

L'IMMUNOLOGIE... À « PETITS » PAS DE GÉANT⁽¹⁾

Michel Fougereau

ADRESSE

M. Fougereau : professeur à la faculté des sciences de Luminy de l'université d'Aix-Marseille II. Centre d'Immunologie Inserm-Cnrs de Marseille-Luminy, Parc scientifique de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

(1) Cet éditorial a fait l'objet d'une présentation orale à la 4^e Journée Nationale d'Actualités en Immunologie, organisée par les Laboratoires Cassenne, à Paris, le 15 juin 1991.

L'immunologie, comme l'ensemble de la biologie, a progressé à tout petits pas de géant au cours des trente dernières années. Pas de géant, parce que, grâce à la puissance des approches de biologie moléculaire, le système immunitaire a commencé à livrer ses secrets. Tout petits pas, car, au fur et à mesure que les mécanismes élémentaires se clarifient, de nouveaux problèmes se font jour et semblent parfois reculer indéfiniment l'accès à la connaissance globale. Puissance et limites de l'indispensable approche réductionniste qui font qu'en dépit des avancées spectaculaires récentes, nous sommes probablement encore loin d'avoir atteint seulement la moitié du gué.

Le système immunitaire constitue l'un des grands « systèmes » physiologiques de l'homme. Nombre de ses fonctions utilisent les voies générales de la physiologie cellulaire. Néanmoins il possède sa personnalité propre, caractérisée avant tout par un prodigieux équipement génétique qui en fait un professionnel de la reconnaissance du soi et du non-soi. Cette reconnaissance s'effectue par les lymphocytes, B et T, qui utilisent des récepteurs moléculaires spécifiques de l'antigène très différents. Les lymphocytes B synthétisent les immunoglobulines, qui reconnaissent directement un fragment généralement conformationnel de l'antigène (un « épitope »), alors que les lymphocytes T fabriquent les récepteurs T qui reconnaissent un peptide dérivé de l'antigène par clivage intracellulaire, et associé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, ou système HLA chez l'homme). Bien que de nature différente, les immunoglobulines et les récepteurs T (ou TcR) sont confrontés à la même difficulté génétique : comment faire un nombre considérable de structures différentes, capables de reconnaître autant d'antigènes distincts, avec un nombre limité de gènes. La réponse est connue. Chaque anticorps ou TcR résulte d'une combinatoire qui permet d'associer au hasard un nombre relativement restreint de segments géniques différents codant pour des chaînes distinctes qui s'associent, également au hasard, pour former une molécule complète. Ce réarrangement génique se fait exclusivement dans les lymphocytes B pour les immunoglobulines et dans les T pour les TcR. La diversité qui résulte de cette combinatoire est encore largement amplifiée par divers mécanismes somatiques, de telle sorte que le problème du répertoire peut être considéré comme résolu dans ses grandes lignes. Il est frappant de voir que ces mécanismes amplificateurs empruntent des schémas distincts dans différentes espèces animales, ainsi que l'expose Louis Du Pasquier dans ce numéro. L'organisation du répertoire en clones de lymphocytes, qu'ils soient B ou T, reste toutefois une règle intangible chez tous les vertébrés par nécessité d'établir la tolérance à l'égard des antigènes du soi, qui est une situation acquise au cours de l'ontogenèse.

Face à cette diversité considérable, exprimée par chaque individu au sein d'une même espèce, les molécules du CMH utilisent un répertoire très restreint chez un individu donné. La très grande diversité HLA est en effet ventilée entre les différents individus, par suite d'un polymorphisme allélique considérable, de telle sorte que la probabilité de rencontrer deux individus HLA identiques — hormis les jumeaux univitellins bien entendu — est très faible. Ces molécules HLA jouent un rôle essentiel dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Chantal Rabourdin-Combe *et al.* nous expliquent les mécanismes de cette présentation, qui nécessite un « traitement » ou « apprêtement » de l'antigène protéique par des cellules, macrophages, cellules dendritiques, ou lymphocytes B. La présentation constitue une étape décisive dans le déclenchement de la réponse immunitaire. Elle souligne aussi l'importance des phénomènes de coopération cellulaire. Les différents compartiments cellulaires communiquent en permanence, induisant des phénomènes séquentiels d'interactions moléculaires qui conditionnent la différenciation des lymphocytes effecteurs, qu'ils soient T ou B. Ces interactions impliquent, outre la reconnaissance de l'antigène sous ses divers aspects, l'intervention de molécules de surface qui induisent le plus souvent l'activation de molécules intracellulaires, fonctionnant comme des « messagers secondaires ». On est donc bien loin de la vision simpliste d'une activation par le seul antigène. En règle, un minimum de deux signaux est requis pour déclencher ces messagers intracellulaires. C'est un des rôles des cytokines que de fournir l'un de ces signaux. Les voies d'activation des lymphocytes B et T sont distinctes, bien que procédant des mêmes principes, qui reposent sur une cascade d'activations moléculaires, mettant en jeu des processus chimiques unitaires et séquentiels tels que la mobilisation du calcium intracellulaire, l'activation de protéine kinases, la phosphorylation de substrats divers... aboutissant *in fine* à la mise en route du fonctionnement d'un gène particulier. On est bien entré dans la physiologie cellu-

laire classique, l'ensemble de ces suites de réactions chimiques représentant l'exécution d'un programme minutieusement réglé. Étape par étape, d'une façon somme toute quantique, la cellule s'achemine vers sa finalité fonctionnelle qui peut être, et ce n'est sans doute pas une mince surprise, sa propre mort, comme l'évoque Pierre Golstein.

