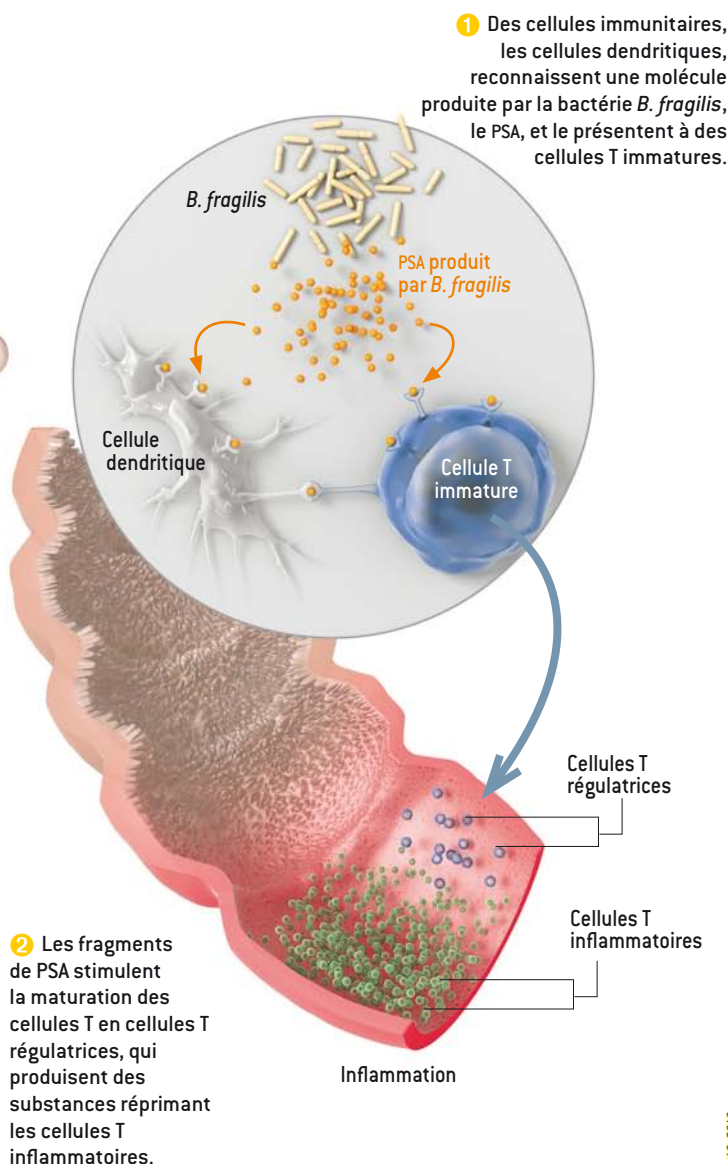
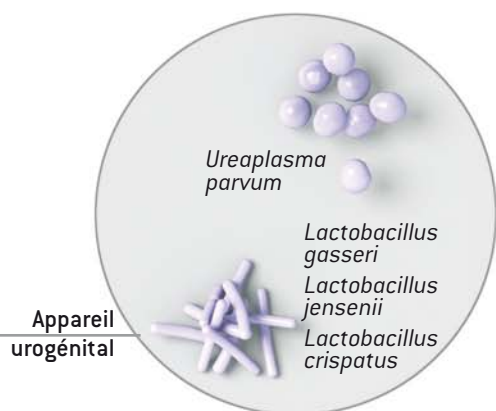
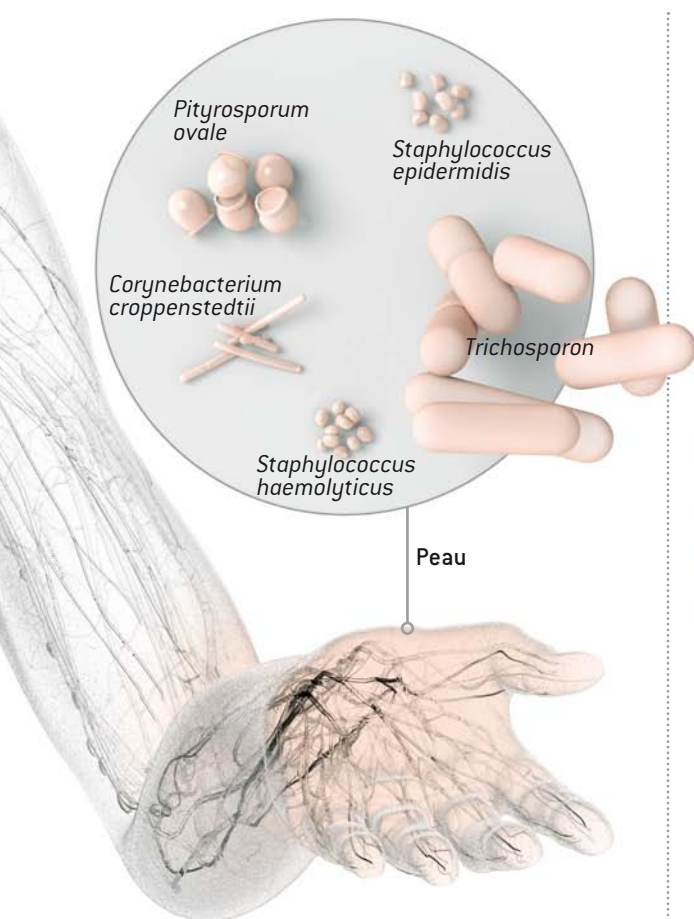


