

rie, indépendamment de l'expression par les cellules tumorales, de l'antigène spécifique des lymphocytes T. En revanche, l'infiltration en profondeur des tumeurs par les lymphocytes T n'est observée que pour les tumeurs qui expriment l'antigène. Cette infiltration localisée se traduit par une élimination de la masse tumorale débutant par la périphérie.

En conclusion

Nos résultats suggèrent un modèle complexe décrivant la stratégie d'infiltration des lymphocytes T cytotoxiques dans une tumeur solide (Figure 1). Les lymphocytes T colonisent la tumeur par les vaisseaux périphériques, et ils s'arrêtent au contact

des cellules tumorales dont ils induisent la mort. Lorsque les cellules tumorales dans ces régions périphériques sont éliminées, les lymphocytes T reprennent leur mobilité à la recherche de cellules tumorales vivantes au sein des régions plus profondes de la tumeur. Cette répétition séquentielle « cytotoxicité statique/mobilité » aboutit à l'infiltration et l'élimination progressive de la tumeur, depuis la périphérie vers le centre. ♦

Stepwise strategy adopted by cytotoxic T cells to eliminate solid tumors

RÉFÉRENCES

1. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002 ; 298 : 850-4.

2. Cordaro TA, de Visser KE, Tirion FH, et al. Tumor size at the time of adoptive transfer determines whether tumor rejection occurs. *Eur J Immunol* 2000 ; 30 : 1297-307.

3. Hanson HL, Donermeyer DL, Ikeda H, et al. Eradication of established tumors by CD8⁺ T cell adoptive immunotherapy. *Immunity* 2000 ; 13 : 265-76.

4. Condeelis J, Segall JE. Intravital imaging of cell movement in tumors. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 921-30.

5. Boissonnas A, Fetler L, Zeelenberg IS, et al. In vivo imaging of cytotoxic T cell infiltration and elimination of a solid tumor. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 345-56.

6. Boissonnas A, Combadiere C, Lavigne E, et al. Antigen distribution drives programmed antitumor CD8 cell migration and determines its efficiency. *J Immunol* 2004 ; 173 : 222-9.

7. Wolf K, Muller R, Borgmann S, et al. Amoeboid shape change and contact guidance: T-lymphocyte crawling through fibrillar collagen is independent of matrix remodeling by MMPs and other proteases. *Blood* 2003 ; 102 : 3262-9.

NOUVELLE

Punaises aquatiques et transmission de *Mycobacterium ulcerans*

Laurent Marsollier, Jacques Aubry, Geneviève Milon, Priscille Brodin

L'ulcère de Buruli : une infection à *Mycobacterium ulcerans*

> L'ulcère de Buruli est causé par une mycobactérie environnementale : *Mycobacterium ulcerans*. Cette maladie infectieuse sévit surtout dans les régions tropicales humides en particulier dans l'Afrique de l'Ouest où elle est endémique (Figure 1). C'est la troisième mycobactériose humaine après la lèpre et la tuberculose, mais, dans certaines zones rurales de plusieurs pays (Bénin, Côte d'Ivoire, Ghana), le taux de prévalence de l'ulcère de Buruli est supérieur à celui de la lèpre et de la tuberculose. C'est ce qui a amené l'OMS à agir, et en 1998, à déclarer l'ulcère de Buruli « maladie émergente ». La maladie, qui touche principalement les enfants, évolue d'abord sous forme d'un nodule, ou d'un placard, accompagné souvent d'un œdème. Puis se développe

une ulcération cutanée plus ou moins étendue pouvant atteindre l'os. La destruction tissulaire est due à la production d'une toxine, la mycolactone (d'une famille de macrolides toxiques) qui est le facteur principal de virulence de *M. ulcerans* [1]. La phase ulcéralive aboutit souvent à des invalidités ou des handicaps moteurs avec des conséquences socio-économiques désastreuses. Encore très récemment, le traitement était limité à des soins chirurgicaux par une excision large des parties atteintes jusqu'à la peau saine, nécessitant une greffe cutanée de parage. Le coût élevé de ce traitement limitait l'accès aux soins pour les malades. La démonstration, chez des souris infectées par *M. ulcerans*, de l'efficacité de l'associa-

L. Marsollier : Groupe d'Étude des Interactions Hôtes UPRES-EA 3142, Université d'Angers, Angers, France et Équipe Avenir, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Institut Pasteur Korea, Séoul, Corée du Sud.

