



HAL
open science

Le rôle des anticorps à la lumière de la théorie de l'évolution

Hélène Banoun

► **To cite this version:**

| Hélène Banoun. Le rôle des anticorps à la lumière de la théorie de l'évolution. 2020. hal-03311831

HAL Id: hal-03311831

<https://hal.science/hal-03311831v1>

Preprint submitted on 6 Aug 2021

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.

Le rôle des anticorps à la lumière de la théorie de l'évolution

Résumé

Le phénomène de facilitation des infections virales par les anticorps ainsi que la résistance des patients γ globulinémiques à certains virus sont en contradiction avec le rôle protecteur des anticorps affirmé par l'immunologie classique. Ceci doit être rapproché des anticorps opsonisants qui favorisent la phagocytose spécifique des bactéries extra-cellulaires.

Des interrogations sur le rôle des anticorps sont pourtant apparues dès le début de l'histoire de l'immunologie.

Plus récemment Pierre Sonigo a remis en lumière les contradictions entre l'interprétation finaliste du rôle des lymphocytes et la théorie de l'évolution : comment expliquer que des cellules soient sélectionnées pour protéger l'organisme qu'elles constituent ?

Le rôle des anticorps anti-viraux et anti-bactéries intracellulaires pourrait être de permettre la phagocytose par les cellules : soit directement par le fragment Fc des immunoglobulines, soit par l'intermédiaire du complément pour de nombreux types cellulaires. Ceci permet de comprendre facilement la sélection des cellules sécrétrices d'anticorps. La sélection naturelle favorise les cellules qui produisent les Ig les plus affines et donc guide la maturation de la cellule proB jusqu'au plasmocyte. La relecture des publications récentes en immunologie théorique est compatible avec cette hypothèse.

La théorie de l'évolution devrait être intégrée à chaque niveau de la recherche et de l'enseignement de l'immunologie, comme d'ailleurs pour la biologie dans son ensemble.

Hélène Banoun, PhD
Pharmacien biologiste

Helene.banoun@laposte.net

Mots clés : immunologie, évolution, anticorps, virologie

Le phénomène de facilitation des infections virales par les anticorps a été rediscuté récemment à propos de l'aspect clinique de la Covid-19 (Yushun et al., 2020, Banoun, 2020) et des vaccins contre cette infection (Roper et Rehm, 2009). La facilitation immunologique est le mécanisme admis pour expliquer les réinfections sévères dues au virus de la dengue (entre autres) (Taylor et al., 2015) ainsi que l'occurrence supérieure de dengue sévère chez les vaccinés (par rapport aux non vaccinés, Feinberg, 2017).

Cet effet des anticorps paraît en contradiction avec la théorie immunologique qui affirme que le « rôle » des anticorps est de protéger les organismes contre les pathogènes, dont les virus.

Cependant des observations contradictoires ont été notées depuis longtemps.

Déjà en 1956 était parue une revue (Good RA et Zak SJ, 1956,) qui notait : "Le paradoxe clinique posé par la résistance apparemment satisfaisante des patients atteints d'agammaglobulinémie à certaines infections virales et l'échec de leur réponse à l'antigène du virus ...". Comme le faisait remarquer Frank MacFarlane Burnet (Burnet, 1968), l'immunité antirougeoleuse est indépendante des anticorps mais dépend uniquement de l'immunité cellulaire. La même démonstration a été faite récemment pour l'immunité anti-VSV (vesicular stomatitis virus, Moseman et al., 2012).

Ces observations ont été revues par Sanna et Burton (Sanna et Burton, 2000). Elles sont critiquées car tous les patients diagnostiqués ayglobulinémiques auraient reçu des immunoglobulines en IM dès le début des années 1950 et donc le phénotype nul complet a été très peu étudié. Les auteurs suggèrent que le traitement apporté à ces patients indique que les anticorps joueraient un rôle dans les infections virales. Certaines infections virales que développaient ces patients avant traitement ont pratiquement disparu après l'instauration du traitement.

