

Introduction

Cet ouvrage n'est ni un traité ni une synthèse sur l'immunité innée. Il veut traiter d'une « immunité innée », celle qui a intéressé pendant plus d'un siècle et demi des scientifiques découvrant peu à peu un nouvel aspect de la biologie : l'immunologie comparée. Ce livre tente d'analyser la trajectoire de ces scientifiques, principalement français, qui ont choisi les Invertébrés, tout particulièrement les insectes, pour comprendre comment un organisme vivant se défendait contre des pathogènes agresseurs (virus, bactéries, champignons ou parasites). Le choix de ces scientifiques semble avoir été guidé par l'espoir que ces mécanismes immunitaires, certainement très complexes chez les Vertébrés, pouvaient être mieux appréhendés chez les organismes plus « primitifs », et conduire à une meilleure compréhension de l'immunité des mammifères. C'est pour cette raison qu'ils ont choisi les Invertébrés, en particulier les insectes pour leur facilité d'élevage.

Il est nécessaire de définir ce qu'est l'immunité innée, terme consacré en 1989¹. C'est la capacité des organismes, aussi bien des Invertébrés que des Vertébrés, de pouvoir se défendre contre les pathogènes qui les envahissent et peuvent les détruire. L'expression de cette immunité innée se met en place rapidement (dans les minutes qui suivent l'infection) grâce à des acteurs cellulaires et/ou humoraux mobilisables de suite.

Concernant l'aspect cellulaire, la phagocytose demeure la fonction principale assurée par les phagocytes, cellules spécialisées ayant la capacité de capturer tout corps étranger de petite taille (virus, bactérie, champignon, etc.). Chez les Invertébrés, c'est une seule classe d'hémocytes de l'hémolymphe qui est concernée, pouvant prendre le nom de plasmatoctes (insectes) ou leucocytes (Mollusques). Chez les

1. Janeway C.A., « Approaching the asymptote ? Evolution and revolution in immunology », *Cold Spring harbour Symposium on Quantitative biology*, n° 54, p. 1-12, 1989.

Vertébrés, en particulier les mammifères, plusieurs types cellulaires sont concernés par cette fonction : monocytes, macrophages, polynucléaires ou cellules dendritiques. Lorsque le pathogène est de taille importante, c'est un phénomène d'encapsulation qui se met en place, avec adhésion des cellules autour du corps étranger, en plusieurs couches (le terme de « granulome » est aussi utilisé pour les Vertébrés). Un mécanisme assez comparable, formant un nodule, peut se développer autour d'un amas de bactéries phagocytées, là aussi par dépôt de plusieurs couches cellulaires ; cela s'observe aussi bien chez les Invertébrés que les Vertébrés (à ne pas confondre avec le nodule cancéreux).

Les facteurs humoraux ou acteurs moléculaires sont d'origines variées : lectines (reconnaissant les constituants glucidiques des agents infectieux), protéines du complément (certains constituants de la voie alterne chez les mammifères seraient aussi présents chez les Invertébrés) permettant le phénomène d'opsonisation (modification de la membrane du pathogène, facilitant la phagocytose), les radicaux libres (dérivés réactifs de l'oxygène) attaquant la membrane de la cellule et les facteurs antibactériens, peptides à forte activité antibiotique. Ces mécanismes moléculaires de l'immunité innée se retrouvent tant chez les Invertébrés que chez les Vertébrés, certes avec des modalités différentes d'intervention.

L'existence de cette immunité innée a été, dès la fin du XIX^e siècle, soupçonnée, mais peu comprise, ce que confirment les termes suivants souvent utilisés par le passé : « immunité ancestrale », « immunité immédiate », « immunité naturelle », « immunité non spécifique », démontrant une difficulté à saisir ses réelles implications dans les défenses immunitaires de l'organisme. Pendant longtemps, on a considéré que ce mode de défense était totalement indépendant de l'immunité adaptative (appelée aussi « immunité acquise »), puisque sans spécificité et sans mémoire, mais avec une rapidité d'action, contrairement à cette dernière. L'immunité adaptative requiert plusieurs jours pour mobiliser ses acteurs cellulaires, les lymphocytes au départ naïfs (c'est-à-dire vierges de tout contact avec l'antigène), et les rendre fonctionnels en permettant la synthèse des premiers anticorps, à action spécifique. De plus, la notion de mémoire immunologique est caractéristique de celle-ci.

C'est vraiment à partir des années 1990, en particulier grâce aux travaux conduits sur les insectes², que l'on a pu avoir une connaissance précise de l'immunité innée. Une véritable révolution dans les paradigmes de l'immunité adaptative s'est imposée : la réponse adaptative n'est possible que si, au préalable, une réponse innée s'est mise en place. Le système immunitaire adaptatif est informé de l'agression d'un pathogène par l'activation préliminaire et immédiate d'une réponse innée.