J. Aubry : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), U601, Université de Nantes, France.

G. Milon : Unité d'Immunophysiologie et Parasitisme Intracellulaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

P. Brodin : Équipe Avenir, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Institut Pasteur Korea, Séoul, Corée du sud.

laurentmarsollier@hotmail.com

pbrodin@ip-korea.org

tion de deux antibiotiques, la rifampicine et l'amikacine, a contribué à la réalisation de deux études thérapeutiques pilotes qui ont confirmé l'intérêt de cette antibiothérapie puisque la moitié des patients a été guérie sans avoir recours à la chirurgie [2]. À l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin spécifique dirigé contre *M. ulcerans* et l'efficacité de la vaccination BCG est, pour les formes cutanées, fort controversée [3, 4].

M. ulcerans et système immunitaire

Dans la mesure où *M. ulcerans* a un tropisme principalement cutané, il importe

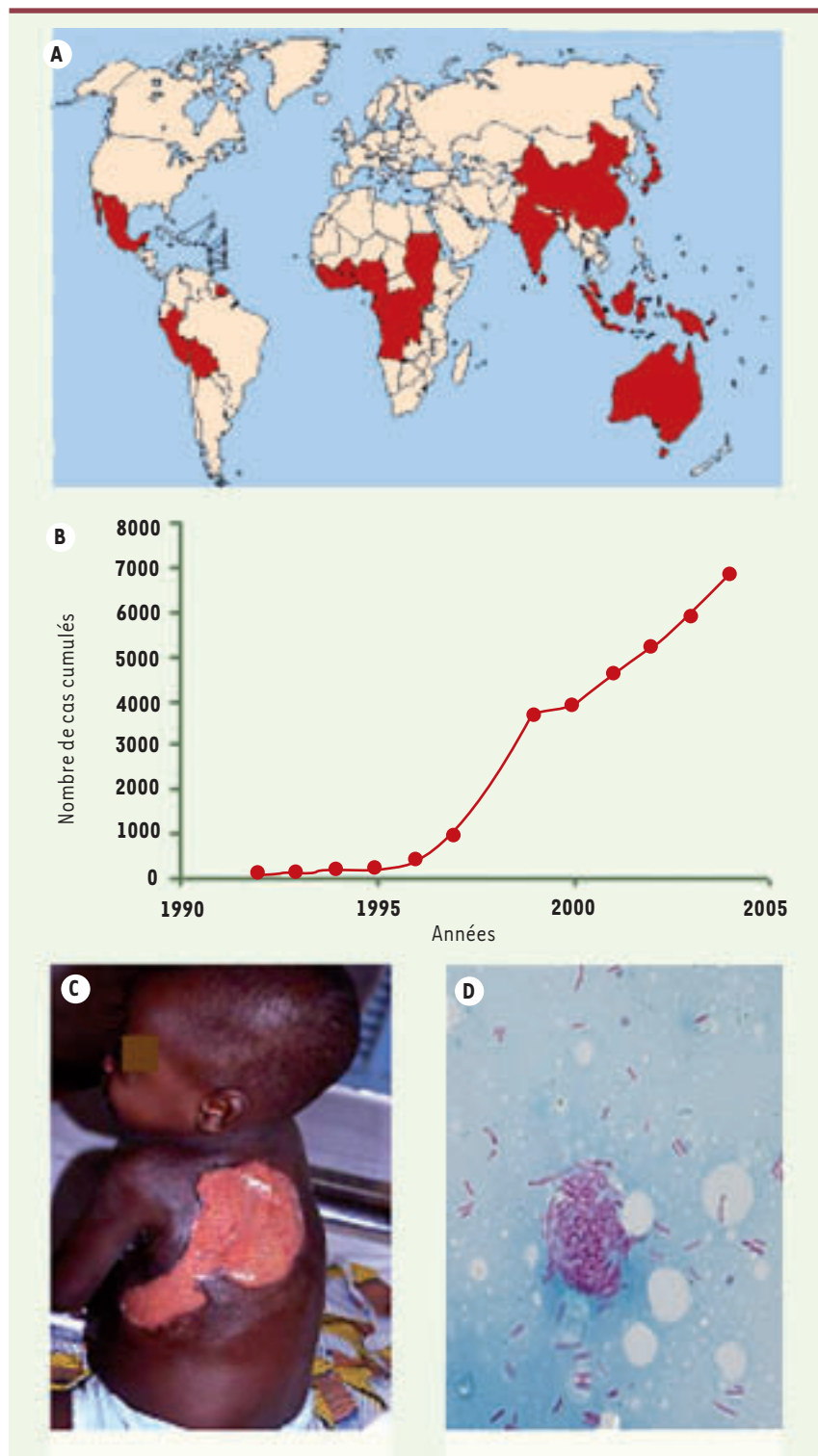


Figure 1. Généralités sur l'ulcère de Buruli. **A.** Répartition géographique des cas d'ulcère de Buruli (source OMS). L'ulcère de Buruli est une maladie qui sévit principalement en zone tropicale humide et tout particulièrement autour du golfe de Guinée où elle s'étend de façon endémique depuis une vingtaine d'années. **B.** L'ulcère de Buruli, maladie émergente. L'évolution du nombre de cas cumulés devient préoccupante dans plusieurs pays comme le Bénin entre 1990 et 2005. **C.** Forme avancée de l'ulcère de Buruli. Ulcération étendue dans le dos d'un enfant. La périphérie de la lésion est hyperpigmentée témoignant d'une nécrose tissulaire en progression. **D.** *Mycobacterium ulcerans*. L'agent responsable de l'ulcère de Buruli est *M. ulcerans*, bacille de la même famille que ceux de la tuberculose et de la lèpre et qui sont mis en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen à partir de broyat des tissus infectés. Il forme des agrégats rappelant les globus formés par *M. leprae*.

