

DE L'IMMUNITÉ INNÉE À L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE : UN CONTINUUM

FROM INNATE IMMUNITY TO ADAPTIVE IMMUNITY: A CONTINUUM

Par Michel FOUGEREAU⁽¹⁾
(mémoire présenté le 5 avril 2007)

RÉSUMÉ

À la fin du 19^e siècle, et au terme de ce que l'on peut bien appeler la révolution pastorianne, deux visions de l'immunité s'affrontent : celle de l'école allemande avec Paul Ehrlich, qui s'appuie sur le rôle prépondérant des anticorps circulants et celle de l'école française (ou franco-russe) avec Elie Metchnikoff et la phagocytose. Ces deux conceptions recouvrent en réalité deux aspects des défenses de l'organisme, très longtemps opposés dans les notions d'immunité adaptative (les anticorps, puis l'immunité cellulaire liée aux lymphocytes T) et d'immunité innée (phagocytose, puis cellules NK). À la suite des hypothèses beaucoup plus récentes de Charles Janeway, ces notions ont littéralement explosé récemment à la suite de l'identification des mécanismes de défense chez les invertébrés. Comme souvent, elles se sont ensuite retrouvées étroitement associées dans une physiologie unifiée du système immunitaire, un des volets les plus fascinants (avec le système nerveux central) des vertébrés supérieurs. Cette communication fait le point sur cette question complexe.

Mots-clés : immunité, système immunitaire, lymphocytes, anticorps, immunoglobulines, « Toll-Like Receptors (TLR) ».

SUMMARY

By the end of the nineteenth century, after what is generally referred to as the Pastorian revolution, there were two opposing visions of immunity: that of the German school with Paul Ehrlich, based on the dominating role of circulating antibodies, and that of the French (or Franco-Russian) school, with Elie Metchnikoff and phagocytosis. In reality, these two conceptions cover two aspects of body defences, which were opposed for a very long time as adaptive immunity (antibodies and later on cellular immunity with T lymphocytes), and innate immunity (phagocytosis and NK cells). Following the much more recent hypotheses of Charles Janeway, these notions literally exploded with the identification of defence mechanisms in invertebrates. As is often the case, both innate and adaptive immunity were found to be closely associated in a unified physiology of the immune system, one of the most fascinating fields (with the central nervous system) in higher vertebrates. This communication reviews this complex topic.

Key words : immunity, immune system, lymphocytes, antibodies, immunoglobulins, Toll-Like Receptors (TLR).

(1) DMV, Professeur Émérite à l'Université de la Méditerranée, Centre d'Immunologie, Parc scientifique de Luminy, case 906, 13288 Marseille Cedex 09.

DE EHRLICH ET METCHNIKOFF À JANEWAY

Dès la fin de la révolution pastoriennne, les bases de l'immunité allaient faire l'objet de controverses qui ont pris des allures différentes au cours du vingtième siècle, sans pour autant être totalement résolues encore maintenant. Ce sont d'abord les écoles française et allemande qui s'affrontent, avec Metchnikoff et Ehrlich, tous deux prix Nobel au début du vingtième siècle (**encadré**), ouvrant la voie à la première forme de « l'opposition » entre immunité cellulaire et immunité humorale. Pour Metchnikoff (1895), l'élimination des bactéries est essentiellement due à la phagocytose par les macrophages. Pour Ehrlich (1900), ce sont les anticorps circulants qui sont les artisans incontestés de l'immunité. Bien entendu, tous deux avaient raison et l'interaction entre ces divers mécanismes a été largement documentée depuis. Force est néanmoins de constater qu'un temps considérable des immunologistes au cours du vingtième siècle a été consacré à la recherche des bases structurales de la spécificité de la reconnaissance immunitaire, par les anticorps d'abord, puis par les lymphocytes T, autre aspect de la distinction entre immunité humorale et immunité cellulaire. On ne peut d'ailleurs s'empêcher d'admirer les aspects conceptuels aigus de ces deux grands pionniers de l'immunologie, qui restent remarquablement d'actualité, et qui se retrouvent maintenant au cœur de la distinction entre immunité innée et immunité adaptative. Il nous faut tout d'abord insister sur le fait que le champ de l'immunité adaptative a de façon très prépondérante, sinon quasi exclusive, occupé le terrain immuno-

logique pendant un siècle, les anticorps (et la vieille sérologie !) dominant l'ensemble pendant plus de 70 ans. Une autre grande figure s'inscrit dans cet historique, celle de Karl Landsteiner, le découvreur des groupes sanguins, mais aussi le fondateur des bases chimiques de la spécificité des anticorps, dont l'essentiel est rassemblé dans son ouvrage de 1945. Ses travaux sur la reconnaissance des haptènes ont focalisé l'attention des immunologistes sur l'exquise spécificité des anticorps, et a conduit à traquer les bases structurales de leur spécificité. Cette longue quête a abouti à la formulation d'un modèle de base de la molécule d'immunoglobuline au début des années 1960 indépendamment par Edelman et Porter (voir les revues écrites par ces auteurs : Porter, 1973, Edelman, 1973), puis à l'élucidation de l'origine génétique de leur diversité par Tonegawa (1983), près de deux décennies plus tard. Tous trois devaient recevoir le prix Nobel pour ces contributions majeures. Sur le plan fonctionnel, ces travaux sur la structure et l'origine génétique des immunoglobulines apportaient des réponses claires à deux aspects essentiels du rôle des anticorps : la reconnaissance – ce que les immunologistes ont appelé le problème du *répertoire* – et les fonctions dites effectrices telles que la fixation du complément, l'opsonisation, le transfert placentaire...

C'est à partir des années 1960 qu'allait se développer un nouvel aspect des mécanismes de l'immunité cellulaire, à partir de la découverte d'une nouvelle catégorie de lymphocytes, dont la maturation s'effectue dans le thymus et qui, pour cette raison ont reçu le nom de lymphocytes ou cellules T, par opposition aux lymphocytes B, responsables de la synthèse des immunoglobulines (B pour « Bone marrow » ou moelle osseuse, ou si l'on préfère pour la Bourse de Fabricius des oiseaux). Les mécanismes génétiques qui président à la diversité des récepteurs des cellules T, qui, à la différence des anticorps, ne sont pas libérés dans le sang circulant, mais restent ancrés à la surface cellulaire, sont tout à fait similaires à ceux qui ont été décrits pour les immunoglobulines.

