



HAL
open science

Complexité multi-échelle du système immunitaire: Evolution, du chaos aux fractales

Véronique Thomas-Vaslin

► **To cite this version:**

Véronique Thomas-Vaslin. Complexité multi-échelle du système immunitaire: Evolution, du chaos aux fractales . Nicolas Glade, Angélique Stéphanou. Le vivant critique et chaotique, , pp.333-402, 2015, 978-2-919694-93-8. hal-01298282

HAL Id: hal-01298282

<https://hal.science/hal-01298282v1>

Submitted on 5 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Complexité multi-échelle du système immunitaire: Evolution, du chaos aux fractales

Multi-scale complexity of the immune system : Evolution, from chaos to fractals

Véronique Thomas-Vaslin^{1,2,3}

¹ CNRS, FRE3632, Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapeutique (I3); Paris, France

²UPMC Univ Paris 06, UMRS959, Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapeutique (I3); Paris, France

³INSERM, UMRS959, Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapeutique (I3); Paris, France

Correspondance

Véronique THOMAS-VASLIN
UPMC/ INSERM UMRS 959 ; CNRS FRE3632
Immunologie, Immunopathologie, Immunothérapie
CERVI
Hôpital de la Pitié
83, Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

veronique.thomas-vaslin@upmc.fr

Sommaire

1. Introduction	4
2. Evolution du système immunitaire et concepts.....	5
Système complexe interactif : Organisme polygénomique, environnement et système immunitaire	5
Organisme polygénomique.....	5
Le système immunitaire et son environnement.....	6
Bases conceptuelles théoriques en biologie et mathématiques.....	8
Hypothèse d'émergence de l'auto-organisation arborescente multi-échelle du vivant et du système immunitaire	9
Evolution des espèces et université fonctionnelle du système immunitaire.....	11
Organisation arborescente dans le temps et l'espace : des écosystèmes aux immuno-récepteurs.....	13
Structuration d'un système contraint -Emergence - Diversité	14
Développement et organisation du système immunitaire : créativité et sélection	17
Interface fractale de la cognition immuno-récepteur/antigène.....	18
Diversité somatique des immuno-récepteurs.....	19
« Immuno-ception » de l'environnement et identité temporelle.....	20
Différenciation et sélection thymique des lymphocytes T.....	21
Réponse immunitaire et contrôle	29
Stabilité relative – compétition et diversité	30
Historicité du système- Transmission de caractères acquis.....	32
Mémoire immunologique	33
Résilience du système immunitaire.....	34
Vieillesse du système immunitaire : Imprédictibilité et désorganisation	36
Désorganisation multi-échelle	36
Rythmes biologiques et composante du temps.....	37
Oscillations chaotiques et attracteurs dans le système immunitaire	40
Instabilité, chaos, boucles de rétroaction : conséquences sur la dynamique des systèmes vivants.....	42
Interprétation fractale-like du système immunitaire	43
Construction/déconstruction et autocohérence.....	43
Trajet hyperbolique dans l'espace et le temps.....	45
Arborescence, dégénérescence et conservation de l'identité et de l'intégrité systèmes vivants.....	45
Conclusions.....	46
3. Observations expérimentales et modélisation du système immunitaire	47
Approches qualitatives et quantitatives du système immunitaire	48
Populations lymphocytaires et évolution au cours du temps	49
Vieillesse, variabilité, diversité	51
Déplétion transitoire du système	57
Modélisations dans le temps et l'espace	58
Modélisation in silico linéaire déterministe ou stochastique de la différenciation des thymocytes	58
Modélisation non linéaire et boucles de rétroaction lors de réponse immunitaire	61
4. Perspectives	63

Résumé

Le système immunitaire, système biologique microscopique complexe avec une organisation multi-échelle à l'interface de l'environnement, assure l'identité moléculaire et l'intégrité des organismes polygénomiques et la résilience des systèmes vivants, organisés et dissipatifs d'énergie. Des phénomènes aléatoires conjointement à l'historicité guident l'organisation globale du système dès l'ontogénie, par la formation de structures hiérarchisées contraintes par des restrictions. Pourtant les pertes d'organisation et de fonctionnalité du système immunitaire au cours de perturbations et/ou du vieillissement, observables à différents niveaux d'échelles avec des boucles de régulations, en font un objet d'étude des dynamiques irréversibles, critiques et chaotiques. Je considère d'abord des hypothèses théoriques sur l'évolution du système immunitaire vu comme un système arborescent évolutif, dissipatif d'énergie, de type fractal, suivant des trajectoires hyperboliques et des dynamiques chaotiques. Cette organisation évolutive du système immunitaire globalement dans l'espace et le temps biologique permet la différenciation et diversité des lymphocytes pour assurer la cognition des antigènes. Ensuite, des exemples d'observations expérimentales chez la souris et de modélisations statistiques ou dynamiques bien que réductionnistes (ODE ou agents) permettent d'illustrer le comportement dynamique, la diversité, les transitions et la variabilité multi-échelles qui sont altérées au cours du vieillissement ou de perturbations.

Mots clés :

système immunitaire, vieillissement, perturbations, résilience, fractale, multi-échelle

Abstract

The immune system is a complex biological microscopic system at the interface of the environment, with a multi-scale organization. This system insures the molecular identity and the integrity of polygenomic-organized organisms and the resilience of living systems, based on dissipative energy from food absorption. Stochasticity and historicity, participate to the hierarchical temporo-spatial organisation of the system from ontogeny, with restrictions of physical laws. The loss of organization and functionality of the immune system during the course of perturbations and/or aging, observable at various scale levels, represent a prototype of irreversible, critic and chaotic dynamic systems, regulated by feedback loops. First, I consider theoretical hypothesis based on the evolution of the immune system in an arborescent, evolutive, dissipative and fractal-like system following hyperbolic trajectories and chaotic dynamics. This evolutive organization of the immune system in space and time, allows the differentiation and diversity of lymphocytes involved in antigens cognition. Then, examples of experimental observations coupled with statistical and dynamical modelling (ODE, agents) illustrate the multi-scale alterations and the variability of the dynamic behaviour and diversity that occur during perturbations and aging.

Keywords:

immune system, ageing, perturbations, résilience, fractal, multi-scale

1. Introduction

Le système immunitaire est encore trop souvent considéré de façon réductionniste selon une fonction duale de distinction soi/non soi ou danger/non danger afin d'éliminer des pathogènes mais de préserver le soi. En découle toutes les technologies de manipulations qui entourent le système pour l'activer, le supprimer ou réorienter les réponses (vaccination, greffes, immunosuppression, immunothérapie...).

Il s'agit pourtant d'un système cognitif complexe qui définit l'identité et l'intégrité de l'organisme dont l'évolution dans l'espace/temps, la genèse, le renouvellement permanent et le vieillissement physiologique, sont moins étudiés. En tant qu'immunologiste je propose une approche globale qui s'appuie sur des théories liées au domaine de la biologie, des mathématiques et de la physique mais introduisant une complexité supplémentaire puisque qu'il s'agit d'un système vivant adaptatif avec une historicité et une mémoire. Cette analyse repose sur la complexité de la physiologie et de l'évolution du système immunitaire par rapport au monde du vivant.

La première partie introduit l'évolution, la diversification et la sélection du système immunitaire adaptatif dans l'environnement qui se compose de l'organisme lui même, mais aussi ce qui l'entoure ainsi que de l'histoire de cet ensemble. Le hasard conjugué à des contraintes de l'environnement et l'historicité aboutit à un système complexe, dissipatif, avec une organisation multi-échelle arborescente en réseau de type fractale, évoluant avec une dynamique imprédictible, chaotique et des cycles. Nous verrons que la diversité et l'adaptation permanente des lymphocytes, garantit la tolérance dominante et la mémoire immunologique, propriétés assurées par le renouvellement constant du système interactif, sous l'influence de l'évolution et de l'historicité de l'organisme qui l'abrite. Nous proposerons que le système évolue dans des attracteurs qui paraissent relativement stables durant la première moitié de la vie, mais qui conduisent par des transitions critiques à des attracteurs instables au cours du vieillissement.

La deuxième partie présente des exemples d'analyses expérimentales du système immunitaire chez la souris, en particulier au cours du vieillissement, et des tentatives de modélisation de la dynamique des lymphocytes T. Nous tenterons d'identifier les concepts, entités et processus qui permettent de le modéliser à différents niveaux d'échelle de son organisation. Nous explorerons l'activité physiologique « naturelle » du renouvellement et de la sélection des populations de lymphocytes T du système immunitaire essentiellement avant la mise en place d'une réponse immunitaire « volontaire » ou lors de perturbations induites. Nous donnerons quelques exemples de l'analyse qualitative et quantitative de la dynamique multi-échelle du système et ses caractéristiques en explorant des données expérimentales par analyse statistique (top-down) ou par reconstruction et simulation mécanistique (bottom-up) par des modélisations de systèmes continu ou discret.

La réalisation du système immunitaire procédant d'aspects multi-échelle dans le temps et l'espace, la présentation du texte suit aussi cet aspect avec des zooms entre les échelles et des rappels selon les sections pour situer la problématique de ce réseau complexe. Des renvois vers d'autres chapitres et figures permettent une lecture non linéaire du texte quand des exemples ou explications plus approfondies sont nécessaires.

2. Evolution du système immunitaire et concepts

Système complexe interactif : Organisme polygénomique, environnement et système immunitaire

Organisme polygénomique

Les organismes vivants multicellulaires et les métazoaires peuvent être appréhendés comme une **agrégation organisée d'entités**, de cellules et de molécules en relation dans un espace et évoluant dans le temps selon un système de dissipation d'énergie. Ils portent la marque de l'évolution des espèces, théorie proposée par Darwin avec pour résultat la « descendance avec modification et sélection ». Cet aspect souligne le caractère critique du vivant basé sur la reproduction imparfaite, la variabilité de la descendance liée à l'introduction de hasard, créant des bifurcations selon la capacité des individus à survivre ou non dans leur environnement. La multitude d'entités en interaction spatio-temporelles et le hasard créent nécessairement une dynamique chaotique associée au vivant et au système immunitaire qui paraît indispensable à la vie.

Un organisme métazoaire n'est pas nécessairement de la même origine génétique. En effet, les organismes ont co-évolué en mélangeant les espèces à l'intérieur d'un même organisme pour constituer un écosystème multi-échelle mixant des molécules, des organites, des cellules, des microorganismes. Un individu multi-cellulaire est donc un mélange d'espèces polygénomiques¹. Ainsi, les mitochondries ou organelles des cellules eucaryotes, dont l'héritage est uni-parental, sont à l'origine des bactéries vivant dans les cellules. La gestation également constitue une période de confrontation entre individus d'origine génétique différente. Un micro-chimérisme cellulaire bi-directionnel chez les mammifères s'opère durant la gestation avec des échanges de cellules entre la mère et l'enfant. Certaines cellules fœtales peuvent entrer dans la réparation de tissus de la mère mais les lymphocytes peuvent engendrer des réactions immunitaires responsables d'autoimmunité². Le microbiote, que l'on peut définir comme l'ensemble des microorganismes (bactéries, archées, champignons) mais aussi les virus qui colonisent l'organisme (lumière digestive, cavités, peau, muqueuses), assure des fonctions symbiotiques indispensables au métabolisme de l'organisme³. Ainsi, dans un organisme humain 99% du génome est d'origine non humaine, le nombre de cellules eucaryotes (10^{14}), est dix fois moindre que le nombre de cellules constituant le microbiote qui le colonise (10^{15}). De

¹ Dupré, J. (2012). *Processes of Life: Essays in the philosophy of biology*, Oxford University Press.

² Nelson, J. L. (2012). "The otherness of self: microchimerism in health and disease." *Trends Immunol* 33(8): 421-427. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609148>, Rinkevich, B. (2011). "Quo vadis chimerism?" *Chimerism* 2(1): 1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547028>

³ McFall-Ngai, M., M. G. Hadfield, T. C. Bosch, H. V. Carey, T. Domazet-Loaso, A. E. Douglas, N. Dubilier, G. Eberl, T. Fukami, S. F. Gilbert, U. Hentschel, N. King, S. Kjelleberg, A. H. Knoll, N. Kremer, S. K. Mazmanian, J. L. Metcalf, K. Nealson, N. E. Pierce, J. F. Rawls, A. Reid, E. G. Ruby, M. Rumpho, J. G. Sanders, D. Tautz and J. J. Wernegreen (2013). "Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences." *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(9): 3229-3236.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391737>

plus, les animaux utilisent pour leur métabolisme, les biopolymères diversifiés qui proviennent des organismes vivants, plantes et animaux, eux mêmes sélectionnés lors de l'évolution des espèces. Ces macromolécules apportées à l'organisme par la nourriture (protéines, polysaccharides, lipides) représentent des antigènes pour le système immunitaire.

Chaque entité de l'organisme, sous une forme vivante comme une cellule, ou à l'état de protéine ou d'acide aminé est donc située relativement à d'autres entités qu'elle perçoit et/ou qui la perçoivent créant un lien et des interactions entre les objets et assurant une fonction. Ces entités polygénomiques sont capables d'interférer entre elles et de détruire l'organisme eucaryote par exemple au cours d'une infection, mais aussi par des réactions immunes. Le microbiote commensal module l'activité du système immunitaire orientant l'état de santé, le développement de pathologies et potentiellement l'efficacité des vaccinations⁴.

Le système immunitaire est donc à l'interface de ces entités polygénomiques hétérogènes, eucaryotes et procaryotes vivantes, ainsi que des macromolécules issues de l'évolution des espèces. Cette intrication dans l'espace, le temps et les générations confère une historicité au système. Le système immunitaire est donc un système cognitif qui permet de définir l'identité moléculaire dynamique de l'organisme et de garantir son intégrité. Il complète ainsi la fonctionnalité du système nerveux qui assure la perception de l'environnement au niveau macroscopique voire psychologique.

Le système immunitaire et son environnement

On peut résumer très schématiquement le fonctionnement du système immunitaire de la manière suivante (Figure 1): L'opérateur du système adaptatif est le répertoire des lymphocytes c'est à dire la collection des espèces diverses de lymphocytes T et B, cellules immunitaires capables de reconnaître via leur récepteur membranaire spécifique, d'un type unique par cellule, l'environnement soit un répertoire potentiel d'antigènes estimé à 10^{18} . Ce répertoire antigénique inclut le microbiote et les molécules issues des cellules eucaryotes. Parmi celles ci les idiotopes des immuno-récepteurs, sont les parties hypervariables qui sont reconnues par d'autres immuno-récepteurs appelés anti-idiotypes. Au sein de l'organisme polygénomique, les organes lymphoïdes centraux assurent la différenciation des lymphocytes, la génération de la diversité somatique des immuno-récepteurs et la sélection des lymphocytes. Ils sont distribués vers les tissus lymphoïdes secondaires où ils assurent leurs fonctions face à l'environnement microscopique et macroscopique qui apporte à chaque instant des perturbations auxquelles le système est plus ou moins résilient. L'hétérogénéité des lymphocytes (lignées, fonctions, activité, diversité de récepteurs...) organisé en réseau et en renouvellement permanent permet la cognition des antigènes et le maintien de l'intégrité de l'organisme dans un équilibre dynamique.

⁴Kaiko, G. E. and T. S. Stappenbeck (2014). "Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment." *Trends Immunol.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220948>, Valdez, Y., E. M. Brown and B. B. Finlay *ibid.* "Influence of the microbiota on vaccine effectiveness."

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113637>

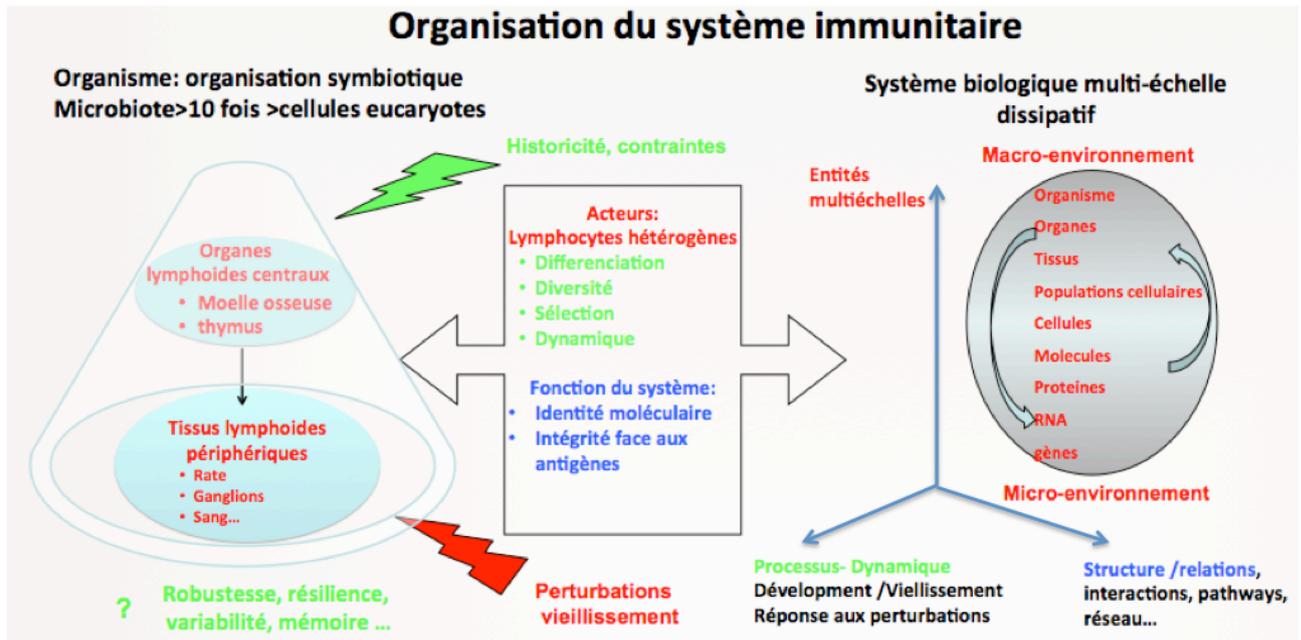


Figure 1: Représentation schématique de l'organisation biologique temporo-spatiale multi-échelle du système immunitaire des mammifères. La décomposition en entités (rouge), processus (vert), et fonctions structures (bleu) aide à la modélisation du système à partir des lymphocytes (middle out). L'historicité et les contraintes (flèche verte) guident l'organisation du système alors que les perturbations et le vieillissement (flèche rouge) contribuent à la désorganisation. Les lymphocytes sont au centre de l'organisation multi-échelle de l'organisme qui est un système dissipatif d'énergie

La formation et la sélection des répertoires lymphocytaires sont complexes, liées à des processus multi-échelles et s'opèrent en plusieurs étapes : la diversification somatique est « interne » à chaque lymphocyte, la cognition/sélection est un apprentissage en relation avec d'autres cellules augmentée par la distribution/recirculation dans les tissus pour mettre en place la fonctionnalité (réponse immune) puis la mémoire. La première étape implique au niveau de chaque lymphocyte et préalablement à l'introduction des antigènes, des phases de réarrangements somatiques stochastique de l'ADN assemblant des segments de gènes au hasard, choisis parmi différentes familles de gènes codant les immuno-récepteurs.

Les interactions cellulaires entre lymphocytes et environnement déclenchent via l'immuno-récepteur spécifique de l'antigène et d'autres récepteurs, l'activation, la division, la différenciation, la migration, ou la mort des lymphocytes. Ce sont des processus purement stochastiques ou déterminés localement par des interactions/signaux et des décisions qui affectent chaque lymphocyte localement. Finalement c'est le comportement global de la population qui va faire face aux perturbations permanentes du système par une action dynamique permanente et un fort renouvellement de ses entités. Le système immunitaire assure donc le maintien de l'ensemble de ces éléments de sa diversité et l'intégrité de l'organisme, face aux changements permanents de son environnement interne et externe.

On imagine déjà ici l'arborescence et la diversité des entités de l'organisme pour assurer le fonctionnement du système immunitaire face à l'arborescence des entités biologiques fournissant notre nourriture et dépendant de l'énergie nécessaire à l'organisation du système.

Bases conceptuelles théoriques en biologie et mathématiques

Nous proposerons dans les chapitres suivants des hypothèses permettant d'intégrer la dynamique évolutive et cognitive du système immunitaire multi-échelle qui s'opère au cours du temps dans l'organisme qui l'héberge. Cette hypothèse se réfère à des concepts et théories liés à la biologie, l'immunologie, aux mathématiques et à la physique.

- La théorie de l'évolution et la transmission de caractères acquis originalement proposée par Lamarck puis la théorie de la sélection naturelle de Darwin⁵ « descent with modification », peuvent être étendues au système immunitaire.
- Le comportement chaotique des systèmes dynamiques déterministes à 3 éléments introduit par Poincaré en 1885, entraînant des bifurcations imprévisibles au cours du temps.
- Pour les systèmes vivants dissipatifs d'énergie, les lois sur l'allométrie proposées en 1932 par Kleiber⁶ permettent de corréliser par des lois d'échelle le métabolisme ou des caractéristiques du système immunitaire au poids ou surface du corps.
- La théorie de la sélection clonale⁷ proposée dans les années 1955 par Jerne et Burnet puis critiquée plus récemment pour le concept de tolérance en rapport avec la délétion clonale, permet la sélection de clones de lymphocytes préexistants à l'introduction des antigènes.
- Les fluctuations aléatoires et l'idée de dimensions non entières qui engendrent des fractales proposée par Mandelbrot en 1967.
- La notion d'autopoïèse proposée par Maturana⁸ en 1970
- L'irréversibilité du temps dans les systèmes dynamiques hors équilibre, dissipatifs en liaison avec l'environnement, non déterministes entraînant les « lois du chaos » selon Prigogine⁹
- L'organisation liée aux catégories et « Memory Evolutive Systems » proposée par Ehresmann¹⁰,

⁵ Darwin, C. (1859). *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. Londres, John Murray.

⁶ Kleiber, M. (1947). "Body size and metabolic rate." *Physiol Rev* 27(4): 511-541.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20267758>

⁷ Jerne, N. K. (1955). "The natural selection theory of antibody formation." *Proc. Nat. Acad. Sci.* 41: 848. Burnet, F. M. (1959). *Clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge, University Press.

, Silverstein, A. M. (2002). "The Clonal Selection Theory: what it really is and why modern challenges are misplaced." *Nat Immunol* 3(9): 793-796.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205463>

⁸ Maturana, H. R. and F. J. Varela (1980). *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*, D Reidel Pub Co. Maturana, H. R. (2002). "Autopoiesis, structural coupling and cognition: a history of these and other notions in the biology of cognition." *cybernetics and human knowing* 9: 5-34.; An autopoietic machine is a machine organized (defined as a unity) as a network of processes of production (transformation and destruction) of components which: (i) through their interactions and transformations continuously regenerate and realize the network of processes (relations) that produced them; and (ii) constitute it (the machine) as a concrete unity in space in which they (the components) exist by specifying the topological domain of its realization as such a network.^[1]

⁹ Prigogine, I. and G. Nicolis (1971). "Biological order, structure and instabilities." *Q Rev Biophys* 4(2): 107-148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4257403> ; Prigogine, I. (1994). *Les lois du Chaos*, Flammarion.

- Les concepts de dégénérescence couplés à la complexité des systèmes et intervenant à différents niveaux de la complexité biologique, abordés par Edelman ¹¹,
- Les concepts d'organisation en biologie, reposant sur l'augmentation de la complexité et l'anti-entropie, la rétention et la protention proposée par Longo et coll¹².
- L'auto-cohérence de systèmes intriqués, multidimensionnels et hiérarchisés en échelle qui selon A. Le Méhauté et Riot¹³ aboutissent à des structures fractales permettant la distribution optimale des ressources.

Il s'agira à travers ces hypothèses de porter un regard nouveau sur le système immunitaire et de proposer des vues nouvelles pour les biologistes.

Hypothèse d'émergence de l'auto-organisation arborescente multi-échelle du vivant et du système immunitaire

Sur ces bases théoriques, on peut tenter de coupler l'émergence de l'organisation arborescente à différentes échelles de la complexité du vivant (diversité des espèces), de l'organisme (diversité des organes, populations, cellules, molécules) et du système immunitaire (lymphocytes avec différents lignages et fonction, diversité des immuno-récepteurs). Cette organisation est liée à l'expression du hasard au cours du temps contrainte par l'environnement et l'historicité du système (l'évolution dans le temps et rétention et transmissions de ces informations par des corrélations entre les entités) permettant une connectivité qui n'est pas fixée mais qui évolue dans le temps. Je commencerai par expliquer le principe à l'échelle du système immunitaire puis de son évolution au sein des organismes.

Comme proposé par Le Méhauté et coll. cette organisation repose sur des principes d'universalisation couplant l'addition et la multiplication et mixant des grandeurs extensives (énergie mise en œuvre pour la sélection des clones adéquats de lymphocytes en fonction de leur spécificité) et des grandeurs intensives (sélectivité de l'attaque, rapidité et intensité de la réponse selon le nombre de cellules impliquées puis régulation, mémoire) au travers des couplages entre les cascades génalogiques (Figure 2).

La diversité des lignages hématopoïétiques dont sont issus les lymphocytes avec diverses fonctions, jusqu'à la diversité des immuno-récepteurs vont se construire selon ces principes impliquant la capacité de survie des

¹⁰ Ehresmann, A. C. and J. P. Vanbremeersch (1997). "Information processing and symmetry-breaking in memory evolutive systems." *Symmetry: culture and science* 8(2): 157-175.

¹¹ Edelman, G. M. and J. A. Gally (2001). "Degeneracy and complexity in biological systems." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(24): 13763-13768.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698650>

¹² Longo, G. and M. Montévil (2014). *Perspectives on organisms: biological time, symmetries and singularities*. Berlin, Springer. Longo, G. and M. Montévil (2011). "Protention and retention in biological systems." *Theory Biosci* 130(2): 107-117.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116873>

¹³ Riot, P. and A. Le Méhauté (en préparation). *Théorie des Catégories et Fractalité*.

http://medias.ircam.fr/x98af13_de-la-signification-categorique-de-la-conj; Le Méhauté, A. (1983). "Introduction to transfer and motion in fractal media." *Solid State Ionics*. Nivanen, L., A. Le Méhauté and Q. A. Wang (2003). "Generalized algebra within non extensive statistics." *Reports on Mathematical Physics* 52(3): 437-444.

lymphocytes en fonction de leur environnement. Des processus de « décision » de la cellule en interaction avec son environnement aboutissent à ce que l'observateur nomme « sélection » au cours de l'évolution dans le temps physique, dans le temps biologique (ontogénie au vieillissement) et dans l'espace et à des cycles avec certaines fréquences selon les tissus et les niveaux observés.

