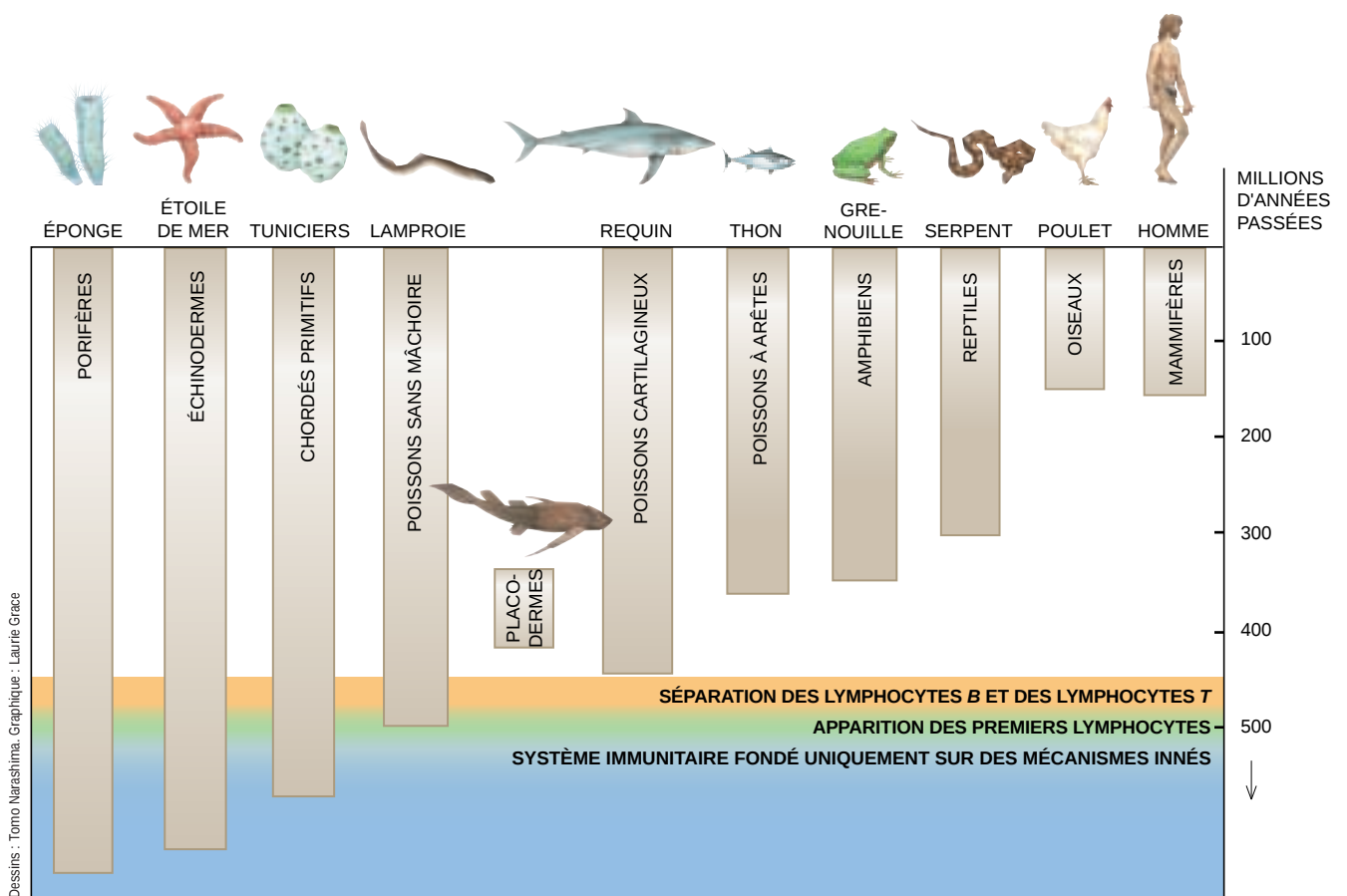




2. LES PRINCIPAUX ÉLÉMENTS du système immunitaire sont apparus en même temps que les vertébrés. Ainsi, les premiers systèmes immunitaires à base de lymphocytes seraient apparus chez les poissons sans mâchoire (la famille des lamproies), il y a environ 500 mil-

lions d'années. Puis, ces lymphocytes se sont séparés en deux populations distinctes, que l'on retrouve aujourd'hui chez tous les vertébrés supérieurs. Les invertébrés ont des cellules qui ressemblent, par certains aspects, aux cellules immunitaires des vertébrés.

système ultérieur des vertébrés. Ces ressemblances sont peut-être la meilleure preuve de l'évolution, sur des centaines de millions d'années, d'un système immunitaire primitif vers celui des mammifères.