LA CLONALITÉ DU SYSTÈME ADAPTATIF DE RECONNAISSANCE CENTRÉ SUR LA DISTINCTION DU SOI ET DU NON-SOI.

Tous ces développements décisifs dans le domaine de l'immunité adaptative s'inscrivent dans une perception plus globale de ce système de reconnaissance contenue dans l'organisation *clonale* des lymphocytes. Cette théorie, proposée par Jerne (1955) et par Burnet (1957) – deux autres immunologistes nobélisés – s'inscrit logiquement dans les conséquences implicites de la tolérance immunitaire décrite au début des années 1950 par Brent *et al.* (1953), ce qui valut à Medawar le prix Nobel en 1960. On savait alors que des greffes de peau chez la souris, n'étaient possibles qu'entre individus de même souche (greffes syngéniques ou isogéniques). Medawar a montré que l'administration à une souris nouveau-née de cellules hématopoïétiques allogéniques la rendait, une fois devenue adulte, capable d'accepter une greffe provenant d'un animal de la souche donneuse de cellules à la naissance. Cette observa-

Les prix Nobel en immunologie
1901 : Emil von Behring (les antitoxines)
1905 : Robert Koch (l'immunité anti-tuberculeuse)
1908 : Paul Ehrlich (l'immunité humorale) et Elie Metchnikoff (la phagocytose)
1913 : Charles Richet (l'anaphylaxie)
1919 : Jules Bordet (le complément)
1930 : Karl Landsteiner (les groupes sanguins)
1951 : Max Theiler (vaccination contre la fièvre jaune)
1957 : Daniel Bovet (les anti-histaminiques)
1960 : Mac Farlane Burnet (la théorie clonale) et Peter Medawar (la tolérance)
1972 : Gerald Edelman et Rodney Porter (la structure des immunoglobulines)
1977 : Rosalyn Yalow (les dosages radio-immunologiques)
1980 : Jean Dausset, George Snell et Baruj Benacerraf (les complexes majeurs d'histocompatibilité)
1984 : Cesar Milstein et George Köhler (les hybridomes) et Niels Jerne (la théorie clonale)
1987 : Susumu Tonegawa (les gènes des immunoglobulines)
1996 : Paul Doherty et Ralph Zinkernagel (la restriction h2 et le rôle du CMH dans la réponse immunitaire).

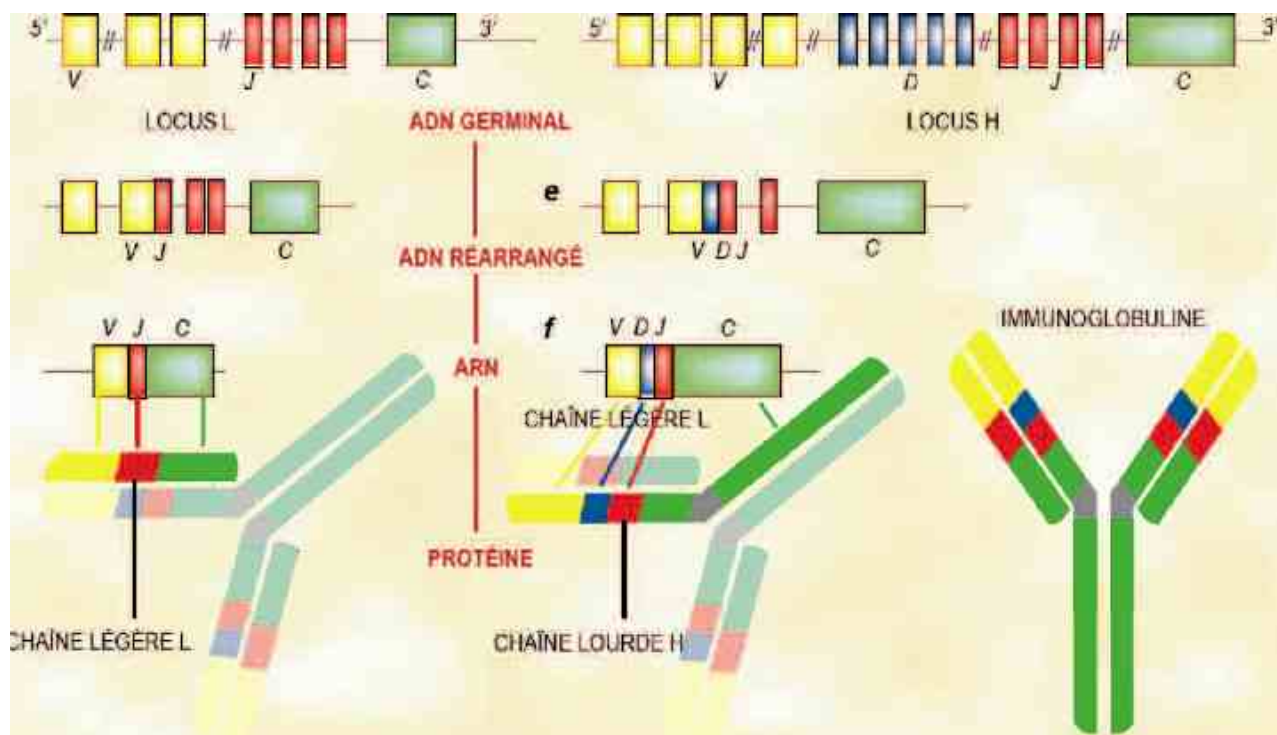


Figure 1 : Organisation mosaïque des gènes codant pour les immunoglobulines.

La question génétique qui se pose pour faire face à un nombre considérable d'antigènes potentiels est celle que les immunologistes ont appelé le problème du répertoire. La solution est à plusieurs niveaux. En premier lieu, les molécules d'immunoglobulines sont constituées de deux types de chaînes polypeptidiques, lourdes (H) et légères (L), qui peuvent s'associer selon une combinatoire aléatoire. Chacune de ces chaînes est codée par des ensembles de gènes distincts, segmentés en plusieurs éléments qui vont engendrer une extraordinaire diversité : V et J pour les chaînes L, V, D, J pour les chaînes lourdes. Au cours de la différenciation des lymphocytes B dans la moelle osseuse les différents segments V-J et V-D-J vont se recombiner de façon aléatoire, générant un répertoire de plusieurs milliers de chaînes H et L à partir seulement de quelques centaines de segments géniques. On notera que des mécanismes supplémentaires (en particulier des mutations somatiques) permettent encore d'amplifier cette diversité qui, en fin de compte, peut se chiffrer en milliards de molécules distinctes.