d'étudier les interactions bacille-système immunitaire dans le contexte peau et ganglion. Au niveau de la peau, jusqu'à très récemment il avait été estimé que le développement de *M. ulcerans* se déroulait au niveau de la matrice extracellulaire. Or, ces bactéries ont été détectées au sein de macrophages où elles s'y développent [5]. L'un des scénarios possible serait le suivant : au moins pendant les phases précoces dans le derme/hypoderme les bactéries seraient intracellulaires. Pendant la phase intracellulaire précoce avant que ne soit présente à des concentrations toxiques la mycolactone, la synthèse du facteur nécrosant des tumeurs TNF est inhibée mais celle de MIP-2 est induite, cette dernière chimio-cytokine contribuant à l'initiation et au maintien des processus inflammatoires [6]. Ensuite, une partie de la population bactérienne devient extracellulaire dans des zones tissulaires nécrotiques et l'autre partie de la population est intracellulaire à la périphérie de la zone de nécrose.

Écologie et transmission de *M. ulcerans*

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années, plusieurs questions fondamentales subsistent touchant à l'écologie et au mode de transmission de *M. ulcerans* à l'homme et cette méconnaissance retarde la mise en place de mesures préventives voire protectrices. S'il n'y a pas de transmission inter-humaine du bacille, l'homme se contaminerait au contact de l'environnement aquatique. L'incidence croissante de la maladie et l'apparition de nouveaux foyers d'infection suggèrent que les bouleversements écologiques (déforestation, aquaculture, création de lacs artificiels, irrigation) ont favorisé le développement du, ou d'un, vecteur.

