



L'immunologiste des lymphocytes tueurs

Quand il commence ses études de vétérinaire, rien ne prédestine Éric Vivier à s'intéresser à l'immunologie. Mais des rencontres déterminantes vont amener le scientifique à devenir l'un des spécialistes mondiaux des cellules NK, une des clés de l'immunité innée.



Maturation

Processus par lequel des cellules souches indifférenciées deviennent des cellules spécialisées dotées de tout le matériel nécessaire à leur fonction.

Pour devenir un brillant immunologiste, commencez par être... vétérinaire ! Le parcours d'Éric Vivier, directeur du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML) (👁) et coordinateur de Marseille Immunopôle, n'est pas banal. C'est au cours de ses études de vétérinaire qu'il se découvre une autre passion : l'immunologie. Pas question d'abandonner l'une ou l'autre de ces disciplines : médecin aux urgences vétérinaires le week-end ou la nuit, il rejoint en semaine un laboratoire Inserm à Paris XI où il prépare sa thèse de vétérinaire... sur la modulation des lymphocytes T humains par des médiateurs lipidiques de l'inflammation ! Celle-ci obtenue, en 1991, la messe est dite : Éric Vivier sera immunologiste.

Direction les États-Unis, pour un post-doctorat de 4 ans à l'Université d'Harvard. Il y est encadré par Stuart Schlossman, immunologiste, qui lui permet de se spécialiser dans les cellules *Natural Killer* (NK), des lymphocytes tueurs découverts dans les années 1970. À cette époque, on sait que ce sont des cellules importantes de l'immunité innée, assurant la défense de l'organisme de façon immédiate : les NK savent distinguer les cellules saines des cellules tumorales, tuant celles-ci en quelques heures. Mais le moyen utilisé pour opérer cette distinction reste un mystère. À Harvard, Éric Vivier s'intéresse de près aux tyrosines kinases, des enzymes agissant comme des interrupteurs « allumant » ou « éteignant » de nombreuses fonctions cellulaires, telles que la division cellulaire ou mitose. Le jeune chercheur a vu juste : ces enzymes sont bien un élément essentiel de l'activation des NK.

Grâce à cette découverte, Éric Vivier se fait repérer par un confrère français, Pierre Golstein. Chercheur au CIML, ce dernier lui propose de rentrer en France. « *La proposition était très tentante. Je suis venu à Marseille en 1993 et j'y suis depuis 23 ans !* », se félicite le chercheur. Accueilli au CIML par Michel Fougereau et Bernard Malissen, il mène un nouveau challenge : créer un des 15 laboratoires du centre, le laboratoire *Cellules Natural Killer* et

« Une des particularités de notre laboratoire est de travailler à toutes les échelles »,

immunité innée. Son équipe a un objectif : décrypter les mécanismes de détection par les cellules NK, comme l'implication

de récepteurs activateurs et inhibiteurs, et les mécanismes de tolérance permettant aux NK de reconnaître les cellules du soi pour ne s'attaquer qu'aux cellules dangereuses. « *Une des particularités de notre laboratoire est de travailler à toutes les échelles. Nous regardons ce qu'il se passe au niveau moléculaire comme de l'organisme, de la souris à l'Homme* », explique Éric Vivier. En 2011, cette approche s'est concrétisée par la mise au point d'un nouveau modèle de souris *knock-in*, dans lequel a été inséré un gène d'intérêt permettant d'observer l'expression d'un récepteur des NK afin, entre autres, de suivre les étapes consécutives de leur maturation (👁). « *Pendant des années, le fonctionnement des cellules NK a été mal compris parce que les chercheurs ne disposaient pas de modèle d'étude adéquat. Depuis que l'équipe a développé ce modèle, nous avons reçu plus de 100 demandes d'accords de collaboration pour l'utiliser !* », commente le chercheur.

 www.ciml.univ-mrs.fr

◀ CIML : unité 1104 Inserm/CNRS/Université Lyon 1-Claude Bernard - INSA de Lyon, CREATIS

