



Le système immunitaire

en clair

Pr. Olivier Garraud
Préface du Pr. François Lemoine



CHAPITRE 1

Préambule

La communauté des enseignants d'immunologie, francophone comme internationale, est composée de personnes en général brillantes et pédagogues. Et pourtant, pas deux individus n'abordent leur enseignement de la même façon, avec le même prisme, à auditoire équivalent bien entendu. Qu'est-ce à dire? Chacun a un angle d'attaque avec lequel il se sent plus à l'aide, plus percutant. Chacun est nourri de ses expériences, cliniques au lit du patient ou de médecine de laboratoire selon les cas, de la richesse de sa recherche et de la confrontation avec ses collaborateurs, ses étudiants, etc. Au bout d'un ouvrage de deux mille pages, ou d'un cours de deux cents heures, nous devrions tous nous être rejoints; pas forcément avec la même table des matières, mais sur le fond, ce devrait être assez proche, mais c'est plus difficile avec des documents ou des temps plus courts. J'ai moi-même, au fur et à mesure de mes longues années d'enseignement, maintes fois changé mon cours, au gré des réformes pédagogiques et des objectifs généraux qui m'étaient assignés, mais aussi parce que ma compréhension de l'immunologie évoluait avec ma recherche, mon expérience (principalement clinique et un peu de médecine de laboratoire). Une anecdote pour éclairer mon propos : assistant il y a un bon paquet d'années à un congrès international d'immunologie – une de ces grand-messes réunissant des milliers de chercheurs (surtout) – j'ai assisté à une conférence plénière, une de celles que les organisateurs réservent en principe aux ténors, aux scientifiques les plus en vue du moment, et dans notre discipline aux personnes ayant publié les études les plus novatrices dans les plus grands journaux. L'orateur avait en effet été – avec son laboratoire – à l'origine d'une de ces découvertes qui changent les paradigmes de la connaissance immunologique. Cette personne – répondant aux questions à l'issue de sa très brillante présentation – nous a alors démontré que s'il avait révolutionné le concept de l'immunité (en l'occurrence innée – vous comprendrez dans les chapitres à venir, du moins est-ce mon vœu le plus vif) n'avait rien compris

du tout à ce qu'il nous avait démontré, étant incapable d'avoir une vision synthétique et intégrative de sa recherche. Il a accumulé les erreurs – dont certaines grossières – en répondant, assez péremptoirement, à son auditoire. Il n'avait pas la modestie de ne pas savoir. Et si son nom reste attaché à sa découverte, il n'a pas persisté dans l'évolution permanente de la discipline.

L'immunologie, la science de l'immunité, est une matière complexe et transdisciplinaire; toutes les spécialités médicales ou presque pourraient la revendiquer, jusqu'à la psychiatrie. De grands chirurgiens ont laissé leur empreinte dans l'accumulation des découvertes les plus importantes, et beaucoup de médecins de spécialités médicales. Médecins, nous ne serions pas capables d'aller bien loin dans la description de cette discipline si nous ne côtoyions pas des scientifiques « durs », qui nous apportent rigueur et méthode et partagent avec nous l'imagination.

On a pu dire, en cette période Covid-19, que la France comptait 60 millions d'infectiologues, autant d'épidémiologistes, et presque autant d'immunologistes. Chacun explique à chacun comment s'acquiert l'immunité individuelle et de groupe, naturelle et post-vaccinale. Comme ce collègue vedette du congrès un temps, voilà beaucoup de personnes qui n'ont pas conscience de leurs lacunes et de leur approximation. Mais voilà : peut-être est-ce notre faute, les immunologistes professionnels, car nous ne sommes pas très versés dans l'explication « grand public » de notions aussi complexes qu'elles nous demandent à nous aussi, soi-disant spécialistes, de rester modestes.

Il y a des approximations, des raccourcis, des lacunes quant aux connaissances les plus actuelles, probablement, dans cet ouvrage que j'ai voulu cependant accessible. La vulgarisation fait le lit de l'erreur... J'en suis conscient et j'espère avoir évité le plus possible les pièges de l'exercice, mais je suis bien sûr que tel ou tel me fera remarquer que page 53 ou 75, ou 87, il y a une petite erreur... J'en demande pardon par avance.