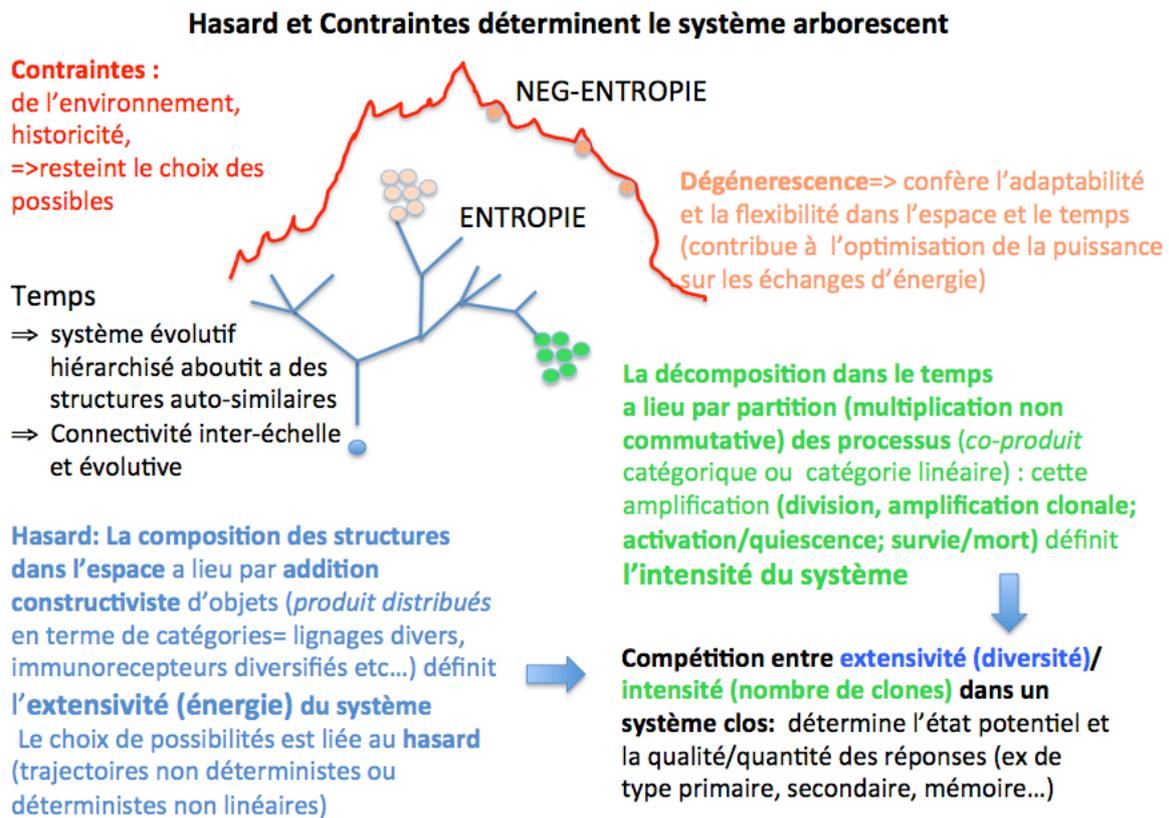


Figure 2: En biologie, les systèmes intriqués, multidimensionnels, formant des réseaux communiquant de façon verticale et horizontale entre les niveaux d'organisation biologique peuvent s'approcher de la représentation mathématique proposée pour les fractales, basée sur des additions et des multiplications d'entités et de processus. Cette organisation repose sur le hasard et les contraintes qui apportent des restrictions au possible des systèmes vivants évolutifs, résultant de la combinaison entre énergie (qualité de diversité), intensité (quantité) et puissance (flexibilité temporelle). La transposition au système immunitaire est exemplifiée mais s'applique à d'autres échelles (Figure 3). L'interface des immuno-récepteurs avec l'environnement et les antigènes est symbolisée par la ligne rouge fractale. La figure est inspirée des travaux de Riot et Le Méhauté¹⁴.

Ainsi concrètement, la diversité des lignées de lymphocytes, des clones (nombre de structure et fonctions différentes portées par les lymphocytes) mais aussi le nombre de clones circulants disponibles vont déterminer la qualité dynamique d'une réponse de type primaire (lente et peu intense) ou secondaire (rapide et plus intense) et la dégénérescence aboutit à une réponse polyclonale. Cette complémentarité entre addition et multiplication rejoint la problématique de la Stabilité relative – compétition et diversité discutée plus loin.

¹⁴ http://repmus.ircam.fr/_media/mamux/saisons/saison13-2013-2014/riot-2013-12-06.pdf

Il faut aussi imaginer d'autres arborescences qui s'entrecroisent dans le temps et les échelles du vivant, depuis les écosystèmes aux molécules comme nous allons le voir à l'échelle de l'évolution du vivant.

Evolution des espèces et université fonctionnelle du système immunitaire

Le système immunitaire existe chez tout être vivant y compris les plantes et les bactéries avec des stratégies diverses¹⁵. Ainsi chez les bactéries une immunité adaptative est liée à l'expression de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) permettant par interférence ARN de neutraliser le matériel génétique de plasmides et de phages. Au cours de l'évolution des espèces, la duplication du génome complet chez les chordés a pu être un avantage contre le risque d'extinction par redondance de fonctions ou pour faciliter l'évolution biologique complexe¹⁶. La duplication du génome a été accompagnée d'innovations morphologiques et fonctionnelles indépendantes¹⁷. Sur la base de la diversité biologique produite, la sélection de différents mécanismes de diversifications somatiques des immuno-récepteurs a eu lieu comme détaillé plus loin (**Diversité somatique des immuno-récepteurs**). Ainsi durant l'évolution des espèces, le système immunitaire s'est établi chez les métazoaires confrontés aux bactéries³. A partir des éponges le système immunitaire « inné » apparaît, puis il évolue chez les protostomiens avec les arthropodes. Les rudiments du système immunitaire « adaptatif » apparaît chez les deutérostomiens avec les mollusques¹⁸. Le système immunitaire adaptatif, qui permet une diversité somatique des immuno-récepteurs portés par les lymphocytes et une amplification clonale des clones sélectionnés par l'antigène, est commun chez les vertébrés après les agnathes¹⁹. Ces processus évolutifs, aboutissent selon les espèces à des structures immunitaires différentes qui permettent une adaptation permanente de l'organisme aux changements incessants de l'environnement microscopique auquel il est confronté. Chez les vertébrés à mâchoire le système immunitaire adaptatif est indispensable à la survie. Après la maturité sexuelle permettant la reproduction de l'espèce, il commence à régresser. Comparé au système immunitaire inné le système immunitaire adaptatif est plus performant si on se réfère au nombre de petits générés à chaque génération qui diminue avec l'évolution des espèces, aboutissant la plupart du temps à un seul fœtus viable, chez l'homme par exemple.

¹⁵ Cooper, E. L. (2010). "Evolution of immune systems from self/not self to danger to artificial immune systems (AIS)." *Phys Life Rev* 7(1): 55-78.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374928>.

¹⁶ Van de Peer, Y., S. Maere and A. Meyer (2009). "The evolutionary significance of ancient genome duplications." *Nat Rev Genet* 10(10): 725-732.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652647>

¹⁷ Flajnik, M. F. and M. Kasahara (2010). "Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures." *Ibid.* 11(1): 47-59.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997068>

¹⁸ Du Pasquier, L. (2009). "Diversification des immunorécepteurs au cours de l'évolution des métazoaires." *médecine/sciences* 25(3): 273-280

<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009253273>

¹⁹ Litman, G. W., J. P. Rast and S. D. Fugmann (2010). "The origins of vertebrate adaptive immunity." *Nat Rev Immunol* 10(8): 543-553.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651744>

Comme souligné par Du Pasquier, qu'il s'agisse de diversification germinale ou d'adaptations somatiques, les métazoaires « ont tous sélectionné des moyens pour disposer d'un répertoire flexible d'immuno-récepteurs au niveau des populations et/ou des individus leur permettant de faire face aux changements de l'environnement »²⁰. Ces moyens différents au niveau de la structure et des mécanismes de recombinaison qui ont convergé vers des fonctionnalités similaires¹⁹, soulignent que l'émergence de processus indépendants intracellulaires liés au hasard suivis de processus de sélection des lymphocytes provoque une restriction et une historicité conférant une communauté aux organismes vivants.

L'organisation des systèmes immunitaires à travers la diversification des immuno-récepteurs au cours de l'évolution des métazoaires a **favorisé la fonction du lymphocyte plutôt que la forme ou la structure des récepteurs**²⁰. En effet il existe des convergences (analogies de fonction) plutôt que des conservations (homologies héritées) entre les espèces, fruit des pressions exercées par les changements d'environnements et l'évolution temporelle. Ainsi, chez les vertébrés l'évolution du système immunitaire a eu lieu indépendamment chez les poissons agnathes (sans mâchoire) et les vertébrés à mâchoire. Un point commun est la présence duale de cellules B (immunité humorale, récepteur sécrété) et cellules T (immunité cellulaire, récepteur à la membrane) et même de sous lignées analogues qui émergent d'un précurseur hématopoïétique commun, se différencient toujours dans des sites anatomiques séparés, mais qui interagissent durant la réponse immune. Dans tous les cas il existe dans ces équivalents de lymphocytes T et B l'expression d'un récepteur clonal, unique par cellule, l'immuno-récepteur conférant la fonctionnalité de reconnaissance de l'antigène. Pourtant au niveau structural, la diversification est liée à des processus très différents : Il s'agit de diversification des « variable lymphocyte receptors » (VLRs) par conversion génique, initiée par des cytidine deaminases (CDAs), pour les vertébrés sans mâchoire, alors qu'il s'agit de recombinaisons somatiques de segments de gènes des familles V(D)J situés sur le même chromosome, initiées par des recombinaisons (RAG) chez les vertébrés à mâchoire²¹.

Ces observations soulignent une université fonctionnelle basée sur la diversité. Comme questionné précédemment par Du Pasquier on peut se demander « **si la diversité est « permise » par un système organisé ou si c'est la diversité qui dirige l'organisation du système** »²². On note ici que ce processus co-évolutif (qui propose des solutions différentes en terme de structure) et sélectif (contraintes de fonction) confère une organisation arborescente du système liée au hasard et à la sélection.

²⁰ Du Pasquier, L. (2009). "Diversification des immunorécepteurs au cours de l'évolution des métazoaires." *médecine/sciences* 25(3): 273-280

<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009253273>

²¹ Boehm, T. (2011). "Design principles of adaptive immune systems." *Nat Rev Immunol* 11(5): 307-317.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475308>

²² Pasquier, L. D. (2006). "Germline and somatic diversification of immune recognition elements in Metazoa." *Immunology Letters* 104(1-2): 2-17 %U <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165247805003676>.

Organisation arborescente dans le temps et l'espace : des écosystèmes aux immuno-récepteurs

Organisation arborescente du vivant

On peut proposer l'idée que la complexité multi-échelle du vivant, est engendrée par « chance », conduisant à une arborescence de choix non déterministes issus de dynamiques chaotiques, au cours de transmission d'informations entre génération, puis par sélection sur la base de « nécessité » d'auto-cohérence par émergence d'autosimilarité donnant des objets fractals auto-similaires, stabilisés par les contraintes²³. Il existe différents chemins possibles dont certains ont été « sélectionnés », c'est à dire que selon l'aptitude des organismes ou des cellules, ils ont ou non survécu et donné une « descendance ». Ces différents chemins engendrent une complexité arborescente dans le temps et l'espace. Le caractère fractal arborescent observé durant l'évolution des organismes, qui laisse une « historicité » dans le génome et les organites se poursuit durant l'ontogénie pour permettre l'organisation de chaque organisme, le développement des organes et du système immunitaire (Figure 3).

Cohérence, complexité et créativité du système immunitaire

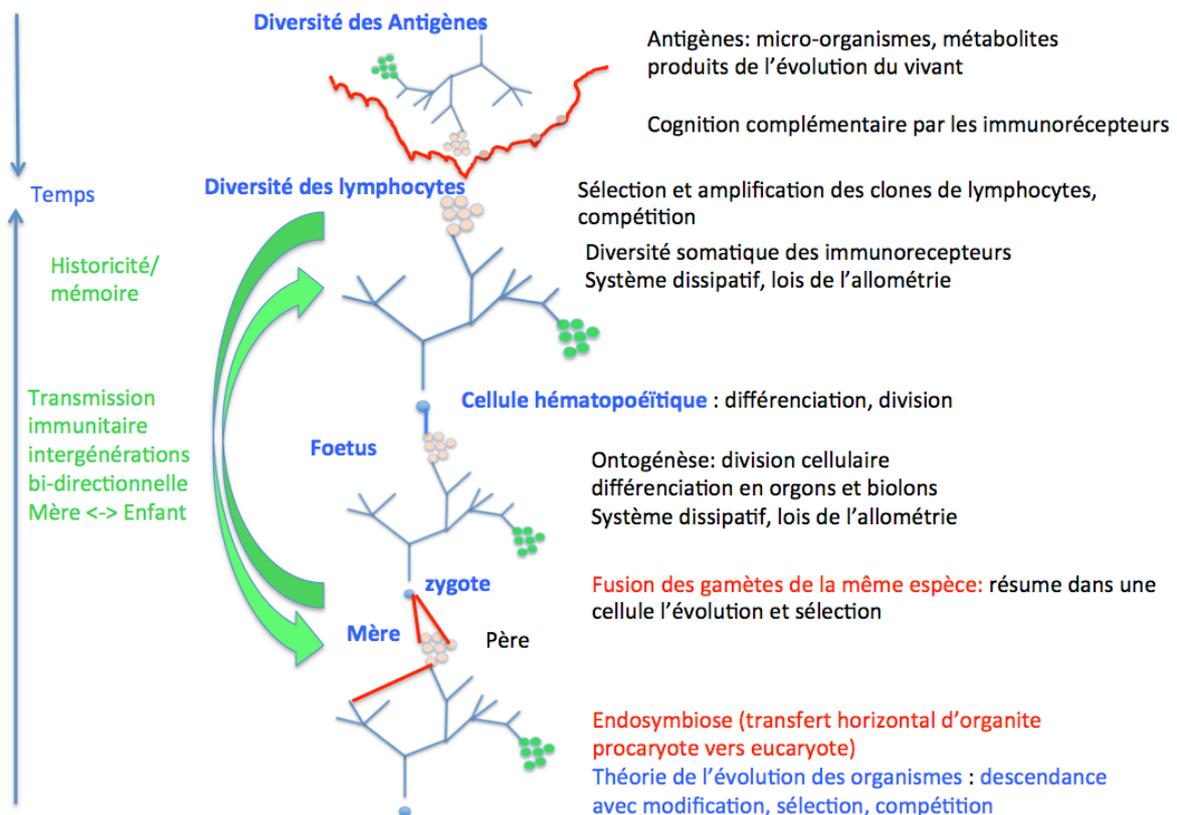


Figure 3 Co-évolution des organismes et créativité du système immunitaire : La figure du bas décrit une approche évolutionniste par la co-évolution des organismes et endosymbiose entre eucaryotes et procaryotes. Les corrélations interconnectées et de longue portée dans le temps sont concentrées dans un espace réduit, le zygote par fusion des gamètes d'une même espèce. Dans un individu on a alors une

²³ Riot, P., L. Kahlem and A. le Méhaut (1996). "Les fondements géométriques et algébriques de la fractalité 1." *Annales Des Télécommunications* 51(9-10): 567-572. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02997718>

approche connectiviste. Puis le redéploiement dans l'espace/temps (ontogénèse, organisation de l'organisme) permet la créativité engendrée par la diversité somatique des immuno-récepteurs sélectionnés clonalement pour la cognition moléculaire des antigènes de l'organisme et des autres organismes dérivés de l'évolution. La flèche du temps décrit donc l'évolution et sa perception via le système immunitaire. L'ensemble donne un système fractal avec cohérence des systèmes couplés, transmission et permet la survie de l'organisme.

Organisation arborescente de l'organisme- Dissipation d'énergie et allométrie

L'organisation de l'organisme repose sur l'héritage de l'évolution des espèces et l'historicité liée au zygote, l'expression du génome, les contraintes structurales et la variabilité qui vont permettre la différenciation et spécialisation cellulaire par des bifurcations. Le caractère multi-échelle du système organisationnel est observé lors des premières divisions cellulaires à partir du zygote, puis la différenciation et spécialisation des cellules, l'organisation en biolons (lymphocytes et autres cellules du système immunitaire) et orgons (thymus, rate, ganglions) comme proposé par Longo et Montévil¹². Cette organisation synchronisée augmente progressivement la diversité et l'anti-entropie du système, c'est à dire la complexité de l'organisme. Cette organisation hiérarchisée s'appuie sur l'historicité du système et la dissipation d'énergie à chaque niveau. La distribution d'énergie est contrainte par des lois d'échelle de l'allométrie¹² initialement proposée par Kleiber⁶ afin de permettre la meilleure dissipation de l'énergie et répartition des ressources. La structure arborescente « self-similaire » fractale est désormais bien établie pour les systèmes respiratoire ou cardiovasculaire, neurologique, par exemple. Le répertoire immunitaire est aussi clairement issu d'une telle organisation fractale²⁴. Au niveau du système immunitaire le nombre total de lymphocytes, le nombre de lymphocytes composant un clone, leur durée de vie ou temps de circulation, la taille des ganglions est lié à la masse de l'organisme²⁵. Finalement, cette organisation fractale va de l'organisme, organes, cellules, jusqu'au niveau de l'ADN où les gènes sont exprimés, mais aussi au niveau des protéines dont la structure elle-même peut être fractale²⁶.

Structuration d'un système contraint -Emergence - Diversité

L'organisation d'un individu commence durant l'ontogénie à partir du zygote unicellulaire dans le cadre systémique de l'historicité portée par l'expression du génome assemblé à partir des chromosomes parentaux et les contraintes de type physique, métaboliques etc... qui font apparaître des restrictions, mais aussi par le contenu cellulaire du cytoplasme et organites transmis par un des parents. Cette organisation crée un ordre et une complexité définie comme l'anti-entropie par Bailly et Longo²⁷. Cette organisation est issue d'un

²⁴ Meier, J., C. Roberts, K. Avent, A. Hazlett, J. Berrie, K. Payne, D. Hamm, C. Desmarais, C. Sanders, K. T. Hogan, K. J. Archer, M. H. Manjili and A. A. Toor (2013). "Fractal organization of the human T cell repertoire in health and after stem cell transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 19(3): 366-377.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313705>

²⁵ Wiegel, F. W. and A. S. Perelson (2004). "Some scaling principles for the immune system." *Immunol Cell Biol* 82(2): 127-131.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15061763>

²⁶ Bentley, P. and J. Timmis (2004). *A fractal immune network*. ICARIS 2004, Springer-Verlag.

²⁷ Longo, G. and M. Montévil (2012). "The Inert vs. the Living State of Matter: Extended Criticality, Time Geometry, Anti-Entropy - An Overview." *Front Physiol* 3: 39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375127>

couplage du génome, du hasard et d'intégrations agencées, synchronisées, dans les contraintes de l'espace et du temps. Schrödinger dès 1944²⁸ a perçu qu'un organisme vivant est issu d'événements stochastiques et d'ordre biologique et est la seule part du monde naturel à contenir la description interne –appelé code-script- de lui même, bien avant la découverte du code génétique. Donc le développement d'un individu est fondé en partie sur un ordre moléculaire existant et qui se maintient par absorption et dissipation d'énergie et par des interactions liées au hasard mais restreintes par l'environnement. Ces restrictions s'opèrent à des périodes critiques du développement de l'organisme ou de la différenciation cellulaire²⁹. On peut remarquer que ces restrictions entraînent la disparition de nombreuses nouvelles espèces non adaptées à leur environnement ou leur niche, que ce soit aux niveaux des espèces du vivant ou des lymphocytes portant des immuno-récepteurs inappropriés à l'environnement et leur survie.

Dans la cellule le code génétique permet de lire le programme encodé dans l'ADN, utile à l'exécution de fonctions. Cependant, il existe une grande part de variabilité et d'aléatoire dans les recombinaisons, les méthylations, dans l'expression protéique et le métabolisme. Bien que le génome d'une espèce soit relativement stable, il est soumis à de nombreuses mutations. De plus, le métabolisme cellulaire qui lit ces instructions et établit les fonctions cellulaires va laisser la place à beaucoup de variabilité et de phénomènes aléatoires.³⁰ On voit donc que le système est organisé et hiérarchisé mais que des « chemins » différents peuvent être choisis pour s'adapter. De plus des transmissions non génétiques, comme le micro-chimérisme entre générations, vont aussi structurer et contraindre l'organisation de l'organisme et du système immunitaire.

La **structuration** tri-dimensionnelle des interactions cellulaires pour former des organes va permettre la formation de l'organisme au cours du temps. Le développement des premières cellules souches hématopoïétiques chez le mammifère s'établit successivement dans différents tissus : d'abord extra-embryonnaires comme le sac vitellin, puis dans des sites intra-embryonnaires, pour finir dans la moelle osseuse peu avant la naissance³¹. Différentes **vagues** de précurseurs hématopoïétiques provenant du placenta et de la zone para-aortic-gonado-mésonephros vont coloniser l'ébauche du thymus chez l'embryon³². Cette ébauche thymique, en forme de poche et de taille limitée, qui reçoit les cellules hématopoïétiques puis se

²⁸ Schrödinger, E. (1944). *What is life?*, Cambridge University press.

²⁹ Amzallag, G. N. (2004). "Critical periods as fundamental events in life." *Theory in Biosciences* 123(1): 17–32
<http://link.springer.com/article/10.1016/j.thbio.2004.03.003>

³⁰ Longo, G. (2009). "From exact sciences to life phenomena: Following Schrödinger and Turing on Programs, Life and Causality." *Information and Computation* 207(5): 545-558

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890540109000248> Brenner, S. (2012). "Turing centenary: Life's code script." *Nature* 482(7386): 461.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358811>.

³¹ Dzierzak, E. and N. A. Speck (2008). "Of lineage and legacy: the development of mammalian hematopoietic stem cells." *Nature Immunology* 9(2): 129-136.

<http://www.nature.com/doi/10.1038/ni1560>

³² Le Douarin, N. M. and F. Dieterlen-Lièvre (2013). "How studies on the avian embryo have opened new avenues in the understanding of development: A view about the neural and hematopoietic systems." *Development, Growth & Differentiation* 55(1): 1-14.

<http://doi.wiley.com/10.1111/dgd.12015>

clôture, pourrait participer à l'émergence de « patterns » reconnaissables en histologie. Les lymphocytes s'agrègent pour former des « **clusters** » (par exemple zone T et B dans les ganglions, cortex et medulla dans le thymus etc ...). Cette agrégation crée des "**patterns**" dynamiques permettant ensuite l'émergence de fonctions et d'actions communes : division et différenciation cellulaire, génération de diversité des récepteurs, puis rôle fonctionnel, sécrétion de facteurs, migration des cellules, réponses immunes aux antigènes. Des programmations de vie artificielle³³, permettent de modéliser in silico la réponse des lymphocytes B dans le ganglion³⁴. Ces « patterns » cellulaires et leur fonctionnalité peuvent être altérés à l'échelle moléculaire et se répercuter par des effets en chaîne aux populations cellulaires, jusqu'à l'échelle de l'organisme et même des populations d'organismes. Ce phénomène appelé « percolation » permet le passage d'informations entre les échelles biologiques et des transitions d'états à des seuils critiques³⁵.

Cette organisation contrainte n'est pas sans rappeler celle de la membrane et des organites dans la cellule, selon le concept d'**autopoïèse**⁸, qui auto-organise des parties se reconstituant les unes les autres et s'auto-entretiennent dans un système clos délimité spatialement, typiquement par une membrane. Les cellules et de multiples interactions locales permettent une auto-organisation décentralisée. Selon Varela « Une machine autopoïétique accomplit le processus incessant de remplacement de ses composants parce qu'elle est constamment soumise à des perturbations externes et constamment forcée de compenser ces perturbations ». Cette organisation révèle des phénotypes polymorphes et l'émergence de comportement global fonctionnel au niveau macroscopique, qui repose sur l'hétérogénéité et la diversité des constituants microscopiques. Cette décentralisation repose sur le fait qu'il n'y a pas de programme déterministe ni d'organe « pensant » l'organisation tridimensionnelle dans l'espace et dans le temps. C'est donc l'information de l'environnement interactif qui va permettre l'organisation du système en lien avec l'information provenant du génome, par des processus synchronisés. De la dynamique de remplacement des individus au sein d'une espèce, au remplacement des cellules au sein des tissus, et aux interactions moléculaires entre régions hypervariables des immuno-récepteurs et antigènes on voit donc la hiérarchie organisationnelle qui interfère avec l'environnement et permet de compenser les perturbations multi-échelles.

³³ Vainas, O., D. Harel, I. R. Cohen and S. Efroni (2011). "Reactive animation: from piecemeal experimentation to reactive biological systems." *Autoimmunity* 44(4): 271-281.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244340>

Joachimczak, M., T. Kowaliw, R. Doursat and B. Wróbel "

Evolutionary design of soft-bodied animats with decentralized control." *Artificial Life and Robotics*

© ISAROB 2013

Special Feature: Original Article.

³⁴ Swerdlin, N. I., I. R. Cohen and D. Harel (2008). "The Lymph Node B Cell Immune Response: Dynamic Analysis In-Silico." *Proceedings of the IEEE* 96(8): 1421-1443.

³⁵ Duminil-Copin, H. (2012). « La percolation, jeu de pavages aléatoires » — Images des

Mathématiques, Images des

Mathématiques, CNRS.

Développement et organisation du système immunitaire : créativité et sélection

L'addition des catégories et la multiplication des entités rend compte de la symétrie qui apparaît au cours du développement ou de la différenciation des cellules et des choix qui peuvent être pris par les cellules : au cours du temps à partir d'une cellule souche hématopoïétique jusqu'à la fonction terminale d'un lymphocyte mature, on a successivement des bifurcations liées à la différenciation, sélection, détaillées plus loin.

Chaque étape de « décision » de la cellule, et de rupture de symétrie, augmente la complexité des entités. Au bout de ce système évolutif hiérarchisé on a donc des lymphocytes T dont les immuno-récepteurs sont différents pour chaque cellule. L'amplification clonale, dépendante de l'allométrie (environ 50 lymphocytes par clone pour une souris et 2000 pour un humain), permet la distribution via le sang et la lymphe et une reconnaissance dégénérée des antigènes dans l'ensemble des tissus de l'organisme. La créativité du système immunitaire qui s'opère pour chaque lymphocyte au niveau moléculaire par la diversité somatique imprédictible des immuno-récepteurs, continue bien que ralentie, tout au long de la vie.

Cette créativité ne va finalement laisser que 3 à 5% de lymphocytes survivants par adaptation cohérente aux contraintes environnementales. Cette différenciation, diversité et sélection des lymphocytes récapitulent en quelque sorte les mêmes processus que l'évolution des espèces « descent with modification » selon Darwin. Une différence majeure est que les organismes ont une reproduction sexuée par fusion de leur génome alors que la prolifération cellulaire s'opère au contraire par division.

