

Introduction générale

La découverte de l'origine microbiologique des maladies infectieuses a été attribuée à Louis Pasteur (1822-1895) et à Robert Koch (1843-1910), mais on oublie souvent que le médecin arabe mauresque Ibn-Zohr (Avenzoar, 1091-1162, Andalousie, Espagne) a été le premier à établir le rôle d'un agent infectieux dans une maladie, dans ce cas le sarcopte de la gale, déjà signalé au VII^e siècle dans les traités de la médecine chinoise [TAO 54]. Durant les années ayant suivi la guerre de 1870, la théorie des germes responsables de la maladie avait été de plus en plus acceptée grâce aux efforts de Pasteur, Koch et Theobald Smith (1859-1934), Emil von Behring (1854-1917), Shibasaburo Kitasato (1852-1931), Émile Roux (1853-1933), Alexandre Yersin (1863-1943), Almroth Edward Wright (1861-1947), Albert Calmette (1863-1933), Camille Guérin (1872-1961), Gaston Ramon (1886-1963), Alexandre Thomas Glenny (1882-1965) et j'en oublie. Ainsi, les agents responsables de plusieurs maladies humaines (la rage, la tuberculose, le choléra, la fièvre typhoïde, le tétanos, etc.) ou animales (le choléra des poules, le charbon des herbivores, l'érysipèle ou rouget des porcs, etc.) ont été identifiés et leurs modes d'action ont été élucidés durant le XIX^e siècle.

Les travaux des microbiologistes, essentiellement ceux de Robert Koch, de Louis Pasteur et de leurs nombreux collaborateurs, ont permis à la microbiologie de prendre son envol et, dans son sillage, à l'immunologie, avec ses principales applications thérapeutiques chez l'homme et l'animal : la vaccination pratiquée de manière rationnelle, la sérothérapie (immunothérapie), les biomédicaments et, dans une certaine mesure, la transplantation. Par ailleurs, les nouveaux concepts de la pathogenèse des maladies et, en particulier, la démonstration en 1880 par Pasteur que l'immunité acquise pourrait être induite contre le choléra des volailles en utilisant une souche atténuée de l'agent pathogène, ont discrédité tous les anciens concepts des mécanismes de l'immunité. Ainsi, l'immunologie appliquée est née de cette lutte vitale de l'humanité contre le monde invisible des microorganismes pathogènes et l'on peut dire que l'immunologie scientifique moderne est née de ses propres applications cliniques spécifiques, préventives

ou curatives. Cette naissance a été tumultueuse ; l'immunologie a émergé entre l'empirique et le rationnel, le conceptuel et la réalité concrète, l'expérimentation et la valorisation thérapeutique, et entre les procédés pratiques et les théories dogmatiques fondamentales.

L'immunologie scientifique moderne a permis d'expliquer les mécanismes intimes des phénomènes moléculaires et cellulaires qu'un organisme pluricellulaire emploie pour se défendre contre tout type d'agression extérieure (dont les infections microbiennes) et de prévenir tous les désordres internes qui peuvent être préjudiciables à son intégrité et à la cohésion de ses constituants. Sur le plan médical, la majorité des nouvelles connaissances acquises en immunologie (pour ne pas dire toutes) ont été valorisées en clinique et en diagnostic. Les applications des principes de l'immunologie dans la prévention et le traitement des maladies ont considérablement amélioré la santé des populations, plus qu'aucune autre science n'a pu faire. Les constats de victoire sont déjà patents : la variole a été éradiquée de la planète, la poliomyélite l'a été de l'hémisphère nord, on vaccine avec succès contre la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite la rougeole, les oreillons, la rubéole, la méningite, les pneumonies, l'hépatite B, etc. D'ailleurs, le vaccin contre l'hépatite B a permis de prévenir des cancers beaucoup plus que toute autre intervention n'a réussi à le faire, le vaccin contre le virus du papillome humain promet de réduire remarquablement le nombre de cancers du col utérin, etc. La majorité des biomédicaments disponibles de nos jours contre des pathologies diverses sont des médicaments immunologiques. Les techniques de diagnostic et d'exploration clinique et biologique les plus sensibles et les plus spécifiques tirent leurs principes de la réaction antigène-anticorps et de ses conséquences. Mais ces réussites ne doivent pas nous faire oublier certains échecs. En effet, on vaccine avec une efficacité réduite contre le choléra, la tuberculose, la grippe et on ne sait toujours pas se protéger contre le paludisme ou le sida. Pour lutter contre le cancer, les maladies auto-immunes ou l'allergie, il faut à nouveau stimuler ou faire taire le système immunitaire et l'on espère utiliser des antigènes présents uniquement à la surface des cellules cancéreuses pour stimuler, ou identifier, les molécules responsables de telle allergie ou de telle pathologie auto-immune pour les rendre silencieuses.

