



Inserm

La science pour la santé
From science to health



Paris, le 11 mai 2020

Communiqué de presse

Les cellules souches sanguines ont une mémoire immunitaire et ouvrent des pistes dans la recherche sur le Covid-19

Les cellules souches du sang auraient une propriété surprenante. En plus d'assurer le renouvellement continu des cellules sanguines, ces cellules gardent une trace des infections passées pour déclencher une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace par la suite, d'après une nouvelle étude co-dirigée par la chercheuse Inserm Sandrine Sarrazin et par le chercheur CNRS Michael Sieweke du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CNRS/Inserm/Aix-Marseille Université) et du Centre des thérapies régénératives de l'Université technique de Dresde (Allemagne). Cette découverte pourrait avoir un impact significatif sur les futures stratégies de vaccination, notamment celles explorées dans le cadre de la pandémie de Covid-19. Elle permettrait aussi de faire progresser la recherche sur de nouveaux traitements visant à moduler le système immunitaire. Ces résultats ont été publiés dans la revue [Cell Stem Cell](#).

C'est un fait connu de longue date : le système immunitaire adaptatif a une mémoire. Ainsi, les lymphocytes deviennent spécifiques d'un agent pathogène particulier à éliminer après y avoir été exposés lors d'une infection et certains d'entre eux subsistent durablement dans l'organisme. Les principes de la vaccination reposent sur la connaissance de ces mécanismes immunitaires.

Plus récemment, des travaux ont suggéré que le système immunitaire inné, qui permet la défense de l'organisme de façon immédiate suite à une infection, a lui aussi une forme de mémoire. Des chercheurs ont par exemple montré que le système immunitaire inné continue d'être plus efficace en cas de réinfection malgré la durée de vie très courte des cellules immunitaires, comme les monocytes ou les granulocytes. Ils ont alors soupçonné que cette mémoire du système immunitaire inné était en fait inscrite dans les cellules souches sanguines, dont la durée de vie est très longue, et qui sont à l'origine de différentes cellules immunitaires matures.

Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CNRS/Inserm/Aix-Marseille Université) et du Centre des thérapies régénératives de l'Université technique de Dresde (Allemagne) ont effectué des travaux dont les résultats sont

publiés dans *Cell Stem Cell*. L'équipe a exposé des souris à une molécule de surface de la bactérie *E. coli* (lipopolysaccharide ou LPS), un agent pathogène largement utilisé pour mimer des infections en laboratoire.

Ensuite, les chercheurs ont transféré des cellules souches sanguines prélevées chez ces animaux à d'autres souris non infectées et dont le système immunitaire avait préalablement été détruit. Le but était de reconstituer entièrement leur système immunitaire à partir de ces cellules souches.

Les chercheurs ont ensuite infecté des souris de ce groupe avec une bactérie vivante de l'espèce *P. aeruginosa* et ont constaté que le taux de mortalité n'était que de 25 %. Il atteignait en revanche 75 % chez des souris contrôles, dont les cellules souches n'avaient jamais été exposées à un agent pathogène. « *Ce travail démontre de façon forte que les cellules souches sanguines ont une fonction de mémoire qu'on ne soupçonnait pas. Une première exposition à un pathogène les arme pour mieux affronter une prochaine infection* », explique Sandrine Sarrazin.

Ce mécanisme n'est pas spécifique d'un agent pathogène puisque, dans une autre expérience, une première exposition des cellules souches sanguines à un antigène viral a protégé les souris contre une exposition secondaire à *P. aeruginosa*. De manière surprenante, les scientifiques ont donc découvert que la protection apportée par cette mémoire du système immunitaire s'étend au-delà du seul agent infectieux utilisé pour la première infection.

Les chercheurs se sont ensuite intéressés à la manière dont cette mémoire était codée. En étudiant le génome des cellules souches sanguines des souris infectées, ils ont constaté des modifications durables dans son organisation spatiale. Ces changements étaient susceptibles de modifier l'expression de certains gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée. « *Lors du premier contact avec l'agent pathogène, des gènes requis pour la réponse immunitaire sont en fait durablement mis en avant pour activer rapidement le système immunitaire lors d'une deuxième infection* », explique Bérengère de Laval, première auteure de l'étude. Enfin, l'équipe a recherché des molécules impliquées dans ce changement de structure du génome et a découvert qu'une protéine appelée C/EBP bêta jouait un rôle majeur.

Des recherches pertinentes dans la lutte contre le Covid-19 ?

Ces résultats résonnent tout particulièrement en cette période de pandémie du coronavirus SARS-Cov-2. Des observations récentes suggèrent que le vaccin BCG, connu pour induire lui aussi une mémoire immunitaire innée, agirait également au niveau des cellules souches sanguines et offrirait un certain degré de protection contre les infections respiratoires. Des études sont en cours pour tester son utilité contre le Covid-19. Les découvertes de l'équipe pourraient éclairer les mécanismes en jeu dans cette protection au niveau moléculaire et ouvrir de nouvelles pistes vaccinales, y compris contre le Covid-19.

« Nos découvertes représentent une contribution majeure à la compréhension de la mémoire du système immunitaire et des fonctions des cellules souches du sang. Elles orientent en outre vers de nouvelles stratégies pour stimuler ou limiter la réponse immunitaire dans divers états pathologiques, et pourraient permettre d'affiner les stratégies de vaccination actuelles

pour une meilleure protection face à divers agents pathogènes, y compris contre le SARS-CoV-2 », espère Michael Sieweke.

Sources

C/EBP β -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells

Bérengrère de Laval¹, Julien Maurizio^{1,7} Prashanth K. Kandalla^{1,2} Gabriel Brisou¹ Louise Simonnet¹ Caroline Huber¹ Gregory Gimenez^{1,5} Orit Matcovitch-Natan³ Susanne Reinhardt² Eyal David³ Alexander Mildner⁵ Achim Leutz^{4,5} Bertrand Nadel¹ Christophe Bordi⁶ Ido Amit³ Sandrine Sarrazin^{1,8,9}, * and Michael H. Sieweke^{1,2,5,8,9}

1 Aix Marseille University, CNRS, INSERM, CIML, 13009 Marseille, France

2 Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Technische Universität Dresden, 01307 Dresden, Germany

3 Department of Immunology, Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel 4 Institute of Biology, Humboldt University of Berlin, 10115 Berlin, Germany

5 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtzgemeinschaft (MDC), 13125 Berlin, Germany

6 Institut de Microbiologie de la Méditerranée, CNRS, 13009 Marseille, France

7 Inovarion, 75005 Paris, France

8 Senior author

9 These authors contributed equally

Cell Stem Cell, mai 2020

[DOI: 10.1016/j.stem.2020.01.017](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.01.017)

Contact chercheur

Sandrine Sarrazin

Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CNRS/Inserm/Aix-Marseille Université) et Centre des thérapies régénératives de l'Université technique de Dresde (CRTD)

E-mail : sarrazin@ciml.univ-mrs.fr

Michael Sieweke

Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CNRS/Inserm/Aix-Marseille Université) et Centre des thérapies régénératives de l'Université technique de Dresde (CRTD)

E-mail : sieweke@ciml.univ-mrs.fr

Contact presse

presse@inserm.fr

 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)