J'ai donc fait un choix de déroulement du sujet, et donné de l'emphase à telle ou telle partie au détriment de telle autre; ce n'est pas un traité académique d'immunologie (il y en a d'excellents auquel le lecteur vraiment intéressé pourra avantageusement se référer). J'ai été guidé par l'idée que je me faisais de ce que le lecteur grand-public mais néanmoins averti pouvait avoir envie de savoir pour comprendre l'immunité, pour confronter sa lecture aux informations véhiculées par les médias, dont certains font un travail remarquable, mais pas aux heures des journaux télévisés.

Il y a des redondances, pas seulement car les outils de l'immunité naturelle brillent par cette capacité, justement, mais parce que le lecteur n'aura peut-être pas l'envie de lire tout le long chapitre sur l'immunité adaptative mais aura envie d'en savoir juste un peu plus sur l'inflammation ou sur le système HLA, ou encore sur les vaccins. Pour être lecteur moi-même, je sais aussi que j'oublie le sens de telle ou telle abréviation, aussi suis-je revenu le plus souvent possible sur ces points afin de ne perdre personne en route (si possible).

J'ai aussi proposé de nombreuses notes de bas de pages, pour à la fois alléger le texte principal, mais encore donner quand même les explications nécessaires à qui en aurait besoin. Ce choix est discutable du point de vue éditorial, il me faut l'assumer. J'ai aussi tenté d'illustrer par des figures – évidemment erronées car simplifiée à l'extrême et jamais à l'échelle – et des tableaux des éléments un peu complexes.

Il me reste à souhaiter à mes lecteurs un agréable voyage dans ce monde complexe de l'immunité. Cet ouvrage porte en lui sa propre péremption : l'immunologie est une discipline terriblement exigeante pour ses enseignants car elle se renouvelle à une allure qui n'a que très peu de comparaisons en médecine et en biologie... Mais demain est un autre jour !

CHAPITRE 2

Pour planter le décor...

Qui sommes-nous ?

Il y a de nombreuses façons d'aborder ce sujet, qui bien sûr convoquent les sciences humaines et sociales (l'histoire, la sociologie, l'anthropologie, l'économie), la philosophie et la spiritualité. Tout à côté de ces questions essentielles – au sens littéral du terme – s'adosse notre matérialité. Nous sommes « des êtres de chair et de sang », pour reprendre une métaphore bien littéraire, avec un corps physique et un esprit qui gouverne nos émotions et nos relations avec les autres personnes, relations également sujettes aux événements naturels et aux interactions avec les autres créatures vivantes qui nous entourent.

Nous le savons à présent, nous sommes des vertébrés mammifères, de la famille des hominidés de l'espèce primate au sein de laquelle nous sommes – depuis environ 300 000 ans – des *Homo sapiens*. Cette filiation – du règne animal à l'espèce *Homo sapiens* en passant par les embranchements, les classes, ordres, familles, tribus et genres – a laissé des héritages anatomiques (comme la station debout, la bipédie, la taille du cerveau, la préhension des objets, etc.) et physiologiques (la respiration, la nutrition, la reproduction); parmi les héritages physiologiques, citons ceux de nature biologique comme l'oxygénation du sang au travers une molécule captatrice d'oxygène, l'hémoglobine, la digestion, la défense immunitaire contre les agents infectieux, etc.

Nos ancêtres se sont adaptés à leur environnement climatique, géographique, historique – avec les migrations et la sédentarisation –, ce qui a formaté la prise alimentaire (de moins en moins carnée – chasse et pêche –, de plus en plus végétale – cueillettes, cultures –, de moins en moins crue et de plus en

plus cuite ou fermentée). Ce type d'alimentation a influé sur l'évolution du tube digestif et de la colonisation de ce dernier par des microbes environnementaux afin que ceux-là aident à dégrader les aliments et les transformer en nutriments pouvant être absorbés.