Les systèmes de défense sont apparus il y a 2,5 milliards d'années, avec les protozoaires, les plus simples des organismes vivants. Ces protozoaires sont des organismes unicellulaires : toutes les fonctions physiologiques sont effectuées par une unique cellule. La respiration, la digestion, la défense, notamment, sont partiellement assurées par phagocytose. Cette dernière, moyen de défense des protozoaires, diffère peu de celle assurée par les cellules phagocytaires de l'homme.

Chez les animaux, de l'étoile de mer à l'homme, les cellules phagocytaires circulent dans l'organisme. Dans le cas de l'étoile de mer, elles circulent dans une cavité remplie de fluide, nommée coelome. Chez les animaux pluri-cellulaires, elles patrouillent dans les tissus et aux alentours.

Même les systèmes immunitaires les plus anciens distinguent le soi du

non-soi. Certains protozoaires, qui vivent par colonies de milliers d'individus, doivent se reconnaître : la vie en colonie ou la reproduction sexuée ne sont possibles qu'à condition de distinguer le soi du non-soi. L'éponge, qui serait le métazoaire (ou animal pluri-cellulaire) le plus ancien et le plus simple, reconnaît le soi du non-soi : ses cellules attaquent les greffes prélevées sur d'autres éponges.

Toutefois, ce rejet n'est pas identique à celui qui a lieu chez les vertébrés : si une greffe a été rejetée une première fois, une seconde greffe provenant du même donneur sera rejetée encore plus rapidement. Au contraire, chez les éponges et les méduses, le second rejet n'est pas plus rapide que le premier : diverses expériences réalisées sur des étoiles de mer et d'autres invertébrés supérieurs indiquent que les invertébrés seraient dépourvus de mémoire immunitaire, laquelle serait une caractéristique du système immunitaire des vertébrés.

Les invertébrés sont privés de deux autres particularités immunitaires des vertébrés – le complément et les lymphocytes –, mais ils possèdent des sys-

tèmes analogues. À la place du complément, plusieurs classes d'invertébrés, y compris des insectes, des crabes et des vers, ont un système prophénoloxydase : comme le complément, le système prophénoloxydase est activé par plusieurs enzymes. La cascade des réactions se termine par la conversion de la prophénoloxydase en phénoloxydase active, qui participe à l'encapsulation des corps étrangers. Ce système intervient également lors de la coagulation du sang et de la destruction des microbes.

Les invertébrés n'ont pas de lymphocytes ni de système immunitaire humoral fondé sur les anticorps. Néanmoins, certains de leurs composants semblent être des précurseurs des cellules qui assurent l'immunité humorale chez les vertébrés. Ainsi, certaines cellules des vers de terre, apparus il y a 500 millions d'années, possèdent des cellules qui ressemblent à des lymphocytes. De surcroît, tous les invertébrés synthétisent des molécules qui semblent fonctionner comme des anticorps et qui en auraient été les précurseurs. Ces protéines, nommées lectines, se fixent sur des molécules

de sucre présentes sur les cellules ; elles rendent les cellules collantes et provoquent leur agglutination. Les lectines, omniprésentes, sont probablement apparues très tôt : on les trouve dans les plantes, les bactéries, les invertébrés et les vertébrés.

On ignore le rôle précis des lectines dans les réactions immunitaires : elles participeraient au repérage des organismes envahisseurs, probablement recouverts de divers sucres. Les lectines des vers de terre, des escargots, des coquillages et de presque tous les invertébrés favorisent la phagocytose. Chaque groupe animal a plusieurs lectines, dont les affinités spécifiques pour les sucres diffèrent. Les lectines isolées de l'oursin et de la mouche *Sarcophaga peregrina* ressemblent aux protéines des vertébrés nommées collectines. Chez l'homme, les collectines interviennent dans l'immunité innée en enrobant les microbes, ce qui permet aux cellules phagocytaires de les identifier plus facilement, et en activant les cellules immunitaires ou le complément.

Bien que les invertébrés soient dépourvus d'anticorps, ils produisent des molécules qui ont presque la même structure et la même fonction. Les anticorps (aussi nommés immunoglobulines) appartiennent à une famille de molécules vaste et fort ancienne : la superfamille des immunoglobulines. Toutes les molécules de cette famille ont une structure caractéristique. Elles ont des fonctions variées, mais, le plus souvent, elles participent à la reconnaissance du non-soi.

Le repliement caractéristique des immunoglobulines s'est sans doute produit au cours de l'évolution des métazoaires, lorsque les cellules ont appris à se reconnaître. Initialement, cette structure a peut-être servi à l'identification du soi ; puis elle est devenue capable de reconnaître aussi des

antigènes, avant de figurer dans les immunoglobulines.