Organisation hiérarchisée et fractale du système immunitaire

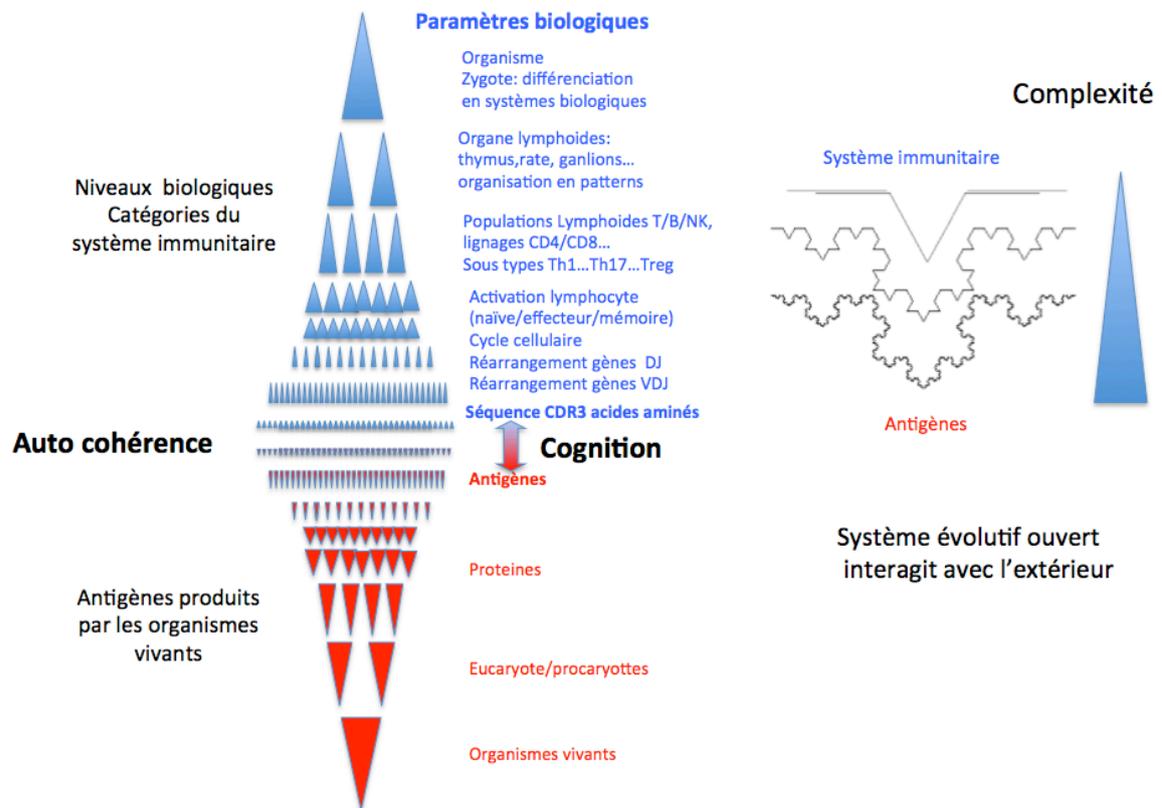


Figure 4 : Organisation arborescente hiérarchisée (fractal-like) des systèmes vivants permettant la diversification des systèmes dissipatifs et la cognition du système immunitaire ouvert sur les antigènes. Le caractère fractal de l'immuno-complexité repose sur des additions et multiplications d'entités mais aussi de processus à chaque niveau d'organisation du vivant. Au niveau de chaque lymphocyte, le choix des réarrangements somatiques des gènes DJ et VDJ et l'insertion de nucléotides au sein des parties variables des immuno-récepteurs illustre le caractère fractal de chaque immuno-récepteur avec une séquence nucléotidique puis protéique particulière. La cognition immunitaire s'opère dans une « frontière fractale » évolutive entre les motifs des 3 à 13 acides aminés du CDR3 et les motifs des antigènes perçus. Ceux-ci sont le plus souvent issus d'un fragment de protéine d'un organisme vivant, sélectionné par l'évolution.

Interface fractale de la cognition immuno-récepteur/antigène

L'organisation fractale et intriquée du système immunitaire peut être représentée par la diversité hiérarchisée et emboîtée de l'organisme à la molécule, avec l'interface ouverte immuno-récepteurs/antigènes au bord de la fractale (Figure 4). Il faut en plus imaginer les rythmes biologiques de ces différents niveaux pour la durée de vie des structures et leur renouvellement.

Les lymphocytes établissent via leur immuno-récepteur spécifique une cognition de l'environnement antigénique, lui-même fractal, du fait de la diversité et de la généalogie des espèces vivantes (ou de la diète protéique) qui représente la principale source antigénique. La structure fractale de l'interface entre immuno-récepteurs (via l'expression protéique de la région hypervariable de chaque immuno-récepteur) permettrait, par son caractère système ouvert, une optimisation de la surface d'échange (énergie, diversité) pour la cognition et la réception de l'information apportée par les antigènes, dans le volume contraint de

l'organisme. L'entropie (diversité) du répertoire du système immunitaire évolue en regard de l'entropie du système antigénique et des contraintes de l'environnement, au moyen d'une régulation optimale en termes d'énergie (diversité des clones recrutés) mais également de puissance (énergie/temps, nombre de clones recrutés) de chaque système conférant une anti-entropie (organisation).

Diversité somatique des immuno-récepteurs

Face au répertoire des antigènes et à leur diversité, les cellules lymphoïdes qui se différencient à partir de cellules souches, créent pour chaque lymphocyte une diversité de récepteurs d'un type unique, lui conférant une spécificité.

Comme proposé dans la théorie de la sélection clonale³⁶ par Burnet, les lymphocytes et leur immuno-récepteurs diversifiés et spécifiques préexistent à l'introduction d'un antigène et la réponse immune procède d'une amplification de clones sélectionnés puis amplifiés par l'activation antigénique. Cependant, la diversité des immuno-récepteurs de lymphocytes est telle qu'elle ne peut être encodée au niveau de l'ADN germinale. La diversité est donc générée au niveau somatique et indépendamment dans chaque lymphocyte : la partie hypervariable de l'immuno-récepteur, appelé idiotope assurant la cognition avec l'antigène est assurée par une combinaison aléatoire de segments de gènes puis la combinaison de chaînes protéiques. En ce sens la diversification des immuno-récepteurs est une sorte de recapitulation d'un processus évolutif lié au hasard et à la sélection suivi d'une amplification.

La diversité combinatoire aléatoire entre des segments de gènes issus de 3 familles différentes de gènes portées par un même chromosome est réalisée avec une diversité jonctionnelle par addition /perte de nucléotides. Puis la combinaison de 2 chaînes protéiques ($\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ pour les lymphocytes T) va permettre de former les hétéro-dimères d'immuno-récepteurs présents à la surface des lymphocytes exprimant la partie hypervariable CDR3 en cognition avec l'antigène (Figure 5).

³⁶ Jerne, N. K. (1955). "The natural selection theory of antibody formation." Proc. Nat. Acad. Sci. 41: 848. Burnet, F. M. (1959). Clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge, University Press.
, Silverstein, A. M. (2002). "The Clonal Selection Theory: what it really is and why modern challenges are misplaced." Nat Immunol 3(9): 793-796.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205463>

Diversité des immuno-récepteurs des lymphocytes T

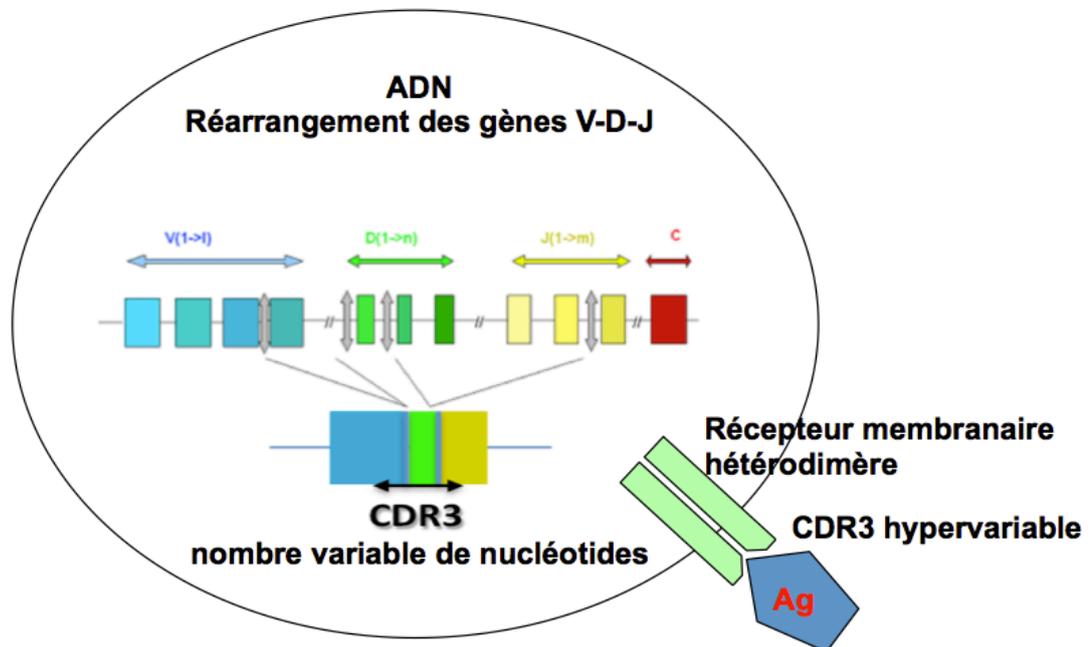


Figure 5: Diversité somatique des immuno-récepteurs des lymphocytes T: La cognition du répertoire des entités antigéniques est assurée par un répertoire diversifié de lymphocytes, ayant pour chaque lymphocyte un type unique spécifique d'immuno-récepteurs membranaires, dont la diversité est générée au niveau somatique. Chez le mammifère un segment de gènes de chaque famille de gènes V, D, J s'assemblent au hasard avec, à la jonction, l'ajout ou retrait stochastique de nucléotides permettant de former la région CDR3 hypervariable d'une des 2 chaînes du récepteur membranaire, qui s'assemblent au hasard pour former un hétéro-dimère. La région CDR3 du récepteur a donc une séquence et longueur variable de 3 à 13 acides aminés et est en contact direct, avec des avidités variables, avec les peptides antigéniques ayant eux mêmes des séquences et longueurs variées. La reconnaissance des antigènes par chaque type d'immuno-récepteur n'est donc pas spécifique mais dégénérée. Un phénomène similaire de diversité existe pour les lymphocytes B.

Chez les mammifères, un type unique de récepteur est exprimé à la surface de chaque lymphocyte, « T cell receptor » (TCR) pour les lymphocyte T et « B cell receptor » (BCR) pour les lymphocytes B, qui en plus secrète les immunoglobulines formées, permettant une immunité humorale. Cette diversité somatique va contribuer à former les répertoires des lymphocytes à l'interface avec le répertoire diversifié des antigènes qui sélectionnent les lymphocytes capables de les reconnaître, selon la théorie de la sélection clonale.

« Immuno-céption » de l'environnement et identité temporelle

Le processus dynamique de perception des antigènes par les lymphocytes que je propose d'appeler « immuno-céption » se fait via un répertoire d'immuno-récepteurs situés à la surface membranaire des lymphocytes via la séquence des acides aminés. La première étape est un input sensoriel spécifique sur chaque lymphocyte. Le lymphocyte appréhende, via la structure protéique hypervariable au niveau de la région CDR3 de l'immuno-récepteur spécifique de l'antigène (2000 à 3000 récepteurs identiques par

lymphocyte), le répertoire d'antigènes présentés par des cellules présentatrices. En plus, de cette immunoception spécifique, d'autres signaux simultanés ou séquentiels venant de l'environnement extra cellulaire (cytokine, chimiokines...) vont contrôler l'activation, la division et la migration des lymphocytes. Le couplage de signaux reçus, temps de contact, nombre de contact et autres signaux séquentiels de co-stimulation induit la décision de la cellule : s'activer et survivre, se diviser, se différencier ou mourir. La deuxième étape est le couplage avec les autres lymphocytes amenant à une cognition globale voire à la mémoire. En passant du niveau de chaque lymphocyte au niveau global, cette immuno-ception permet de définir l'identité temporelle de l'organisme pour le situer dans une échelle microscopique d'espace (micrométrique) et de temps (microsecondes) par rapport à son environnement macroscopique qui change en permanence.

On observe donc une étape de créativité du système immunitaire par des connections entre les cellules via les molécules et les antigènes ; on peut considérer que la cognition locale de chaque polypeptide CDR3/antigène représente un « mot », la séquence d'acides aminés, et comme il s'opère sur des milliers de lymphocytes différents on obtient une signature à un instant donné, délivrant un message global de comportement de l'ensemble des lymphocyte.

Nous allons voir que l'environnement des lymphocytes T se situe d'abord dans le thymus où ils se différencient et sont sélectionnés, puis ils migrent dans les tissus lymphoïdes secondaires où les signaux reçus orientent leur fonctionnalité. Dans ces environnements sont également présents les idiotopes (partie hypervariable des immuno-récepteurs T ou B, membranaires ou solubles) produits par les lymphocytes qui sont eux-mêmes des antigènes, stimulant la cognition et synthèse d'anti-idiotypes et anti-anti-idiotypes constituant le réseau idiotypique⁴⁴. Les lymphocytes ont donc une activité permanente adaptatrice de « selfing » permettant à chaque lymphocyte d'avoir une cognition de ce qui l'entoure, de décision et bifurcation pour collectivement construire une réponse globale en réseau.

Différenciation et sélection thymique des lymphocytes T

La différenciation des lymphocytes T (nous nous limiterons ici à l'exemple des lymphocytes T chez le mammifère) commence dans le thymus où ils acquièrent des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles et subissent une sélection drastique (Figure 6).

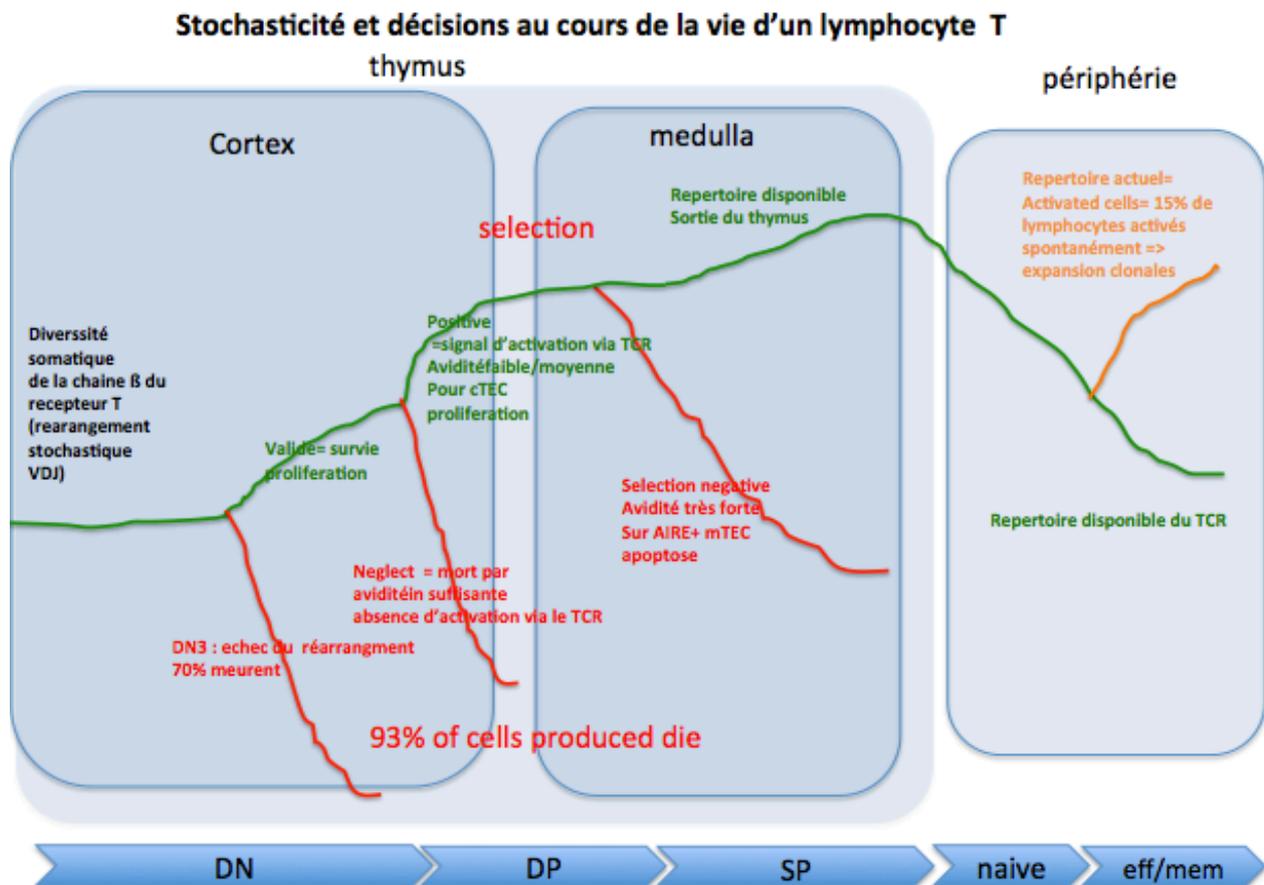


Figure 6: Processus de décision et sélection des lymphocytes T. Ce chemin retrace le parcours de chaque cellule. Les lymphocytes qui survivent (trait vert) au cours de leur différenciation dans le thymus migrent vers les organes périphériques (rate, ganglions ..) pour constituer un répertoire diversifié de lymphocytes. Les lymphocytes qui meurent sont en rouge. La flèche bleue du bas représente les stades de différenciation $CD4^-CD8^-TCR^-$ (DN), $CD4^+CD8^+TCR^+$ (DP), matures $CD4^+$ ou $CD8^+$ (SP) correspondent à l'identification phénotypique des populations (cf Figure 15) Ce processus fait appel à des phénomènes stochastiques et déterministes qui peuvent être modélisés (Figure 22). Cette différenciation et sélection crée une arborescence hiérarchique, résultat des décisions biologiques.

Au final, moins de 15 % des lymphocytes produits dans le thymus survivent et après la sélection migrent dans les tissus périphériques pour assurer leurs fonctions (auxiliaires, cytotoxiques, régulatrices) au cours des réponses immunitaires. La sélection thymique des lymphocytes T a lieu en plusieurs étapes lors de leur migration orientée à travers des patterns de cellules organisés en cortex et médulla thymiques. Il s'agit donc de transitions irréversibles (transitions critiques pour les mathématiciens) pour un engagement par exemple dans une lignée (T ou B), et de choix qui vont déterminer l'évolution des cellules au cours et la différenciation et sélection lymphocytaire.

Au cours de ce processus dynamique avec un flux qui dépend du contexte spatial et des contacts cellulaires, de nombreuses bifurcations de décision dans la vie du lymphocyte ont lieu : au stade le plus

immature a lieu la formation du récepteur T (TCR). Un réarrangement stochastique V-D-J non productif (échec du réarrangement de l'ADN), indépendamment de la spécificité du lymphocyte, entraîne la mort au stade DN3 de 70% des cellules. Les cellules immatures qui survivent (indépendamment du TCR exprimé plus tardivement à la membrane) constituent le **répertoire émergent**. Puis, selon la spécificité du TCR et de son avidité pour les peptides présentés par les cellules présentatrices d'antigène en particulier les cellules épithéliales thymiques au cours de la migration dans cortex et de la médulla, différents signaux sont délivrés : selon l'avidité croissante du récepteur T pour les antigènes et des signaux de contacts cellulaires répétés, le lymphocyte aboutit soit à la mort par négligence (avidité insuffisante, absence de signal de survie), soit à la sélection positive (avidité moyenne, survie) ou à la sélection négative (avidité trop forte, signal d'apoptose). Une majorité des clones auto-réactifs subissent un processus de délétion (permettant une tolérance récessive). Finalement, seuls les lymphocytes ayant une affinité nécessaire et suffisante pour les antigènes présentés dans le thymus sont sélectionnés positivement (environ 3-5%). Environ 10% d'entre eux sont auto-réactifs. La sélection positive de lymphocytes effecteurs et régulateurs auto-réactifs permet des interactions entre clones ce qui forme un réseau dynamique. Des boucles de régulations permettent de contrôler les clones naturellement activés, auto-réactifs. Il s'agit de processus synchronisés entre le métabolisme cellulaire, les interactions cellulaires et les migrations qui s'opèrent sur des échelles de temps différentes et dans des espaces particuliers.

La modélisation et la simulation (cf Figure 22) de cette différenciation dynamique arborescente entre le thymus et la périphérie (Figure 7) a permis de quantifier les valeurs paramétriques³⁷. On a pu estimer que 30% des thymocytes meurent par jour et seulement 3-5% des thymocytes survivent au processus de sélection pour former un répertoire de lymphocytes « disponibles » qui en s'activant produiront le répertoire « actuel, activé » constitué de cellules effectrices ou « mémoire ».

³⁷ Thomas-Vaslin, V., H. K. Altes, R. J. de Boer and D. Klatzmann (2008). "Comprehensive assessment and mathematical modeling of T cell population dynamics and homeostasis." *J Immunol* 180(4): 2240-2250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18250431

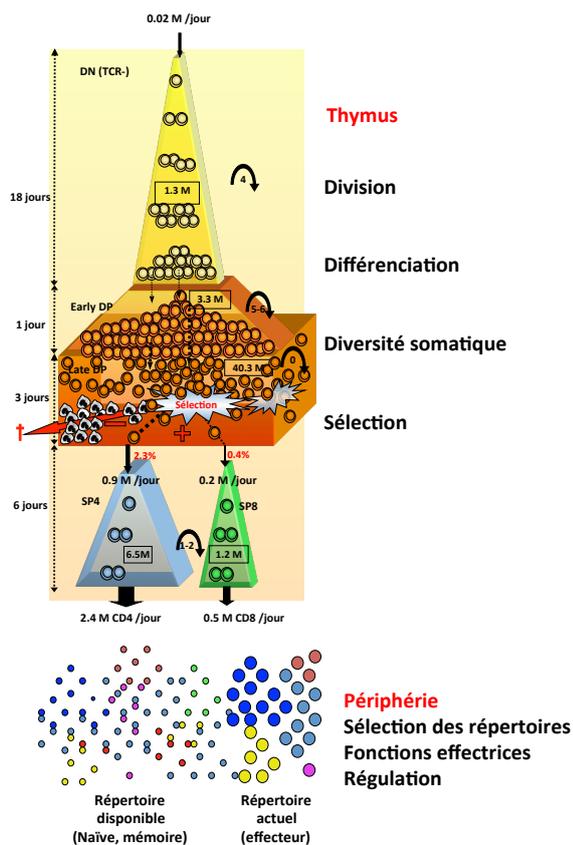


Figure 7: Structure arborescente du flux dynamique conduisant à la sélection des répertoires: Le flux continu de cascade de division et de différenciation (DN->DP->SP4 ou SP8), à partir de cellules précurseurs permet la production de diversité somatique des immuno-récepteurs et la génération de cellules dans différents lignages (CD4 et CD8 pour les lymphocytes T) et différentes fonctionnalités complémentaires en périphérie (rate, ganglions) à travers des stades d'activation cellulaires (naïf, effecteurs, mémoire). Cette génération conduit à la mise en place des répertoires lymphocytaires (représenté par la diversité des couleurs des cellules) et de leur sélection dynamique permanente par les antigènes. Les thymocytes qui entrent font une douzaine de cycles cellulaires et plus de 93% des cellules DP produites meurent par sélection. Une durée d'environ 4 semaines est nécessaire entre l'entrée du précurseur hématopoïétique dans le thymus et la sortie de lymphocyte T matures vers les tissus lymphoïdes périphériques.

Répertoires et diversité

Un **répertoire** est une collection d'éléments et d'informations, caractérisés par la distribution et l'abondance des espèces, au sein ou entre des environnements. Tout comme en écologie on évalue le nombre, la fréquence et la diversité des espèces dans une communauté, la **diversité des répertoires** de récepteurs des lymphocytes et celle des antigènes a été étudiée.

La diversité somatique va conférer une diversité maximale au système d'immuno-récepteurs présents sur les lymphocytes (nombre de catégories, extensivité du système), cependant réduite lors de la sélection drastique qui va suivre, qui va contribuer à une amplification ou contraction de certains clones de lymphocytes (intensité du système).

Le répertoire varie dans l'espace des tissus lymphoïdes puisque généré dans le thymus puis de plus en plus contraint dans les tissus lymphoïdes périphériques avec le temps. Si le répertoire est stochastique dans sa construction, les processus de sélection reflètent la diversité des antigènes « du soi » y compris les idiotypes plus que celle des antigènes étrangers³⁸.

³⁸ De Boer, R. J. and A. S. Perelson (1993). "How diverse should the immune system be?" *Proc Biol Sci* 252(1335): 171-175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8394577>

Les analyses expérimentales et mesures de la diversité du répertoire des lymphocytes au niveau de l'ADN ou des protéines peuvent être faites comme une quantification de l'information (au sens de la théorie de l'information de Shannon). Comme en écologie, il s'agit d'analyser le nombre et la fréquence de catégories (d'espèces en écologie) et leurs quantités relatives (richesse) ou des index de perturbations par rapport à un répertoire de référence⁸⁴.

La diversité des récepteurs et la capacité de chaque lymphocyte à reconnaître un répertoire d'antigènes (cross-réactivité ou dégénérescence, avec des affinités différentes) permet le fonctionnement efficace du système face à la diversité du répertoire antigénique³⁹. En effet, il est estimé qu'un seul lymphocyte via son type unique immuno-récepteur pourrait reconnaître environ 10^6 antigènes différents avec des avidités variables. La moindre diversité des clones observée au cours du vieillissement pourrait être compensée par cette dégénérescence de reconnaissance. Des exemples d'analyse et d'évolution du répertoire sont donnés⁷³ pour évaluer les Score de diversité et de perturbation du répertoire lymphocytaire au cours du vieillissement.

Sélection des répertoires

La formation du répertoire des lymphocytes est une combinaison de hasard, de déterminisme et de transitions s'opérant au niveau intracellulaire sur les gènes puis au niveau de chaque cellule. Le **répertoire potentiel** des lymphocytes est estimé théoriquement à 10^{15} possibilités en référence à la diversité combinatoire dans des séquences moyennes de 6 à 15 acides aminés qui sont susceptibles de former la région CDR3. Pourtant, face à ces immenses possibilités stochastiques, seul un répertoire limité de récepteurs émerge in vivo (répertoire émergent), avec une grande constance pour des individus génétiquement identiques placés dans le même environnement. Ce déterminisme est lié à la présence de séquences d'acides aminés de la partie variable du récepteur des cellules T (TCR), les régions CDR1 et CDR2 (Complementary Determining Regions), encodés par l'ADN germinale, sélectionnées génétiquement pour reconnaître les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) particulières à chaque individu⁴⁰. Ceci souligne une combinaison entre fruit de l'organisation et de la généalogie d'une part, et du hasard de l'autre, pour déterminer le répertoire en différentes étapes (Figure 8).