Dans ce contexte, et à l'aide d'un modèle expérimental d'infection à *M. ulcerans* nous avons rapporté plusieurs caractéristiques originales de *M. ulcerans*. Nous nous étions tout d'abord interrogés sur le rôle possible des punaises aquatiques dans la transmission de *M. ulcerans*. Ces insectes qui appartiennent à l'ordre des hémiptères aquatiques vivent habituellement dans les marécages, les étangs ou les petits cours d'eau à faible débit. Ce sont des carnivores exclusifs qui se dissimulent parfaitement dans la végétation aquatique où ils

capturent aisément leurs proies (poissons, batraciens, mollusques, larves d'insectes...). Aussitôt après l'avoir saisie par ses pattes antérieures, dites ravisseuses, l'insecte enfonce les stylets de son rostre dans les tissus de la proie, et, les stylets étant reliés par des canaux aux glandes salivaires, sécrète un puissant suc digestif aux propriétés paralysantes et protéolytiques. Les tissus de la proie ainsi pré-digérés sont alors aspirés. Par ailleurs, les punaises n'hésitent pas à piquer l'homme lorsque celui-ci est à proximité ou les saisit accidentellement.

Compte tenu de leur présence ubiquitaire et de la similitude de leurs propriétés physiologiques dans les différentes régions du monde, des *Naucoris* adultes, capturées dans l'ouest de la France et maintenues en captivité dans des aquariums ont été utilisées pour l'étude. Plusieurs semaines après qu'elles aient absorbé un repas contenant *M. ulcerans*, ces punaises ont été mises en présence de la queue de souris, ce qui a entraîné des piqûres, et plusieurs mois après, le développement de lésions induites par *M. ulcerans* [7].

Une étude histologique a montré une localisation prépondérante sinon exclusive du bacille dans les glandes salivaires des punaises, et ce, paradoxalement, sans aucun dommage du parenchyme tissulaire malgré la capacité du bacille à produire une toxine cytotoxique [8, 9]. Par ailleurs, nous avons rapporté que des plantes aquatiques servaient de support à la formation de biofilms [10, 11] et pouvaient être à l'origine de la contamination transitoire de proies phytophages (mollusques) des punaises. Un travail de terrain réalisé dans des zones endémiques au Bénin a permis de confirmer la validité des données sur l'écologie et la transmission de *M. ulcerans* des végétaux aquatiques à l'homme via des punaises d'eau [8]. Cependant, nous ne pouvons pas exclure d'autres modes de contamination de l'homme. L'aptitude au vol de ces insectes ne doit pas être négligée car elle peut faciliter la création de nouveaux foyers.