Les récepteurs des lymphocytes T sont le résultat du même type de réarrangements géniques, effectués bien entendu à partir de gènes différents, qui se recombinent au cours de la différenciation T dans le thymus. La diversité n'y est toutefois pas amplifiée par mutations somatiques.

Dans les deux types de lymphocytes, l'expression est clonale.

tion très importante démontrait que le soi était une notion acquise et donc que le système immunitaire devait apprendre à distinguer le soi du non-soi.

C'est essentiellement sur ces bases que s'est développée à grande vitesse la recherche en immunologie durant plus de trois décennies, avec pour résultat le décryptage de la structure des immunoglobulines et des récepteurs T (TcR, voir revue par Toyonaga & Mak, 1987), l'organisation mosaïque de leurs gènes impliquant un réarrangement durant la différenciation des lymphocytes dans la moelle osseuse pour les B (**figure 1**) et dans le thymus pour les T. Le problème de l'énormité du répertoire anticipée à partir des travaux de Landsteiner était du même coup résolu. Les deux types de lymphocytes pouvaient engendrer un nombre pratiquement illimité de molécules distinctes, pouvant ainsi faire face à la reconnaissance de n'importe quelle structure antigénique jamais rencontrée auparavant. La théorie clonale devenait clairement démontrée, entraînant la découverte en 1975 de la production d'anticorps monoclonaux

par Köhler & Milstein (1975), qui allait connaître deux décennies plus tard une prodigieuse expansion dans le domaine de la thérapeutique. Une première difficulté restait cependant à résoudre : comment, dans un processus continu d'apparition de nouvelles spécificités de reconnaissance, apprendre à ne monter une réponse immunitaire que contre des éléments du « non-soi » ? Bien que les mécanismes ne soient pas encore totalement élucidés, il a été clairement montré qu'une contre-sélection féroce s'exerçait lors de la différenciation des lymphocytes confrontés à l'environnement du soi, les clones exprimant des récepteurs de forte affinité pour des antigènes du soi étant éliminés. Par contre, un processus de sélection positive permet l'émergence d'une population fonctionnelle de lymphocytes T capable d'être mobilisée lors d'une stimulation antigénique, tout en présentant des réactions croisées aux allo-antigènes de l'espèce. Cette réaction, dont les bases sont longtemps restées mystérieuses, traduit en fait un des aspects de la dégénérescence de reconnaissance, vieil aspect des réactions croisées de

Landsteiner. De fait, une portion de la molécule de TcR inscrite dans le site de reconnaissance possède, comme les anticorps, une certaine souplesse structurale qui lui permet de s'adapter à des structures antigéniques légèrement différentes (Reiser *et al.* 2002).

Pour autant, toutes les subtilités de l'état de tolérance au soi ne sont pas totalement comprises, un équilibre existant vraisemblablement entre le concept de sélection négative par élimination de clones auto-réactifs, et l'instauration d'un état de tolérance dominante *via* des processus de suppression exercés par exemple par des cellules T régulatrices. Enfin, la propriété qu'ont les lymphocytes de circuler dans les divers compartiments de l'organisme, les expose à rencontrer des antigènes non identifiés de façon centrale lors de leur différenciation, ce qui pose un autre type de contrôle de la distinction soi/non-soi, là encore possiblement lié à un mécanisme de régulation. On conçoit dès lors que le système de distinction n'est pas totalement étanche, ce qui laisse entrevoir un dérapage possible entraînant des conflits de nature auto-immune.

DE LA DISTINCTION DU SOI ET DU NON-SOI À LA DISTINCTION DE L'INFECTIEUX ET DU NON-SOI: « LE SALE PETIT SECRET DES IMMUNOLOGISTES ».

Sur le plan conceptuel, ce qui est certain est que les immunologistes ont été pendant toutes ces décennies littéralement obsédés par le problème du répertoire, largement conditionné par le souci de la distinction du soi et du non-soi. Dans ces conditions, d'aucuns considèrent que l'on a un peu perdu de vue la fonction profonde du système immunitaire, qui est d'assurer l'intégrité de l'organisme face aux agressions des agents pathogènes. Et c'est dans cette perspective que Charles Janeway (1989), dans un article fondateur d'une conception plus physiologique du système, a dénoncé ce qu'il appelle « the Landsteiner fallacy », que l'on peut traduire par « méprise » ou, si l'on est plus méchant, par « imposture ». De quoi s'agit-il ? L'argument avancé par Charles Janeway – et qui n'est pas dénué de bon sens – est que prendre à la lettre les travaux de Landsteiner dans une perspective de seule discrimination du soi et du non soi implique que toute substance étrangère est, de par cette seule propriété, capable d'induire une réponse immunitaire. Or, bien entendu, ce n'est pas le cas, et c'est d'ailleurs toute la distinction faite depuis longtemps entre antigénicité (la propriété d'un antigène d'être reconnu par un anticorps) et l'immunogénicité (la propriété d'un antigène d'induire une réponse immunitaire, fût-elle B, T ou les deux). Et Charles Janeway introduit dans son propos la remarque que les immunologistes ne se contentent pas d'injecter un antigène pour obtenir une réponse, mais qu'ils le font dans des conditions bien précises qui font systématiquement appel à des adjuvants, les fameuses substances stimulantes et adjuvantes de l'immunité proposées par Ramon. C'est ce que Janeway appelle « *le sale petit secret des immunologistes* ». Et force

est bien de constater que près d'un siècle après Ramon, le mode d'action des adjuvants reste toujours assez mystérieux.

Le système immunitaire adaptatif, tel que nous le connaissons classiquement, est l'apanage des vertébrés. Sur le plan évolutif, l'apparition brutale de ce système complexe, centré sur l'organisation de trois ensembles de gènes très particuliers (immunoglobulines, TcR, CMH), est l'apanage des seuls vertébrés. Les premières « tentatives » de diversification, mais sans évidence de la présence d'un CMH, ont été récemment décrites chez les agnathes qui semblent constituer un basculement décisif de l'immunité innée vers l'immunité adaptative (Alder *et al.* 2005). Pour autant, les invertébrés – et incidemment les végétaux – n'en sont pas moins pourvus de mécanismes de défense contre les pathogènes, avec qui ils ont eu une longue co-évolution. La proposition de Janeway est alors de considérer que les fondements de la résistance aux pathogènes se sont mis en place chez les invertébrés avant de se retrouver chez les vertébrés, chez qui ils devraient donc constituer un socle essentiel des mécanismes fondamentaux de défense. On retrouve ainsi une réactualisation de la conception de Metchnikoff, et de ses observations concernant l'analogie entre l'amibe et le macrophage. Dans une formulation moléculaire, on retombe bien entendu sur la nécessité d'identifier des récepteurs (PRR pour *Pathogen Recognition Receptors*), capables d'identifier des motifs caractéristiques des pathogènes, les PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*).