³⁹ Mason, D. (1998). "A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor." *Immunol Today* 19(9): 395-404.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745202>

⁴⁰ Scott-Browne, J. P., J. White, J. W. Kappler, L. Gapin and P. Marrack (2009). "Germline-encoded amino acids in the alphabeta T-cell receptor control thymic selection." *Nature* 458(7241): 1043-1046.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19262510

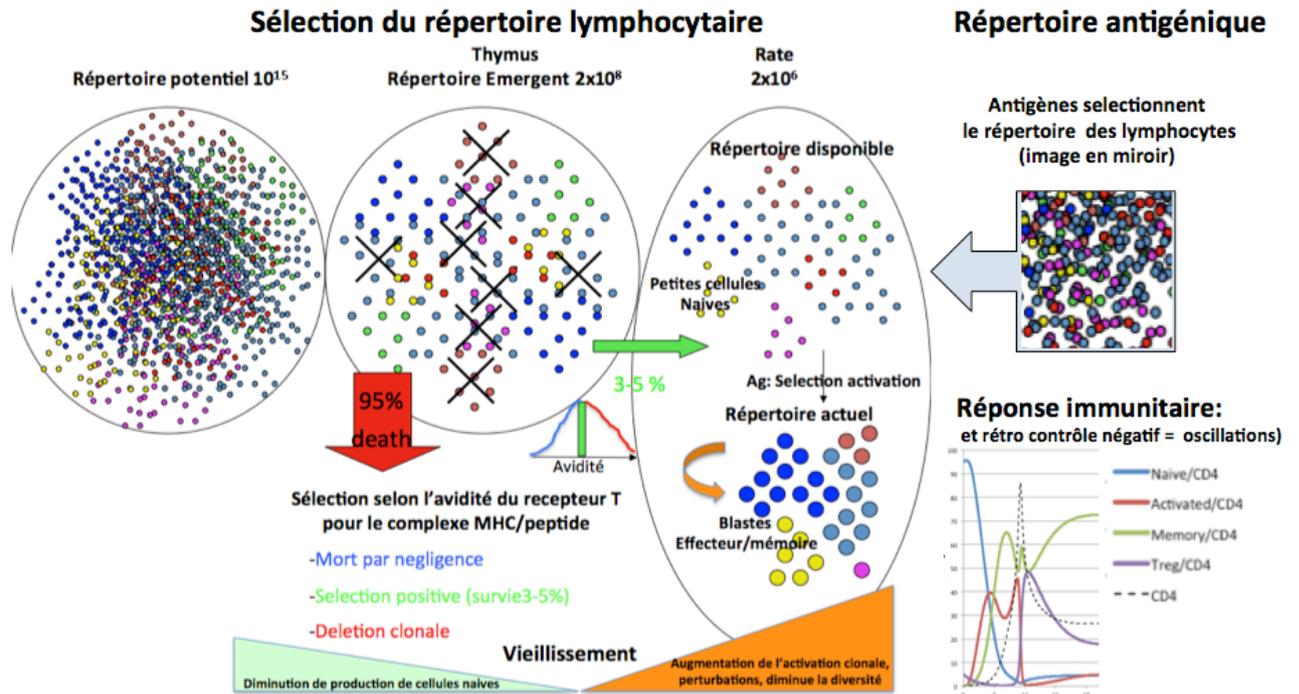


Figure 8: *Génération somatique des répertoires lymphocytaires et sélection face aux répertoires des antigènes.* A partir du répertoire potentiel et la combinatoire stochastique des gènes V-D-J, insertion de nucléotides, seule une fraction de thymocyte survit, puis la sélection thymique s'opère en fonction de l'avidité du récepteur T pour les peptides présentés dans le thymus purgeant >95% des cellules. Le répertoire immunitaire se construit de façon dynamique en sélectionnant des entités « complémentaires » de l'information associée au répertoire d'antigènes, permettant d'assurer l'identité moléculaire de l'organisme et son intégrité par des réponses immunitaires. La réponse à un antigène incluant des boucles de régulations positives et négatives (Treg) provoque une dynamique oscillatoire des populations lymphocytaires naïves, activées, mémoires (cf Modélisation non linéaire et boucles de rétroaction lors de réponse immunitaire). Avec le vieillissement et l'involution thymique la production diminue alors que l'activation augmente provoquant une baisse de diversité clonale.

A la fin de cette sélection thymique les lymphocytes « quiescents » (petits lymphocytes au repos) sont distribués via le sang dans la rate et les ganglions et circulent dans les tissus lymphoïdes périphériques. Ils forment le « **répertoire disponible** » (estimé à $2 \times 10^6 - 10^7$ clones différents). Parmi ces lymphocytes certains entrent en cognition, via le CDR3 de l'immuno-récepteur, avec des motifs complémentaires d'antigènes, ce qui engendre la « réponse immunitaire ». Ils deviennent alors des lymphocytes « effecteurs/mémoire » activés (blastés) constituant le « **répertoire actuel** » capable de fonctions auxiliaires (CD4 T helper) ou cytotoxiques (CD8 CTL).

Auto-réactivité et tolérance dominante

Théories dualistes

La sélection des lymphocytes a longtemps été associée à la théorie de discrimination du « soi/non soi » proposée par Burnet dans les années 1950 et à la délétion clonale des lymphocytes auto-réactifs (reconnaissant le « soi ») pour assurer une tolérance récessive afin d'éviter les maladies auto-immunes. La « théorie du danger » a été proposée ensuite dans les années 90 par Matzinger⁴¹. Ces théories sont basées sur une reconnaissance qualitative et duale du soi/non soi ou du danger/non danger.

Réseaux dominants

La théorie du réseau idiotypique proposée par Jerne⁴² vers la fin des années 1970 repose au contraire sur une activité interne autocentrée du système par la reconnaissance interactive en réseau des idiotypes et anti-idiotypes^{43,44}. La cognition en réseau permet d'aboutir à une tolérance dominante qui n'est pas nécessairement liée à la délétion (Figure 9).

Plus généralement, la notion d'immunological homunculus proposée par Irun Cohen est liée à l'auto-réactivité naturelle. Un réseau d'auto-anticorps reconnaissant l'homunculus permettrait de contrôler les pathologies auto-immunes ou les tumeurs par une auto-immunité « légère »⁴⁵.

⁴¹ Matzinger, P. (1994). "Tolerance, Danger and the Extended Family." *Annual Review of Immunology* 12(1): 991–1045.

⁴² Jerne, N. K. (1974). "Towards a network theory of the immune system." *Ann Immunol (Inst. Pasteur)* 125C: 373-389.

⁴³ Coutinho, A., L. Forni, D. Holmberg, F. Ivars and N. Vaz (1984). "From an antigen-centered, clonal perspective of immune responses to an organism-centered, network perspective of autonomous activity in a self-referential immune system." *Immunol Rev* 79: 151-168.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6235170>

⁴⁴ Ibid., de Boer, R. J. and A. S. Perelson (1991). "Size and connectivity as emergent properties of a developing immune network." *J Theor Biol* 149(3): 381-424.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062103>

Thomas-Vaslin, V. (2014). "A complex immunological idiotypic network for maintenance of tolerance." *Front Immunol* 5: 369.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132837>

⁴⁵ Cohen, I. R. (2007). "Biomarkers, self-antigens and the immunological homunculus." *J Autoimmun* 29(4): 246-249.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888625>, Cohen, I. R. (2014). "Activation of benign autoimmunity as both tumor and autoimmune disease immunotherapy: A comprehensive review." *J Autoimmun*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924121>

Intégration des lymphocytes dans le réseau idiotypique "central" ou le réseau "périphérique"

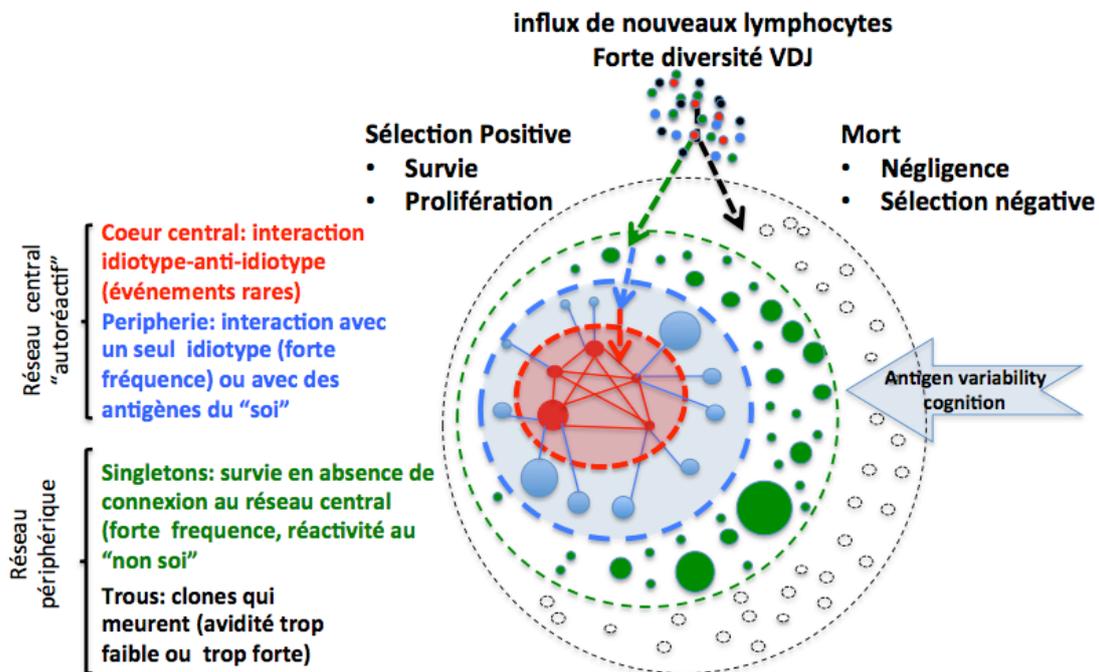


Figure 9 : Intégration des lymphocytes diversifiés produits, dans le réseau existant: en fonction de l'avidité pour les idiotypes ou autres antigènes « du soi » ou Ag du « non-soi » et de leur variabilité dynamique les connexions sont plus ou moins fréquentes (nœuds) et la taille des clones évolue dans le temps. Ce réseau permet des boucles de régulation positive et négative ce qui permet de contrôler l'auto-réactivité et d'éviter le développement de pathologies auto-immunes.

La cognition et la sélection du répertoire central des lymphocytes formés dans les organes primaires durant l'ontogénèse permettent d'assurer en premier la reconnaissance de l'organisme lui-même en même temps sa tolérance avant même l'entrée de pathogènes. En effet, le fœtus est maintenu dans un environnement stérile jusqu'à sa naissance. Son répertoire lymphocytaire se construit donc face à ses propres antigènes et ceux de la mère, il est donc très auto-réactif avec une forte connectivité. Cette auto-réactivité constitue une activité autonome, interne, du système immunitaire liée à la perception dynamique d'un continuum d'antigènes dans l'environnement cellulaire des lymphocytes (dont les idiotopes eux-mêmes). En particulier, le répertoire connecté autoréactif des cellules B durant l'ontogénie précoce permet la sélection récursive du répertoire des lymphocytes T⁴⁶ et l'initiation de l'activation cognitive autocentree du système. Cette activation naturelle des lymphocytes peut être reproduite en absence de tout élément infectieux (souris axéniques et en diète de bas poids moléculaire nourries avec des acides aminés). On observe de façon physiologique chez tout individu adulte normal des clones auto-réactifs à hauteur de 10-15%⁴⁷ qui

⁴⁶ Marcos, M. A. R., A. De la Hera, P. Pereira, C. Marquez, M. L. Toribio, A. Coutinho and C. Martinez-A. (1988). "B-cell participation in the recursive selection of T-cell repertoires." *Eur. J. Immunol.* 18: 1015-1020.

⁴⁷ Freitas, A., P. Pereira, F. Huetz, V. Thomas-Vaslin, C. Pena-Rossi, L. Andrade, A. Sundblad, L. Forni and A. Coutinho (1989). "B cell activities in normal unmanipulated mice." *Contrib Microbiol Immunol* 11: 1-26.

constituent ce répertoire actuel « central ». Cette activité physiologique auto-réactive a récemment été nommée « concinnity »⁴⁸, terme qui désigne l'arrangement, la disposition des parties pour aller bien ensemble. Il est proposé sur la base de cette auto-réactivité naturelle et spontanée qu'un réseau idiotypique complexe avec l'émergence d'une forte connectivité durant l'ontogénie, permet d'assurer l'intégration ultérieure des nouveaux clones dans le réseau central et la tolérance. En effet, dès la naissance le nouveau-né est envahi de micro-organismes ce qui représente une transition majeure et déterminante pour son système immunitaire. Les lymphocytes vont alors être confrontés à des éléments « du non soi », potentiellement pathogènes entraînant leur élimination.

De plus, la génération de lymphocytes T CD4 « régulateurs » (Treg) dans le thymus, un lignage indépendant des lymphocytes T CD4 helper ou CD8 cytotoxiques, régule également négativement les lymphocytes effecteurs auto-réactifs. L'absence de lymphocytes T régulateurs est létale par autoimmunité chez les nouveaux nés. Les lymphocytes T régulateurs sont sélectionnés positivement lors de la différenciation thymique par contact avec les cellules de l'épithélium thymique qui expriment des antigènes spécifiques de tissus. Ces lymphocytes T régulateurs induisent une tolérance dominante capable de contrôler l'auto-immunité ou le rejet de greffe⁴⁹ en contrôlant négativement l'activation et la prolifération des cellules effectrices impliquées dans des réponses immunitaires.

Réponse immunitaire et contrôle

La réponse immune est liée à l'activation dynamique transitoire des cellules de l'immunité innée et des lymphocytes naïfs spécifiques recrutés face à un antigène donc dans le cadre d'une infection, d'auto ou alloréactivité ou d'allergie.... Selon la théorie de la discontinuité récemment proposée, l'activation du système face à des changements rapides de concentrations antigéniques⁵⁰, va induire un signal de réponse immunitaire. Ces lymphocytes naïfs prolifèrent alors de façon clonale et se différencient en cellules activées effectrices en fonction de la concentration antigénique évoluant dans le temps, puis sont régulés par des lymphocytes T à fonction régulatrice (Treg). Cet enchaînement de stimulation positive et de boucle de contrôle est compatible avec une dynamique non linéaire oscillatoire et un comportement chaotique (cf [modélisation](#) Figure 24). En fin de réponse clonale il reste des lymphocytes qui assureront la fonction de mémoire. L'activation peut aussi concerner des lymphocytes dirigés contre des auto-antigènes responsables d'une auto-réactivité naturelle ou chez une mère contre le fœtus. En effet, le patrimoine génétique du fœtus

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2684508>

⁴⁸ Tauber, A. I. (2014). "Reconceiving autoimmunity: An overview." *J Theor Biol.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880023>

⁴⁹ Douarin, N. L. E., C. Corbel, A. Bandeira, V. Thomas-Vaslin, Y. Modigliani, A. Coutinho and J. Salaün (1996). "Evidence for a Thymus-Dependent Form of Tolerance that is Not Based on Elimination or Anergy of Reactive T cells." *Immunological reviews* 149(1): 35–53., Modigliani, Y., V. Thomas-Vaslin, A. Bandeira, M. Coltey, N. M. Le Douarin, A. Coutinho and J. Salaun (1995). "Lymphocytes selected in allogeneic thymic epithelium mediate dominant tolerance toward tissue grafts of the thymic epithelium haplotype." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(16): 7555-7559.

⁵⁰ Pradeu, T., S. Jaeger and E. Vivier (2013). "The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? ." *Nature Reviews Immunology.*

<http://www.nature.com/doi/10.1038/nri3521>

est pour moitié d'origine paternelle et donc étranger à la mère. Considéré comme une « allogreffe » naturelle, le fœtus est rejeté par le système immunitaire de la mère en absence de mécanismes de régulation dominante par des lymphocytes T régulateurs de la mère⁵¹.

Il existe une régulation supplémentaire de l'activation du lymphocyte via son immuno-récepteur et l'interaction des lymphocytes T et B qui a fait l'objet de modélisation de réseaux⁵²: si seul le signal via le TCR est délivré sur un lymphocyte naïf le lymphocyte ne s'active pas et devient « anergique » c'est à dire quiescent. Si un 2^{ème} signal inflammatoire, via des molécules de co-stimulation présentes sur les lymphocytes B ou les cellules dendritiques est délivré, alors le lymphocyte T s'active. Seules les cellules « mémoire » pré-activées, peuvent s'activer sans le 2^{ème} signal. Il existe donc un équilibre dynamique délicat entre tolérance et auto-réactivité (voire auto-immunité) régulé par le type, le nombre, la qualité et la séquence de signaux perçu par le lymphocyte. Ceci détermine un équilibre quantitatif entre lymphocytes effecteurs et régulateurs et naïfs (réserve quiescents) et mémoire (pré-activés). Des activités auto-réactives mal contrôlées peuvent aboutir à des pathologies auto-immunes. Le réseau idiotypique est actif pour réguler les pathologies auto-immunes comme cela est montré expérimentalement et par modélisation⁵³. La fin de la réponse immunitaire est contrôlée par des cellules régulatrices et des mécanismes de mort cellulaire intense permettant de maintenir l'homéostasie apparente du système.

Stabilité relative – compétition et diversité

Les étapes qui constituent la « composition arborescente » des structures et catégories de lymphocytes suivie de la « décomposition » assurée par une amplification clonale permet d'assurer dans les tissus périphériques une patrouille de lymphocytes T diversifiés. Dans un espace limité comme l'organisme composition et décomposition sont en compétition pour assurer un nombre de lymphocytes diversifiés mais relativement stable chez le jeune adulte. Ces valeurs normatives qualitatives et quantitatives sont typiquement données dans la « numération et formule sanguines » chez l'humain. Les variations qui sortent des normes signent en général des pathologies où les fluctuations sont liées à une infection ou inflammation. Les mesures de pourcentages ou de nombre d'individus - représentés ici par des cellules au sein du système immunitaire -ou des organismes ou espèces au sein d'un écosystème- peuvent donner des valeurs relativement constantes au cours du temps pour un observateur. Ceci ne préjuge pourtant pas de la dynamique de renouvellement du système qui peut être très rapide ou très lente. Ainsi, pour une population de cellules les taux de prolifération et de mort et les durées de vie vont permettre de définir un taux de

⁵¹ Chen, T., G. Darrasse-Jeze, A. S. Bergot, T. Courau, G. Churlaud, K. Valdivia, J. L. Strominger, M. G. Ruocco, G. Chaouat and D. Klatzmann (2013). "Self-specific memory regulatory T cells protect embryos at implantation in mice." *J Immunol* 191(5): 2273-2281.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913969>

⁵² Agliari, E., A. Barra, S. Bartolucci, A. Galluzzi, F. Guerra and F. Moauro (2013). "Parallel processing in immune networks." *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 87(4): 042701.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679445>

⁵³ Menshikov, I., L. Beduleva, M. Frolov, N. Abisheva, T. Khramova, E. Stolyarova and K. Fomina (in press). "The idiotypic network in the regulation of autoimmunity. Theoretical and experimental studies." *Journ. Theor. Biol. Volume 375*, 21 June 2015, Pages 32–39

renouvellement dans un compartiment⁵⁴. De plus on peut également tenir compte de la transition ou flux d'une population vers une autre (différentiation cellulaire au sein d'un même organe ou migration de cellules d'un organe vers un autre; par analogie migration d'un individu d'un territoire vers un autre). Comme le système est dynamique et en renouvellement permanent on peut imaginer un comportement chaotique aboutissant après l'ontogénèse à des attracteurs stables, mais des sorties de ces attracteurs en cas de pathologie.

Ces mouvements dynamiques sont accompagnés de compétition pour une niche (espace), pour des ressources spécifiques de l'espèce (antigène ou nutriment spécifique pour un organisme) ou non spécifiques (cytokine ou eau/air pour un organisme) selon une capacité de charge. Par analogie, en écologie les espèces d'animaux différents vont entrer en compétition pour des ressources, soit spécifique de leur espèce, soit partagées entre espèces.

Un exemple intéressant de modélisation de cette compétition pour les ressources et la diversité est donnée dans l'article de Ciupe et al⁵⁵. Ces auteurs modélisent la reconstitution lymphocytaire d'enfants immunodéficients, sans lymphocytes T (syndrome de Di George), suite à l'implantation d'un thymus, permettant ainsi la génération progressive de lymphocytes de spécificités différentes (TCR). Le système évolue en fonction de la disponibilité des ressources spécifiques pour les lymphocyte (antigène stimulant la prolifération lymphocytaire via le TCR, donc de façon clonale) ou de ressources non spécifiques (molécule qui stimule la prolifération indépendamment de la spécificité TCR, donc de façon polyclonale). Les résultats suggèrent que la diversité des espèces dépend des ressources non spécifiques et que la taille maximale de la population lymphocytaire atteinte (l'aspect contraint du système dans un espace fini à un instant t est la capacité de charge) dépend de la compétition pour des ressources spécifiques (compétition intra-clonale, reconnaissant le même antigène) et non de ressources non spécifiques (inter-clonale, espace, autres ressources). En présence de fortes ressources spécifiques d'une espèce, (peu de compétition non spécifique), le nombre de clones d'une espèce de lymphocytes sera 1000 fois plus grand (prolifération clonale) et le nombre d'espèces (diversité) atteint au bout du même temps sera 20 fois plus faible avec une concentration d'individus atteinte très rapidement. On rejoint ici la notion de compétition entre extensivité et intensité du système décrites en.

L'équilibre entre diversité et compétition d'un nombre d'individus dont les ressources sont limitées est donc permanent. Si les conditions changent par la modification de paramètres liés à l'individu (nombre d'individus, mortalité, longévité, taux de reproduction) ou liés à l'environnement (espaces, niches, ressources, structures tridimensionnelles, interactions) alors l'équilibre est perturbé.

⁵⁴ Thomas-Vaslin, V., A. Six, B. Bellier and D. Klatzmann (2013). Lymphocytes dynamics and repertoires, modeling. *Encyclopedia of Systems Biology*. W. O. Dubitzky W, Springer, Heidelberg New York: 1149-1152.

http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4419-9863-7_96

⁵⁵ Ciupe, S. M., B. H. Devlin, M. L. Markert and T. B. Kepler (2009). "The dynamics of T-cell receptor repertoire diversity following thymus transplantation for DiGeorge anomaly." *PLoS Comput Biol* 5(6): e1000396.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521511>

La compétition entre virus et lymphocytes est également une course déterminante de la survie d'un individu lors d'une infection. En cas d'infection par un virus comme HIV qui mute fréquemment, la réponse immunitaire va varier en fonction des conditions initiales. Après une évolution chaotique les bifurcations vont conduire à l'éradication virale ou aboutir à une infection chronique et activation chronique des lymphocytes, dépendante des mutations du virus. Dans les modélisations réalisées, différentes conditions initiales, dose de virus et nombre de lymphocytes, capacité de mutation du virus, peuvent conduire à des attracteurs similaires caractérisant une infection chronique, qui peut évoluer encore après par des bifurcations vers l'immunodéficience (SIDA)⁵⁶. On voit donc que la robustesse et résilience du système est relative aux compétitions interne au système immunitaire et à l'environnement évolutif, ici le virus.

Historicité du système- Transmission de caractères acquis

Le concept d'historicité pour Williams semble lié à celui de la sélection naturelle en biologie lors de la mise en œuvre de mécanismes et de contraintes participant à la sélection de phénomènes au cours du temps⁵⁷. La cellule œuf a une historicité, relative à l'évolution des espèces, contenue dans le programme génétique mais aussi la transmission hors ADN, de protéines ou ARN. Le zygote est déjà un système organisé permettant d'effectuer un métabolisme, des divisions et différenciations cellulaires synchronisées en interface avec un contexte biologique environnemental contraint. Des effets épi-génétiques et un micro-chimérisme trans-générationnel peuvent avoir lieu chez les animaux et les plantes⁵⁸. Ainsi, l'environnement cellulaire et humoral du système immunitaire apporté par la mère peut influencer le système immunitaire du fœtus et vice versa. En effet, un micro-chimérisme bidirectionnel s'établit entre le fœtus et la mère. La persistance à long terme des cellules d'origine fœtale chez la mère et en particulier de lymphocytes souligne l'influence du répertoire des lymphocytes de la progéniture sur la mère. Ce chimérisme peut avoir des effets bénéfiques pour la réparation de tissus mais peut aussi engendrer des pathologies auto-immunes chez la mère. En effet, l'activation des lymphocytes venant à l'origine du fœtus peuvent reconnaître les tissus de la mère comme « étranger » et tenter de les détruire⁵⁹. Dans l'autre sens, les anticorps maternels porteurs « d'information » acquise en fonction de l'histoire immunologique de la mère peuvent aussi être transmis au fœtus, En effet, les idiotypes et anti-idiotypes maternels (IgG chez les vivipares et des IgY chez les ovipares) dont le répertoire est acquis au niveau somatique, influencent l'ontogénie et la détermination du répertoire

⁵⁶ Schlesinger, K. J., S. P. Stromberg and J. M. Carlson (2014). "Coevolutionary immune system dynamics driving pathogen speciation." *PLoS One* 9(7): e102821.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054623>

⁵⁷ Williams, G. (1992). *Natural selection: domains, levels and challenges*, Oxford University press.

http://books.google.fr/books?id=nTJIZ9QTssYC&dq=historicity+williams+1992&lr=&hl=fr&source=gbp_navlinks_s

⁵⁸ Grossniklaus, U., B. Kelly, A. C. Ferguson-Smith, M. Pembrey and S. Lindquist (2013). "Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?" *NATURE REVIEWS GENETICS* 14(3): 228–235

<http://www.nature.com/nrg/journal/v14/n3/abs/nrg3435.html>

⁵⁹ Maloney, S., A. Smith, D. E. Furst, D. Myerson, K. Rupert, P. C. Evans and J. L. Nelson (1999). "Microchimerism of maternal origin persists into adult life." *Journal of Clinical Investigation* 104(1): 41–47.

<http://www.jci.org/cgi/content/abstract/104/1/41>

immunitaire des descendants avec des effets bénéfiques ou délétères (autoimmunité)⁶⁰. Selon une vue Lamarckienne, de transmission de caractères acquis, l'héritage non génétique trans-générationnel peut donc être bi-directionnel, ce qui constitue une sorte de boucle de régulation du temps et de l'expérience acquise entre générations.

La mémoire immunologique consécutive à une immunisation par un ADN viral peut aussi se transmettre à travers les générations chez les insectes⁶¹. Chez les bactéries, l'immunité adaptative liée à l'expression de CRISPR par interférence ARN non seulement neutralise le matériel génétique de plasmides et de phages, mais en garde la mémoire par insertion de séquences et transmission de type « Lamarckienne »¹⁵. Le comportement des animaux comme la réponse au stress, dépend de l'environnement et peut se transmettre sur plusieurs générations. Par exemple le stress lié à une exposition à un fongicide toxique est transmis sur trois générations de rats⁶². Le stress lié à une diète réduite chez les parents de l'insecte *Plodia interpunctella* la pyrale des fruits, diminue les réactions immunitaires de la progéniture⁶³. Ceci indique que les caractéristiques immunitaires liées à l'histoire d'un individu, les effets d'immunisation diverses, de stress, de la nourriture peuvent, par des phénomènes épi-génétiques ou liés au micro-chimérisme et échanges mère-foetus, se transmettre à la descendance favorisant une meilleure réponse contre des agents infectieux mais aussi des risques d'auto-immunité. Ainsi le système immunitaire permet d'assurer si ce n'est la survie de l'individu au moins celle de l'espèce à travers les générations et l'environnement rencontré. Chaque organisme et le système immunitaire qu'il héberge ont donc une histoire propre qui est le produit de la sélection de l'espèce, de l'histoire immunologique de la mère et de l'environnement dans lequel l'organisme est généré, évolue constitue sa mémoire immunologique et vieillit.

Mémoire immunologique

Comme le système immunitaire est un système complexe avec une dynamique spatio-temporelle et organisé en réseau, il présente à chaque instant une mémoire des événements passés (nombre, diversité et qualité des entités et de leurs connexions, définissant un état non stochastique de connexion du réseau) permettant la rétention des informations rencontrées. Selon les concepts de rétention et protention utilisés en biologie^{Erreur ! Signet non défini.}, en immunologie cette rétention va déterminer la réaction présente et donc la capacité future de réponse immune (=protention) par un enchaînement de processus d'activation en liaison avec l'environnement. Ainsi, le changement d'expression de certains gènes dès 6 heures après une

⁶⁰ Lemke, H., A. Coutinho and H. Lange (2004). "Lamarckian inheritance by somatically acquired maternal IgG phenotypes." *Trends in Immunology* 25(4): 180-186.