Diverses populations de bactéries vivent en symbiose avec les humains. Au fil de l'évolution, elles ont colonisé les surfaces de l'organisme en contact avec l'extérieur: le tube digestif, le système respiratoire, la peau, le vagin... L'ensemble de ces bactéries – le microbiote bactérien – participe au maintien de la santé de l'organisme notamment en constituant une barrière plus difficile à franchir pour les agents pathogènes. Elles joueraient aussi un rôle essentiel dans le développement et la régulation du système immunitaire: en permanence, un équilibre s'établirait entre le système immunitaire et le microbiote, fondé notamment sur la reconnaissance de motifs bactériens. C'est ce qui se produirait, par exemple, avec *Bacteroides fragilis*, une des bactéries de l'intestin (à droite).



DANS L'INTESTIN, LA BACTÉRIE BACTEROIDES FRAGILIS participe au maintien de l'équilibre entre microbiote et système immunitaire. C'est ce qu'a montré l'équipe de Sarkis Mazmanian, à l'Institut de technologie de Californie, en 2011. Les biologistes ont donné à des souris sans germe soit la bactérie, soit la bactérie modifiée pour qu'elle ne produise pas un sucre complexe détecté par le système immunitaire, le polysaccharide A (PSA). Les premières n'ont pas développé d'inflammation de l'intestin pendant la colonisation, contrairement aux secondes. Le PSA stimule le développement de cellules T régulatrices qui restreignent l'inflammation.

À chacun son microbiote

Depuis quelques années, les biologistes étudient la nature de notre écosystème bactérien, notamment en analysant son génome – le microbiome bactérien. Chaque espèce de bactérie symbiotique (les bactéries tolérées par notre système immunitaire) a une signature : sa version unique d'un gène impliqué dans la production des protéines (le gène de l'ARN ribosomal 16S). En répertoriant les diverses séquences de ce gène dans les microbiomes étudiés, les biologistes dressent un catalogue des espèces constituant le microbiote humain. On s'est ainsi aperçu, notamment, qu'il n'existe pas deux microbiotes identiques.

se révéla correcte, que des cellules du sang peuvent produire des protéines (les « chaînes latérales » ou anticorps) reconnaissant de façon spécifique des molécules produites par des agents pathogènes, les antigènes.

Dans les années 1940, s'inspirant de cette idée d'anticorps spécifiques d'antigènes, le virologue australien Frank Macfarlane Burnet avança la thèse suivante : le système immunitaire apprend à ne pas réagir contre les molécules de l'organisme – le soi – pendant le développement embryonnaire, définissant ainsi son champ d'action contre le non-soi. Burnet reçut le prix Nobel en 1953 pour ses travaux, avec le biologiste britannique Peter Medawar, qui prouva, grâce à un système de greffe, que la distinction du soi et du non-soi est une clé de l'activation du système immunitaire.