DE L'IMMUNITÉ CHEZ LA DROSOPHILE AUX RÉCEPTEURS TLR.

L'identification chez la drosophile du rôle de Toll, un gène connu comme responsable du développement dorso-ventral de la drosophile, dans la défense contre un champignon parasite allait être le point de départ de la mise en évidence de nombreux gènes de reconnaissance des pathogènes chez les vertébrés (Lemaitre *et al.* 1996). En fait, chez la drosophile, le produit du gène Toll intervient comme intermédiaire dans une série d'activations qui aboutit à la synthèse de peptides d'activité anti-fongique, alors responsables de la neutralisation du pathogène (**figure 2**). D'autres voies existent, qui conduisent à la synthèse de peptides différents, spécialisés dans la neutralisation de bactéries Gram+ ou Gram- (drosomycine, diptéricine...). À l'appui de son hypothèse, Janeway a isolé, peu de temps après, un homologue humain du gène Toll (revue par Janeway et Medhitov, 2002), qui, cette fois, se comporte comme un récepteur direct de type PRR, dont la spécificité de reconnaissance était un lipopolysaccharide bactérien (LPS). Cet homologue, baptisé logiquement TLR (pour Toll-Like-Receptor) allait être le point de départ d'une longue suite d'identifications de gènes homologues, ayant chacun des spécificités de reconnaissance différentes. On dénombre actuellement 13 TLR, dont la structure générale s'apparente à l'organisation du récepteur à l'IL-1 (**figure 3**). Ces récepteurs sont ancrés dans la membrane plasmique de diverses cellules qui apparaissent, dès lors, comme jouant un rôle primordial dans l'immunité innée chez les vertébrés. Ils sont dotés

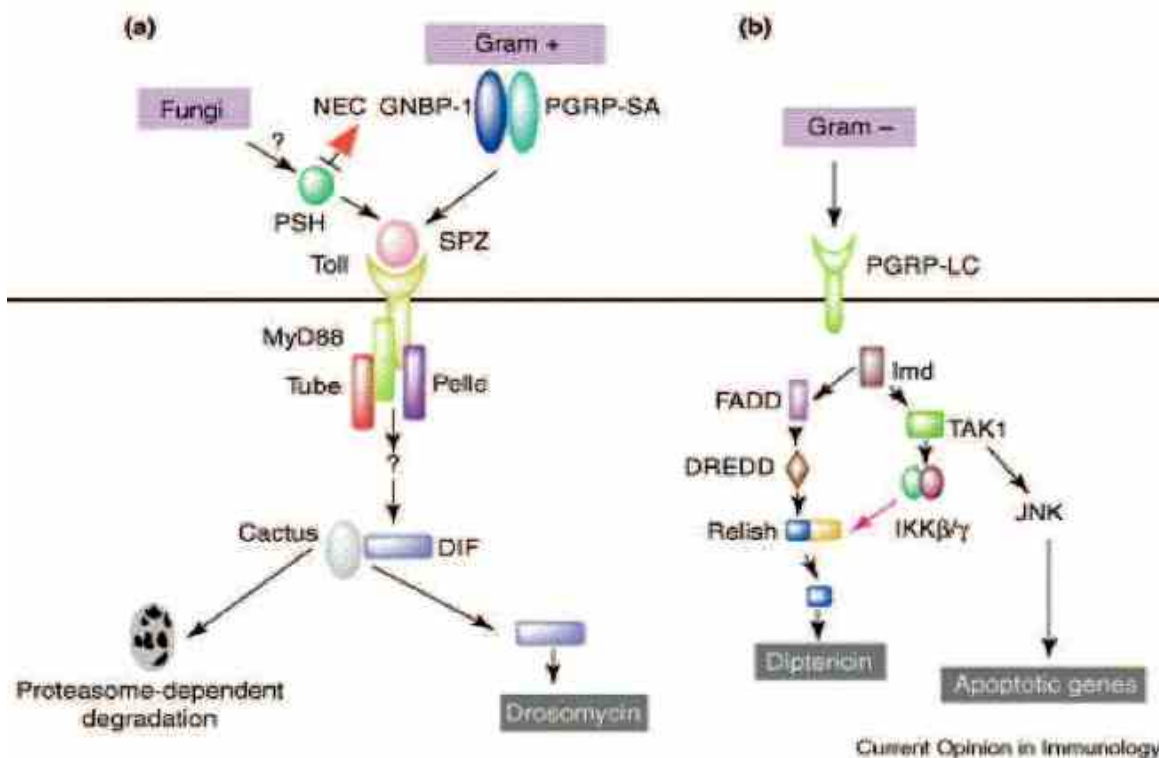


Figure 2 : Activation des peptides de défense innée chez la drosophile (reproduit de Royet et al. 2005).

Deux voies d'activation sont utilisées : (a) la voie « Toll » principalement sollicitée lors d'une infection par des champignons ou des bactéries Gram positives. Le récepteur Toll n'est pas directement stimulé par l'agent pathogène (contrairement à la situation décrite ultérieurement chez les mammifères), mais de façon indirecte par une cytokine activée SPZ (Spaetzle). L'autre voie (b) est activée principalement par les bactéries Gram négatives qui interagissent avec un récepteur transmembranaire (PGRP-LC).

In fine, dans un cas comme dans l'autre, les cascades d'activation qui s'ensuivent aboutissent à la synthèse de peptides manifestant une activité à spectre relativement large, anti-fongique ou anti-bactérienne.