Cependant on ne peut nier que les patients ayglobulinémiques aient été découverts par les infections bactériennes qu'ils développaient et non pas les infections virales. Il semble que l'immunité humorale joue un rôle dans les infections à HSV (herpès simplex virus, entérovirus à diffusion neurologique) pour les virus à tropisme nerveux et pour les infections virales persistantes.

De plus, il est difficile d'attribuer à tel ou tel virus la découverte d'une infection chez un patient déficient en anticorps : le diagnostic sérologique est inopérant ; il a fallu attendre la culture des virus et surtout les PCR pour affirmer une infection virale.

Donc cette publication de 2000 ne remet pas en cause les premières observations sur les patients ayglobulinémiques : ceux-ci sont très sensibles aux infections bactériennes et pour la majorité des infections virales présentent une sensibilité comparable à la population générale.

Beaucoup plus récemment, la pandémie à Covid-19 a mobilisé des milliers de chercheurs et permis des avancées notables en immunologie et virologie. Une étude a comparé les sérologies et l'immunité de type cellulaire chez des patients index du Covid-19 et chez leurs contacts : seuls les patients index sont devenus séropositifs mais les deux groupes présentent une réactivité de type cellulaire robuste et spécifique du SARS-CoV-2 (le virus responsable de la Covid-19), (Gallais et al., 2020)

De même Sekine et al.2020 ont montré que la plupart des personnes ayant présenté une Covid-19 asymptomatique ou modéré ont généré des réponses à lymphocytes T mémoire durable hautement fonctionnelles, en absence de réponse humorale correspondante.

Le rôle des anticorps dans les infections bactériennes est bien établi dans la défense contre les infections bactériennes extracellulaires (contrairement aux infections intracellulaires) (Berche, 1988). La fréquence des infections chez les malades atteints d'anomalies génétiques des phagocytes témoigne de l'importance de la phagocytose.

Les bactéries, une fois phagocytées sont dégradées puis exocytées, ce qui rend les antigènes accessibles aux cellules de l'immunité adaptative.

Les anticorps agissent ensuite en favorisant la phagocytose qui est le processus de lutte naturel contre les bactéries pathogènes : ce sont des anticorps opsonisants, autre terme pour

facilitants.

La neutralisation et l'agglutination des bactéries observées *in vitro* pourraient-elles ne pas intervenir *in vivo* ?

Le complément (groupe de protéines sériques) participe de façon importante à la phagocytose. Ces protéines agissent d'une part par liaison aux anticorps spécifiques mais le complément est aussi activé par la voie alterne induite directement par les antigènes bactériens de surface : lipopolysaccharides, polysides de capsules, acides lipotéchoïques, et ceci en absence d'anticorps. Cependant comme pour les infections virales, la première ligne de défense est l'immunité innée : lors d'une primo-infection il faut 7 à 10 jours pour monter une réaction humorale spécifique et c'est la phagocytose non spécifique qui opère en premier.

Un bon exemple est celui de la pneumonie à pneumocoque. Le pneumocoque est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures qui devient pathogène lorsqu'elle acquiert une capsule résistante à la phagocytose. Chez l'adulte jeune l'évolution est typique : après incubation de 1 à 3 jours, un début soudain, une forte fièvre, de la toux, l'évolution est favorable en 8-10 jours avec une amélioration brutale. Cette amélioration correspond à l'apparition des anticorps spécifiques. La réaction inflammatoire (polynucléaires) aidée par les anticorps spécifiques opsonisants va détruire les pneumocoques et entraîner la guérison.

Comment relier ce rôle opsonisant des anticorps anti-bactériens avec le phénomène de la facilitation des infections virales par les anticorps ?

Pierre Sonigo, un des découvreurs du virus du Sida dans les années 1980, a réfléchi à la théorie de l'immunologie et aux problèmes qu'elle pose par rapport à la théorie de l'évolution (Kupiec et Sonigo, 2003).

