

> hasard, certains de leurs gènes, faisant apparaître à la surface de chaque lymphocyte un récepteur différent, capable d'interagir avec une molécule différente. Les lymphocytes qui répondent fortement à des constituants du corps – le soi – s'autodétruisent. Demeurent les dizaines de milliards de lymphocytes qui sont capables, chacun, de répondre fortement à au moins une molécule qui n'était pas présente dans le corps – permettant ainsi à l'animal d'être capable de réagir à l'imprévisible –, à l'immense univers changeant du non-soi.

Nous avons hérité de ces deux systèmes immunitaires, devenus interdépendants. Les cellules du système inné – dont les macrophages, les polynucléaires, les cellules dendritiques... – constituent notre première ligne de défense: dès que des microbes entrent dans le corps, elles les ingèrent, tentent de les détruire,

Le système inné permet au système adaptatif de distinguer le non-soi infectieux du soi non infecté

et libèrent des molécules antimicrobiennes et pro-inflammatoires qui augmentent les défenses du corps. Certaines cellules du système inné qui patrouillent dans notre corps interagissent en permanence avec les lymphocytes T, les «chefs d'orchestre» du système adaptatif, leur présentant des fragments de ce qu'elles ont ingéré ou produit. Si l'un de ces fragments provient de l'extérieur – du non-soi –, il stimulera les lymphocytes T dont le récepteur, par hasard, est capable de répondre fortement à ce fragment. La réponse du système adaptatif est plus lente que celle du système inné, mais plus puissante et spécifiquement dirigée contre le microbe qui a pénétré dans le corps. Elle augmente les capacités de défense du système inné et induit une mémoire lymphocytaire durable: lors d'une rencontre ultérieure avec le même microbe, la réponse du système adaptatif sera beaucoup plus rapide et forte.

Une question essentielle est longtemps demeurée mystérieuse: comment le système

immunitaire détecte-t-il la pénétration de microbes dans le corps? En 1989, Charles Janeway, de l'université Yale, propose que le fonctionnement du système immunitaire ne peut dépendre uniquement, comme on le pensait alors, de sa capacité à distinguer le soi du non-soi: il doit être capable de distinguer le non-soi infectieux (les microbes) du soi non infecté, évitant ainsi d'agresser le corps en l'absence d'infection et de risquer de provoquer une maladie auto-immune ou une allergie. Le système adaptatif étant incapable d'opérer cette distinction, Janeway propose que le système inné possède des récepteurs capables de répondre à des motifs moléculaires microbiens conservés, communs à chacune des grandes familles de microbes. En 1994, Polly Matzinger, des Instituts américains de la santé à Bethesda, propose que le système inné est capable non seulement de répondre à des motifs moléculaires microbiens conservés (au non-soi infectieux), mais aussi à des composants du soi non infecté – des motifs moléculaires associés aux lésions du corps – qui sont libérés par des lésions du corps et qui traduisent l'existence d'un soi lésé ou modifié – d'un danger. La présence d'un microbe pourrait être détectée par les lésions qu'il cause, et ce sont les lésions subies ou provoquées par les cellules cancéreuses qui permettraient au système inné de les détecter et de les combattre.

DE NOUVEAUX RÉCEPTEURS

En 1996, Bruno Lemaitre, Jules Hoffmann et leurs collègues de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire, à Strasbourg, publient la découverte, chez la drosophile, d'un récepteur – Toll – qui permet aux cellules du système inné de répondre à des infections par différents champignons. En l'absence de Toll, les mouches infectées meurent. Toll est un récepteur à un motif moléculaire associé au soi lésé ou modifié: lors d'une infection, un récepteur à un motif moléculaire microbien conservé (qui sera identifié plus tard) est activé, et découpe une protéine du corps (du soi) de la drosophile, dont un fragment active le récepteur Toll, déclenchant la réponse protectrice contre l'infection.

En 1998, Bruce Beutler et ses collègues, à l'université du Texas, à Dallas, publient la découverte, chez la souris, d'un récepteur de la même famille (qui sera nommée Toll-like), et qui répond, lui, à un motif moléculaire microbien conservé: un composant commun à la paroi de nombreuses bactéries. Puis d'autres familles de récepteurs répondant à différents motifs moléculaires microbiens conservés et/ou à différents motifs moléculaires associés aux lésions du corps seront découvertes, dont la famille des récepteurs NLR, présents à l'intérieur des cellules, et d'autres qui circulent librement dans le sang. Ainsi se révélait la richesse des mécanismes qui permettent au système inné de

détecter la présence d'un microbe et d'y répondre. Ces récepteurs lui permettent aussi de répondre aux lésions provoquées par les cancers. Mais des lésions non cancéreuses peuvent aussi induire une réponse immunitaire inappropriée au soi lésé. Et une activation excessive et persistante du système inné, que ce soit en réponse à des lésions du corps ou à des microbes, peut provoquer des maladies inflammatoires ou auto-immunes.