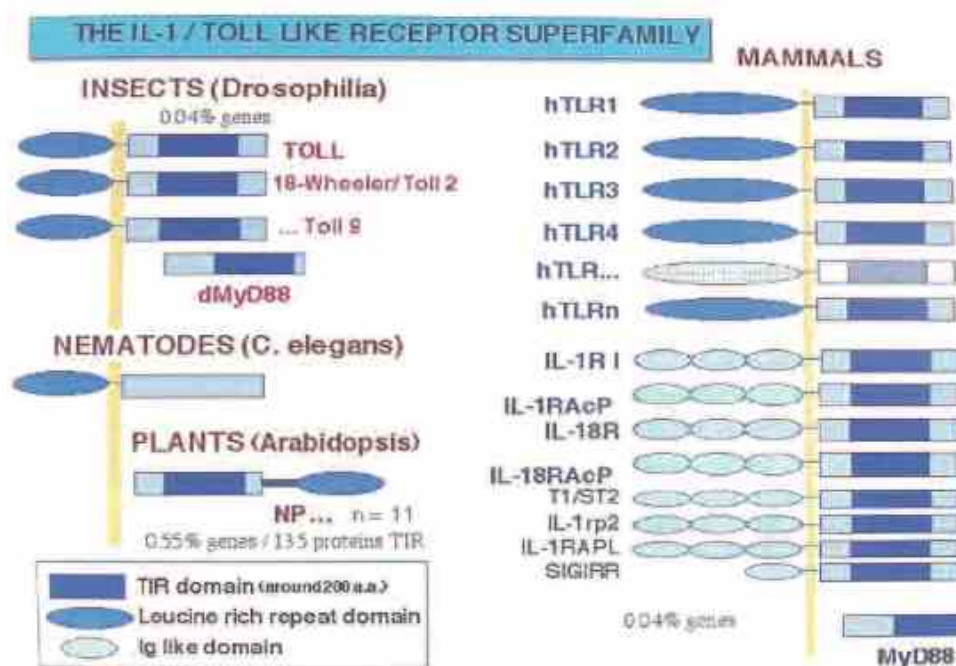


Figure 3 : Organisation générale des gènes de la famille TLR.

La structure générale de ces gènes les apparente à la famille des récepteurs de la cytokine IL-1.

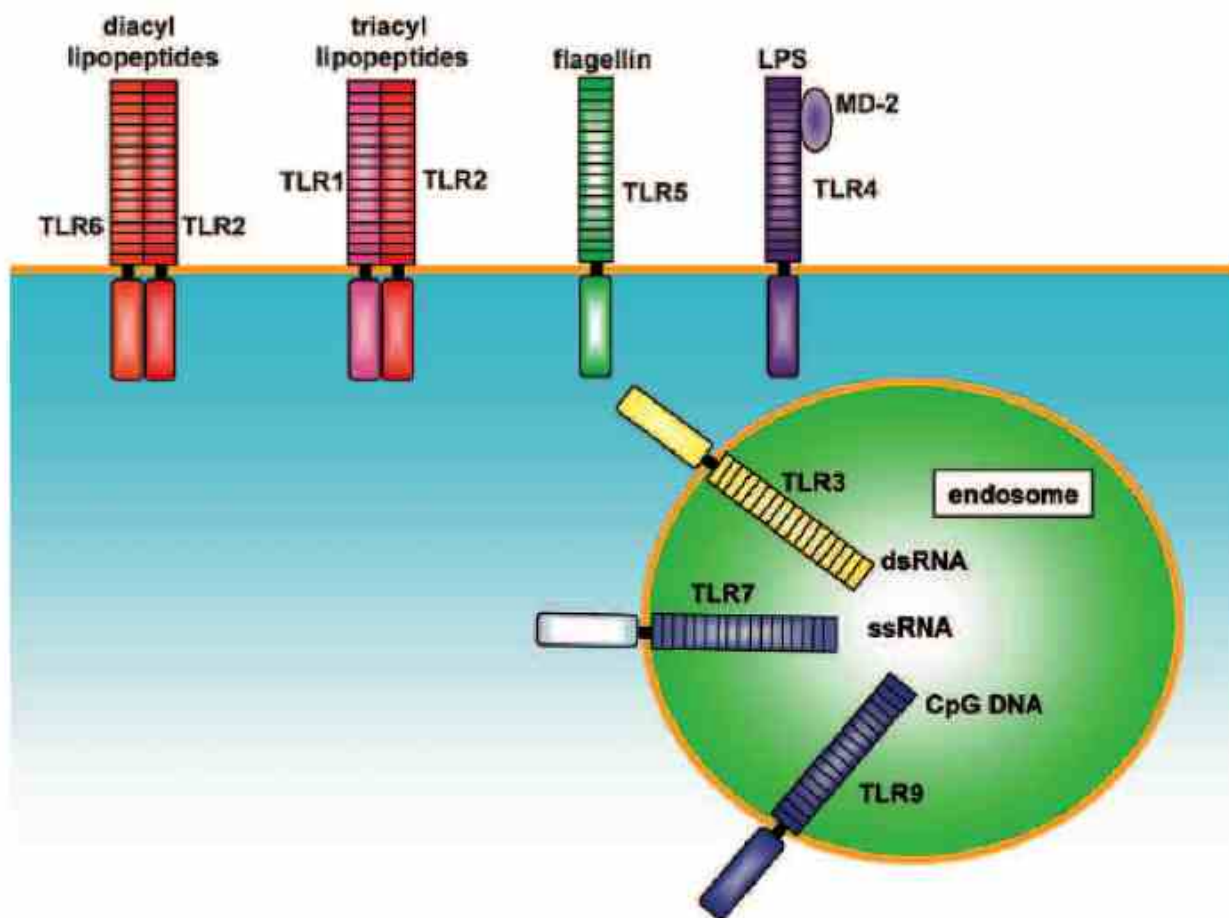


Figure 4: Quelques exemples de spécificité des récepteurs TLR chez les mammifères (reproduit de Takeda & Akira, 2005).

Les spécificités des différents TLR des mammifères sont parfois très étroites, parfois beaucoup plus larges (on notera que leur inventaire n'est pas définitif). TLR2 est essentiel dans la reconnaissance des molécules d'origine microbienne. TLR1 et TLR6 coopèrent avec TLR2 pour discriminer des différences subtiles entre les tri-acyls et les di-acyls lipopeptides. TLR4 a l'apanage de la reconnaissance du LPS (lipopolysaccharide). TLR9 est engagé dans la reconnaissance des séquences CpG de l'ADN, tandis que TLR3 est impliqué dans celle de l'ARN double brin. TLR7 et TLR8 sont impliqués dans la reconnaissance d'éléments d'ARN simple brin d'origine virale. Ainsi, la famille des TLR reconnaît-elle des motifs spécifiques des composants bactériens et viraux (ou PAMP pour « Pathogen-Associated Molecular Patterns »).

de spécificités distinctes, le plus souvent assez larges, ce qui est en liaison directe avec leur nombre évidemment limité (**figure 4**).