Avant de faire un bref résumé de ses thèses, un aperçu historique de cette science peut rendre compte des lacunes théoriques qui accompagnèrent sa naissance.

Historique

L'immunologie est communément définie comme la science qui étudie les systèmes de défense des organismes vivants contre les agressions extérieures. Ces systèmes existent dès l'origine de la vie et ont évolué bien sûr avec celle-ci (Rascol et al., 2007).

La science immunologique s'est d'abord développée en simple commentaire des techniques de vaccination, découvertes empiriquement. La phagocytose, découverte en 1883, a été laissée de côté au profit de l'étude *in vitro* de l'immunité humorale (interaction antigène-anticorps après purification chimique), (Moulin, 1983).

Le terme de « système » immunologique pose problème par ce qu'il implique de finalisme et d'invariance, ce qui est déjà incohérent avec le darwinisme. Nous voyons un système car nous lui attribuons le rôle de nous protéger. Le système serait mature à un certain âge chez l'enfant et ce serait un donné jusqu'à la sénescence où il s'effondrerait (Vallet et al., 2020). Mais l'immunité désigne aussi bien un processus qu'un résultat. Le processus par lequel l'organisme se défend contre une maladie infectieuse et le résultat obtenu : la capacité de résister à une réinfection contre un même pathogène. Le processus est en constante évolution par rapport à l'environnement : l'immunité du nouveau-né se construit par rapport au microbiote que celui-ci rencontre à la naissance. Ce processus est actif tout au long de la vie en réaction au microbiote et aux pathogènes extérieurs : c'est une coévolution du microbiote et des cellules « immunitaires » de l'hôte. (Pirofski et Casadevall, 2012).

Le réductionnisme méthodologique indispensable à la pratique de la science a conduit à distinguer l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

La théorie de l'immunité cellulaire est passée depuis longtemps au second plan ; l'accent a été mis dès le début, comme dit plus haut, sur la sérologie qui est d'ailleurs l'ancienne dénomination de la spécialité en France : l'étude des facteurs solubles facilement isolables du sérum à partir du

sang. De nos jours la sérologie a un avantage supplémentaire sur l'immunité cellulaire : elle est facilement automatisable et peut intégrer un processus industriel. Inversement, l'étude individualisée de l'immunité cellulaire pour des patients différents ne l'est pas encore.

Cependant il est admis aujourd'hui que les deux processus sont étroitement intriqués : les cellules du système immunitaire interagissent entre elles par l'intermédiaire de nombreuses molécules qu'elles secrètent et absorbent.

D'où viennent les termes d'antigène et anticorps ?

« Le terme antigène apparaît pour la première fois dans les annales de l'Institut Pasteur. Il entre dans le langage courant aussi vite que celui d'anticorps. Le mot gène couramment employé à cette époque par de nombreux biologistes ne fait aucunement référence à la génétique. Il correspond à l'idée que l'antigène établit une relation avec l'anticorps, ou plutôt le modifie. D'ailleurs, la définition reste très circulaire, l'antigène induisant l'anticorps et vice versa. L'un caractérise l'autre dans une parfaite tautologie : l'anticorps est celui qui reconnaît l'antigène. », (Debré et Gonzales, 2013)

D'ailleurs les anglo-saxons ont ressenti le besoin d'inventer une fausse étymologie à ce terme d'antigène : « antibody generator » ! (Wikipedia)

Au temps de Behring et de Roux, la nature des anticorps était inconnue, mais leur rôle semblait clair : assurer la défense de l'organisme. Puis ce rôle a été mis en doute. L'anticorps fixant le complément est cytotoxique pour l'agresseur et parfois aussi pour l'hôte. Il peut être facilitant et protéger le greffon... (Moulin AM, op cité)

Ces interrogations sur le rôle des anticorps semblent oubliées de nos jours bien qu'elles reviennent à la surface des débats à la suite des observations « paradoxales » de facilitation des infections par les anticorps.