À côté de cela, nous avons tous en mémoire les grandes épidémies qui ont traversé notre histoire ou plutôt celle de nos ancêtres, et qui ont précédé celle – récente – liée au virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie Covid-19. Celles-là ont pu être décrites par de grands romanciers qui nous les ont rendues accessibles¹, et eux-mêmes se sont basés sur des documents historiques pour les plus récentes, ou des données archéo-anthropologiques pour les plus anciennes. Nos ancêtres ont traversé le froid et le chaud extrêmes, la faim et la soif; ils ont emprunté les grandes routes pour leurs migrations afin de suivre les gibiers et les produits de la terre; ils ont expérimenté des maladies comme la variole, la peste, la lèpre, le choléra, le paludisme et tant d'autres fléaux dont de grandes épidémies virales, comme les gripes et les maladies sévères à coronavirus. Les concentrations de personnes, bien entendu, aggravaient le risque pour les individus d'être contaminés comme ce fut le cas pour la grippe dite espagnole, de funeste mémoire, qui a tué plus encore de personnes que la Grande Guerre (Première Guerre mondiale). D'une façon simpliste, on peut dire que nous sommes aujourd'hui des descendants des survivants de toutes ces conditions difficiles; ces grandes épidémies ont décimé des millions de personnes, et seules les plus résistantes ont eu l'opportunité de se multiplier pour donner les descendants que nous sommes. Chaque génération a traversé ses épreuves (famines, guerres, épidémies) qui ont aussi sélectionné les individus les plus résistants, même si cela ressemble à un langage politiquement incorrect et de sinistre réputation; en effet, des dictateurs ont cherché à se substituer à la loterie de la nature et à décréter qui était fragile et qui était fort et génétiquement intéressant. La loi naturelle est beaucoup plus subtile car les personnes sensibles ou résistantes aux grandes vagues d'infection microbienne n'étaient pas prévisibles sur l'apparence, sur le « phénotype », mais bien sur l'intime, le « génotype ». En effet, au fil du temps, des gènes de résistance aux agents infectieux ont été privilégiés par la nature pour être transmis à la descendance, soit de façon directe en éliminant des cellules humaines des portes d'entrée aux agents infectieux les plus virulents, soit en faisant produire – par ces cellules humaines – des plus utiles efficaces contre ces agents infectieux pathogènes.

1 Citons (avec France Culture : <https://www.franceculture.fr/litterature/lepidemie-en-litterature-a-travers-6-grands-romans>), *La Peste* d'Albert Camus, Gallimard, 1947; *Le Hussard sur le toit*, de Jean Giono, Gallimard, 1951; *Les Pestiférés*, texte inachevé et inédit de Marcel Pagnol, de Fallois, 1977; *La Quarantaine*, de Jean-Marie Gustave le Clezio, Gallimard, 1995; *En un monde parfait*, d'Anna Kasischke, Christian Bourgois, 2009; *Nemesis*, de Philip Roth, Houghton Mifflin Harcourt, 2010; et bien d'autres encore...

Ce qu'on nomme à présent les groupes tissulaires – au nombre desquels on trouve les groupes sanguins et le groupe HLA² – sont doublement intéressants à ce titre : d'une part les gènes qui codent pour le HLA ont été soumis à des pressions exercées par les agents infectieux pour favoriser les personnes résistantes, et d'autre part les personnes les plus outillées pour fabriquer des outils efficaces contre des agents infectieux et surtout s'en souvenir sont dépendantes de ces groupes HLA. Plusieurs décennies de recherches ont montré de façon convaincante que les locus³ HLA classiques portent la signature de l'évolution naturelle. En dépit de cette conclusion, de nombreuses questions subsistent à propos des régimes de sélection qui ont agi sur ces locus, du moment auquel ces événements de sélection agissent, et des connections fonctionnelles entre la variabilité génétique et la sélection naturelle.

L'immunité est souvent abordée sur le plan individuel mais elle est aussi questionnée sur le plan collectif; on a en effet beaucoup entendu parler ces derniers temps de l'immunité de groupe (en anglais de troupeau, *Herd immunity*) qui fait barrière aux agents infectieux en prémunissant une large partie de la population ce qui suffit pour tenir à distance le danger et protéger les personnes actuellement prémunies, mais aussi les autres (c'est aussi – et j'y reviendrai vers la fin de cet ouvrage – un des objectifs de la vaccination). C'est probablement cette immunité de groupe, associée aux bons génotypes HLA sélectionnés par les générations, qui a produit son effet pour faire reculer les grands tueurs qu'ont été la peste, le choléra, la lèpre; reculer, pas disparaître (seule la variole a disparu, grâce à la vaccination), mais cantonner à des isolats, surveillés pour leur éventuelle dissémination mais de façon plus souple quand on dispose, comme pour la peste ou le choléra, d'antibiotiques efficaces (à la condition d'en avoir les moyens financiers; cela soulève un autre débat, qui est celui de la lutte contre les grandes pandémies et les choix des états d'y contribuer, ou au contraire de les abandonner aux philanthropes comme Bill et Melinda Gates et quelques autres.