En 2011, le prix Nobel de médecine est décerné à Jules Hoffmann et Bruce Beutler pour leur découverte des récepteurs Toll et Toll-like. Ainsi qu'à Ralph Steinmann, de l'université Rockefeller, pour sa découverte en 1973 des cellules dendritiques – des cellules du système inné qui jouent un rôle essentiel dans l'activation du système adaptatif. Car les lymphocytes T ne répondront à un composé extérieur au corps que s'il leur est présenté par une cellule dendritique qui a elle-même répondu à des motifs moléculaires microbiens conservés. Et la cellule dendritique répondra différemment, selon que ces motifs moléculaires appartiennent à des microbes qui résident à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules, induisant ainsi une réponse protectrice appropriée du système adaptatif. Le système inné permet donc non seulement au système adaptatif de distinguer le non-soi infectieux du soi non infecté, mais aussi d'orienter la réponse du système adaptatif en fonction du mode de vie des microbes qui envahissent le corps, et de prévenir ou d'atténuer les réponses excessives ou inappropriées du système adaptatif.

À LA RENCONTRE DES BACTÉRIES

Notre système immunitaire inné ne répond pas seulement aux microbes qui envahissent notre corps en franchissant les barrières de notre peau ou de nos muqueuses digestive ou respiratoire. Il interagit aussi avec les microbes qui résident de l'autre côté de ces barrières, notamment avec les myriades de bactéries qui colonisent, dès notre naissance, l'intérieur de notre tube digestif, et qui constituent le microbiote. Ce dernier joue un rôle majeur dans notre digestion, notre métabolisme et la maturation de notre système immunitaire. Et notre système immunitaire inné exerce une influence, en retour, sur la composition et l'activité de notre microbiote. De ces interactions réciproques résulte une forme de symbiose dont la rupture peut provoquer des maladies inflammatoires de l'intestin, une obésité, un diabète, des maladies cardiovasculaires ou des cancers (*voir page 78*).

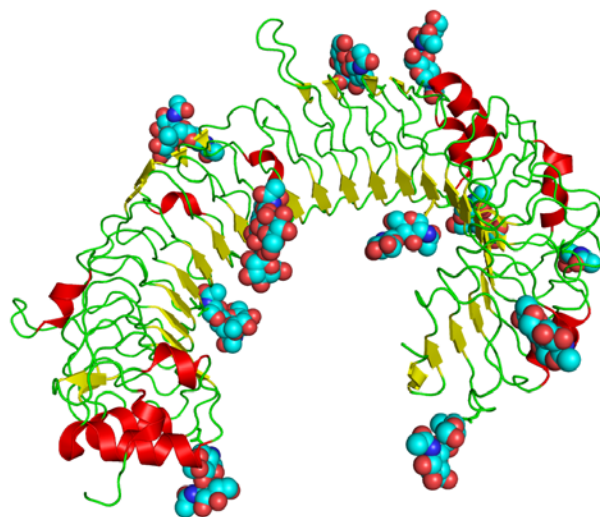
Le système immunitaire adaptatif, qui permet d'élaborer une réponse à mémoire spécifique de chaque microbe rencontré, a longtemps été considéré comme un raffinement apparu tardivement au cours de l'évolution du vivant. Mais, en 2007, il a été découvert que les bactéries aussi possèdent, en plus d'un système inné,

un système adaptatif – CRISPR-Cas – qui leur permet de se défendre notamment contre les virus qu'elles ont rencontrés. L'ADN des virus qui ont envahi la bactérie est découpé en petites portions, dont certaines demeurent stockées dans l'ADN de la bactérie: si le même virus pénètre à nouveau, cette portion est reconnue, et le virus est détruit. Et cette mémoire du système adaptatif des bactéries se transmet de génération en génération.

« La part vraiment intéressante de la recherche, disait François Jacob, c'est celle qu'on ne peut prévoir. » L'exploration des systèmes immunitaires n'a cessé d'enrichir notre vision du vivant. Elle a permis à la médecine d'élaborer des moyens radicalement nouveaux pour prévenir ou traiter des maladies: vaccins, greffes d'organes, traitements des allergies et des maladies inflammatoires, immunothérapie contre des cancers... Et c'est la découverte inattendue du système immunitaire adaptatif ancestral des bactéries – CRISPR-Cas – qui a permis l'élaboration des tout nouveaux outils moléculaires utilisés aujourd'hui pour modifier de manière extrêmement précise le génome de tout être vivant. ■

TOLL & CO

Ancrés dans les membranes de cellules du système immunitaire inné, les récepteurs dits de type Toll fixent, par l'intermédiaire de leur domaine extracellulaire (ici celui du récepteur TLR-3 humain), des motifs moléculaires communs à de nombreux microbes.



BIBLIOGRAPHIE

A. Poltorak et al., **Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene**, *Science*, vol. 282, pp. 2085-2088, 1998.

B. Lemaitre et al., **The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll*/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults**, *Cell*, vol. 86, pp. 973-983, 1996.