La vision évolutionniste de Pierre Sonigo

Jean-Jacques Kupiec et Pierre Sonigo proposent de faire référence à la théorie de l'évolution en l'appliquant au niveau cellulaire. (Kupiec et Sonigo, 2003)

« Les cellules qui nous composent vivent pour elles pas pour nous.

La théorie de l'évolution qui prévoit l'émergence d'équilibres par variation et sélection, non par un plan préalable, n'est pas appliquée par les biologistes au niveau cellulaire ni moléculaire.

L'immunologie est construite sur un curieux mélange de modèle darwinien de hasard-sélection (qui permet d'expliquer la synthèse des anticorps) et de spécificité en biologie moléculaire.

La spécificité est un concept fixiste qui s'accorde mal avec l'évolution.

En cela l'immunologie est exemplaire du déchirement de la biologie moderne entre la théorie de l'évolution et le déterminisme génétique.

La théorie de la sélection clonale de la synthèse des anticorps n'est pas compatible avec la théorie de l'évolution bien qu'on y trouve l'alternance hasard-sélection. »

(C'est la théorie de Jerne (1955), Burnet (1957) (Nature, 2007), selon laquelle l'information préexiste dans la cellule. Le milieu extérieur intervient seulement au niveau de la sélection des clones cellulaires, pour amplifier une réponse existante. Tonegawa, 1983 explique comment les recombinaisons et les mutations dans les gènes des lymphocytes augmentent la diversité des chaînes variables des immunoglobulines synthétisées)

« Mais la sélection est conçue comme un signal, or le signal est un ordre, pas un avantage sélectif en lui-même. Le bénéfice obtenu ne profite pas à la cellule mais à l'organisme tout entier : ce changement d'objet de sélection est problématique. La sélection naturelle ne peut retenir un programme qui n'est qu'une représentation virtuelle, non réalisée, d'une fonction.

Le lymphocyte qui a le meilleur anticorps (qui s'attache le mieux à l'antigène) se multiplie car il a capturé les ressources qui permettent de le faire. »

À propos du rôle des anticorps dans les infections virales

Appliquons ce même raisonnement au phénomène « paradoxal » de facilitation des infections virales par les anticorps.

La remarque que fait P Sonigo à propos de la recherche sur le virus du Sida peut s'appliquer à l'étude des anticorps :

« Les descriptions du virus au niveau moléculaire sont de plus en plus détaillées. La complexité du virus apparaît de plus en plus nettement... »

« Si ce que l'on découvre est de plus en plus complexe, n'est-ce pas que l'on progresse à l'opposé d'une science supposée éclairer et non élaborer de la complexité ? »

On retrouve cette complexification par exemple à propos de l'étude des plasmocytes (Burjanadze M et al., 2009)

Pierre Sonigo a réuni les deux domaines de l'immunologie (humorale et cellulaire) dans sa vision évolutionniste.

Il est question ici de préciser ce qu'implique sa démonstration particulièrement en sérologie (dans le domaine de l'immunité humorale).

On peut reprendre la démonstration de P Sonigo en qualifiant l'anticorps (immunoglobuline) de hameçon permettant à la cellule de capter sa nourriture que celle-ci soit un antigène soluble ou particulaire présentant à sa surface des antigènes (bactérie, virus, ..).

Historiquement l'interaction antigène-anticorps a été étudiée *in vitro*, dans un milieu salin bien loin du milieu naturel intérieur d'un organisme. De même, les interactions des anticorps ou des virus avec les cellules en cultures sont étudiées dans un milieu salin (voir à ce sujet Cunchillos, 2014, dans le chapitre sur les réactions enzymatiques, pourquoi on ne peut pas transposer la cinétique des réactions observées *in vitro* à ce que se passe *in vivo*, et également Kupiec, 2019). « Les forces qui unissent les anticorps aux haptènes ne sont pas fondamentalement différentes de celles régissant les différentes interactions entre protéines ou entre enzymes et substrats » (Chatenoud, 2012).