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490604000572U>

⁶¹ Tidbury, H. J., A. B. Pedersen and M. Boots (2010). "Within and transgenerational immune priming in an insect to a DNA virus." *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278(1707): 871-876

<http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.2010.1517>

⁶² Crews, D., R. Gillette, S. V. Scarpino, M. Manikkam, M. I. Savenkova and M. K. Skinner (2012). "Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses." *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(23): 9143-9148.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615374>.

⁶³ Triggs, A. M. and R. J. Knell (2012). "Parental diet has strong transgenerational effects on offspring immunity." *Functional Ecology* 26(6): 1409-1417

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2435.2012.02051.x>

immunisation vaccinale est déterminante et prédictive de l'efficacité de la réponse immunitaire et vaccinale qui sera observée 3 semaines plus tard. Ce changement d'expression est spécifique du type de vecteur viral utilisé pour immuniser (plus ou moins immunogène) exprimant pourtant le même antigène test (Bellier B. et coll. en préparation). Si l'activation concerne des éléments du réseau déjà présents et préalablement activés, donc plus connectés, ceci va permettre de déclencher une réponse immune plus rapide et plus intense, dite secondaire. Ce phénomène n'est pas conscient, ni intentionnel, mais lié aux propriétés systémiques du réseau interactif et cognitif complexe.

Nous avons montré que la mémoire immunologique est une propriété systémique fonctionnelle qui est liée à l'activation/division permanente de lymphocytes en interaction en réseau et non à des cellules persistantes quiescentes dites « mémoire » sur la base de leur phénotype d'expression de certaines molécules. En effet, nous avons montré que la mémoire immunologique est perdue si on effectue une déplétion transitoire des lymphocytes T en division durant la phase de maintien de la mémoire⁶⁴. En effet, lors d'un rappel par le même antigène les souris font une réponse de type primaire et non pas de type secondaire typique de la mémoire immunologique. Des lymphocytes ayant un phénotype dit « mémoire » persistent pourtant chez les animaux présentant une « amnésie immunologique » fonctionnelle. Ceci montre que la mémoire n'est pas une propriété de cellules individuelles (pourtant présentes) mais qu'il s'agit d'une propriété globale du système dynamique dont les connexions sont perdues lorsque les lymphocytes en division sont tués. Ces résultats expérimentaux confortent les modélisations basées sur la percolation et la localisation de la mémoire au sein du réseau idiotypique⁶⁵. Les perturbations dans la dynamique de division des cellules liée au vieillissement ou à des traitements de chimiothérapie pourraient donc altérer la mémoire immunologique.

Résilience du système immunitaire

La réponse aux perturbations et la résilience -capacité de maintenir une intégrité fonctionnelle- du système immunitaire adaptatif est un phénomène attendu par l'observateur si l'on observe les organismes vivants dans leur environnement très changeant, permettant une réponse rapide et ciblée contre une majorité d'antigènes et de pathogènes et donc un maintien « en bonne santé ». Le contrôle de la prolifération exponentielle et rapide de lymphocytes divers, conduisant à l'élimination rapide des pathogènes dépend des processus de régulations homéostatiques pour réduire le nombre de lymphocytes une fois l'infection contrôlée tout en conservant la mémoire de l'évènement. Il s'agit pour le système d'équilibrer une réponse efficace après une perturbation et le retour à un nombre de lymphocytes globalement relativement constant.

⁶⁴ Bellier, B., V. Thomas-Vaslin, M. F. Saron and D. Klatzmann (2003). "Turning immunological memory into amnesia by depletion of dividing T cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(25): 15017-15022.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634206>

⁶⁵ Weisbuch, G., R. J. De Boer and A. S. Perelson (1990). "Localized memories in idiotypic networks." *J Theor Biol* 146(4): 483-499.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2273897>

Une partie des lymphocytes pourra assurer une réponse mémoire plus efficace que la réponse primaire en cas d'infection par un pathogène similaire (aspect dégénéré et réactif du système dans l'espace-temps).

La robustesse est une question transversale aux systèmes biologiques et la question de la variabilité des échelles, des fluctuations, de la stochasticité et de la stabilité des systèmes sont étudiés⁶⁶. Les systèmes dissipatifs tel que les systèmes biologiques ont une connectivité qui varie selon leur développement. En effet, les relations entre entités sont plus faibles durant l'ontogénèse que chez l'adulte et au cours de périodes critiques suggérant que la stabilité peut être liée à la connectivité⁶⁷.

Il est intéressant de noter qu'expérimentalement certains algorithmes et automates cellulaires reproduisent l'émergence in silico de patterns. Ces structures similaires au niveau de leur forme à des embryons, des cristaux, des fleurs, ou des formes ressemblant à des insectes...⁶⁸ se différencient par auto-organisation sur la base d'algorithmes liés au génotype et aux boucles de contrôles positives et négatives, et la multitude des interactions⁶⁹. Dans des systèmes d'embryons artificiels en 3-D, la capacité de régénération et la robustesse face à la destruction de quelques cellules est maintenue tant que l'embryon est en développement mais plus lorsque le développement est terminé⁷⁰. Ceci montre la limite de flexibilité des systèmes.

Les propriétés structurelles du système contraint, organisé dans sa complexité, sur la base de son évolution et de la sélection de processus, influencent la fonctionnalité, la dynamique, la robustesse et fragilité du système⁷¹, selon le concept « robust yet fragile »⁷². Au niveau du système immunitaire la redondance des structures, même avec de la variabilité comme la duplication de gènes, similarités de protéines comme dans la superfamille des immunoglobulines, jusqu'à la dégénérescence de la cognition des antigènes assurent une certaine robustesse. Ainsi, la diversité organisée du système immunitaire contribue à son adaptabilité et sa robustesse.

⁶⁶ Lavelle, C., H. Berry, G. Beslon, F. Ginelli, J. Giavitto, Z. Kapoula, A. Le Bivic, N. Peyrieras, O. Radulescu, A. Six, V. Thomas-Vaslin and P. Bourguin (2008). "From molecules to organisms: towards multiscale integrated models of biological systems." *Theoretical Biology Insights* 1: 13-22.

<http://www.la-press.com/from-molecules-to-organisms-towards-multiscale-integrated-models-of-bi-article-a1056>

⁶⁷ Amzallag, G. N. (2004). "Critical periods as fundamental events in life." *Theory in Biosciences* 123(1): 17-32

<http://link.springer.com/article/10.1016/j.thbio.2004.03.003>

⁶⁸ Shin, J. K. (2011). "Identifying patterns from one-rule-firing cellular automata." *Artificial Life* 17(1): 21-32.

http://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/artl_a_00015

⁶⁹ Ulieru, M. and R. Doursat (2011). "Emergent engineering: a radical paradigm shift." *International Journal of Autonomous and Adaptive Communications Systems* 4(1): 39-60.

<http://inderscience.metapress.com/index/E1043U38662PL00V.pdf>

⁷⁰ Joachimczak, M. and B. Wrobel (2012). "Evolution of robustness to damage in artificial 3-dimensional development." *Biosystems* 109(3): 498-505.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709976>

⁷¹ Alderson, D. L. and J. C. Doyle (2010). "Contrasting Views of Complexity and Their Implications For Network-Centric Infrastructures." *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans* 40(4): 839-852

<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5477188>

⁷² Doyle, J. C. "The Architecture of Robust, Evolvable Networks." *The Lee Center for Advanced Networking*: 12 %U <http://www.eas.caltech.edu/documents/leecenter/LeeCenter.pdf#page=12>.

Le caractère fractal, la dégénérescence des interactions et la cascade des interactions peuvent dans ce cadre le rendre résilient à de nombreuses perturbations. Toutefois, le vieillissement du système lié à la perte de diversité moléculaire des immuno-récepteurs et de dynamisme de renouvellement des populations cellulaires du système (diminution d'efficacité du système dissipatif et stockage d'adipocytes pro inflammatoires) pourraient contribuer à sa désorganisation et à sa fragilité. Il semble ainsi qu'un système avec un répertoire ayant une diversité limitée vieillit prématurément. Suite à une perturbation le système âgé ne peut revenir à l'homéostasie. A l'issue de nos réflexions il semble donc que **la diversité soit un prérequis pour la longévité et stabilité d'un système vivant dissipatif.**

Pourtant l'instabilité du système (systèmes vivants dissipatifs hors équilibre) et l'irréversibilité du temps induit une variabilité du système dans son évolution temporelle au cours du vieillissement, suggérant une imprédictibilité chaotique.

Vieillessement du système immunitaire : Imprédictibilité et désorganisation

Désorganisation multi-échelle

Après la «construction» et l'«organisation» du système immunitaire et des répertoires lymphocytaires qui s'établissent durant la vie fœtale et néonatale selon des contraintes spatiales, depuis le thymus vers les tissus périphériques, le système immunitaire se «déconstruit». Il perd son organisation au cours du vieillissement sous l'influence de l'environnement cellulaire, interne et externe à l'individu et d'autres contraintes qui introduisent une variabilité au cours du temps. Un état d'équilibre stable n'est donc jamais atteint durant la vie de l'individu, bien que souvent on assume cet état d'équilibre sur un temps très court pour faire des modélisations mathématiques.

Le vieillissement induit une **perte d'organisation et de structuration du système** au niveau multi-échelle entraînant ainsi une immuno-dépression au niveau de l'organisme⁷³. Cette désorganisation aux niveaux moléculaires, cellulaires, populations cellulaires et organes induit une moins bonne capacité de prolifération cellulaire, de réponse immune, de contrôle de la taille de populations cellulaires, de diversité de répertoire qui se traduit par une diminution des capacités de cognition et l'augmentation des infections, tumeurs, auto-immunité, baisse de la mémoire vaccinale, avec l'âge. L'involution thymique à partir de la maturité sexuelle, constitue une atrophie et décroissance de la production de lymphocytes T au profit des adipocytes. L'accumulation d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage de la graisse et produisant des facteurs pro-inflammatoires, est le résultat d'un manque de dissipation de l'énergie. Ces adipocytes participent à la déstructuration tridimensionnelle de l'organisation du thymus au cours du vieillissement, introduisant de nouvelles contraintes qui perturbent la migration des thymocytes et les contacts

⁷³ Thomas-Vaslin, V., A. Six, H. P. Pham, C. Dansokho, W. Chacara, B. Gouritin, B. Bellier and D. Klatzmann (2012). Immunodepression & Immunosuppression during aging. Immunosuppression. M. B. Portela. Brazil, InTech open access publisher: 125-146.
<http://www.intechopen.com/books/immunosuppression-role-in-health-and-diseases/immunodepression-immunosuppression-during-aging->

intercellulaires provoquant l'involution thymique. Cette involution est donc associée à la perte d'organisation du thymus et de stimulations réciproques entre lymphocytes et cellules épithéliales ce qui provoque une perte de cohésion de la structure cortex/medulla, la baisse de production de chimiokines/interleukines nécessaires à la migration orientée des lymphocytes et leur différenciation, la baisse de diversité du répertoire lymphocytaire et la diminution de la production de lymphocytes T naïfs avec un répertoire diversifié.

La diversité du répertoire des lymphocytes diminue avec l'âge de l'individu. Cette diminution correspond pour partie à une sélection du répertoire immunitaire au cours de la vie de l'organisme exposé à divers antigènes qui conduit à des expansions de clones de lymphocytes⁷³. Ces expansions peuvent être liées à des perturbations internes au lymphocyte, mutations, raccourcissement des télomères, défauts métaboliques, qui opèrent indépendamment de la spécificité de l'immuno-récepteur. Alternativement, ces expansions peuvent être dues à un signal antigénique externe à la cellule passant par l'immuno-récepteur. Avec le vieillissement le répertoire des lymphocytes est alors moins aléatoire au sens où il constitue la trace de cette histoire. L'apparition brutale d'expansions clonales de lymphocytes T CD8, induit une compétition qui limite la diversité et la capacité de réponse aux antigènes. Ceci engendre l'inefficacité et la perte de l'identité immunologique et de l'intégrité de l'organisme. Cela peut se traduire au niveau de l'organisme par une immunodéficience et des pathologies liées au vieillissement. Des désorganisations similaires, perte de complexité, de connectivité, d'organisation sont notées pour le vieillissement d'autres systèmes biologiques comme la perte de la structure et de la masse osseuse abritant les précurseurs hématopoïétiques, la perte des neurones et capacité cognitives, la perte de la diversité de la flore intestinale. Par les relations établies entre ces systèmes, ces désorganisations peuvent aussi interférer avec la fonctionnalité du système immunitaire.

L'évolution durant le vieillissement d'un état jouant partiellement du hasard (se jouant donc du hasard), vers un état fortement hasardeux, semble être une évolution de nature universelle pour tous les systèmes physiques soumis à un vieillissement à la suite d'échanges énergétiques avec l'environnement (stockage d'énergie, génie civil par exemple). Des lois d'échelle touchant la puissance d'échange contrôle ce vieillissement. Dans ce cadre, l'évolution d'abord lente est en phase finale souvent catastrophique. Contrairement aux systèmes physiques dont les capacités de réparation sont faibles et dépendent de l'opérateur, le vivant peut atténuer les perturbations par des réparations, maintenance à différents niveaux d'échelle ou utiliser des solutions alternatives, permettant de retarder la bifurcation catastrophique. Cependant on observe que chez l'humain comme chez la souris les altérations majeures du répertoire avec des expansions clonales massives apparaissent assez brutalement au cours du dernier quart de vie. Les perturbations du répertoire lymphocytaire avec le vieillissement diminuant la diversité mais augmentant la variabilité, pourraient être reliés à l'imprédictibilité du système en évolution non linéaire et chaotique et augmenter suite à des perturbations journalières liées au hasard.

Rythmes biologiques et composante du temps

On peut proposer de prendre en compte différentes composantes du temps qui interviennent dans l'évolution des systèmes vivants (Figure 10):

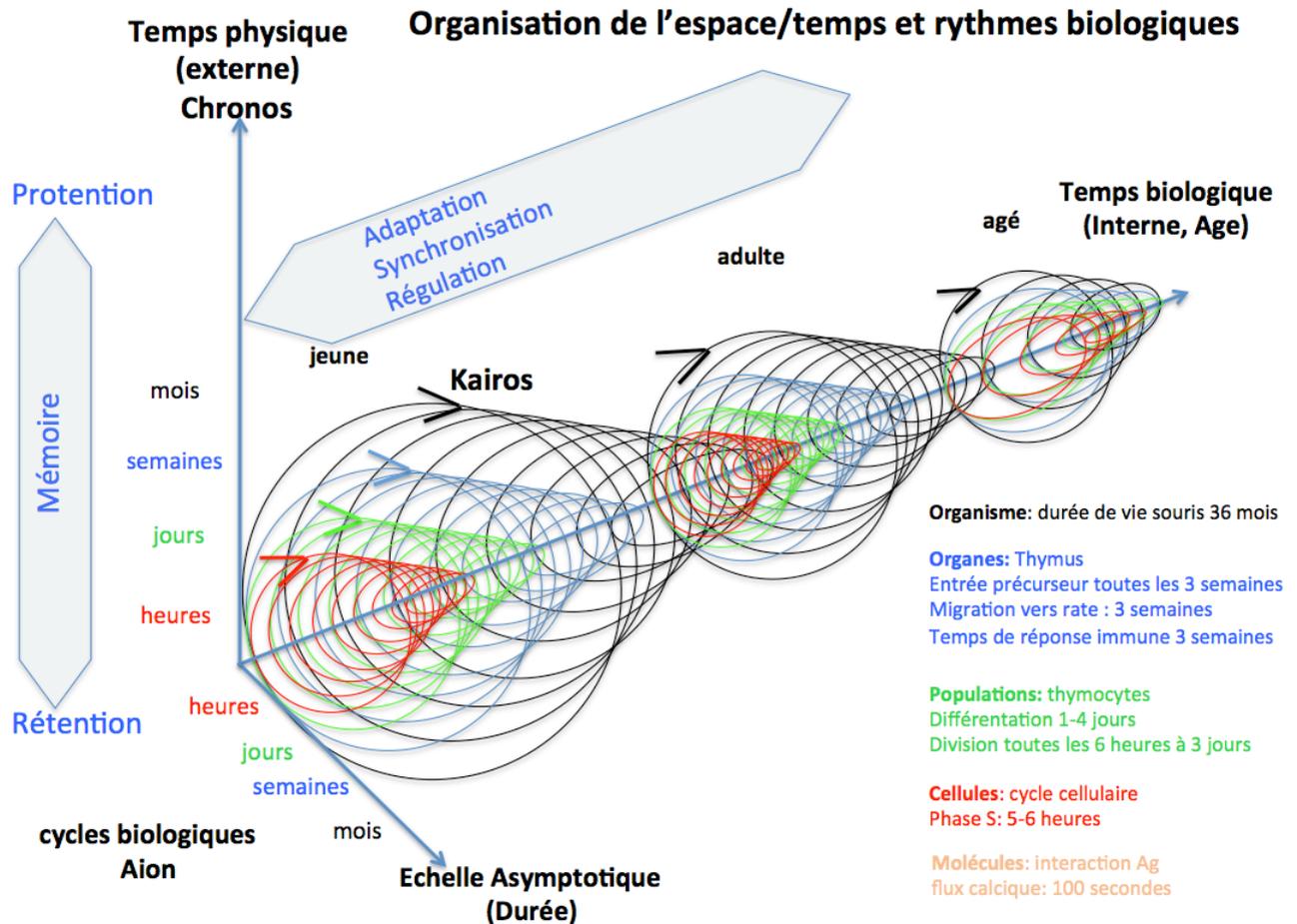


Figure 10 : Représentation multi-échelle et intriquées de l'espace biologique et des temps. Le temps physique (chronos) (sens de la flèche) comprend les cycles biologiques (temps Aion) de différentes fréquences/amplitudes et du temps biologique (Age) au cours duquel les cycles et espaces dimensionnels s'altèrent. La décision (Kairos) d'entrée ou progresser dans le cycle cellulaire peut par exemple être compromise et la division cellulaire n'aura pas lieu ou sera retardée, le temps de réparer l'ADN. Les cycles peuvent être désynchronisés par des stress internes ou externes à la cellule ou à l'organisme (infection, jetlag, âge...) qui perturbent l'activité du système immunitaire. Un exemple de valeurs de la dynamique des lymphocytes T est donné aux différentes échelles pour une souris jeune. Ces trajectoires suggèrent l'existence de dynamiques hyperboliques sous-jacentes. La spirale des cycles est altérée chez l'individu âgé.

-Le **temps physique** (Kronos) que l'on mesure avec un chronomètre en particulier dans les expériences au laboratoire et auquel on se réfère dans la vie quotidienne (âge civil). Ce temps est lié aux cycles externes à l'organisme comme le rythme circadien, lunaire, saisonnier, solaire qui cependant influencent le rythme biologique.

-Les **cycles internes** à l'organisme, propre à l'individu (Aion). Les rythmes biologiques sont spécifiques au niveau d'échelle dans leur durée (périodes) et amplitudes variant des microsecondes à l'échelle moléculaire aux mois ou années à l'échelle spatiale de l'organisme. Les fréquences des cycles sont corrélées à la masse de l'organisme adulte et au temps de vie de l'organisme donc suivent les lois de l'allométrie¹². Ainsi le temps de vie est plus grand pour un gros mammifère comme l'humain que pour une souris. Pourtant les fréquences sont plus élevées chez la souris. Par exemple la fréquence cardiaque est plus élevée bien le

nombre de battements cardiaques soit similaire. Le rythme interne est donc similaire dans les deux organismes mais avec des périodes de temps différentes, mais pour un observateur externe (et pour le temps chronos ou au sein d'un rythme externe comme le rythme circadien) le rythme externe paraît « accéléré » chez la souris, qui semble vieillir plus vite. La dissipation de l'énergie (et donc le métabolisme) est plus élevée pour un petit animal, donc son vieillissement pour un référentiel externe (le chronomètre) semble plus rapide. Pourtant l'unité structurelle et fonctionnelle du vivant, la cellule avec ses organites, présente une taille constante quelque soit la taille/masse de l'organisme. Les rythmes biologiques évoluent au cours de l'ontogénèse se synchronisent et s'adaptent aux changements et peuvent être altérés avec l'âge. Ainsi, par exemple la colonisation du thymus est due à des vagues de précurseurs hématopoïétiques entrecoupées de périodes réfractaires, durant l'ontogénie³² puis durant la vie adulte⁷⁴. Il existe donc des cycles de production des thymocytes.

Le temps biologique : le vieillissement ou les pathologies affectent les cycles biologiques et les dérèglements des cycles circadiens affectent en retour le système immunitaire⁷⁵. Ainsi le vieillissement biologique et immunologique peut être différent du temps physique. La « vitesse » du vieillissement dépend de l'environnement rencontré et de l'économie de l'énergie qui est faite sur la diversité du répertoire. La diversité du répertoire s'épuise « plus vite » et le système immunitaire vieillit biologiquement en rencontrant fréquemment des antigènes qui provoquent des expansions clonales donc provoquent la perte de diversité du répertoire. Ce vieillissement est compensé par l'arrivée de lymphocytes naïfs depuis le thymus. Mais comme cette source de diversité diminue après la puberté du fait de l'involution du thymus, le système vieillit. On voit alors que l'âge biologique et l'âge chronologique peuvent être différent selon l'état initial du système (génétique, historicité) et l'usage qui en est fait ou selon les perturbations subies au cours de la vie. Ainsi certains traitements immunosuppresseurs pourraient accélérer le vieillissement du système immunitaire en particulier chez l'individu âgé, immunodéprimé car ses capacités régénératives sont limitées du fait de l'involution thymique et de l'accumulation de cellules sélectionnées⁷³. De même la thymectomie prive le système de la régénération naturelle de diversité et affecte le répertoire immunitaire en induisant un vieillissement prématuré⁷⁶.

-Le point critique (Kairos) est l'instant de temps où le système bascule: cela concerne par exemple la décision pour une cellule d'entrer ou non dans le cycle cellulaire avec le passage du point de restriction qui est un point de non retour, la transition critique aboutissant à la survie ou mort des lymphocytes au cours des processus de sélection.

⁷⁴ Goldschneider, I. (2006). "Cyclical mobilization and gated importation of thymocyte progenitors in the adult mouse: evidence for a thymus-bone marrow feedback loop." *Immunol Rev* 209: 58-75.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16448534

⁷⁵ Cermakian, N., T. Lange, D. Golombek, D. Sarkar, A. Nakao, S. Shibata and G. Mazzocchi (2013). "Crosstalk between the circadian clock circuitry and the immune system." *Chronobiol Int* 30(7): 870-888.

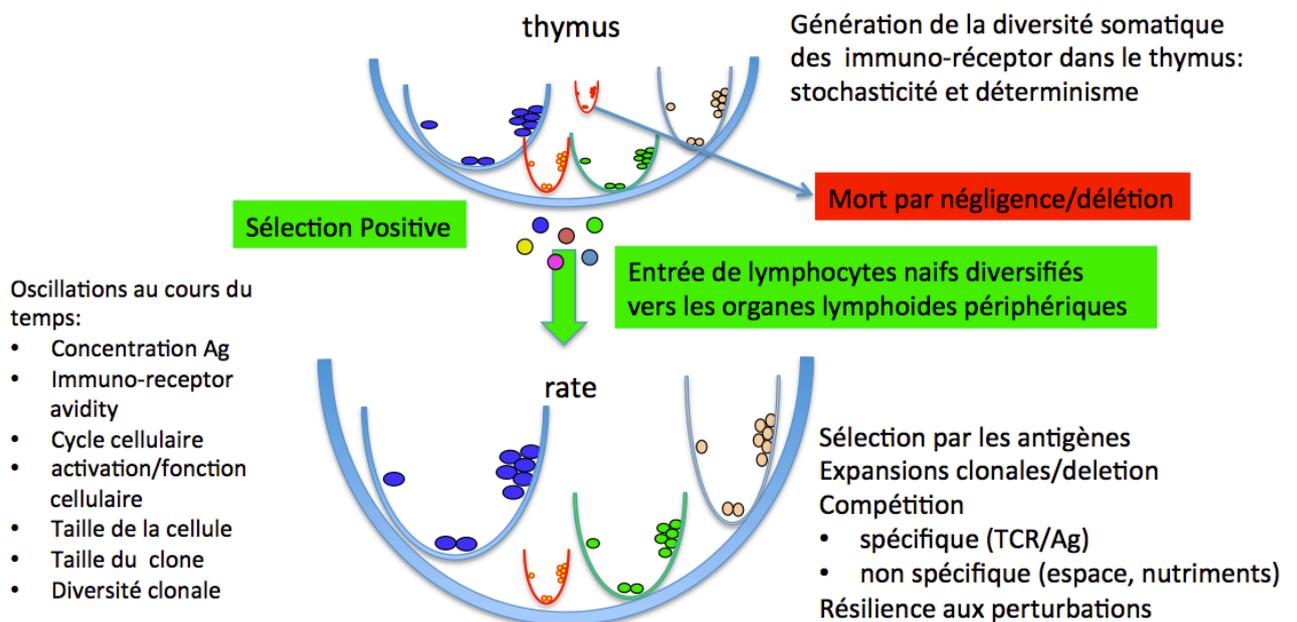
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23697902>

⁷⁶ Sauce, D. and V. Appay (2010). "Thymectomie et infection virale chez l'homme: Arguments pour un rôle du thymus à l'âge adulte." *médecine/sciences* 26(4): 347-349 %U <http://www.medecinesciences.org/310.1051/medsci/2010264347>.

Oscillations chaotiques et attracteurs dans le système immunitaire

On peut considérer, selon les lois de la physique classique, qu'il existe au 'cours du temps', des rythmes de différenciation, de division et donc des oscillations propres de chaque « niche ». Une niche est en théorie par exemple un clone de lymphocyte dont les cellules passent par diverses phases, de cycle cellulaire, de métabolisme, de repos ou d'activation (changement de taille cellulaire), de prolifération, en fonction des concentrations antigéniques et des signaux de l'environnement (Figure 11).

Système immunitaire jeune: Forte diversité des immunorecepteurs, renouvellement permanent des lymphocytes et résilience aux perturbations



Les attracteurs sont différents selon le fond génétique des individus et l'environnement (qualité/quantités des antigènes perçus)

Figure 11: La dynamique des populations lymphocytaires, peut être représentée sous forme d'attracteurs stables pour un individu jeune : Les paramètres biologiques oscillent (cycle cellulaire, taille de la cellule...) au cours des processus de différenciation et sélection aboutissant à une forte diversité du répertoire lymphocytaire, recruté lors de réponses immunitaires. Sont représentées les niches et oscillations de la taille de différents clones symbolisés par des couleurs différentes

Les trajectoires dynamiques des systèmes chaotiques étant non définies localement et dépendantes des conditions initiales, des variations imperceptibles de ces mêmes conditions peuvent aboutir à des trajectoires très différentes, voire divergentes avec apparition de bifurcations, bien que le système soit déterministe. Ce type de comportement, déterministe mais imprédictible car chaotique pourrait expliquer les expansions ou effondrement de certains clones de lymphocytes observés au cours du vieillissement alors même que peut être observée une stabilité relative du répertoire sur la première moitié de la durée de vie de l'organisme.

Dans ce contexte le système immunitaire de l'individu âgé, moins actif et instable apparait bien moins robuste aux perturbations.