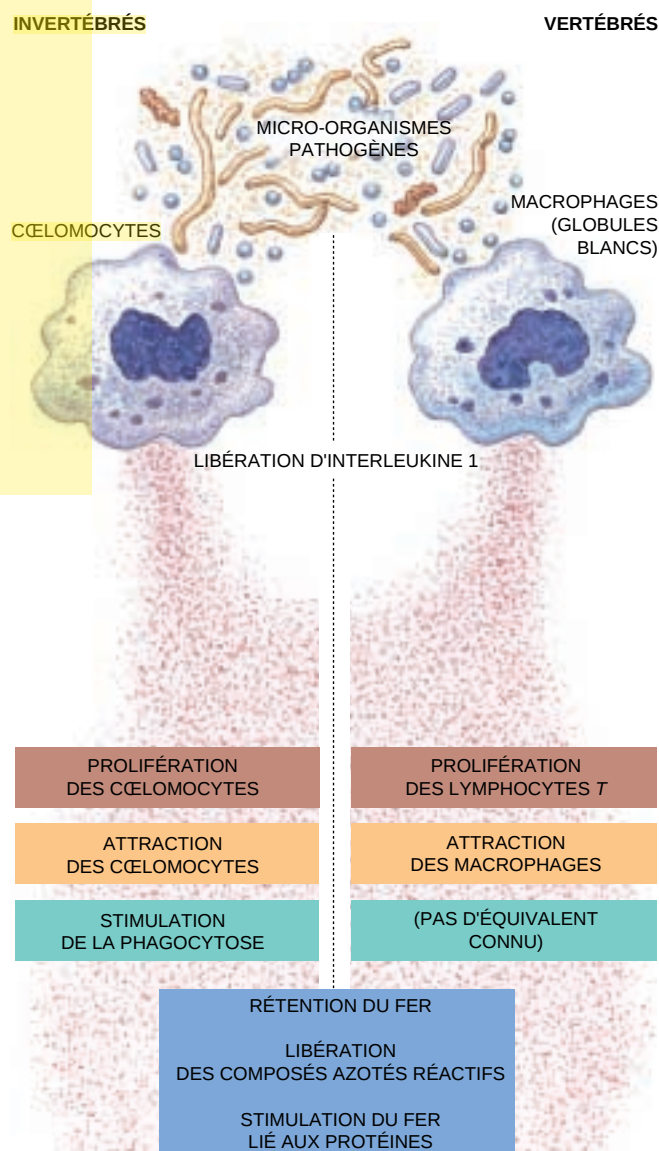
L'hémoline, protéine isolée du sang de certains papillons, appartient à la superfamille des immunoglobulines. Elle se lie aux microbes et participe à leur élimination. D'autres molécules de la superfamille ont été identifiées chez divers invertébrés (des sauteuses et des mouches) et chez des vertébrés inférieurs. Ainsi, les réactions immunitaires fondées sur les anticorps, bien qu'elles soient l'apanage des vertébrés, sont issues des mécanismes de défense des invertébrés.

Un précurseur de la réaction immunitaire

L'évolution semble également avoir conservé la plupart des signaux qui commandent les mécanismes de défense des invertébrés. Nous avons isolé, chez des invertébrés, des molécules qui ressemblent aux cytokines des vertébrés. Les cytokines sont des protéines libérées par diverses cellules immunitaires (ou non) activées qui stimulent ou inhibent d'autres cellules du système immunitaire, ou qui agissent sur divers organes. Les interférons, les interleukines 1 et 6, et le facteur nécrosant des tumeurs, le TNF, sont des cytokines. Ces molécules régulent toutes les étapes de l'immunité des vertébrés.

Pour plusieurs raisons, nous pensons que les invertébrés produisent de l'interleukine 1 ou une cytokine ancestrale similaire. D'abord, ces molécules contrôlent certains mécanismes immunitaires primitifs des vertébrés. En outre, comme la structure et la fonction défensive de l'interleukine 1 sont analogues chez de nombreux vertébrés, nous supposons qu'il devait exister un précurseur. Enfin, les macrophages (les globules blancs qui produisent l'interleukine 1) sont présents chez toutes les espèces animales.

À partir du fluide qui emplit l'étoile de mer *Asterias forbesi*, nous avons extrait une protéine qui ressemble beaucoup à l'interleukine 1 : elle a les mêmes propriétés physiques, chimiques et biologiques ; elle stimule les cellules des vertébrés qui sont sensibles à l'interleukine 1 ; les anticorps qui reconnaissent cette interleukine humaine s'y fixent également. Ultérieurement, nous avons observé que de nombreux invertébrés synthétisent des molécules apparentées aux cytokines des vertébrés. Les vers et les tuniciers, par exemple, produisent des substances analogues à l'interleukine 1 et au TNF. De plus, une chenille du tabac



3. LA LIBÉRATION DE CYTOKINES stimule plusieurs dizaines de fonctions, chez les invertébrés comme chez les vertébrés, notamment des fonctions de défense. Les auteurs ont montré que l'interleukine 1 (une cytokine) de l'étoile de mer a des fonctions de défense similaires, voire identiques, à celles qu'elle déclenche chez les vertébrés.