À la fin du XX^e siècle, le système immunitaire a acquis, au même titre que le système nerveux, le statut de système cognitif. Tous deux possèdent en commun à la fois l'aptitude de choisir entre plusieurs options et celle de s'auto-organiser, c'est-à-dire d'apprendre à travers des expériences survenant tout au long de la vie. C'est l'auto-organisation progressive du système qui va créer de la spécificité et lui donner une signification. La spécificité immunologique, contrairement aux prédictions simplistes de la théorie de la sélection clonale, n'est pas une propriété spontanée due à une aptitude quasi magique qu'aurait un récepteur de reconnaître de façon étroitement spécifique un antigène, mais une propriété émergente, créée par le système lui-même

en action. Mais, l'immunologie scientifique moderne est une science jeune et en devenir. Elle n'a pas fini de nous surprendre, de nous émerveiller, d'améliorer notre santé et de changer des dogmes et concepts que l'on croit solidement établis, essentiellement ceux concernant certaines fonctions biologiques cellulaires et/ou moléculaires. Par exemple, le dogme de développement unidirectionnel et irréversible des cellules de mammifères est de plus en plus contesté et réfuté par l'accumulation de preuves que les cellules adultes différenciées peuvent être reconverties d'une lignée à une autre en manipulant des facteurs de transcription. Ce processus est appelé « commutation du destin cellulaire » ou « reprogrammation de lignée ». Cependant, on ne sait pas si la reprogrammation de lignée a lieu au cours du développement normal et dans des conditions physiologiques, ou dans des conditions pathologiques, en réponse aux changements dans l'environnement extracellulaire. Cette problématique de la réversibilité du destin cellulaire par rapport à une reprogrammation induite par l'environnement est d'une grande importance pour les cellules du système immunitaire (en particulier les lymphocytes), car elles migrent dans une variété d'organes, sont constamment exposées à des changements imprévisibles de leur environnement, et parce qu'elles subissent une importante multiplication cellulaire lors de la reconnaissance antigénique.

La révolution scientifique, réalisée en si peu de temps dans le domaine de l'immunologie, peut être illustrée par l'évolution de nos connaissances, tout particulièrement concernant les lymphocytes. Jusqu'aux dernières décennies du XX^e siècle, ces cellules apparaissaient, pour beaucoup de scientifiques, dépourvues de toute activité métabolique, et elles ont même été considérées comme des cellules mourantes et non fonctionnelles. D'ailleurs, une expression assez commune à l'époque était de qualifier les étudiants passifs en cours de « paresseux comme des lymphocytes ». Par une ironie du sort, le lymphocyte, qui semblait non intéressant morphologiquement pour beaucoup de biologistes jusqu'à très récemment, partagerait au moins autant de caractéristiques communes avec les autres leucocytes visuellement plus intrigantes pour ces biologistes. Par ailleurs, la découverte très récente des cellules dendritiques et de leur importance dans les réponses immunitaires, ainsi que la redécouverte de nos jours de l'importance de l'intervention de l'immunité innée dans la défense de l'organisme, ne sont que d'autres exemples qui appuient notre conviction que l'on est juste au début du chemin de la découverte des mécanismes immunologiques.