Ces résultats ont bien entendu soulevé un intérêt considérable, et de nouvelles familles de récepteurs de l'immunité innée n'ont pas manqué d'apparaître. Certaines sont constituées de récepteurs transmembranaires exprimés à la surface de diverses cellules et d'autres, de récepteurs localisés à l'intérieur du cytosol des cellules. C'est le cas des récepteurs Nod (pour *Nucleotide-binding Oligomerization Domain*) qui apparaissent cette fois comme des homologues de systèmes de reconnaissance identifiés chez les végétaux. On trouvera dans le numéro de décembre 2006 de *Nature Immunology* plusieurs articles conjoints consacrés à la description de plusieurs de ces nouvelles familles. Il n'entre pas dans le cadre de cette communication de les passer toutes en revue (voir l'article d'introduction de P. Sansonetti, 2006).

DE LA DISTINCTION DE L'INFECTIEUX ET DU NON-SOI À L'IDENTIFICATION DE SIGNAUX DE « DANGER ».

La capacité d'identifier « l'infectieux » n'explique toutefois pas tout. Comme le fait remarquer Polly Matzinger (1994), le modèle de Janeway ne rend pas compte de la réponse du système immunitaire aux virus (au moins à certains car non identifiables directement comme « infectieux »), non plus qu'il n'explique l'auto-immunité, le rejet des greffes ou le rejet éventuel de certaines tumeurs. En fait, cette objection peut être levée en partie pour plusieurs raisons. D'abord, certains éléments viraux peuvent être reconnus par des récepteurs de type TLR, c'est par exemple le cas de ceux exprimant de l'ADN double brin, reconnu par le TLR3. En second lieu, la liste des familles

de récepteurs de l'immunité innée est loin d'être close, et on peut déjà remarquer (**figure 4**) que certains TLR ont un spectre de spécificités relativement large. C'est encore un exemple de la dégénérescence, dont on ne rappellera jamais assez qu'il constitue la première source de diversité des récepteurs, quel que soit le système considéré.

Quoi qu'il en soit, Polly Matzinger (2002) a proposé une nouvelle hypothèse, fondée sur la notion de « danger ». Lors d'un processus infectieux ou, plus largement, pathologique, les cellules lésées engendrent des signaux de danger, comme la sécrétion de protéines de choc thermique ou tout un cortège de molécules facilement identifiables, par exemple lors d'un processus de mort nécrotique. Du point de vue de l'hôte, on peut considérer que cet ensemble de récepteurs (les PRR) a pu émerger et se diversifier au cours de l'évolution, sans nécessairement être *spécifiquement* dirigé contre des pathogènes, tandis que les pathogènes ont pu, parallèlement, sélectionner des structures (PAMP) leur permettant de se fixer à des constituants de l'hôte, leur offrant ainsi une porte d'entrée indispensable à leur propre survie.

On notera enfin que selon la nature des cellules qui les portent, les récepteurs de type PRR peuvent, lorsqu'ils sont activés, provoquer un emballement de certaines boucles de cytokines allant parfois jusqu'à l'explosion dramatique du choc septique. On ne perdra donc pas de vue que rien n'est véritablement étanche dans un organisme, et que l'organisation extraordinairement complexe des réseaux d'interactions cellulaires n'est pas toujours accessible à une appréhension simple de la phénoménologie.

LES NOUVEAUX ACTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE.

Il n'entre évidemment pas dans le cadre de ce mémoire de revenir en détail sur les aspects anciens et bien documentés de l'immunité innée, représentés par exemple par les processus inflammatoires, la phagocytose, le complément – en particulier la voie alterne qui ne fait pas appel à la constitution de complexes antigènes-anticorps – la protéine C-réactive et autres. Nous nous limiterons à décrire brièvement les caractéristiques de trois grands types cellulaires, particulièrement étudiés au cours de ces dernières années : les cellules NK, les lymphocytes $T\gamma\delta$, et les cellules dendritiques.

Les cellules NK (pour *Natural Killer*) ont une structure de grands lymphocytes – on les appelle parfois les lymphocytes du « troisième type » –. Ils se distinguent des lymphocytes conventionnels B et T essentiellement par le fait qu'ils ne disposent pas d'une machinerie génératrice de diversité T ou B (revue dans Cooper *et al.* 2001). Ils expriment différentes familles de récepteurs, regroupés en récepteurs inhibiteurs et récepteurs activateurs. Très schématiquement, on peut distinguer plusieurs cas de figure, selon que la cible exprime ou non des molécules du CMH de classe I. Une cellule normale, exprimant à sa surface des molécules de classe I, est identifiée par les NK par les récepteurs inhibiteurs, et n'est donc

pas lysée. Une cellule tumorale, qui aura perdu l'expression du CMH, sera au contraire lysée. Il y a ainsi une balance délicate entre récepteurs activateurs et récepteurs inhibiteurs, qui conditionne étroitement l'activité de ces cellules. De la même façon, des cellules cibles modifiées par une infection virale et/ou en état de stress peuvent être identifiées par les cellules NK. Outre leur activité de cytotoxicité directe, les cellules NK peuvent fixer des anticorps par les récepteurs Fc qu'elles portent à leur surface et devenir ainsi des cellules tueuses par ADCC (*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity*). Les cellules NK jouent un rôle important dans l'immunité anti-tumorale et dans l'immunité anti-virale, dans ce dernier cas grâce à la production d'interféron gamma. Elles sont, du reste, capables de produire de nombreuses cytokines et chimiokines, et interagissent étroitement avec les cellules dendritiques, ce qui explique leur rôle précoce dans le déclenchement de la réponse immunitaire.