📄 É. Narni-Mancinelli *et al.*, 8 novembre 2011, PNAS : 108 (45) : 18324-9

“ Pendant des années, le fonctionnement des cellules NK a été mal compris parce que les chercheurs ne disposaient pas de modèle d'étude adéquat ,”

Malgré ces succès scientifiques, Éric Vivier avoue avoir parfois des doutes. « Une des plus grosses angoisses de la biologie, c'est celle de la page blanche, en cas d'absence de résultat ou de problèmes techniques empêchant de mener à bien une expérience. Cela arrive plus souvent qu'on ne le croit », reconnaît-il. Heureusement, des résultats impensables viennent aussi entretenir l'enthousiasme des troupes : c'est ce qui s'est passé en 2008, quand pas moins de douze groupes de scientifiques ont découvert, en même temps et aux quatre coins du monde, un nouveau

type de lymphocytes impliqués dans l'immunité innée ! Baptisés ILCs, pour *innate lymphoid cells*, ces cellules représentent un méga-groupe incluant les cellules NK, les ILC2s ou encore les ILC3s, présentes respectivement dans les poumons et les intestins. Leur point commun ? Elles produisent chacune un type différent de cytokines, des « hormones immunitaires » agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Découvrir que ces cellules ne peuplaient pas seulement le sang et les organes lymphoïdes mais surtout les muqueuses a été une surprise, reconnaît le chercheur, dont l'équipe a participé à ces travaux.

Autre réussite du laboratoire : avoir identifié le fonctionnement des récepteurs inhibiteurs sur les lymphocytes tueurs. La possibilité de les bloquer, ce qui accélère la réponse immunitaire, a donné naissance à une petite révolution en matière de cancérologie. Des molécules thérapeutiques, comme le lirilumab ou le monalizumab, des anticorps [?] qui visent à faciliter l'activation des cellules NK en bloquant leurs récepteurs inhibiteurs, sont aujourd'hui testés lors d'essais cliniques menés par Innate-Pharma*, une société biotechnologique cofondée en 1999. En 2015, l'intérêt du chercheur pour la transversalité entre recherche et applications l'a amené à créer, sous l'égide d'Aix-Marseille Université, de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille et d'Aviesan, la fédération hospitalo-universitaire Marseille Immunopôle qui rassemble unités de soins et de recherche, plateformes technologiques et industriels autour d'un objectif : accélérer le développement d'immunothérapies contre les cancers et en faciliter l'accès pour les patients.

Quand on lui parle de son parcours, Éric Vivier ne manque jamais de citer Sophie Ugolini. La route des deux chercheurs s'est croisée en 1998. Après être devenus mari et femme, ils ont ajouté un challenge à leur quotidien : co-diriger ensemble le laboratoire pendant plusieurs années, avant de travailler sur des projets indépendants. Cette collaboration a été récompensée en 2013 par la remise conjointe du prix Duquesne de la Ligue nationale contre le cancer pour leurs travaux en immuno-oncologie.

En 2016, pour célébrer les 40 ans du CIML, Éric Vivier et ses collègues ont lancé l'Année de l'immunologie. Une façon de montrer au grand public que l'immunologie est désormais, grâce à plusieurs innovations thérapeutiques, une science qui soigne. Une autre bonne nouvelle vient de récompenser la carrière du chercheur : début janvier, il a rejoint l'Académie nationale de médecine, devenant, à 51 ans, le plus jeune des 135 académiciens. ■

Alice Bomboy

Anticorps

Protéine capable de reconnaître une autre molécule, et seulement celle-ci, favorisant son élimination par le système immunitaire

*Innate-Pharma a été fondée par Éric Vivier, Hervé Brailly, François Romagné, Jean-Jacques Fournié, Marc Bonneville et Alessandro Moretta.



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

SCIENCE & santé

Virus Zika

Menaces sur le système nerveux

Éric Vivier

L'immunologiste des lymphocytes tueurs

Sport sur ordonnance

Un pas de plus vers la santé ?

RECHERCHE ANIMALE

Pourquoi est-elle encore essentielle ?