-
- 2 HLA est l'acronyme de *Human Lymphocyte Antigen*. Il s'agit d'un groupe de molécules faisant partie du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ou CMH ou encore MHC (*Major Histocompatibility Complex*), découvert dans les années 1960 par le médecin et scientifique français Jean Dausset pour le HLA et les américains Baruj Benaceraf et Georges Snell pour le CMH de façon plus large. Tous trois ont été lauréats du prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1980. Un grand oublié de cette récompense a été le néerlandais Jon van Rood, contributeur pourtant essentiel à la définition fonctionnelle du système HLA, qui a eu l'idée révolutionnaire à l'époque d'emprunter aux banques les ordinateurs assez puissants pour effectuer les calculs nécessaires; la californienne Rose Payne a elle aussi été une contributrice remarquable de la découverte du HLA et a également été une grande oubliée des récompenses.
 - 3 Un locus est la localisation précise d'un gène sur un chromosome. Faut-il dire *locus* ou *loci* au pluriel? C'est un débat. Je garderai la forme invariable dans cet ouvrage.

Dans quel environnement évoluons-nous ?

■ Nos environnements

Nous n'évoluons pas dans une bulle, dans un environnement protégé, mais dans une atmosphère, qui détermine les événements radio-physiques et chimiques auxquels nous sommes confrontés. En général, nous sommes configurés à un type d'environnement géo climatique principal mais, de plus en plus, nous alternons des phases d'exposition à des événements différents, par exemple en ville (où nous sommes sujets à la pollution, au bruit, à l'ozone, aux microparticules) ou à la campagne (où nous sommes exposés à des pollens, des moisissures, des résidus végétaux et animaux abondants, parfois à des produits phytosanitaires); ces alternances peuvent être encore plus marquées si nous alternons des séjours de longue durée entre zones de tempérées à froides, au-dessus du Tropique du Cancer et en dessous du Tropique du Capricorne, avec des séjours en zones chaudes entre tropiques et équateurs (et auquel cas, une différence s'opère entre les zones sèches et les zones humides). Nous avons hérité de moyens de la part de nos ancêtres, moyens qui sont en général adaptés à l'environnement qui était le leur (peau claire ou foncée, cheveu plat ou crépu, capacité enzymatique à digérer tel ou tel végétal ou chair animale, à synthétiser telle ou telle vitamine ou sécréter tel ou tel niveau d'hormone, etc.). Évoluer dans un environnement adapté expose à moins de risques physico-chimiques; un excellent exemple est l'ensoleillement tropical, qui convient aux peaux noires mais cause de fréquents et gravissimes mélanomes aux Australiens et aux Sud-Africains à peau claire, immigrés de quelques générations non complètement adaptées.

Un organe qui s'adapte assez rapidement en revanche est le microbiote⁴, ce second cerveau qui se niche à la surface de nos surfaces cutanées et surtout muqueuses et qui nous caractérise aussi sûrement que nos empreintes digitales ou notre ADN. En dépit de son caractère unique lié à nos capacités à méthyler⁵ ou métaboliser les bactéries environnementales en particulier, ce microbiote comprend pour une large part des germes fréquents rencontrés dans l'environnement, et adaptés, apportés en particulier par la nourriture et maintenus par l'hygiène alimentaire (pour le tube digestif); pour les autres muqueuses, génitale en particulier, cette flore doit être respectée par la toilette et l'hygiène.

4 On pourra se référer au site <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com>, qui présente des explications et des animations pédagogiques et simplifiées intéressantes.

5 Méthyler : ajouter un groupement méthyle (CH₃); cette fonction agit sur les processus cellulaires et gouverne en particulier l'expression des gènes et donc le programme fonctionnel de la cellule.