

L'IMMUNOLOGIE
EN QUESTION

« Pour savoir où tu vas, regarde d'où tu viens ».

Éric Vivier
Yves Lévy

Bien que sous-enseignée, l'Histoire des sciences est toujours riche de leçons. En immunologie, l'évolution actuelle impose la remise en question d'une discipline qui change de direction et retrouve l'orientation de ses origines. En effet, l'immunologie est née de la manipulation empirique du système immunitaire. C'est le succès même des premières tentatives vaccinales de Jenner (1798) et de Pasteur (1880), qui ont incité les pionniers d'une science naissante qu'étaient Metchnikoff (immunité innée), von Behring ou Kisato (anticorps), à élucider les mécanismes qui sous-tendaient la protection de l'organisme contre les infections. On a assisté depuis à l'explosion de la discipline qui, à disséquer les bases cellulaires puis moléculaires du système immunitaire, a toujours été un moteur de l'évolution technologique pour l'ensemble de la biologie [1]. La production d'antisérums puis d'anticorps monoclonaux, l'utilisation des techniques les plus sophistiquées de biologie moléculaire, ont non seulement permis des découvertes majeures en immunologie, mais ont aussi incité de nombreuses autres démarches expérimentales. C'est clairement le cas aussi de la manipulation du génome de la souris par la production d'animaux transgéniques puis surtout *knock-out* et *knock-in* qui ont été utilisés à « grande échelle » d'abord par les immunologistes [2], puis dans les autres disciplines biologiques. Au-delà de cette position « initiatrice », de nombreux indicateurs incitent toutefois à penser que l'immunologie connaît une crise existentielle, qui mérite l'analyse.

| Physiopathologie

Les articles qui sont présentés dans ce numéro sont très représentatifs de l'orientation actuelle de la recherche fondamentale en immunologie. En effet, ils soulignent la forte orientation de l'immunologie vers la physiopathologie (maladies parasitaires, infections mycobactériennes, maladie cœliaque et vaccination). De plus, et malgré l'hétérogénéité des sujets développés, l'ensemble des articles met en évidence l'importance de l'immunité innée dans l'organisation d'une réponse protectrice, que ce soit par son rôle effecteur direct (IL-12 lors des infections mycobactériennes, par exemple), ou par son rôle dans la mise en route d'une réponse adaptative appropriée (immunité contre l'infection à leishmanies, pathogénie de la maladie cœliaque, mise en place de la mémoire immunitaire...). Ainsi la boucle est bouclée. L'immunologie revient aux sources. Après avoir établi les grands principes de l'organisation de la réponse immunitaire et développé très tôt des outils d'analyse sophistiqués, les immunologistes reviennent à l'expérimentation *in vivo* (en particulier à travers les animaux transgéniques, *knock-out* et *knock-in*) et à l'étude des patients (voir l'article du laboratoire de F. Altare et J.L. Casanova, p. 112 de ce numéro). On aurait pu choisir plusieurs autres exemples, non traités ici mais déjà largement abordés dans *médecine/sciences*, démontrant que l'observation de la pathologie permet de disséquer les mécanismes les plus mystérieux de la réponse immunitaire. En effet, l'observation des déficits immunitaires révèle des informations parfois

ADRESSES

É. Vivier : Centre d'immunologie Inserm/Cnrs de Marseille-Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France. Y. Lévy : Service d'immunologie clinique, CHU Henri-Mondor, 51, av. du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

beaucoup plus caricaturales que beaucoup de souris *knock-out* et a permis l'identification de molécules indispensables au fonctionnement correct du système immunitaire. Un autre exemple est celui de l'infection par le VIH. Avec le recul, les questions restent entières. En effet, quels sont les paramètres réglant, de manière harmonieuse tout au long de la vie, l'homéostasie du système immunitaire ?

Interface fondamental-clinique

Cette orientation scientifique de l'immunologie vers l'analyse physiopathologique arrive à point pour enrayer une crise importante. En effet, la fermeture de l'Institut d'immunologie de Bâle (Suisse), l'un des bastions de l'immunologie mondiale, la réorganisation annoncée du centre d'immunologie de DNAX en Californie, et la pénurie de post-doctorants immunologistes aux États-Unis, sont révélatrices d'une modification sérieuse de la discipline. Du point de vue des « investisseurs », l'immunologie est confrontée à un problème de manque d'applications cliniques rationnelles directement dérivées de la recherche fondamentale. Est-ce encore une recherche « intéressante » pour l'industrie pharmaceutique ? Les échecs cliniques répétés de l'immunothérapie anti-tumorale par rapport au nouvelles drogues directement anti-tumorales n'est pas là pour contredire cette constatation. Dans d'autres situations, cependant, pour prendre encore l'exemple de l'infection par le VIH, l'efficacité incontestable des

drogues antivirales ne doit pas justifier un ralentissement de la recherche d'alternatives d'immunothérapie largement rendues nécessaires par les effets secondaires des drogues antivirales. Les stratégies actuelles, sans parler du vaccin préventif, sont loin d'être parfaites et d'avoir apporté la preuve de leur efficacité clinique. Le défi est donc d'intéresser les industriels à long terme. Il existe quelques contre-exemples importants. Ainsi, le développement clinique de médicaments anti-*tumor necrosis factor* (TNF) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn [3], est directement le fruit de la recherche fondamentale, depuis l'identification du TNF, et semble une avancée thérapeutique importante.

Perspectives

La collaboration entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est très certainement un des enjeux majeurs dont dépend l'avenir de la recherche académique. En immunologie en particulier, et à quelques exceptions près, les avancées colossales des recherches cognitives n'ont pas été accompagnées du développement parallèle d'applications cliniques, qu'elles soient diagnostiques ou thérapeutiques. Cette différence entre les vitesses d'évolution du fondamental et de l'appliqué est compréhensible. Néanmoins, le temps est venu pour les immunologistes de réfléchir aussi en terme d'applications cliniques. En effet, le développement récent de modèles animaux multiples et la compétence de certains clini-

ciens permettent maintenant le retour à une analyse fine et pertinente du système immunitaire *in vivo* dans de nombreux contextes pathologiques (tumoraux, infectieux). Poursuivre l'effort d'amener les cliniciens et les chercheurs sur le même terrain, former les uns et les autres à partager le même langage et les mêmes outils est sûrement un défi difficile à relever en raison de la spécialisation et de la haute technicité que requiert le système. Cependant, à l'heure où tout semblerait dicté par le « post-génomique », l'immunologie est placée devant un défi formidable qui était à l'origine de son identification en tant que discipline scientifique : comment prédire et manipuler le système immunitaire ? Il reste donc aux immunologistes à prouver qu'une démarche intellectuelle rigoureuse et créative mènera à ce but de manière plus directe que l'analyse systématique des *afficionados* de la lecture des séquences d'ADN ■

RÉFÉRENCES

1. Les défenses de l'organisme. *Pour la Science* 2000 ; hors-série-octobre.
2. Mak TW, Penninger JM, Ohashi PS. Knockout mice : a paradigm shift in modern immunology. *Nat Rev Immunol* 2001 ; 1 : 11-9.
3. Bondeson J, Feldmann M, Maini RN. TNF as a therapeutic target. *The Immunologist* 2001 ; 8 : 136-40.

TIRÉS À PART

E. Vivier et Y. Lévy.