On observe *in vitro* un pouvoir d'agglutination des anticorps vis à vis d'antigènes particuliers : ce pouvoir est utilisé en sérologie pour quantifier la présence d'anticorps dans un sérum. On observe également *in vitro* le pouvoir de certains anticorps de neutraliser l'activité d'un virus ou d'une bactérie. Par exemple sur une culture de cellules sensibles à un virus, on peut empêcher un virus de pénétrer dans les cellules cibles en ajoutant un anticorps contre ce virus dans le milieu de culture.

De là on a inféré que ces anticorps étaient également agglutinants ou neutralisants *in vivo*. La neutralisation et l'agglutination observées *in vitro* pourraient-elles ne pas intervenir *in vivo* ?

D'un point de vue évolutionniste, quel serait l'« intérêt » pour les plasmocytes de sécréter des anticorps pour agglutiner ou neutraliser un antigène ou un virus ? Si cette interaction n'est pas suivie de phagocytose ? Comment ces plasmocytes pourraient-ils être sélectionnés ?

Si au contraire les anticorps, *in vivo*, n'agglutinent ni ne neutralisent quoi que ce soit, mais permettent au plasmocyte de capter l'antigène, tout devient simple !

Le « rôle » de l'anticorps devient alors celui de permettre la phagocytose par les cellules.

La lignée des cellules B est celle qui donne naissance aux plasmocytes, les « usines à anticorps » (Batista, 2017)

Comment expliquer d'un point de vue évolutionniste cette frénésie de production d'immunoglobulines autrement que par le besoin supposé de protéger l'organisme qui les abrite contre les agresseurs ?

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines présentes sous forme membranaire (BCR, B cell receptor) et sous forme soluble (anticorps) : le seul fait de nommer ces Ig de 2 façons différentes selon qu'elles se trouvent sous forme membranaire ou sous forme soluble est significatif

de l'obstacle épistémologique qui empêche de comprendre leur rôle. Ces BCR sont internalisés et permettent la captation suivie de digestion de l'antigène par la cellule B. Ceci est « inattendu » pour les auteurs d'une étude (prise au hasard mais significative, Pinto D et al., 2013). L'affinité de ce BCR pour l'antigène joue évidemment un rôle primordial dans la différenciation et la prolifération des cellules de la lignée B (Yam-Puc, 2018). Et pourtant on sait depuis longtemps que le fragment Fc des IgG est indispensable à l'immunosuppression par les anticorps, bien que le fragment Fab se lie plus fortement à l'antigène en comparaison de l'IgG complète (Chan et Sinclair, 1971)

Il est d'ailleurs difficile de trouver les publications qui mettent en évidence la structure des BCR selon le stade de différenciation des cellules B. En particulier les scientifiques s'intéressent plutôt à la partie non spécifique et membranaire (la queue cytoplasmique) des Ig qui constituent le BCR : ils cherchent à identifier les signaux qui déclencheraient la modification de l'expression des gènes de la cellule B une fois qu'elle a capté l'antigène à sa surface (Xu Y et al., 2014).

Les mêmes scientifiques s'intéressent beaucoup moins à la partie Fab spécifique de l'antigène et à l'internalisation de celui-ci : comment cette captation et la digestion de l'antigène influencent-elles l'expression des gènes ? Ils vont jusqu'à s'étonner que les modifications des profils d'expression des gènes soient partagés entre les cellules B mémoire, les cellules T mémoire et les cellules souches hématopoïétiques, ce qui suggère un mécanisme non spécifique de différenciation sous l'action des « facteurs de transcription » (Kupiec, 2019). Dans une figure d'une revue concernant la régulation du développement des cellules B, l'antigène est d'ailleurs oublié : seul l'anticorps produit par les cellules est censé intervenir dans la maturation de la lignée (Shapiro-Shelef et Calame, 2005)