2. Siva-Jothy M.-T., Moret Y., Rolff J., « Insect Immunity : An Evolutionary Ecology Perspective », *Advances in Insect Physiology*, n° 32, p. 1-48, 2005.

Dès 1989, Janeway a proposé que la détection des pathogènes (possédant des motifs moléculaires bien définis, stables et peu nombreux) s'effectue par le canal de l'immunité innée, grâce à des récepteurs spécialisés et en nombre limité, conduisant à la mise en alerte de la réponse adaptative : « En d'autres termes, c'est l'inné qui informe l'acquis d'un problème infectieux³. » Chez les mammifères, la reconnaissance d'un pathogène par le système inné se traduit aussi par la synthèse de molécules de costimulation et de cytokines (substances solubles de signalisation cellulaire), ces facteurs activant des fonctions immunitaires variées. Se met en place très rapidement la phase aiguë de la réponse inflammatoire, reconnue depuis longtemps sous les quatre caractéristiques : *rubor* (rougeur), *calor* (chaleur), *tumor* (gonflement), *dolor* (douleur). C'est la conséquence de la libération de médiateurs agissant à divers niveaux, dont la vasodilatation des vaisseaux, permettant le recrutement de divers acteurs cellulaires (macrophages, etc.) ou la libération de facteurs humoraux (le complément, les facteurs antibactériens, etc.). Si l'agent infectieux persiste, c'est la phase chronique de la réponse inflammatoire qui suit, faisant intervenir les acteurs de la réponse immunitaire adaptative, mobilisés par la synthèse de nouvelles cytokines.

Cet ouvrage présente l'évolution des connaissances que le milieu scientifique a pu acquérir dès la fin du XIX^e siècle sur cette immunité qui ne s'appelait pas encore « immunité innée ». On montrera que dès 1865, Louis Pasteur, fortement encouragé à s'intéresser à la maladie du ver à soie, la pébrine, provoquée par un protozoaire, parviendra en quelques années à comprendre cette pathologie et à découvrir, avec ce modèle d'étude, les grands principes de l'épidémiologie. Il cherchera alors à savoir comment un insecte ou une souris peut se défendre contre un pathogène. Sa rencontre en 1887 avec Élie Metchnikoff, qui apporte une réponse à son questionnement, va le convaincre de recruter ce chercheur qui propose pour la première fois une explication du mécanisme de défense présent dans tout le règne animal : la phagocytose. Va alors s'ensuivre à l'Institut Pasteur, nouvellement créé, un foisonnement de recherches, tant chez les Vertébrés que chez les Invertébrés, entreprises par les élèves de Metchnikoff. Avec Serge Metalnikov comme chef de file pour les insectes, elles permettent de comprendre comment un organisme surmonte une infection, avec pour mécanisme central, proposé par le Maître, la phagocytose. Mais déjà, certains travaux sur les mammifères laissent entrevoir l'action de facteurs humoraux : les anticorps. Un chercheur à l'écart de l'influence pasteurienne, André Paillet, va percevoir que les insectes peuvent aussi synthétiser des facteurs humoraux, mais n'ayant aucune parenté avec les anticorps, capables de neutraliser les bactéries pathogènes. La Seconde Guerre mondiale va malheureusement interrompre cet élan scientifique, centré sur les Invertébrés. Après 1950, ces recherches sur l'immunité comparée n'ont pu reprendre que timidement, développées en général par le spécialiste

3. Lotteau V., « L'inné, l'acquis et la drosophile », *Médecine/Sciences*, n° 15, p. 5-6, 1999.

qui a une parfaite connaissance d'un groupe zoologique donné. Ainsi, se confirme l'idée qu'un Invertébré est apte à mettre en place diverses réactions de défense, bien caractérisées et souvent différentes de ce que l'on connaît chez les mammifères. Il était toutefois difficile de concevoir que cette discipline naissante, qui tend à renaître, puisse facilement trouver sa place à côté de l'immunité adaptative qui, dès 1960, allait voler de succès en succès. Plusieurs groupes de recherche voient cependant le jour, cherchant avec les nouvelles techniques moléculaires disponibles à comprendre les mécanismes de l'immunité innée. C'est certainement à Strasbourg, laboratoire dirigé par Jules Hoffmann, que cet objectif sera le mieux réalisé et le plus abouti, conduisant à l'attribution du prix Nobel en 2011.

Quelle que soit la période abordée, l'auteur a toujours procédé de la même façon dans sa démarche d'investigation : le suivi chronologique strict des travaux publiés par un chercheur ou un groupe, ce qui permet de rendre compte de l'évolution des idées et des hypothèses proposées pour le problème abordé. En particulier, ce sont souvent dans les premiers articles que se dessinera l'orientation que prendront les travaux. On voit alors se construire un projet structuré dont la suite confirmera ou pas l'hypothèse de départ. En revanche, ce travail historique n'a pas cherché, sauf nécessité, à mettre en exergue les derniers résultats publiés dans les différents domaines de l'immunité innée lors de ces toutes dernières années.