Ainsi avaient été posées, pour au moins un demi-siècle, les fondations de l'immunologie. Et nombre de travaux avaient confirmé ces fondations. Notamment, en accord avec le concept du soi et du non-soi, on avait montré que les cellules dites T, qui contrôlent l'activation des cellules produisant les anticorps – les cellules B –, subissent une sélection dans le thymus : les cellules qui y reconnaissent le soi sont éliminées. Ne restent donc que les cellules T qui reconnaissent le non-soi.

Cependant, à partir des années 1980, de nouveaux résultats ont suggéré que la frontière entre le soi et le non-soi n'était pas aussi nette qu'on le pensait. On s'est aperçu que le système immunitaire peut aussi réagir au soi stressé, blessé ou altéré. Par exemple, des cellules dites tueuses naturelles reconnaissent les cellules tumorales, altérées par la transformation, et les détruisent. De même, d'autres cellules du système immunitaire – les cellules dendritiques –, ne sont pas uniquement dirigées contre le non-soi.

Découvertes en 1973 par le Canadien Ralph Steinman, les cellules dendritiques collectent les antigènes et les présentent aux cellules T, puis « décident » de leur activation. Ces cellules ont constitué une énigme pendant une quinzaine d'années, car elles ne portent pas de récepteur aux antigènes, comme les cellules B et T. Comment contrôlent-elles l'activation des cellules T ? La réponse a été proposée par l'Américain Charles Janeway en 1989, et validée chez l'animal dans les années 1990 (par les équipes de Jules Hoffmann et Bruce Beutler, qui ont reçu le prix Nobel en 2011 avec Steinman) : les cellules dendritiques

expriment des récepteurs innés, qui reconnaissent des motifs moléculaires communs à de nombreux microbes.

Jusque-là, rien de contradictoire avec la théorie du soi et du non-soi. Mais on s'est aperçu que les récepteurs innés des cellules dendritiques détectent aussi des motifs du soi produits par les tissus et les cellules lésés...

Ces difficultés ont amené Polly Matzinger, une immunologiste du *National Institute of Health* à Bethesda, aux États-Unis, à proposer une révision de la vue strictement défensive du système immunitaire. Selon elle, le système immunitaire réagirait non seulement au non-soi, mais, de façon plus générale, au danger que représente une cellule ou un tissu lésés par un stress ou un microbe. En conséquence, des microbes pourraient coexister avec leur hôte, ou même dans l'hôte si aucun dommage n'en résulte pour celui-ci. Cette théorie, dite du danger, a profondément changé notre compréhension du rôle du système immunitaire, et ses implications sont encore débattues.

Maintenir l'équilibre

Néanmoins, la théorie du danger implique que le système immunitaire est encore essentiellement un système de défense, et ne réagit qu'aux microbes dangereux pour l'hôte. Pourtant, nous produisons chaque jour des grammes d'anticorps contre la multitude de microbes inoffensifs qui peuplent notre intestin. Pourquoi ? Peut-être ces microbes sont-ils sans danger parce qu'ils sont « surveillés » par cette énorme production d'anticorps ? De même, certains microbes qui nous ont infectés un jour, tels les virus herpès, résident sous forme plus ou moins latente au sein de notre organisme. Sont-ils dangereux ? Le système immunitaire les ignore-t-il ?

Ces constats et ces questions m'ont amené à proposer en 2010 l'explication suivante : le système immunitaire orchestrerait non seulement la défense de l'organisme, mais aussi, et avant tout, son homéostasie. Il nous maintiendrait dans le *status quo*.

Margaret McFall-Ngai, spécialiste de la symbiose bactérienne chez les animaux, discutait en 2007 l'apparition chez les vertébrés du système immunitaire dit adaptatif – responsable de l'immunité humorale décrite par Ehrlich. Fondé sur la synthèse d'une diversité quasi illimitée