On se perd facilement dans la jungle des études qui cherchent à recenser de manière de plus en plus complexe les « signaux » intracellulaires activés par l'internalisation du BCR fixé à l'antigène ; les auteurs de ces publications semblent oublier que le BCR est constitué des mêmes Ig qui sont aussi secrétées par le plasmocyte, et que l'internalisation du complexe BCR-Ag est suivie de la digestion de l'antigène. Cette information est pourtant trouvée dans les manuels (Alberts et al., 2002). Pourtant, comme l'explique Chomin Cunchillos, si l'enseignement de la biologie partait de la théorie de l'évolution, il serait tellement plus simple d'expliquer la différenciation et la prolifération des cellules B en partant de ce fait !

Toutes les classes d'Ig sont représentées dans les BCR et pas seulement IgA et IgM, toujours évidemment selon le stade de différenciation (Xu Y et al., 2014)

Les cellules de la lignée B sont, à tous les stades de maturation, capables de capter les complexes Ig-Ag et de s'en nourrir. Plus l'affinité des Ig qu'elles secrètent est grande pour les Ag, plus la captation de ressources est efficace et plus elles prolifèrent ; la sélection naturelle favorise les cellules qui produisent les Ig les plus affines et donc guide la maturation de la cellule proB jusqu'au plasmocyte. Si on sait traduire, tout cela est exposé clairement dans les publications qui tentent d'expliquer pourquoi et comment les cellules de la lignée B se différencient, mûrissent, prolifèrent et synthétisent de grandes quantités d'anticorps. Tout est dans le vocabulaire qu'il suffit de modifier : à la place de transformation de l'antigène une fois capté par la cellule, il faut lire digestion, à la place de présentation de l'antigène à la surface de la cellule, il faut lire rejet de déchets de la digestion capté par d'autres cellules qui s'en délectent.

« L'antigène, ressource de départ est phagocyté et digéré par une première sorte de cellules immunitaires qui régurgite les métabolites issus de cette digestion. D'autres sortes de cellules vont s'alimenter de ces déchets. Parmi ces déchets on trouve ce qu'on appelle les cytokines qui sont le régal de certaines cellules dont elles permettent la prolifération. Plutôt que de supposer l'existence de signaux en cascades pour la régulation et le métabolisme, il suffit de considérer une seule chaîne de transformation : la liaison de la molécule à la membrane cellulaire, sa pénétration puis les étapes de son traitement métabolique en continuité.

Une cytokine (à effet non spécifique) induira la prolifération d'une large population de lymphocytes ; un antigène n'influencera qu'un petit nombre de clones très spécialisés. » (Kupiec et Sonigo, 2003)

Cette chaîne métabolique exprime la coopération entre cellules (une autre constante de l'évolution biologique sur laquelle a insisté Darwin) : les cellules se stabilisent dans un type donné selon les interactions qu'elles peuvent établir avec leur environnement ; elles sont capables d'utiliser de façon optimale les ressources disponibles que ce soient, ici, les antigènes natifs ou les déchets de la digestion des antigènes par d'autres cellules. (Kupiec, 2019).

Comment se nourrissent les plasmocytes mémoire lorsqu'il n'y a plus d'antigène ? Ils se réfugient dans des endroits où les « facteurs de croissance » non spécifiques sont assez abondants : dans les centres de germination de la moelle osseuse (Farhi, 1989) (d'ailleurs nous aussi humains, nous nous délectons de cette moelle osseuse très riche en nutriments!). Ces facteurs de croissance sont naturellement des aliments pour les cellules de toutes sortes.

Mais les innombrables antigènes que rencontre un organisme sont autant de nutriments convoités par de nombreux types cellulaires. Il existe une intense compétition pour la captation des antigènes fixés sur des immunoglobulines non seulement entre lignées de plasmocytes mais aussi avec d'autres types cellulaires.