On peut donc proposer que la variabilité qui augmente au cours du vieillissement entraîne l'apparition de composantes temporelles du comportement, vraisemblablement non corrélées donc imprévisibles ainsi que subséquemment l'apparition de bifurcations avec émergence d'attracteurs non standards entraînant des situations irréversibles (Figure 12). De plus, le système immunitaire évolue selon des événements stochastiques internes aux cellules et/ou externes liés à l'environnement et à la rencontre des antigènes, rendant le système non déterministe. L'introduction de stochasticité et de variabilité dans le système au cours du vieillissement par perte d'efficacité du système dissipatif (accumulation d'adipocytes, relâchement tri-dimensionnel, altérations métaboliques), manque de renouvellement qualitatif et quantitatif, augmente alors les risques immunologiques et donc la fragilité de l'organisme.

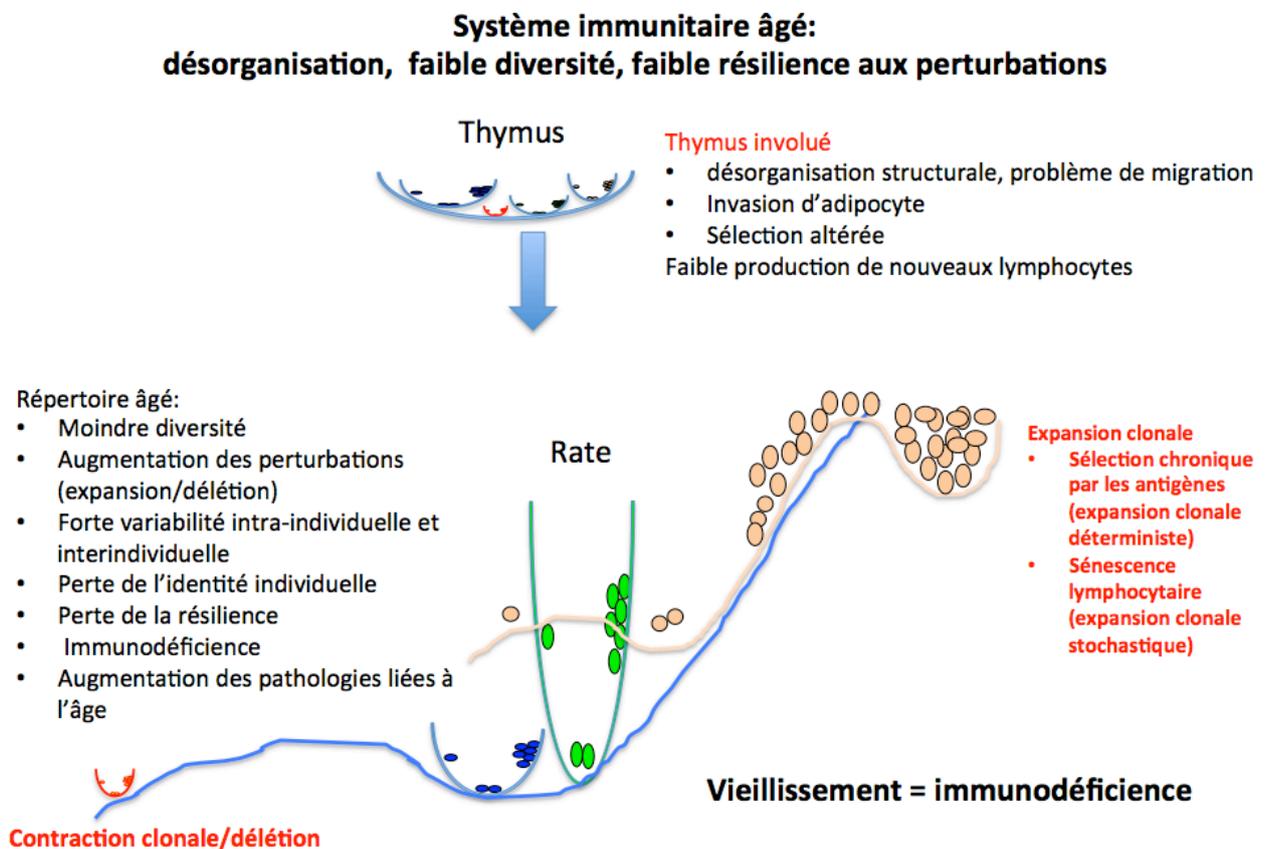


Figure 12: Désorganisation du système chez l'individu âgé : Les attracteurs seraient altérés chez les individus âgés par perte de la structure tridimensionnelle organisée du thymus induisant une faible production de nouveaux clones. La stimulation chronique par les antigènes (cause extracellulaire) ou la sénescence lymphocytaire (cause intracellulaire) entraînent des expansions ou des contractions clonales et une moindre diversité du répertoire âgé entraînant une immunodéficience et une perte de résilience de l'organisme.

On peut donc considérer que le système évolue au cours du temps depuis des attracteurs stables vers des attracteurs instables ou délétères (expansions clonales ou contractions clonales) sans réversibilité du

processus d'évolution. De même une perturbation comme une infection, chez un individu jeune, pourrait entraîner un changement d'attracteurs.

Instabilité, chaos, boucles de rétroaction : conséquences sur la dynamique des systèmes vivants

Comme l'a montré Poincaré, contrairement aux systèmes déterministes et prédictibles décrits et postulés par Laplace, les approches déterministes non linéaires laissent place, du fait de la sensibilité aux conditions initiales, à une certaine forme de hasard nommée imprédictibilité et un comportement chaotique⁷⁷. La complexité d'un système dynamique vivant tel que le système immunitaire, s'appuie en partie sur cet aspect stochastique et sur certaines lois macroscopiques et des organisations qui émergent de cette imprédictibilité. Les dynamiques non linéaires et les boucles de contrôle positives ou négatives confèrent alors une dynamique dite « chaotique » et oscillatoire au système. Cette dynamique engendre des attracteurs qui dépendent des conditions initiales (génétique, historicité...) et des perturbations subies au cours du temps. Les régulations par des boucles de rétroaction, engendrent des oscillations c'est-à-dire l'émergence de fréquences caractéristiques (contraintes) dans des spectres par ailleurs chaotiques (hasard).

Des circuits positifs sont la condition d'existence de multiples attracteurs. Quant aux circuits négatifs ils sont responsables de la stabilité des trajectoires. Les systèmes chaotiques, oscillatoires ont une dynamique relativement stationnaire doublée d'irrégularité, peu de degré de liberté et contrairement à ce qui avait été imaginé dans les années 70, le « bruit » y joue un rôle mineur. Les limites de compréhension du système dépendront donc des très faibles variations des conditions initiales dans les simulations (même 10 ou 15 chiffres après la virgule), et d'effet de seuil. Les indéterminations par exemple liées aux nombres arrondis dans les simulations informatiques, pourront introduire des instabilités dans le système et pour les systèmes pourtant déterministes mais hors équilibre aboutiront vers des bifurcations du comportement. C'est le moment où le système devient instable. Cette instabilité va donc pouvoir engendrer sur le plan biologique des basculements, par exemple d'un état de bonne santé et de tolérance vers un état pathologique comme l'auto-immunité ou une infection chronique, un rejet de greffe, le développement d'une tumeur etc... Si d'autre part, le système est au moins partiellement aléatoire, si la rythmicité se révèle complexe et rattachable à des échelles infinies (scale free) au moins au sens de l'échelle de temps considérée (temps et fréquence finis versus détails spatiaux inaccessibles au regard de l'échelle de temps), le système émergent sera presque sûrement de type 'fractal'. Les systèmes vivants étant une composition de déterminisme non linéaire, de boucles de rétro-action et d'aléatoire mêlant différents niveaux d'échelle, leur complexité est donc ontologique, relative à l'organisme et son environnement dans son ensemble. Des algorithmes d'analyse en échelle (ondelettes, fractals)⁷⁸ permettent d'étudier des signaux biologiques non linéaires, en tant qu'oscillations chaotiques corrélées par exemple dans le cas des rythmes des électro-encéphalogrammes⁷⁹.

⁷⁷ <http://www.chaos-math.org/fr> :le site présente plusieurs films didactiques sur la problématique du chaos ou des dimensions

⁷⁸ LeMéhauté, A., L. Nivanenet and R. R. Nigmatullin (1998). *Flèche du Temps et Géométrie Fractale*, Hermes.

⁷⁹ Gao, J., J. Hu and W. W. Tung (2011). "Facilitating joint chaos and fractal analysis of biosignals through nonlinear adaptive filtering." *PLoS One* 6(9): e24331.

Leur modélisation analytique, seule issue pour une compréhension formelle du système est cependant une gageure.

Interprétation fractale-like du système immunitaire

Construction/déconstruction et autocohérence

Sur la base de l'ensemble des théories précédentes et des observations faites sur le développement et le vieillissement du système immunitaire, revenons à son organisation arborescente au sein du vivant. On peut proposer de considérer globalement le système vivant intriqué avec le système immunitaire avec des interconnexions verticales dans le temps et horizontales dans l'espace aboutissant à un système arborescent donc fractal comme proposé précédemment. L'analyse multi-échelle, suggère que ce système complexe est le résultat d'une auto-organisation d'éléments hiérarchisés et très diversifiés.

La structuration du système repose alors sur différents niveaux d'organisation biologique, les entités subissant des processus dynamiques irréversibles par couplages d'échelles dans un système contraint. Ce couplage d'échelles entraîne l'émergence d'une composante irréversible du temps, distincte du paramètre 'temps' utilisé par les physiciens et d'un temps non physique perçu par l'organisme⁸⁰ qui est le temps biologique. Ceci conduit à un système fractal dont l'état dépend des connexions établies dans le passé (rétention) et va dans une certaine mesure contribuer aux connexions et comportements futurs (protention).

Cette connectivité aux échelles intracellulaires et supra-cellulaires confère une balance entre capacité (interne) et opportunité (externe) ou non de survie qui aboutit par des bifurcations successives et multi-échelles aux résultats observables par la « **sélection** » des catégories. La connectivité n'est pas spécifiée mais dégénérée aux différents niveaux biologiques en fonction du temps. Des modifications du génome, des niveaux d'organisation, du milieu ou de l'environnement antigénique qui interfèrent sur le comportement de l'organisme modifieraient la balance énergie/puissance et en retour la structure fractale qui la gère in fine.

Selon les travaux d'Alain Le Méhauté et Riot, les structures fractales résultent mathématiquement de l'autocohérence de systèmes intriqués, multidimensionnels. Les structures fractales permettent la distribution optimale des ressources en termes d'énergie (choix du chemin le plus court), mais aussi de puissance et de distribution de l'information dans des systèmes non extensifs⁸¹. Le caractère fractal est en pratique pris en compte par la dynamique d'échange énergétique avec dichotomie non linéaire de la mesure spatiale (énergie) et de la mesure temporelle (Puissance). Ceci repose sur la dichotomie de l'addition constructiviste

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915312>

⁸⁰ Alain le Méhauté et al. C.R. Acad. Sci., 294,935, 1982 'Note d'introduction de la cinétique des échanges d'énergies et de matières sur les interfaces fractales.' Et J. Stat. Phys. 36 (5-6) 665, 1984 'transfert processes in fractal media'. On trouvera aussi les origines sur l'émergence d'un paramètre temporel les travaux issus de la Géométrie Non commutative que l'on doit à Alain Connes. 1990-1994 'Non Commutative Geometry' <http://www.alainconnes.org/docs/book94bigpdf.pdf> et travaux dérivées.

⁸¹ Le Méhauté, A. (1990). *Géométries fractales et applications*; Nivanen, L., A. Le Méhauté and R. Nigmatullin (1997). *Flèches du temps et géométries fractales*.

(composition des catégories) de la multiplication déconstructive (décomposition). La transposition de ce principe peut être faite pour le système immunitaire comme montré en Figure 2.

Bien que les théories géométriques (géométrie Riemannienne, géométrie symplectique, théorie des groupes hyperboliques, etc) soient en plein développement, la modélisation mathématique ou informatique d'un tel système semble aujourd'hui hors d'atteinte conceptuelle. Il est toutefois possible d'émettre des hypothèses théoriques quant aux questions d'organisation et de comportement des systèmes biologiques qui s'appuient sur l'historicité et leur adaptabilité. Ainsi, les capacités cognitives d'apprentissage et de mémorisation permettent au système immunitaire une perception de l'identité microscopique de l'environnement associée à la conservation de l'intégrité de l'organisme.

Considérons une cascade de division qui met en évidence l'histoire d'un précurseur hématopoïétique par une généalogie dont les cellules filles héritent mais aussi se singularisent par différenciation. Cette généalogie qui est produite au cours du temps conduit à la mise en place d'un répertoire diversifié.

Il convient de distinguer :

- (i) **l'addition constructiviste** qui confèrent une certaine **extensivité ou énergie**, (produit en terme catégorique) : L'énergie est liée à la qualité de **diversité** par niveaux, la différenciation de lignages, sous lignages T et B, diversification somatique des immuno-récepteurs T et B, diversification des fonctions cellulaires de types effecteurs auxiliaires/cytotoxiques ou régulateurs permettant le contrôle des autres cellules, des stades d'activations de type naïf, effecteur ou mémoire, de composants humoraux ou cellulaires.
- (ii) **la multiplication déconstructive** (co-produit en terme catégorique) qui permet d'agir sur **l'intensité** du système. L'intensité est liée à la **redondance**, la duplication des gènes, la prolifération cellulaire clonale ou polyclonale (spécifique ou non de l'immuno-récepteur) conférant une amplification clonale des lymphocytes, liée aux réponses immunitaires anamnestiques, sélections/décisions, duales d'effets (expansion/contraction ; survie ou mort ; état quiescent ou fonction activée);
- (iii) La **puissance** est liée à la flexibilité temporelle, la quantité délivrée dans le temps
- (iv) La **dégénérescence** liée au fait qu'un même antigène peut-être reconnu par plusieurs types de lymphocytes ce qui confère au système le maximum de flexibilité et d'adaptabilité dans le temps et l'espace.

Le double processus de diversification (addition) d'une part et de réduction de la complexité (multiplication-clonale) d'autre part apparaît comme constitutif d'une auto-cohérence donc d'une stabilité. Il n'est pas équivalent de diversifier puis de sélectionner (définition du soi) ou de sélectionner puis de diversifier à partir de cette présélection (ontogénie). Au bord de la fractale on retrouve les structures des antigènes qui interagissent avec les immuno-récepteurs.

Trajet hyperbolique dans l'espace et le temps

Comme pour d'autres systèmes biologiques, l'évolution de ce système pourrait être modélisée par des trajectoires hyperboliques, c'est à dire arborescentes correspondant à un emboîtement des temps physiques et des cycles synchronisés conduisant à un temps biologique, donc la vitesse du vieillissement, dans un système continu dissipatif d'énergie dans l'espace/temps et incorporant l'environnement et les antigènes rencontrés, donc le hasard. Un lymphocyte par exemple parcourt l'espace temps au cours de sa vie, avec une trajectoire que l'on pensait au départ déterministe mais dont nous avons montré qu'elle dépend en fait de l'environnement : sa survie n'est pas pré-déterminée mais dépend d'interaction et signal via les immuno-récepteurs avec l'environnement⁸². Les lymphocytes n'ont ainsi pas les mêmes cinétiques chez un nouveau né ou un adulte, et dans les différents tissus lymphoïdes. Si l'environnement reste constant les autres lymphocytes suivront une trajectoire relativement similaire même si décalée dans le temps car le processus de sélection est relativement similaire. Avec l'âge la dissipation de l'énergie dans l'organisme diminue et le système tend à se désorganiser vers une perte de diversité liée à l'involution thymique et augmentée par l'expansion de clones issus des trajectoires chaotiques et du hasard. On peut proposer que la construction du système immunitaire repose sur la cognition distribuée de l'information portée par les antigènes et reconnue par les immuno-récepteurs. On observera alors peu de variabilité intra-individuelle ou inter-individuelle pour des souris consanguines de même fond génétique et le répertoire sera relativement stable chez les souris jeunes, avec des conditions initiales similaires. Mais la trajectoire peut bifurquer si l'environnement change par hasard, lors de rencontre d'un antigène provoquant l'activation cellulaire et en conséquence avec le vieillissement. On aura alors un changement de symétrie ou de trajectoire de certains lymphocytes sélectionnés. Cette trajectoire modifiée va agir sur ces lymphocytes eux-mêmes par leur activation et modifier l'environnement. Alors le lymphocyte va modifier sa trajectoire selon un choix de stratégies qui dépendent de l'environnement et des signaux reçus (changement de métabolisme, activation, retour au repos en G0, sélection, senescence, apoptose ...). Ceci introduit des changements qui ne sont pas déterministes mais aléatoires et liés à l'environnement antigénique qui évolue à chaque instant. En considérant maintenant une population de lymphocytes, en début de vie le répertoire des immuno-récepteurs est stochastique avec une sélection (trajectoire) orientée essentiellement vers la cognition du "soi" eucaryote, donc une auto-cognition. Avec l'âge la rencontre aléatoire avec des antigènes dans le temps oriente la diversification du répertoire par sélection vers "le non soi", microbiote, agents infectieux, microchimérisme etc.... par des changements de symétrie et des transitions de l'ensemble des lymphocytes.

Arborescence, dégénérescence et conservation de l'identité et de l'intégrité systèmes vivants

Le système immunitaire est basé sur des processus conservatifs (gènes, historicité...) mais la diversité et la sélection clonale sont maintenues par des événements aléatoires internes et externes au système. Nous

⁸² Thomas-Vaslin, V. and A. A. Freitas (1989). "Lymphocyte population kinetics during the development of the immune system. B cell persistence and life-span can be determined by the host environment." *International immunology* 1(3): 237-246.

supposons que la dimension fractale du système dynamique et les propriétés de son bord spatio-temporel, stable mais en « déformation » permanente dans une fourchette donnée, en fonction des perturbations extérieures et des antigènes permet, grâce aux corrélations à longues distances, de compenser les fluctuations afin de conserver l'organisation globale autostructurée (autopoïtique). Par nature un système hiérarchisé fractal est plus résistant aux perturbations. C'est ce que devrait nous permettre de constater et de confirmer l'étude approfondie du système immunitaire qui en retour pourrait être considéré comme archétypique de ce que véhicule le concept de complexité en termes de fractalité. En effet, avec un système dégénéré, il existe des chemins multiples qui s'additionnent et se multiplient pour effectuer une même fonction. Le système évolue donc en fonction de sa propre structure et celle de l'environnement. Le système immunitaire dynamique en réseau change donc d'état en permanence face aux perturbations liées à de l'aléatoire et à un déterminisme structural évolutif⁸³. Avec ce concept fractal, la discrimination duale soi/non soi ou danger /non danger n'a plus lieu d'être puisque la cognition est globale, dynamique à travers les échelles et dépend de l'ensemble des interactions entre éléments et non d'éléments individuels.

Conclusions

Le système immunitaire apparaît comme un système complexe cognitif, en réseau multi-échelle, dynamique, adaptatif, distribué et fluide, dont la fonctionnalité- identité et intégrité de l'organisme- plutôt que la structure est conservée à travers l'évolution des espèces; sa genèse est liée à l'historicité (informations et organisation du zygote) à des phénomènes stochastiques restreints par des contraintes environnementales, permettant la différenciation de lignages de lymphocytes avec une diversité d'immuno-récepteurs et une unicité de chaque lymphocyte, assurée au niveau somatique. Cette diversification récapitule les processus évolutifs à partir d'événements stochastiques et de sélection co-évolutive des espèces, puis de l'ontogénèse et diversification des tissus et cellules de l'organisme. L'immunoception du répertoire dynamique des antigènes, issus eux mêmes de l'évolution des espèces, contraint et sélectionne le répertoire lymphocytaire. Les processus de sélection clonale et d'amplification sont compétitifs, permettant d'aboutir à un réseau d'interactions cellulaires et moléculaires avec des boucles de rétroaction qui stabilise le système dans l'espace et le temps (concinnté et tolérance) assurant un certaine résilience face aux risques immunologiques. Cette organisation multi-échelle, arborescente fractale-like et en réseau assure la fonctionnalité du système et une mémoire dynamique, qui permet de répondre aux perturbations stochastiques de l'environnement par des capacités adaptatives, avec rétention et protention. Cependant la résilience du système est limitée en particulier lors du vieillissement qui entraîne une désorganisation multi-échelle, une imprédictibilité et une augmentation de la stochasticité qui peuvent être expliquées par les dynamiques des systèmes chaotiques (Figure 13).

⁸³ Vaz, N. M., G. C. Ramos, V. Pordeus and C. R. Carvalho (2006). "The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity." *Clin Dev Immunol* 13(2-4): 133-142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162356>

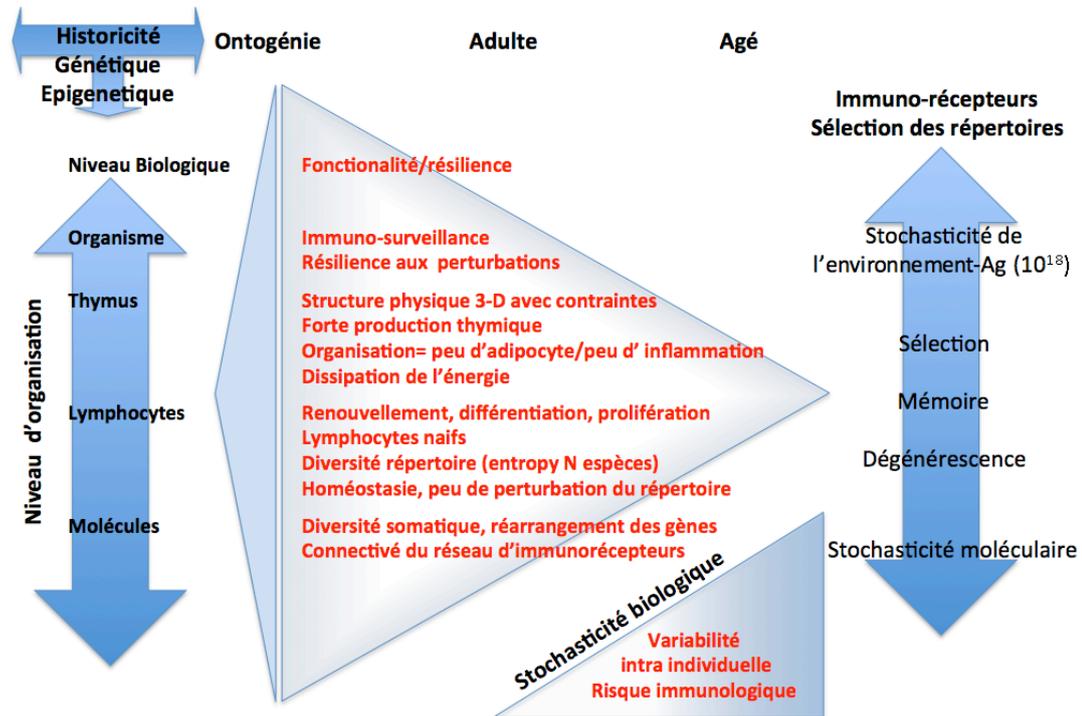


Figure 13: Illustration de la dualité entre l'historicité du système dissipatif non réversible et contraint et la sélection stochastique des immuno-récepteurs via l'interaction immuno-récepteurs/antigènes. Les paramètres évoluent de l'ontogénie au vieillissement (en rouge conditions optimales pour un individu jeune) et au travers des échelles biologiques. Ils influencent la fonctionnalité et la résilience du système qui diminue alors que la variabilité biologique et le risque immunitaire augmentent avec l'âge.

La modélisation mathématique et informatique du système immunitaire passe par différentes approches, et s'appuie sur des observations expérimentales dont nous allons donner quelques exemples.

3. Observations expérimentales et modélisation du système immunitaire

L'échelle d'étude cellulaire du système immunitaire permet une évaluation qualitative et quantitative de ses composants en laboratoire et permet d'analyser les répertoires lymphocytaires⁸⁴, de proposer des modèles et simulations de son comportement en particulier de la composition et de la dynamique des populations lymphocytaires et des processus d'homéostasie définie par Claude Bernard c'est à dire une fixité du milieu intérieur par équilibre dynamique malgré les contraintes. Nous tentons actuellement de comprendre

⁸⁴ Six, A., M. E. Mariotti-Ferrandiz, W. Chacara, S. Magadan, H. P. Pham, M. P. Lefranc, T. Mora, V. Thomas-Vaslin, A. M. Walczak and P. Boudinot (2013). "The Past, Present, and Future of Immune Repertoire Biology - The Rise of Next-Generation Repertoire Analysis." *Front Immunol* 4: 413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348479>

l'évolution de ce système dynamique au cours du vieillissement et des effets de perturbations notoires telles que l'immunosuppression sur le renouvellement du système⁷³. Pour cela nous tentons de décrire une (infime) partie des composants structurels et de leurs interactions et relations dynamiques multi-échelles (avec des méthodes multiparamétriques à haut-débit) afin d'étudier la dynamique de renouvellement des populations lymphocytaires, leur diversité, la variabilité et la robustesse d'un tel système et proposer des modèles. Les nouvelles méthodes de modélisation informatique dynamique des systèmes sur la base de diagrammes de transition d'états tendent à ce que les modélisations puissent être compréhensibles à la fois par les biologistes, les mathématiciens et les programmeurs et directement exécutables par les ordinateurs⁸⁵. L'approche dite « bottom-up » de reconstruction à partir des règles de comportement des éléments individuels de modélisation de populations reste mécanistique et très réductrice par rapport à la complexité du vivant que nous avons vue mais permet néanmoins d'étudier et de modéliser des systèmes hétérogènes et multi-échelles et de s'interroger sur le comportement stochastique, déterministe et chaotique du système.

Approches qualitatives et quantitatives du système immunitaire

Les approches de biologie de système et d'immunologie intégrative permettent d'aborder le système immunitaire sous un aspect global, en intégrant les résultats multi-paramétriques et multi-échelles (molécules, cellules, organes, organisme) obtenus par diverses approches technologiques à haut débit, permettant l'exploration entre autres du phénomène, du répertoire, du transcriptome. Ces études ont pour objectif de croiser par exemple le phénotype immunologique de différentes maladies auto-immunes et inflammatoires et de trouver des biomarqueurs par l'intégration des données et modélisation statistique qui permettront de re-classifier les pathologies sur des critères biologiques. La modélisation dynamique de la différenciation et de la sélection des lymphocytes T dans le thymus, leur migration et leur fonctionnalité dans les tissus lymphoïdes périphériques³⁷ permet par ailleurs d'aborder des questions théoriques qui s'appuient sur nos observations.

Les arborescences qui sont trouvées pour décrire par exemples les organes et les cellules spécialisées, les chemins métaboliques, peuvent être représentées sous forme d'emboîtement dans un espace 2D⁸⁶. L'organisation branchée verticalement et horizontalement du système immunitaire peut être décrite partiellement par des ontologies d'entités et de processus qui en réalité s'entrelacent à différents niveaux. Ces ontologies et les catégories proposées d'entités sont une simplification du système biologique et des

⁸⁵ Bersini, H., D. Klatzmann, A. Six and V. Thomas-Vaslin (2012). "State-transition diagrams for biologists." *PLoS One* 7(7): e41165.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844438> ; Thomas-Vaslin, V., A. Six, J. G. Ganascia and H. Bersini (2013). "Dynamical and mechanistic reconstructive approaches of T lymphocyte dynamics: Using visual modelling languages to bridge the gap between immunologists, theoreticians and programmers." *Frontiers in Immunology* 4: 300

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101919>; Read, M., P. S. Andrews, J. Timmis and V. Kumar (2014). "Modelling biological behaviours with the unified modelling language: an immunological case study and critique." *J R Soc Interface* 11(99).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25142524>

⁸⁶ de Bono, B., P. Grenon and S. J. Sammut (2012). "ApiNATOMY: A novel toolkit for visualizing multiscale anatomy schematics with phenotype-related information." *Human Mutation* 33(5): 837-848.

continuités biologiques. Bien que réductionniste par rapport à la complexité du vivant ce type de représentation est utile pour la modélisation (Figure 14).