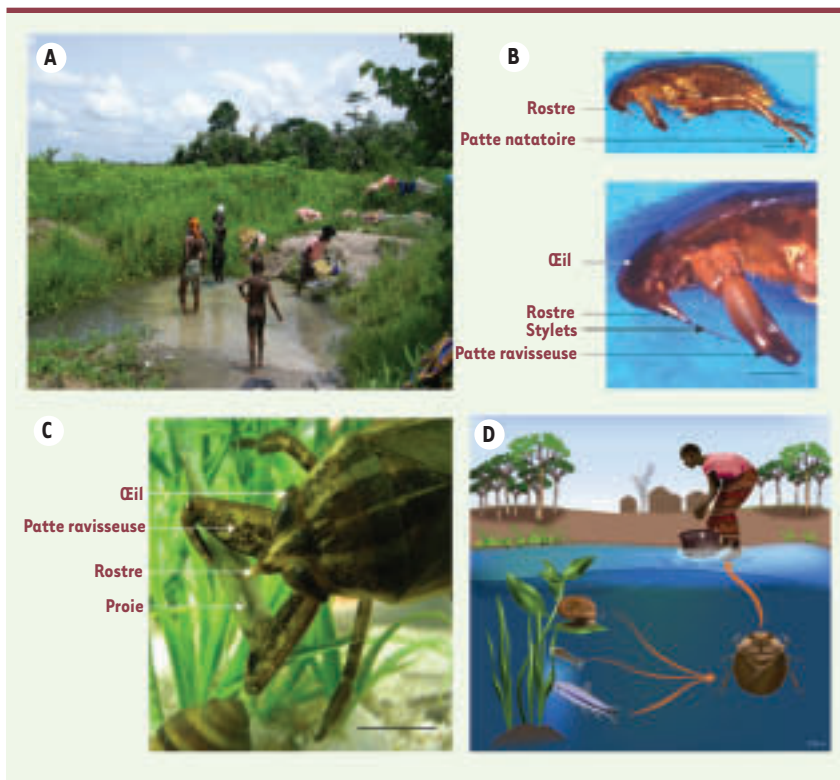


Figure 2. Écologie et transmission de *M. ulcerans*. A. L'eau, réservoir du germe. L'environnement aquatique serait le réservoir du germe et l'homme s'y contaminerait lors de ses activités (pêche, baignades, lavage du linge). B. *Naucoris cimicoïdes* est une punaise d'eau retrouvée en France qui peut être colonisée expérimentalement par *M. ulcerans*. Les stylets de son rostre se déploient au moment de la piqûre et pénètrent dans la chair comme une aiguille pour injecter ensuite le suc digestif provenant des glandes salivaires. Barres (encart supérieur) 0,3 cm ; (encart inférieur) 2 mm. C. Les punaises aquatiques sont des insectes carnivores exclusifs. *Belostoma cordofana* (punaise géante) en captivité se nourrissant d'un poisson. D. Un mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans*. Des mollusques aquatiques ou d'autres animaux phytophages sont des sources transitoires de *M. ulcerans* puisqu'ils se nourrissent de plantes servant de support aux biofilms formés par le bacille. Ces proies sont dévorées par les punaises aquatiques. Les bacilles s'établissent au niveau des glandes salivaires des insectes et s'y multiplient activement. Ils peuvent être transmis à l'homme lors de piqûres accidentelles. Crédits photographiques : É. Deniaux (A et C) ; J.P. Gislard (C) ; schéma réalisé par C. Moreau (D).

Rôle protecteur de la salive d'insecte contre le développement de lésions à *M. ulcerans*

Frappés par le fait que les pêcheurs africains les plus exposés aux piqûres d'insectes aquatiques étaient les moins atteints par l'ulcère de Buruli, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle des piqûres régulières d'insectes sains pouvaient conférer une protection contre la formation de lésions à *M. ulcerans*. Dans le modèle murin que nous avons développé, des souris exposées à des piqûres de *naucoris* saines non infectées développaient rarement des lésions lors d'une infection



ultérieure par *M. ulcerans*. La protection conférée aux souris par les piqûres d'insectes non infectés est associée à la production d'anticorps réagissant contre les protéines salivaires de *naucoris*, protéines qui entourent *M. ulcerans* pendant son séjour dans les glandes salivaires, et sont transmises avec le parasite lors de la piqûre. Ainsi, le parasite serait une cible « innocente » de cette réaction immune qui n'est pas dirigée directement contre lui [9]. Le même mécanisme protecteur surviendrait chez l'homme, puisqu'une analyse sérologique mesurant les immunoglobulines G reconnaissant des constituants du suc salivaire des punaises, réalisée en zone endémique, a montré chez les patients présentant des lésions à *M. ulcerans* un taux d'IgG inférieur à celui de sujets exposés aux piqûres des insectes mais sans lésion [6]. Ces observations rappellent l'immunité protectrice conférée par une exposition préalable aux protéines salivaires des tiques et des phlébotomes vecteurs des micro-organismes responsables de la leishmaniose ou de la maladie de Lyme. Mais, pour ces deux cas, les arthropodes incriminés sont hématophages contrairement aux punaises aquatiques qui sont

des carnivores. Les conséquences de ces observations sont importantes non seulement parce qu'elles identifient une signature immunitaire utile aux études épidémiologiques et à un dépistage précoce de l'ulcère de Buruli, mais aussi parce qu'elles constituent une première étape vers une meilleure compréhension de l'immunité contre cette maladie, une meilleure caractérisation des molécules salivaires liant *M. ulcerans* pouvant éventuellement conduire à envisager une approche vaccinale. ♦

Aquatic insects and transmission of *Mycobacterium ulcerans*

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont reçus le soutien de la Fondation Raoul Follereau, de l'université et CHU d'Angers, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), de l'Institut Pasteur et de ses réseaux (PTR 212).