Y a-t-il, dans cet ensemble apparemment si bien ordonné, place pour l'erreur ? La réponse à cette question paraîtrait évidente à un physicien, habitué à la notion qu'un événement élémentaire a une certaine probabilité de se produire. Le biologiste est moins entraîné à ce réflexe, guetté qu'il est par un finalisme sans doute sous-tendu de façon un peu perverse par un principe d'économie à la Bernardin de Saint-Pierre. Le système immunitaire est un merveilleux exemple de machine très compliquée, qui ne fonctionne qu'en gaspillant d'une manière considérable. Il « gaspille » lors du réarrangement des gènes d'immunoglobulines et des TcR, pour des raisons purement statistiques (un réarrangement individuel a une chance sur trois d'être « fonctionnel », en raison de l'organisation ternaire du code génétique, et il y a plusieurs réarrangements par gène). Il gaspille ensuite parce qu'il lui faut éliminer — ou mettre au repos en les « anergisant » — les lymphocytes anti-soi, sous peine de conflit auto-immun. Il élimine aussi non seulement les cellules dangereuses, mais aussi celles qui ne sont pas immédiatement stimulées par un contact avec les molécules du CMH. Tout cela conduit le système à éliminer 90 % (c'est une estimation très approximative) des milliards de lymphocytes qui sont nouvellement produits chaque jour (la programmation de la mort cellulaire n'apparaît plus un luxe !...).

Comment s'étonner, dans ces conditions, des nombreux « dérapages » possibles du système ? Un défaut majeur dans le fonctionnement d'une enzyme contrôlant les processus de réarrangement, et le répertoire devient impossible à fabriquer. Une molécule impliquée dans les processus d'adhérence est défectueuse, la coopération intercellulaire devient

irréalisable. Une interleukine est altérée, les signaux d'activation initiaux sont affectés. Les mécanismes d'apprêtement de l'antigène sont perturbés, la présentation ne se fait plus... Autant de situations qui entraînent des déficits immunitaires primaires graves. Des déficits secondaires peuvent apparaître comme conséquence d'une destruction d'un compartiment cellulaire à la suite d'un processus infectieux (SIDA) ou iatrogène (*voir l'article de J. Descotes*). Au contraire, le système est dérégulé et « s'emballe », la tolérance au soi est rompue par réaction croisée avec un pathogène ou par surexpression de molécules du CMH qui transforment les cellules d'une glande endocrine en présentoir mortel (ou les deux... ou pour d'autres raisons...), et l'on entre dans l'auto-immunité pathologique. La cancérisation d'un clone B ou T à divers stades de leur maturation entraînera l'apparition d'un des nombreux syndromes lymphoprolifératifs accompagnés d'une expression monoclonale d'immunoglobuline ou de récepteur T.

Face à ces divers dérèglements, qu'en est-il des thérapeutiques nouvelles ? La dernière décennie a été principalement marquée par le développement de thérapeutiques lourdes, illustrées essentiellement par la greffe de moelle osseuse et l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants (ciclosporine). La manipulation des populations de lymphocytes effecteurs par les cytokines (essentiellement l'interféron γ et l'interleukine 2) a été entreprise plus récemment. L'action pléiotrope de la plupart de ces substances en rend toutefois l'utilisation délicate en raison des effets secondaires, pas toujours maîtrisés *in vivo*, sans parler d'autres aspects qui sont évoqués par F. Lalande.

Le « démontage » systématique des éléments moléculaires du système immunitaire permet bien entendu de cerner progressivement les points d'approche possibles pour une intervention « intelligente » sur les constituants défectueux. La modulation, positive ou négative, des molécules membranaires impliquées dans les interactions cellulaires est une des approches possibles, par exemple en

utilisant des anticorps spécifiques de ces structures, que l'on peut, par ailleurs « humaniser » par génie génétique pour en limiter les actions secondaires. C'est aussi aux anticorps, de préférence humanisés, que l'on peut faire appel pour réduire la production de facteurs de différenciation qui peuvent être produits de manière autocrine lors de syndromes lymphoprolifératifs.

Mais c'est sans doute la thérapie génique qui peut constituer la voie royale dans le cas des affections dont on peut cerner avec précision l'origine génétique. Comme le font justement remarquer Axel Kahn et Pascal Briand, il ne s'agit pas d'une intervention sur les cellules germinales, éthiquement non acceptable, mais bien du « ciblage » de cellules somatiques corrigées *in vitro* et transférables au patient. Plutôt que d'administrer des molécules substitutives de façon répétitive, on peut en effet apporter une véritable « micro-usine » biologique qui possède son autonomie propre chez l'individu ainsi « transplanté ».

On ne peut terminer sans dire un mot des perspectives nouvelles en matière de vaccination. Là encore, le « démontage » aussi bien des antigènes eux-mêmes en leurs éléments constitutifs (épitopes B et T), que des processus de présentation pourrait conduire à une définition plus rationnelle du matériel et des protocoles d'immunisation. Les substituts « anti-idiotypiques », par le biais de leur « image interne », pourraient également constituer des immunogènes intéressants. De nombreux essais ont été effectués en expérimentation au laboratoire. Malheureusement, force est de convenir qu'à ce jour, la mise au point des vaccins reste toujours limitée à une approche traditionnelle. Beau sujet de méditation et d'incitation à la modestie pour la recherche fondamentale. Sérieuse mise en garde aussi pour ceux qui seraient tentés, voire obsédés par la nécessité d'application immédiate et de « pilotage par l'aval »... ■

TIRÉS A PART

M. Fougereau.