Description ontologique hiérarchisée du système immunitaire

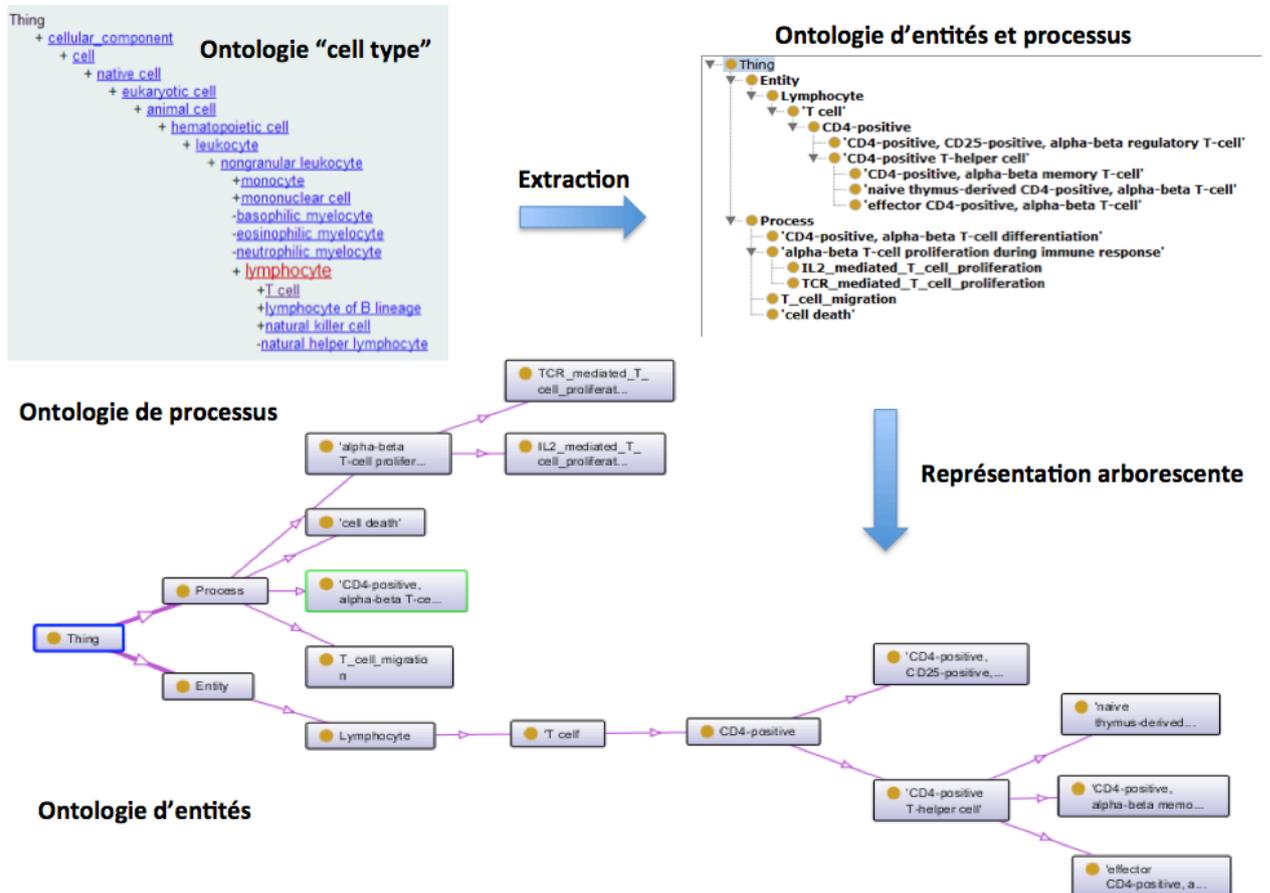


Figure 14: **Représentation hiérarchisée sous forme d'ontologie** : l'ontologie « cell type » permet de décrire des entités cellulaires selon certains critères. A partir des ontologies décrivant les entités et processus nous avons extrait les concepts d'intérêts et créé notre propre ontologie pour réaliser la modélisation de la régulation de la réponse immunitaire T CD4 en utilisant les catégories de lymphocytes CD4« helper » et CD4+CD25+ régulateur (Figure 24).

Populations lymphocytaires et évolution au cours du temps

La notion de « population » permet de regrouper artificiellement des éléments partageant des critères communs, définis par l'observateur (populations d'individus, de cellules...). Selon le nombre n de paramètres mesurés, le nombre de populations potentiellement identifiables va augmenter à la puissance de 2 (2^n) (Figure 15). Biologiquement toutes les populations possibles n'existent pas puisqu'elles sont le résultat de la sélection durant l'évolution et l'ontogénèse, soit pour la génération des individus soit pour la génération des cellules. Le nombre de combinaisons émergentes est certes grand mais non infini, restreint par les conditions d'évolution.

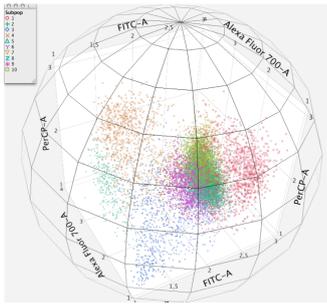


Figure 15: Populations lymphocytaires observées dans le thymus en cytométrie en flux (FACS) dans un échantillon de thymus à un instant t : chaque point représente une cellule avec quantification de 13 paramètres permettant d'identifier leur stade de différenciation selon des critères d'intensité de l'expression des molécules permettant de définir un phénotype. Chaque couleur représente une population. Seules 10 populations sur les 20 observées sont montrées ici selon 3 paramètres. Au cours de sa différenciation on considère qu'une cellule va « transiter » dans ces différentes populations.

Les populations de thymocytes par exemple sont identifiées et quantifiées selon le phénotype de chaque cellule correspondant à chaque étape de différenciation (

Figure 16). Le cycle cellulaire et la mortalité sont aussi quantifiés. On estime ainsi que les thymocytes : (i) se différencient (traversent le thymus en environ 3 semaines, cf Figure 15, les stades de différenciation ont le même code couleur) ; (ii) prolifèrent (au minimum 13 cycles chez les jeunes, 11 cycles chez les âgées entre les stades DN2 et late DP, abstraction faite de la mort) ; (iii) meurent (environ 33% /jour par sélection)

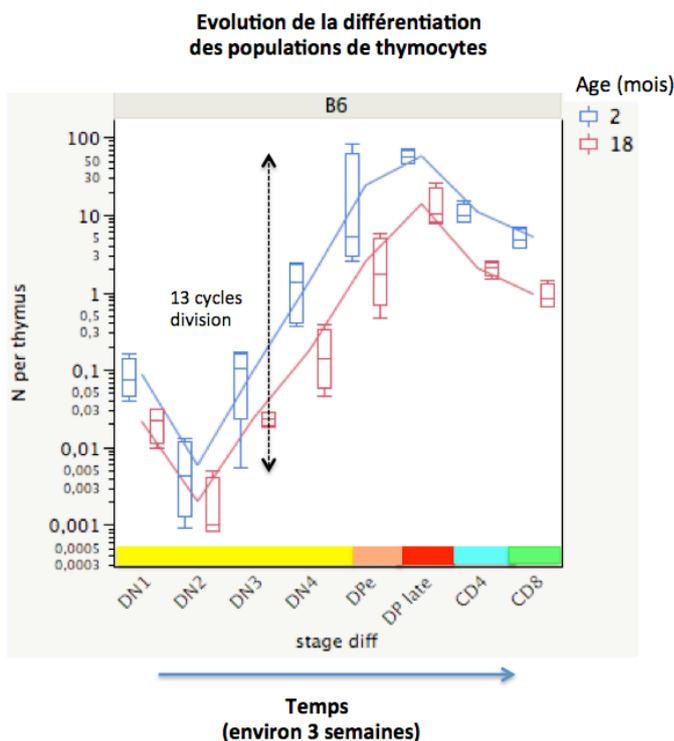


Figure 16: Evolution et quantification multi-échelle des thymocytes au cours du temps. **Pour une souris jeune (bleue) ou âgée (rouge) on observe un échantillon de thymus au FACS (organe) (cf Figure 15).** La capacité de différenciation, prolifération et finalement de production de lymphocytes matures CD4 et CD8 est significativement diminuée chez la souris âgée de 18 mois (à la moitié de la durée vie).

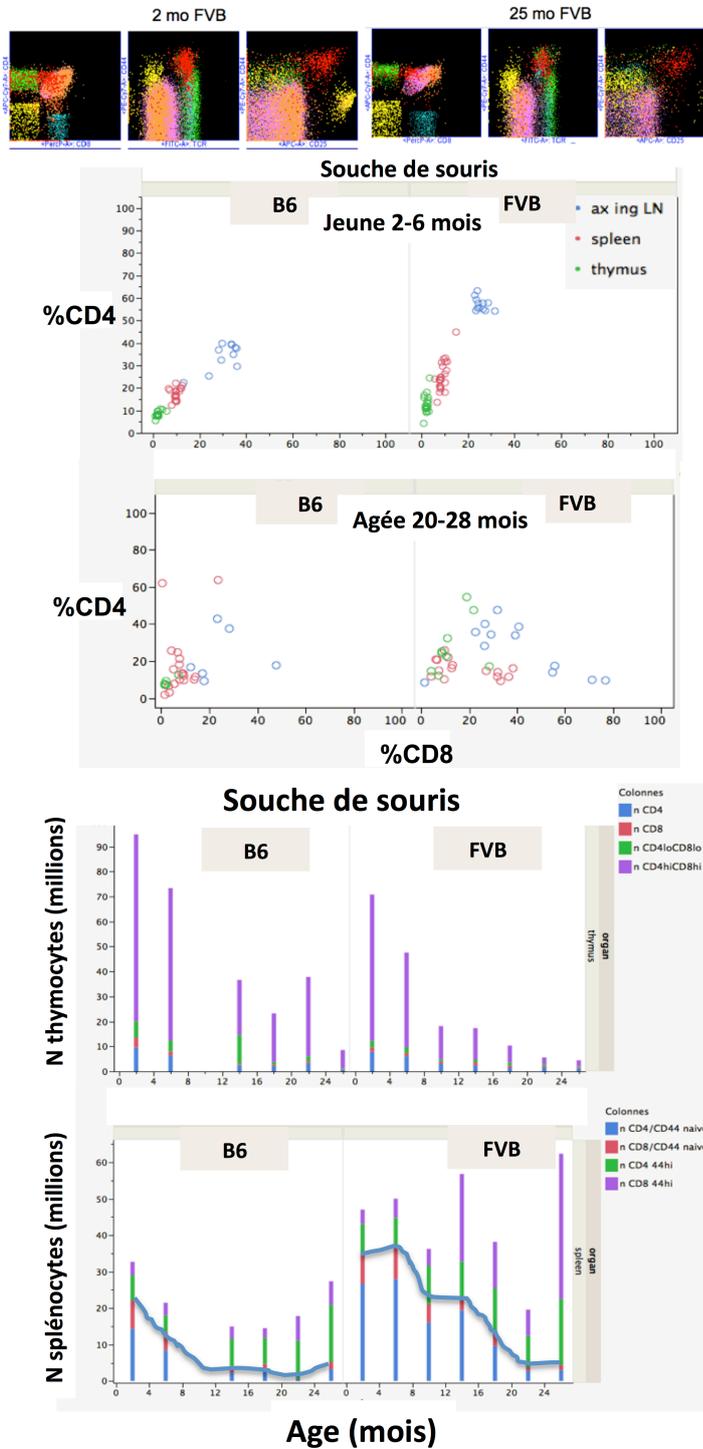
Vieillessement, variabilité, diversité

Diversité et variabilité multi-échelle en fonction du vieillissement et du fond génétique

La dynamique et la sélection de ces populations lymphocytaires évoluent tout au long de la vie, avec des altérations visibles au cours du vieillissement⁷³. La variabilité de l'expression des populations peut être observée selon les fonds génétiques et l'âge au niveau : (i) des fréquences et des nombres de lymphocytes dans différents tissus lymphocytaires et (ii) de l'expression du répertoire cellulaire (quantification en pourcentage et nombre, des familles de gènes VB exprimés par population lymphocytaire) et moléculaire (quantification de la longueur de la région nucléotidique hypervariable CDR3 de l'immuno-récepteur) des lymphocytes et analyse des index de diversité et de perturbation (iii) de la quantification des taux de prolifération, durée du cycle cellulaire des populations de lymphocytes T au cours de leur différenciation.

Figure 17: Evolution de la composition des populations de lymphocytes T en fonction de l'âge : Populations cellulaires identifiées dans le thymus par cytométrie en flux (haut). Pourcentage de lymphocytes exprimant CD4 et CD8 dans le thymus, la rate et les ganglions selon l'âge et la souche de souris (B6 ou FVB) révélant la variabilité et des expansions CD8 chez les souris âgées. Involution du thymus avec l'âge, conduisant à une diminution de cellules naïves dans la rate avec l'âge (trait bleu), compensée par une accumulation de lymphocytes effecteur/mémoire (somme cumulée des populations observées dans le thymus ou la rate). Ces observations révèlent la plus grande variabilité et instabilité interindividuelle des populations lymphocytaires chez les souris âgées de 2 ans par rapport aux souris jeunes.

Variabilité des lymphocytes T en fonction des organes, des populations, du fond génétique et de l'âge



Lors de mesures expérimentales chez la souris (non manipulée intentionnellement) au cours du temps (jeune à âgée) et en comparant 3 souches génétiquement différentes, nous notons une organisation typique des populations cellulaires selon les tissus, de leur répertoire et de leur taux de prolifération, qui permettent de définir pour chaque souche ou âge une « signature » particulière. Cette signature dépend de la génétique, de la variabilité interindividuelle et des perturbations subies avec l'âge donc de la variabilité intra-individuelle.

Ainsi, nous avons montré qu'une souche de souris FVB qui présente un répertoire T restreint par des délétions chromosomiques naturelles de certaines familles VB, qui restreint le nombre de gènes de la région variable du TCR, « vieillit » prématurément sur le plan immunologique (involution thymique plus rapide, distorsion du répertoire lymphocytaire plus rapide avec l'âge, moindre taux de prolifération cellulaire).

Sources de variabilité : augmentation de la variabilité avec le vieillissement

Une étude de l'origine des sources de variabilité et de son amplitude montre qu'elle augmente avec le vieillissement du système dans les trois souches de souris⁸⁷, bien que la variabilité biologique ou métrologique soit aussi une cause importante. On observe globalement que la variabilité augmente avec le vieillissement ce qui suggère une perte de la robustesse et de la résilience du système.

⁸⁷ Pham, H. P. (2013). L'importance de la variabilité inter-individuelle dans l'étude de la dynamique et de la diversité du répertoire des lymphocytes T au cours du vieillissement. Doctorat, Université Pierre et Marie Curie.

Sources de variabilité dans la rate

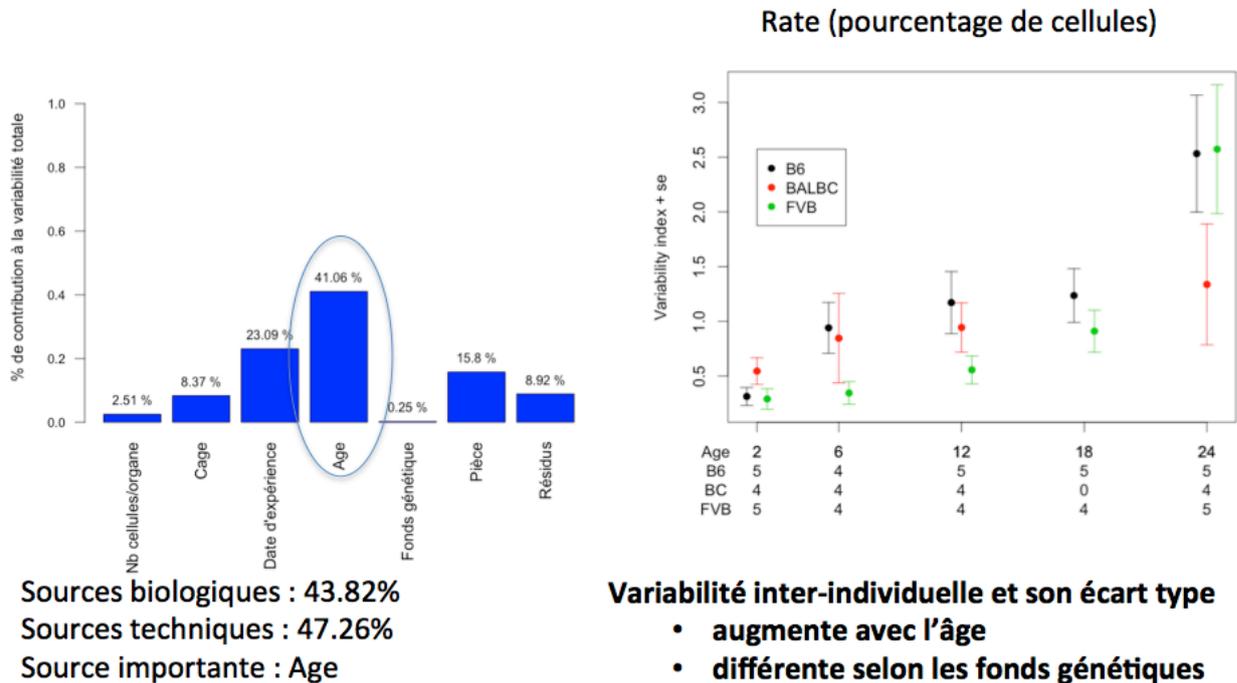


Figure 18: *Analyse de la variabilité sur les pourcentages de populations de lymphocytes T observés dans la rate par cytométrie en flux : l'âge est la source de variabilité la plus importante ; Cependant la variabilité métrologique (technique) est aussi très importante. L'index de variabilité et l'erreur standard calculée avec « bootstrap » des données, augmentent avec le vieillissement mais peuvent être aussi variables selon le fond génétique⁸⁷.*

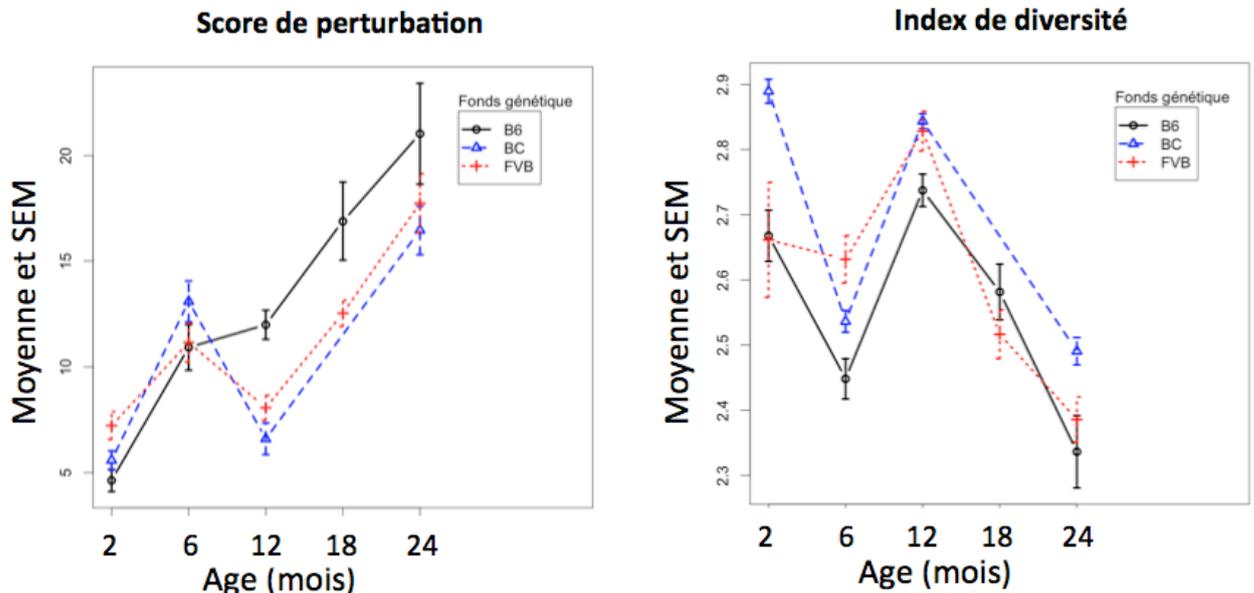
Cette variabilité peut être le fruit du hasard : par exemple la sénescence entraîne des défauts d'apoptose au hasard sur certaines cellules (la programmation des cellules pour mourir selon des signaux spécifiques est altérée) et ces cellules s'accumulent indépendamment de la spécificité de leur immuno-récepteur ce qui peut entraîner des expansions clonales. Alternativement, des clones stimulés chroniquement via leur immuno-récepteur (par exemple par une infection chronique comme le cytomégalovirus) subissent aussi une sénescence cellulaire : ici ils sont sélectionnés ce qui entraîne aussi une accumulation de clones mais qui n'est pas le fruit du hasard mais de la sélection antigénique. Cependant dans les deux cas la variabilité augmente et des perturbations du répertoire apparaissent issues du hasard ou de la sélection par les antigènes.

Score de diversité et de perturbation du répertoire lymphocytaire au cours du vieillissement

A un niveau d'échelle inférieur, l'exploration de la diversité du répertoire des lymphocytes par l'expression de la fréquence de familles de gènes VB exprimée par chaque cellule ou au niveau

moléculaire révèle des disparitions ou expansions de clones avec le vieillissement⁷³. Ainsi le répertoire est moins diversifié et plus perturbé chez des souris de 2 ans (Figure 19).

Augmentation des perturbations et diminution de la diversité du répertoire des lymphocytes T avec l'âge



d'après H.P. Pham, Thèse UPMC 2013

Figure 19: **Score de perturbation et de diversité du répertoire des lymphocytes T** dans la rate de souris en fonction de l'âge et dans 3 souches (B6, BALB/c, FVB). L'analyse de la longueur en acides aminés de la région CDR3 du TCR révèle une augmentation des perturbations et une diminution de la diversité des lymphocytes avec le vieillissement.

Ces résultats suggèrent une dynamique particulière d'augmentation des perturbations avec le temps qui pourrait être compatible avec une dynamique non prédictible, chaotique aboutissant à des attracteurs instables comme illustré en Figure 12.

Prolifération lymphocytaire et vieillissement

A une échelle infra, la mesure des taux de prolifération par populations de lymphocytes T indique des taux très différents en fonction des stades de différenciation dans le thymus et la rate (Figure 20).

Variabilité de la prolifération lymphocytaire

Pulse/chase d'un analogue nucléotidique et quantification par cytométrie en flux multicolore

⇒ **Signature des taux de prolifération selon:**

- Les stades de différenciation (thymocyte immature à splénocyte mature)
- L'âge (2 et 18 mois)
- Le fond génétique (souris B6 et FVB)

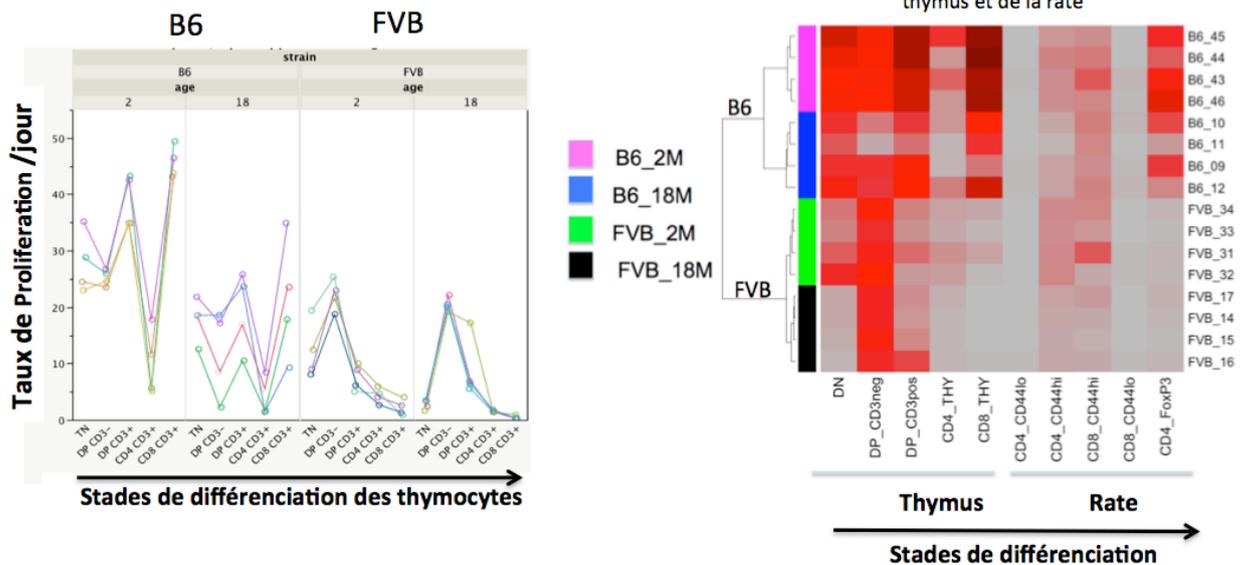


Figure 20: **Variabilité biologique des taux de prolifération lymphocytaire.** (G) : Les courbes représentent l'évolution des taux de prolifération estimés par jour, pour chaque souris B6 ou FVB jeune ou âgée, en fonction des stades de différenciation des thymocytes. (D) : La classification hiérarchique non supervisée permet de distinguer une signature liée aux paramètres étudiés. La signature caractérise (i) le fond génétique (B6 ou FVB). (ii) l'âge (iii) les stades de différenciation des lymphocytes T (iv) la localisation dans le thymus ou la rate, (v) le lignage (CD4, CD8) (vi) la fonctionnalité des lymphocytes (cellules naïve (CD44lo) ou effectrice/mémoire (CD44hi) ou régulatrice (CD4-Foxp3)).

Ceci montre que la capacité de prolifération oscille en fonction de la maturité des cellules. La moindre prolifération chez la souris FVB en comparaison avec la souche B6 indique que l'origine génétique (qui est aussi une part de l'historicité) influence la capacité des cellules à proliférer. Une chute de la prolifération avec l'âge peut être le signal d'un ralentissement du métabolisme. Ces observations sont bien corrélées avec l'involution thymique accélérée chez FVB.

L'ensemble de ces observations indique une variabilité sur les différents niveaux d'échelle observés : une variabilité des taux de prolifération des lymphocytes qui évolue selon leur stade de différenciation, aboutissant à des nombres et proportions de cellules de différents lignages, spécifiques de chaque organe lymphoïde et origine génétique, et qui évolue avec l'âge. Ceci suggère un impact de la variabilité des niveaux inférieurs (variabilité individuelle de la prolifération cellulaire liée à l'expression de gènes) vers les niveaux supérieurs (organisation et interaction des populations de différentes cellules dans les tissus) qui correspondrait à des percolations des effets et lois d'échelle.