RÉFÉRENCES

- George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, et al. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 1999; 283 : 854-7.
- Étuaful S, Carbone B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 : 3182-6.
- Aiga H, Amano T, Cairncross S, et al. Assessing water-related risk factors for Buruli ulcer: a case-control study in Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 : 387-92.
- Portaels F, Aguiar J, Debacker M, et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun* 2004; 72 : 62-5.
- Torrado E, Fraga AG, Castro AG, et al. Evidence for an intramacrophage growth phase of *Mycobacterium ulcerans*. *Infect Immun* 2007; 75 : 977-87.
- Torrado E, Adusumilli S, Fraga AG, et al. Mycolactone-mediated inhibition of TNF production by macrophages infected with *Mycobacterium ulcerans* has implications for the control of infection. *Infect Immun* 2007; 21 mai online.
- Marsollier L, R. Robert, Aubry J, et al. Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68 : 4623-8.
- Marsollier L, Aubry J, Coutanceau E, et al. Colonization of the salivary glands of *Naucoris cimicoides* by *Mycobacterium ulcerans* requires host plasmatocytes and a macrolide toxin, mycolactone. *Cell Microbiol* 2005; 7 : 935-43.
- Marsollier L, Andre J P, Frigui W, et al. Early trafficking events of *Mycobacterium ulcerans* within *Naucoris cimicoides*. *Cell Microbiol* 2007; 9 : 347-55.
- Marsollier L, Stinear T, Aubry J, et al. Aquatic plants stimulate the growth of and biofilm formation by *Mycobacterium ulcerans* in axenic culture and harbor these bacteria in the environment. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70 : 1097-103.
- Marsollier L, Brodin P, Jackson M, et al. Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PLoS Pathog* 2007; 3 : e62.
- Marsollier L, Severin T, Aubry J, et al. Aquatic snails, passive hosts of *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70 : 6296-8.
- Marsollier L, Deniaux E, Brodin P, et al. Protection against *Mycobacterium ulcerans* lesion development by exposure to aquatic insect saliva. *PLoS Med* 2007; 4 : 288-95.

NOUVELLE

Neutral lipid storage diseases et déficits en ATGL (adipose triglycérade lipase) et CGI-58/ABHD5 (α - β hydrolase domain-containing 5) : myopathie, ichtyose, mais pas d'obésité

Judith Fischer, Anne Negre-Salvayre, Robert Salvayre

► Dans les cellules eucaryotes, les réserves énergétiques sont constituées par des lipides (triglycérades ou triacylglycérols) et des polysaccharides (glycogène chez les animaux et amidon chez les plantes).

Chez les animaux, les triglycérades (triesters d'acides gras et de glycérol) constituent la principale réserve énergétique de l'organisme. Ces triglycérades peuvent être stockés sous forme de gouttelettes

J. Fischer : CNG, Centre National de Génotypage, 2, rue Gaston-Crémieux CP 5721, 91057 Évry Cedex, France.
A. Negre-Salvayre, R. Salvayre : Inserm U466, Université Paul Sabatier, IFR-31, CHU Rangueil, 1, avenue du Pr-Jean-Poulhès TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex, France.
fischer@cng.fr
salvayre@toulouse.inserm.fr

lipidiques cytoplasmiques (*lipid droplets*, formées de triglycérades et d'esters de cholestérol) dans les adipocytes, mais aussi dans toutes les cellules de l'organisme.