À la différence des cellules NK les lymphocytes $T\gamma\delta$ possèdent une machinerie génératrice de diversité qui met en place un répertoire particulier lors de leur différenciation. Les récepteurs $T\gamma\delta$ qu'ils expriment le sont de façon clonale et à cet égard, ils se comportent comme des lymphocytes T classiques. Néanmoins, ils s'en différencient par de nombreux aspects, en particulier par le fait qu'ils ne sont pas restreints par les molécules du CMH I et II, que leur répartition tissulaire est distincte et surtout, qu'ils se situent à la limite de l'immunité adaptative et de l'immunité innée, dans la mesure où certaines sous-populations sont d'hétérogénéité très restreinte et sont spécialisées dans des activités de reconnaissance très précises, soit anti-bactériennes, soit anti-tumorales. Sur le plan évolutif, les immunologistes les considèrent comme les premiers lymphocytes qui ont « appris » la diversité, sans toutefois en utiliser toutes les potentialités. Ils offrent des perspectives intéressantes dans la manipulation thérapeutique à visée anti-tumorale et anti-infectieuse (voir la revue par Thedrez *et al.* 2007).

Les cellules dendritiques constituent le carrefour par excellence entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (voir revue par Banchereau & Steinman, 1998). Ce sont en effet à elles qu'est dévolu le rôle essentiel de la **présentation** de l'antigène aux lymphocytes. On s'accorde actuellement à distinguer deux sous-populations de cellules dendritiques (DC) : Les DC résidentes des organes lymphoïdes secondaires, dont la fonction reste encore floue, et les DC tissulaires (cellules dermales et cellules de Langerhans) que l'on trouve dans les tissus non lymphoïdes. Dans l'organisme, ces cellules sont à l'état de repos, et l'on parle de DC immatures, ayant une très faible expression de molécules du CMH et n'ayant donc qu'une activité potentielle de présentation très faible. Elles doivent donc subir diverses étapes de différenciation et d'activation avant de devenir opérationnelles. Et c'est précisément là que l'on voit clairement la jonction entre immunité innée et immunité adaptative, puisque les signaux initiaux qui vont déclencher cette maturation vont provenir des agents pathogènes dont les

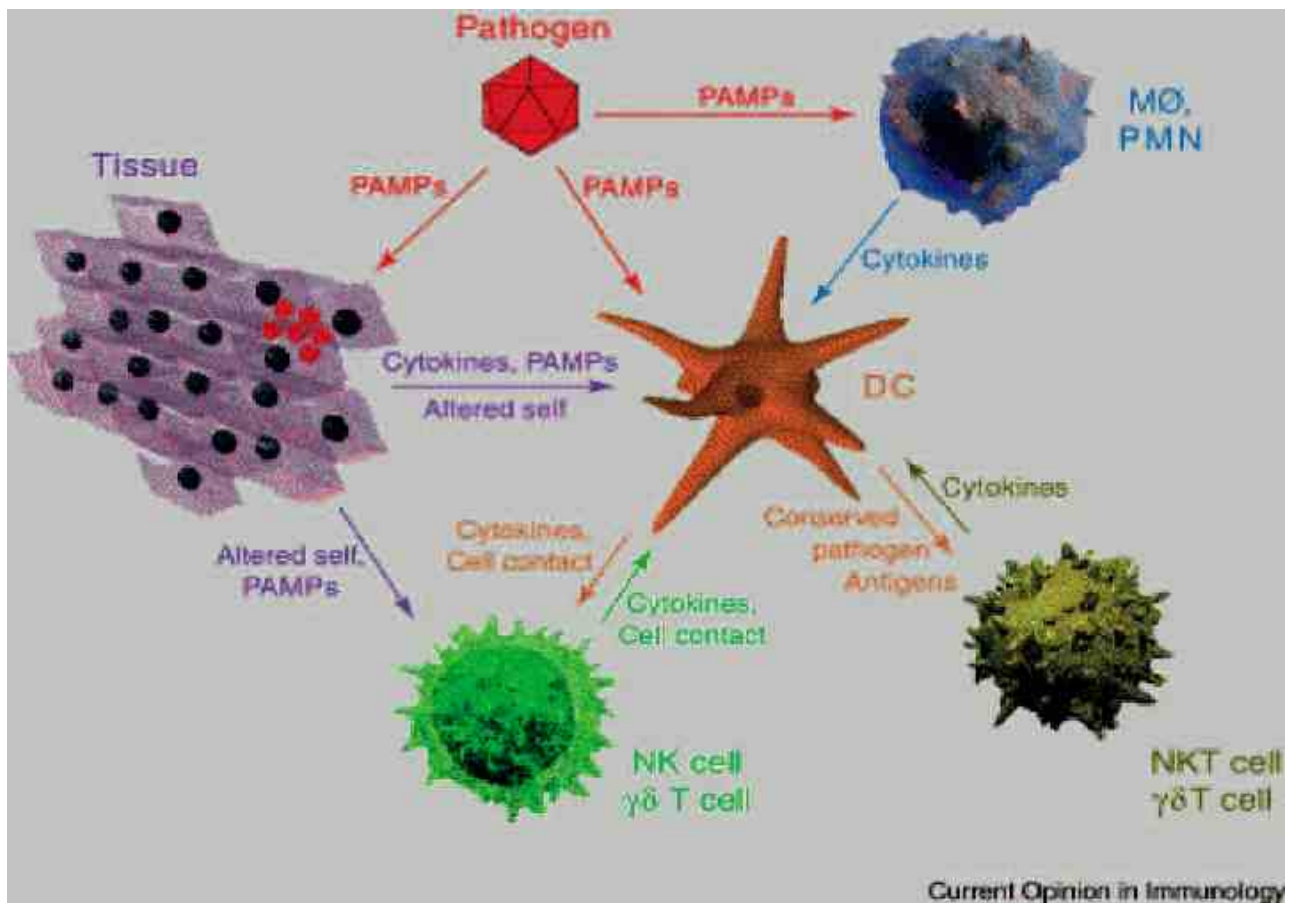


Figure 5: La cellule dendritique au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative et quelques exemples possibles de signaux impliqués dans l'activation des cellules dendritiques (DC). (reproduit de Reis & Sousa, 2004).

Ces cellules peuvent réagir à la présence d'un pathogène potentiel par la détection de signaux exogènes de type PAMP ou à des signaux endogènes induits en réponse à l'infection par ce pathogène. Chaque type de signal peut être détecté de façon directe ou indirecte. La voie indirecte s'appuie sur l'intervention de cytokines inflammatoires produites en réponse à l'agression. Les DC peuvent présenter des antigènes dérivés des pathogènes aux cellules T $\gamma\delta$ ou aux cellules NKT qui toutes deux portent des récepteurs TcR invariants et en recevoir en retour un signal d'activation. Les cellules dendritiques, qui sont également essentielles dans la présentation des antigènes aux lymphocytes de la réponse adaptative, apparaissent ainsi comme un point de convergence des deux types de réponses. Les interactions avec les polymorphonucléaires (PMN) et les macrophages sont également indiquées.