Déplétion transitoire du système

Pour étudier la résilience du système en fonction de l'âge et du fond génétique nous avons expérimentalement induit une perturbation par la déplétion transitoire des lymphocytes en division (équivalent d'une chimiothérapie anti-cancéreuse) (Figure 21).

Perturbations de l'homeostasie lymphocytaire T en fonction de l'âge et du fond génétique: perte de résilience chez la souris âgée

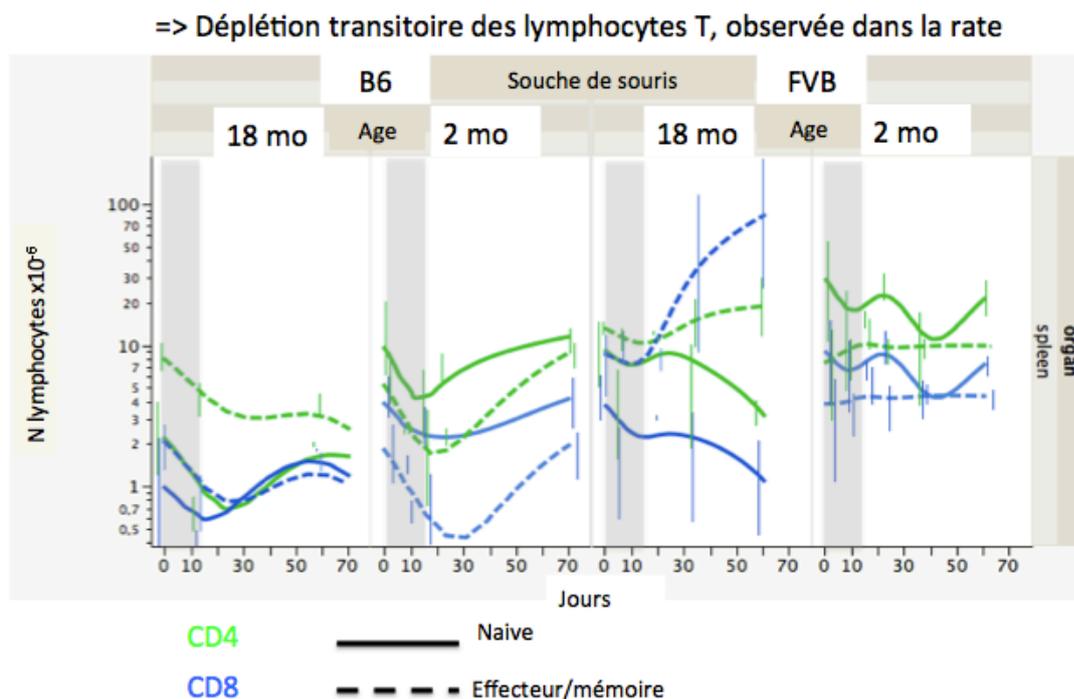


Figure 21: Perte de résilience et d'homéostasie des populations de lymphocytes T chez la souris moyennement âgée après une déplétion transitoire (barre grise) des lymphocytes T en division, avec des expansions en particulier de CD8 effecteur/mémoire chez la souris FVB.

Cette variation de paramètres liés à l'individu, induit l'effondrement des populations qui pourront se reconstituer au bout d'un certain temps chez l'individu jeune et si on ne change pas d'autres paramètres. Chez la souris moyennement âgée de 18 mois, l'homéostasie est compromise : le nombre de lymphocytes naïfs dans la rate s'effondre. Chez la souris FVB des expansions du nombre de lymphocytes T CD8 de phénotypes effecteur /mémoire apparaissent dans la rate. Ces altérations sont liées à des expansions clonales et pertes de clones, donc une très grande variabilité, quantifiées par analyse du répertoire cellulaire et moléculaire. L'autre souche de souris B6 résiste mieux aux perturbations. La déstabilisation du système avec l'âge, qui peut dépendre du fond génétique, semble être accélérée lors d'une perturbation (déplétion transitoire) le système ne pouvant plus absorber et compenser les perturbations. Ainsi la souche FVB qui présente un répertoire lymphocytaire limité (seulement 14 familles de gènes VB sont exprimés et non 20 du fait de délétions chromosomiques), des capacités de proliférations lymphocytaires diminuées, une involution

thymique plus rapide, présente des altérations plus importantes de la dynamique des lymphocytes T que l'autre souche de souris. Ceci indique que la diversité préserve la résilience aux perturbations.

Nous avons aussi souligné précédemment que la déplétion transitoire des lymphocytes en division, altère la mémoire immunologique donc l'historicité du système ⁶⁴.

Modélisations dans le temps et l'espace

Modélisation in silico linéaire déterministe ou stochastique de la différenciation des thymocytes

Des modélisations et simulations informatiques visuelles, sur la base de diagramme de transitions, ce qui permet une meilleure communication entre les biologistes et les modélisateurs, en Unified Modeling Language (UML) directement exécutable, ⁸⁵ permettent de reconstruire une partie du système et de suivre son évolution dans l'espace et le temps *in silico* par « animation réactive » du comportement cellulaire (Figure 22).

On peut ainsi décrire de façon objective les entités et processus intervenant lors de la différenciation des thymocytes en tant que population (modèle continu) ou en tant qu'agent (modèle discret), dans leur contexte environnemental et selon des processus qui peuvent être traités en parallèle.

La modélisation déterministe, de la différenciation linéaire « en tapis roulant » des populations de thymocytes par des équations différentielles ordinaires (EDO) a permis de quantifier une cinquantaine de valeurs du comportement physiologique des populations de lymphocytes T, concernant les flux d'import et d'export, taux de prolifération, différenciation, mort, nombre de division, temps de résidence dans les compartiments tissulaires... De plus, on révèle la régulation homéostatique qui est efficace chez la souris jeune après une déplétion transitoire des lymphocytes T en division. Le retour à l'équilibre a lieu en quelques semaines pour un système jeune, et sans perturbation de sa structure³⁷.

La modélisation de la dynamique des thymocytes grâce à un modèle multi-agent permet d'introduire dans le modèle la migration orientée des lymphocytes, avec une probabilité qui dépend de la concentration de diffusion de chimiokine, de la compétition entre cellules et également de tester des hypothèses de perturbations. Ces modélisations permettent d'évaluer le comportement global, à l'échelle supra, du système multi-échelle et l'effet de perturbations à des échelles infra.

Modélisation de la dynamique des thymocytes à l'aide de diagrammes de transition

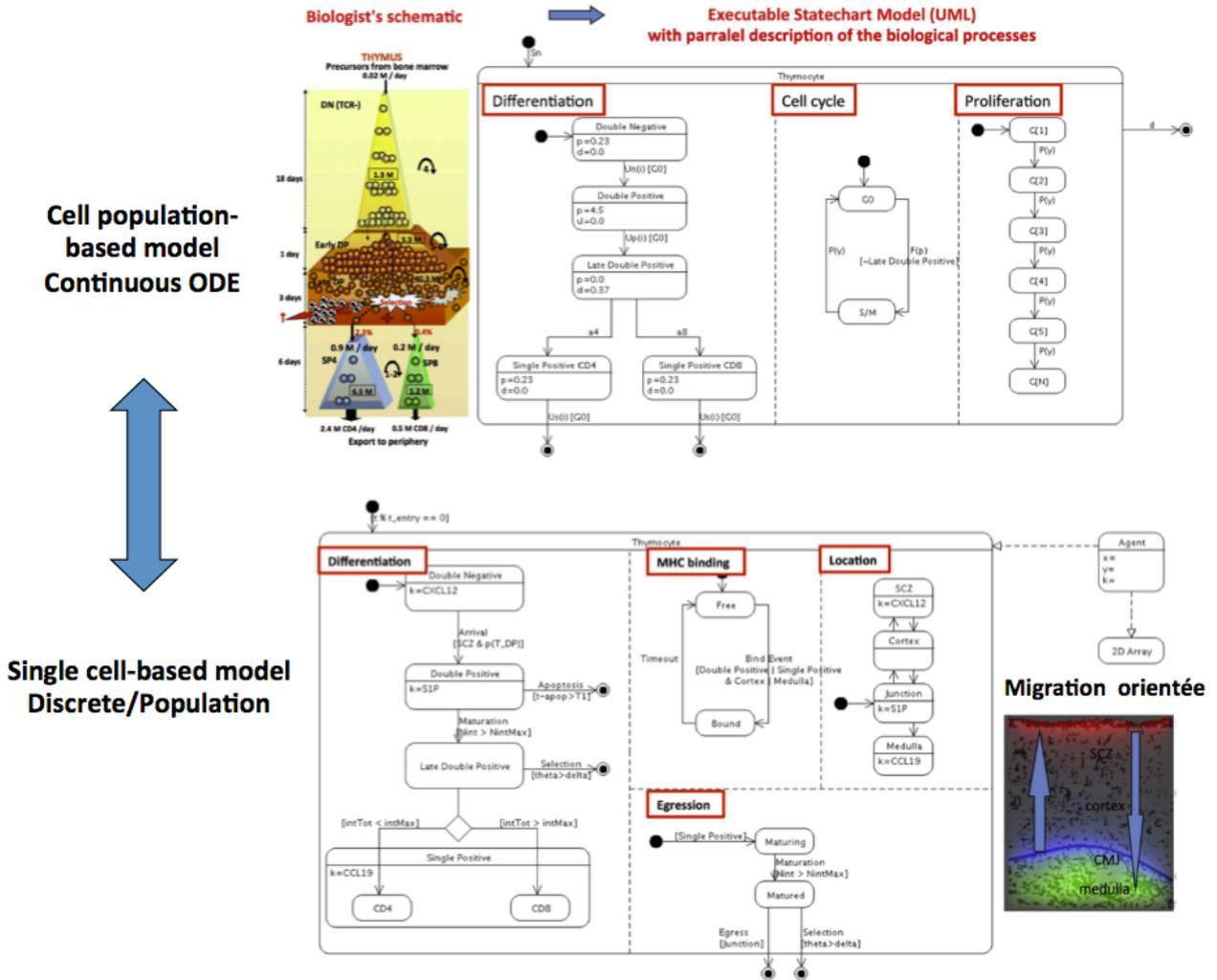


Figure 22: **Modélisation de la différenciation physiologique des thymocytes.** Modèle de différenciation continue et déterministe des populations (EDO) (haut), ou discrète à base d'agents (bas), représentant des thymocytes. La migration orientée est déterminée par la probabilité de concentration de gradients de chimiokines (en couleur) sur une coupe de thymus, dans les différents compartiments. La modélisation par diagrammes de transition permet de décrire en parallèle les processus de différenciation, cycle cellulaire, prolifération, interaction lymphocyte/Ag via les cellules épithéliales (MHC binding), localisation...

Ainsi, des simulations de changements de paramètres ou structure changent les contraintes du système et engendrent des perturbations ne permettant plus une différenciation et l'export normal de thymocytes vers les tissus lymphoïdes périphériques, révélant des pathologies: (i) l'absence de chimiokine permettant normalement une migration orientée des thymocytes altère le comportement du système (Figure 23) ; (ii) le changement du temps de contact des thymocytes avec les cellules épithéliales présentant l'antigène qui délivre le signal de sélection (mort ou survie) ou (iii) une désorganisation de la structure de l'épithélium thymique par une répartition stochastique et non plus «en pattern» de ces cellules, sans changement de leur

densité⁸⁸ induit la perturbation de la différenciation, l'accumulation de cellules T dans le thymus et leur difficulté à être exporté vers les organes lymphoïdes périphériques.

Modélisation de transition et effondrement

Migration orientée versus stochastique des thymocytes

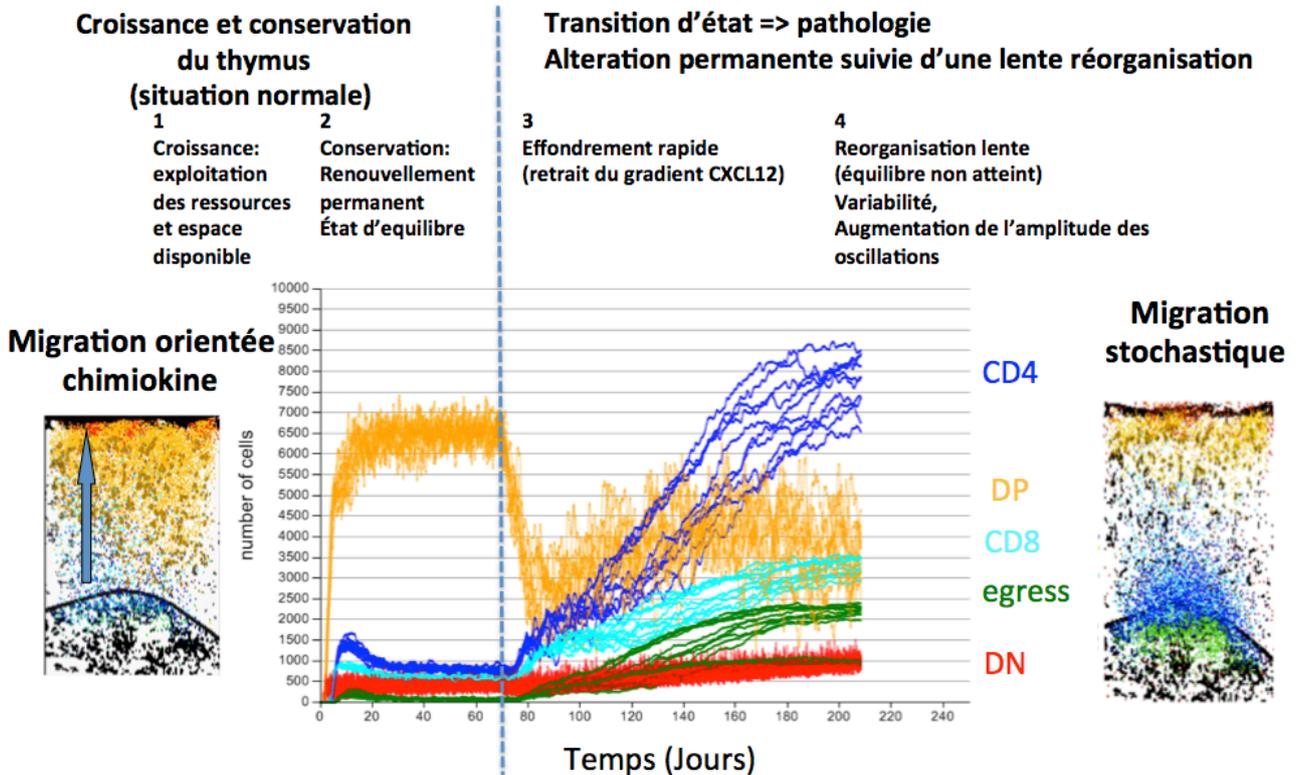


Figure 23: **Diminution des contraintes du système, effondrement et variabilité** : Les simulations multi-agent de la différenciation des thymocytes est effectuée pour la colonisation d'un thymus normal jusqu'à atteindre un état de conservation du système (cf modèle agent Figure 22). Si une perturbation d'un paramètre du système survient, ici le retrait d'un des 3 gradients de chimiotactiques permettant normalement la migration orientée des thymocytes, le système s'effondre rapidement. La reconstitution et réorganisation qui suit dans ces conditions est lente, avec des oscillations de forte amplitude, et ni l'état d'équilibre, ni des proportions correctes de thymocytes, ne sont atteints, ce qui permet de simuler des situations pathologiques.

Le système immunitaire étant un système complexe, les modélisations multi-agent peuvent permettre de révéler certains comportements inattendus non prédictibles ou émergents qui ne répondent à aucune intuition initiale. Par exemple, des comportements émergents sont observés dans le thymus, lors de compétition entre thymocytes pour le contact avec le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), qui aboutit à la sélection préférentielle de lymphocytes T CD4⁸⁹.

⁸⁸ Souza-e-Silva, H., W. Savino, R. A. Feijoo and A. T. Vasconcelos (2009). "A cellular automata-based mathematical model for thymocyte development." *PLoS One* 4(12): e8233.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20011042.

⁸⁹ Efroni, S., D. Harel and I. R. Cohen (2007). "Emergent dynamics of thymocyte development and lineage determination." *PLoS Comput Biol* 3(1): e13.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257050>.

Modélisation non linéaire et boucles de rétroaction lors de réponse immunitaire

La simulation d'une réponse immunitaire repose sur des boucles de rétroaction positives et négatives qui engendrent un comportement non linéaire oscillatoire de la dynamique des différentes populations au cours du temps. Le cas simple de simulation de 2 clones de populations lymphocytaires l'un de fonction T helper, l'autre de fonction T régulateur avec l'intervention d'une seule cytokine régulatrice, montre déjà la complexité des réponses dynamiques oscillatoires par une modélisation par équation différentielles (Figure 24). En réalité on a une multitude de populations avec des phénotypes et fonctions diverses et de cytokines qui interagissent et de chimiokines qui guident la migration depuis un site inflammatoire vers un ganglion où s'opère la réponse immune.

Simulation de la réponse immunitaire: boucle de rétro-contrôle positive et négative induisant un comportement oscillatoire

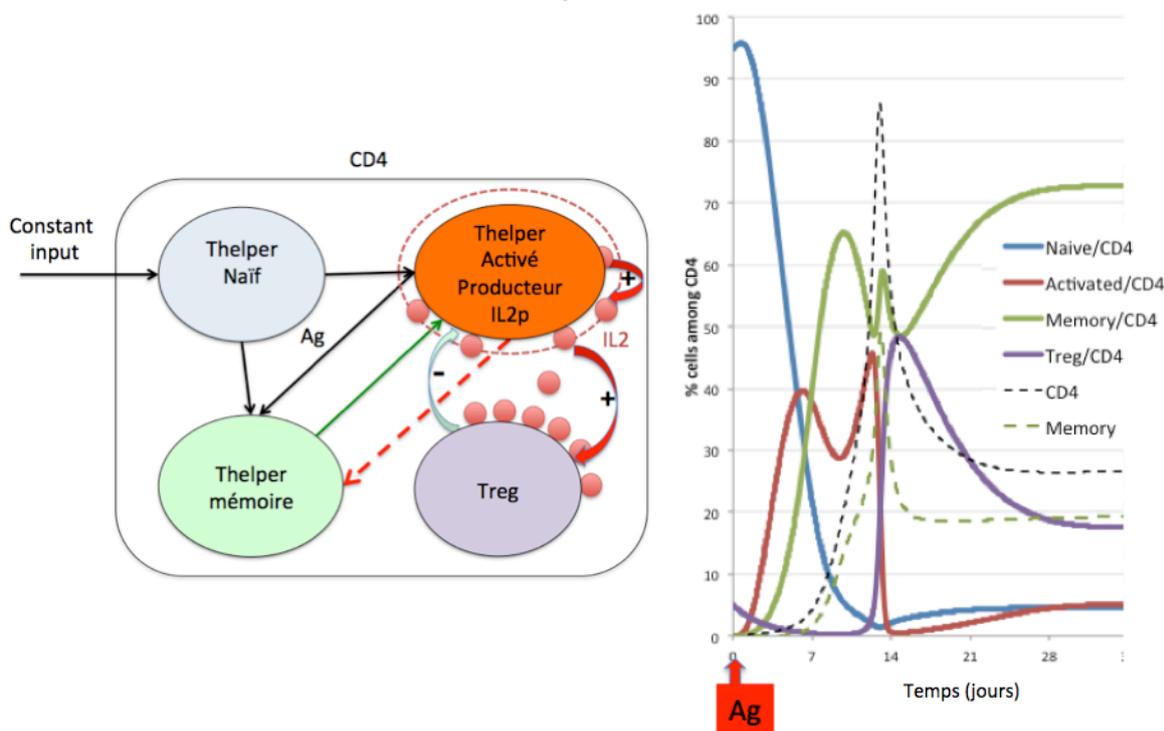


Figure 24: La modélisation et simulation de la différenciation de cellules T CD4 helper contrôlées par les cellules T CD4 régulatrices. Les cellules T naïves en flux constant depuis le thymus s'activent via leur TCR qui reconnaît un antigène et elles prolifèrent. Au bout de 3 divisions la cellule devient « activée » et la T helper secrète de l'IL-2 (boules rouges) qui régule positivement la prolifération des T helper activés mais qui aussi active, avec une affinité 1000 fois supérieure, la prolifération des Treg qui en retour inhibe la prolifération des T helper. Ceux-ci deviennent alors mémoire ou meurent. La concentration d'IL-2 produite est donc essentielle pour réguler le système selon l'avidité différentielle des cellules effectrices et régulatrices. La réponse spécifique à un antigène se traduit donc par des expansions puis contractions clonales régulées par des boucles de régulation positives et négatives puis le maintien de quelques cellules mémoires.

Une légère modification des concentrations dynamiques relatives de Th et Treg ou des cytokines produites ou du métabolisme impliqué dans la différenciation des lymphocytes peut en effet alors engendrer des variations importantes dans le comportement du système et aboutir à des pathologies, en particulier auto-immunes. Inversement l'injection de faibles doses d'IL-2 ou de Treg⁷³ permet de préserver un répertoire plus diversifié au cours du vieillissement.

Une autre modélisation multi-agent, d'un ganglion lymphatique, montre comment les lymphocytes interagissent, prolifèrent, se différencient et migrent de façon physiologique⁹⁰. La perturbation de la migration lymphocytaire par l'élimination d'une molécule de surface cellulaire, le récepteur de chimiokine CXCR5 induit une altération des follicules primaires et l'absence de lymphocytes dans les centres germinatifs. La taille du ganglion est aussi déterminante pour réaliser des contacts optimaux entre les cellules et aboutir à une réponse immunitaire ainsi qu'à un nombre de lymphocytes mémoire optimal, également dépendant de la quantité d'antigènes.

Malgré l'émergence de lois macroscopiques on imaginera alors facilement la complexité que doit prendre la réponse et on pourra s'interroger sur la pertinence de toute démarche réductionniste face à de telles questions. On voit que la diversité des comportements est ici inflationniste. Ainsi, la modélisation du vieillissement se révèle compliquée puisque comme nous l'avons vu, des altérations multi-échelles apparaissent progressivement dès la puberté et dans la deuxième moitié de la durée de la vie (18 mois chez la souris, 50 ans chez l'homme) une grande variabilité apparaît au niveau des populations de lymphocytes T périphériques avec des expansions ou au contraire des délétions clonales partielles⁷³ qui pourraient être la conséquence de bifurcation de la trajectoire des clones dans une dynamique. En effet l'introduction de variabilité dans la prolifération et mortalité des lymphocytes avec l'âge rejoint des problématiques décrites en oncologie ou la théorie du chaos peut être utilisée pour décrire des dynamiques imprédictibles⁹¹

⁹⁰ Swerdlin, N. I., I. R. Cohen and D. Harel (2008). "The Lymph Node B Cell Immune Response: Dynamic Analysis In-Silico." *Proceedings of the IEEE* 96(8): 1421-1443..

⁹¹ Denis, F. and C. Letellier (2012). "[Chaos theory: a fascinating concept for oncologists]." *Cancer Radiother* 16(3): 230-236.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22401775>

4. Perspectives

Le système immunitaire que nous avons tenté de décrire à l'échelle « micro » influence le comportement de l'organisme et des espèces et vice versa. Les propriétés du système multi-échelle observé peuvent s'appliquer à des échelles supérieures. On peut aisément faire un parallèle entre des lymphocytes, considérés comme des agents individuels ou des populations de lymphocytes, et des populations écologiques ou sociales d'individus (animaux, végétaux), qui ont des cycles biologiques, migrent, s'assemblent dans des territoires, entrent en compétition pour les ressources, subissent des processus de sélection, des perturbations/dégradations, se reconstituent au cours du temps ou disparaissent ... Des analogies avec les systèmes vivants écologiques (populations, diversité, dynamique, migration, compétition...) ou système sociaux (réseaux d'individus en interactions) peuvent donc être proposées. Finalement, tous ces niveaux sont liés par l'évolution des systèmes dans le temps et l'espace ce qui aboutit à un système fractal dont chaque élément à une certaine durée de vie et est remplacé sans pour autant changer la structure globale du système s'il reste résilient. Un point commun à la conservation des systèmes ne semble pas reposer sur la pérennité des éléments, mais sur la structure globale des interactions entre éléments dans le temps, ainsi que la dégénérescence des interactions, l'ensemble conférant une historicité et une mémoire au système.

Un changement brutal dans un système, immunitaire, écologique ou social (agissant sur les populations, les interactions entre entités...) vont modifier les aspects de compétitions, migration et l'organisation spatiale ou la transition des informations entre les niveaux d'échelle. Les systèmes ne pourront absorber les variations qu'au cours du temps et non de façon brutale. Les taux de régénération d'un système dépendent des ressources et de leur renouvellement. Au travers des échelles écologiques et sociales, la dégradation du renouvellement et de l'abondance des ressources ou de la migration temporo-spatiale peut donc influencer la robustesse et la résilience du système à absorber des chocs⁹² en faisant des systèmes critiques plus sensibles aux conditions de variations qualitatives ou quantitatives. D'autres analyses liées à la dégradation de l'environnement (ressources limitées) montrent un changement qualitatif du système dynamique de la régénération des individus précédé par une augmentation de la variabilité du système (early warning signal) qui alerte précocement sur un changement brutal ou une extinction⁹³. Dans l'ensemble du système immunitaire les modifications de l'environnement structural et des contraintes externes ou des modifications internes à l'organisme, multiples et multi-échelles, qui peuvent perturber le système, restent à évaluer pour connaître la réversibilité du système.

⁹² Anderies, J. M. and M. Hegmon (2011). "Robustness and resilience across scales: migration and resource degradation in the prehistoric US southwest." *Ecology and Society* 16(2): 22

<http://www.academia.edu/download/30251288/ES-2010-3825.pdf>

⁹³ Drake, J. M. and B. D. Griffen (2010). "Early warning signals of extinction in deteriorating environments." *Nature* 467(7314): 456-459.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827269>.

Remerciements : Je remercie les collègues théoriciens, mathématiciens ou chimistes du réseau national des Système Complexes (RNSC) et de la SFTB pour leurs discussions stimulantes pour revisiter le système immunitaire. Je remercie particulièrement Alain le Méhauté pour ses apports sur les fractales, Maël Montévil et Giuseppe Longo pour l'ouverture d'esprit que j'ai trouvée dans leurs discussions et leurs livres, Frédéric Jacquemart pour les discussions sur l'historicité, les contraintes et la mémoire. Je remercie aussi toutes les personnes et étudiants qui ont contribué à la production des résultats expérimentaux, des analyses et des modélisations, P. Pham, C. McEwan, F. Giesen, J. Vibert, B. Gouritin, C. Dansokho, W. Chaara, A Six, D Klatzmann, et N. Derian pour sa lecture, l'équipe du CEF Pitié-Salpêtrière pour l'élevage des souris. H. Bersini de l'ULB a contribué au développement des modèles informatiques. Je remercie également les soutiens financiers du CNRS PEPS BMI, Emergence UPMC, Investissement d'avenir (ANR-11-Idex-0004-02), LabEx TransImmunom de l'ANR, CNRS Programme Interdisciplinaire Longévité & Vieillessement, ATC Vieillessement INSERM, Egide-PHC programme Tournesol, la maison de la simulation et le RNSC.