Les plasmocytes, les cellules NK, les macrophages et bien d'autres cellules moins « spécialisées » possèdent des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines (ce fragment est la partie non spécifique de la molécule qui ne se lie pas à l'antigène). Je ne discuterai pas ici du terme « récepteur » et de ce qu'il suppose de la spécificité des interactions moléculaires (Kupiec, 2019 ; Cunchillos, 2014). Ce « récepteur » est une protéine qui interagit préférentiellement avec le Fc des Ig et permet ensuite l'internalisation du complexe Ig-Ag qui sera digéré par la cellule.

Comme dit plus haut, de nombreuses cellules immunitaires possèdent des récepteurs du fragment Fc ; mais il existe pour de nombreux types cellulaires un autre moyen de capter cette ressource : la fixation du complément. Le complément est un ensemble de protéines, la principale étant le C1Q qui a une grande affinité pour le fragment Fc des Ig. Les cellules endothéliales, les fibroblastes, entre autres, possèdent des récepteurs pour ce C1Q et sont capables de capter des antigènes par ce biais (Fonseca MI et al., 2001) Il a été montré que cette voie facilite certaines infections virales (pour le virus Ebola, pour certains Parvovirus, Von Kietzell K et al., 2014).

Ces FcR jouent un rôle important dans la facilitation d'infections autres que virales, dans les maladies auto-immunes. S'agissant des tumeurs, ce FcR peut avoir un rôle dans la réduction des métastases par des anticorps anti-tumoraux (Ravetch et Bolland, 2001). Inversement, la facilitation immunologique des tumeurs pourrait être interprétée de la même manière. Lorsqu'on immunise des souris contre les antigènes de leurs tumeurs, il arrive que celles-ci se développent plus vite chez les animaux immunisés (Vivier E et Daëron M, 2018) : les cellules tumorales seraient-elles capables de capter les anticorps dirigés contre leurs antigènes de surfaces, ces anticorps devenant alors leur nourriture, ceci expliquant leur prolifération ?

Malgré l'absence de finalité de leur production, les anticorps peuvent cependant jouer un rôle protecteur dans les réinfections virales et sont nécessaires à la défense contre les infections à bactéries extracellulaires, il faudrait donc expliquer pourquoi on n'observe pas toujours la facilitation par les anticorps dans les infections virales.

On ne l'a évidemment pas recherchée, elle s'est parfois imposée car trop visible comme pour la grippe, la dengue ou les infections à coronavirus (une revue complète est parue sur la facilitation par les anticorps des infections virales, Taylor A et al., 2015).

On peut supposer qu'en général l'immunité innée antivirale élimine le gros des attaquants avant que les anticorps soient synthétisés suffisamment pour faciliter l'infection (Fafi-Kremer, 2020). Il a été montré récemment que l'immunité anti-VSV (vesicular stomatitis virus) est indépendante des anticorps mais dépend uniquement de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B joueraient un rôle non spécifique de stimulation des cellules T : ils secrètent une « lymphotoxine » capable d'activer les macrophages qui deviennent alors capables de sécréter l'interféron 1 ; cette « lymphotoxine » peut être interprétée comme un aliment pour le macrophage et induirait sa prolifération.

La quantité et l'affinité des anticorps produits sont importantes à considérer. Les anticorps solubles secrétés en excès par les plasmocytes représentent une ressource nutritive pour de nombreux types cellulaires qui les captent avant qu'ils ne puissent provoquer la facilitation. En effet cette facilitation se produit pour certains taux sériques d'anticorps et pour des anticorps d'affinité faible, donc pas dans toutes les circonstances : ceci a été montré pour le cas des réinfections par le virus de la dengue (Katzelnick et al., 2017).

Il n'est pas question ici de creuser dans le détail la vision de Pierre Sonigo en l'appliquant à l'immunité cellulaire adaptative cette fois-ci : il serait intéressant de rechercher le rôle de la compétition entre cellules pour la captation de la ressource antigénique. Les récepteurs des cellules T (TCR, *T cell receptors*) sont en fait également des immunoglobulines membranaires et sont « codés » par des gènes similaires à ceux qui codent les anticorps (Britannica). Ils reconnaissent des fragments antigéniques des pathogènes partiellement digérés par les cellules infectées : ces fragments pourraient être interprétés comme des déchets rejetés par ces cellules.

