement impliqués dans ce mécanisme. Mais cette étude démontre que *E. coli* est capable de recruter le CD16 pour bloquer les autres récepteurs phagocytaires. Le développement de médicaments bloquant l'interaction entre *E. coli* et le CD16 devrait donc permettre à l'organisme de résister au choc septique. C'est là une nouvelle voie, complémentaire aux antibiotiques, qui pourrait permettre d'améliorer considérablement le traitement de cette maladie grave et importante en santé publique.

Pour en savoir plus

➤ Source

“CD16 promotes Escherichia coli sepsis through an FcRg inhibitory pathway that prevents phagocytosis and facilitates inflammation”

Fabiano Pinheiro da Silva^{1–3}, Meryem Aloulou^{1,2}, David Skurnik⁴, Marc Benhamou^{1,2}, Antoine Andreumont⁴, Irineu T Velasco³, Murilo Chiamolera^{3,5}, J Sjeff Verbeek⁶, Pierre Launay^{1,2,7} & Renato C Monteiro^{1,2}

¹Unité Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) 699, 16 rue Henri Huchard, Paris

² Université de Paris 7, Bichat, Paris

³ Emergency Medicine Department, University of Sao Paulo, Av Dr Arnaldo 455, Sao Paulo, Brazil. ⁴Bacteriology Department, Bichat-Claude Bernard Hospital and EA 6934 University of Paris 7, Paris

⁵ Division of Rheumatology, University of Sao Paulo, Av Dr Arnaldo 455, Sao Paulo, Brazil.

⁶ Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.

⁷ Equipe Avenir Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris.

Nature Medicine, volume 13, pp1368 - 1374

<http://dx.doi.org/10.1038/nm1665>

➤ Contact chercheur

Renato Monteiro

Directeur de l'Unité Inserm 699

"Immunopathologie rénale, récepteurs et inflammation"

Tel : 01 44 85 62 61

Mel : monteiro@bichat.inserm.fr