PAMP seront reconnus par les PRR exprimés à la surface des DC immatures. Et l'on aura compris que ces PRR ne sont rien d'autre que les TLR présents à forte densité sur les DC immatures (**figure 5**). La signalisation pathogène/danger est donc à l'œuvre et va déclencher la suite des événements, c'est-à-dire principalement la synthèse de cytokines qui va permettre le recrutement du répertoire des cellules TH1 et TH2. Le processus est en route, l'unicité du système est bien présente. On notera enfin que certaines molécules extraites de bactéries sont connues depuis longtemps pour avoir un effet adjuvant. C'est, par exemple, le cas du muramyl-dipeptide qui est précisément reconnu par un TLR, et donc de nature à activer les cellules dendritiques...

CONCLUSIONS

Un siècle après l'attribution du prix Nobel à Paul Ehrlich et Elie Metchnikoff, on peut heureusement constater que, comme souvent en sciences, deux conceptions différentes peuvent finalement se retrouver dans une perspective unifiée. L'émergence du système immunitaire tel que nous commençons seulement à en cerner vraiment les contours, s'inscrit dans la longue histoire de l'évolution (Flajnik & Du Pasquier, 2004; Vivier & Malissen, 2005). On ne peut qu'évoquer à ce stade la constatation de François Jacob pour qui toute cette saga n'est le plus souvent qu'un immense bricolage, bien loin du « dessin intelligent » dangereusement remis au goût du jour. L'histoire des TLR

en est une frappante illustration. Un gène, dont la fonction principale est d'orienter la différenciation tissulaire spatiale chez la drosophile, est utilisé, en se démultipliant, comme l'un des premiers « palpeurs » de pathogènes chez les vertébrés les plus évolués. Sur ces bases de l'immunité innée, bien présente, mais seule présente chez les invertébrés, une profonde révolution s'est produite au détour de l'apparition des vertébrés, apparemment très brutalement. Cette révolution a conduit à superposer, sur ce premier ensemble de défenses « naturelles », un second ensemble

dont la justification ne semble être qu'un affinement prodigieux de la précision de reconnaissance. Avec, de surcroît, l'apparition d'une autre propriété que nous n'avons pas évoquée dans cette communication : l'existence d'une mémoire, qui est la pierre angulaire d'une protection à long terme, particulièrement mise à profit dans les vaccinations. Mais au fait, sait-on mieux faire des vaccins qu'il y a un siècle ? Très honnêtement, rien n'est moins sûr. Le sale petit secret des immunologistes...

BIBLIOGRAPHIE

- Alder, M. N., Rogozin, I. B., Iyer, L. M., Glazko, G. V., Cooper, M. D., Pancer, Z. 2005. Diversity and function of adaptive immune receptors in a jawless vertebrate. *Science* 310: 1970–1973.
- Banchereau, J. & Steinman, R. M. 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Billingham, R. E., Brent, L., Medawar, P. 1953. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Transplantation* 76: 1409–1412.
- Burnet, F. M. 1957. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Austr J Sci.* 20: 67–70.
- Cooper, M. A., Fehniger, T. A., Cligiuri, M. A. 2001. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* 22: 633–640.
- Edelman, G. M. 1973. Antibody structure and molecular immunology. *Science* 180: 830–840.
- Ehrlich, P. 1900. The Croonian lecture: on immunity. *Proceedings of the Royal Society of London* 66, 424.
- Flajnik, M. & Du Pasquier, L. 2004. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? *Trends Immunol.* 12: 640–644.
- Janeway, C. A. Jr 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 54: 1–13.
- Janeway, C. A. Jr & Medzhitov, R. 2002. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol.* 20: 197–216.
- Jerne, N. K. 1955. The natural selection theory of antibody formation. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 41: 849–857.
- Kohler, G. & Milstein, C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. *Nature* 256: 495–497.
- Landsteiner, K. 1945. *The specificity of serological reactions.* Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
- Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichart, J.-M., Hoffmann, J. 1996. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/toll/cactus* controls the potent antifungal response in *drosophila* adults. *Cell* 86: 973–983.
- Matzinger, P. 1994. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 12: 991–1045.
- Matzinger, P. 2002. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296: 301–305.
- Medzhitov, R., Preston-Hulburt, P., Janeway, C. A. Jr 1997. A human homologue of the *drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388: 394–397.
- Metchnikov, E. 1895. Études sur l'immunité: sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 9: 433–461.
- Porter, R. R. 1973. Structural studies of immunoglobulins. *Science* 180: 713–716.
- Reis, E. & Sousa, C. 2004. Activation of dendritic cells: translating innate into adaptive immunity. *Curr Op Immunol.* 16: 21–25.
- Reiser, J.-B., Gregoire, C., Darnault, C., Mosser, T., Guimezanes, A., Schmitt-Verhulst, A.M., Fontecilla-Camps, J.-C., Mazza, G., Malissen, B., Housset, D. 2002. A T cell receptor CDR3beta loop undergoes conformational changes of unprecedented magnitude upon binding to a peptide/MHC class I complex. *Immunity* 16: 345–354.
- Royet, J., Reichart, J.-M., Hoffmann, J. A. 2005. Sensing and signalling during infection in *Drosophila*. *Curr Op Immunol.* 17: 11-17.
- Sansonetti, P. 2006. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nature Immunology* 7: 1237–1242.
- Takeda, K. & Akira, S. 2005. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 17: 1–14.
- Thedrez, A., Sabourin, C., Gertner, J., Devilder, M. C., Allain-Maillet, S., Fournie, J.-J., Scotet, E., Bonneville, M. 2007. Self/non-self discrimination by human $\gamma\delta$ T cells: simple solutions for a complex issue? *Immunol Rev.* 215: 123–135.
- Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575–581.
- Toyonaga, B. & Mak, T. W. 1987. Genes of the T-cell antigen receptor in normal and malignant cells. *Annu Rev Immunol.* 5: 585–620.
- Vivier, E. & Malissen, B. 2005. Innate and adaptive immunity: specificities and signalling hierarchies revisited. *Nature Immunol.* 6: 17–21.