Dans une revue, Kaspenberg (2003) souligne le rôle de la dose d'antigène et de l'affinité des récepteurs TCR à celui-ci dans l'orientation de la différenciation des cellules T (vers les voies Th1, Th2, Treg) : la compétition entre cellules pour la ressource nutritive serait la clé de la différenciation et de la prolifération.

Conclusion

Les anticorps jouent un rôle central dans la lutte contre les infections bactériennes extracellulaires et leur rôle n'est peut-être pas négligeable dans les réinfections virales. Inversement, dans les infections virales et bactériennes intracellulaires leur rôle pourrait être limité à la facilitation de l'infection. On notera une caractéristique commune aux virus et aux bactéries intracellulaires : leur division s'effectue à l'intérieur de la cellule contrairement aux bactéries extracellulaires.

Lors de la synthèse et division de la membrane bactérienne, on peut supposer que l'accessibilité des antigènes membranaires bactériens est modifiée. Les anticorps pourraient être secrétés en grande quantité et avec une forte affinité uniquement contre les antigènes des bactéries extracellulaires : la division bactérienne dans le milieu extracellulaire libérerait une grande quantité d'antigènes bactériens capables de faire proliférer des plasmocytes de plus en plus spécifiques. Les antigènes des bactéries intracellulaires ne seraient excrétés qu'après division dans la cellule et les anticorps dirigés contre eux ne pourraient entraver la division bactérienne. Les anticorps joueraient un rôle protecteur uniquement contre les bactéries extracellulaires car ils agiraient au moment de la division lorsque les antigènes se trouvent plus accessibles et en plus grande quantité?

Concernant les infections virales, la récente épidémie de Covid a permis des avancées dans la compréhension du rôle des anticorps. Ils ne sont souvent pas synthétisés dans les infections bénignes ou asymptomatiques (Gallais et al., 2020) alors que l'immunité cellulaire est activée. Il se pourrait donc que, comme le suggèrent les auteurs et également une autre étude sur la réponse T cell au Covid (Le Bert et al., 2020), la réponse innée pourrait faire avorter la réplication virale complète, la faible quantité d'antigènes viraux accessibles ne suffirait pas à provoquer une réponse humorale. Cependant la réplication virale de faible ampleur chez ces patients peu ou asymptomatiques serait suffisante pour activer une robuste réponse cellulaire. Le rôle des anticorps dans la Covid-19 a été évoqué dans les phénomènes immunopathologiques caractéristiques de cette maladie (Banoun, 2020) : les infections sévères sont associées à des taux d'anticorps élevés en comparaison de ceux des infections modérées.

À propos des infections bactériennes, le phénomène de tolérance immunitaire devrait être mis à l'épreuve de la théorie de l'évolution. En effet, la plupart des bactéries pathogènes extracellulaires sont des bactéries commensales qui deviennent pathogènes dans certaines

circonstances (modification de la flore, des muqueuses, de l'état immunitaire du porteur, ...) : en temps normal elles ne provoquent pas d'infection, provoquent-elles la synthèse d'anticorps dirigés contre elles ?

Si oui, pourquoi ces anticorps n'agissent-ils pas ?

Sinon, ce phénomène de tolérance immunitaire peut être expliqué par la formation du système immunitaire en fonction du microbiote qui se développe à la naissance. On fait classiquement intervenir l'apoptose des lymphocytes réactifs aux antigènes du « soi » et aux bactéries commensales pour expliquer cette tolérance. L'apoptose n'est pas compatible avec la théorie de l'évolution : comment seraient sélectionnées des cellules qui se « suicident » ? Le mécanisme par lequel la sélection négative peut conduire à l'élimination des cellules B qui réagissent aux auto-antigènes n'est pas élucidé (délétion clonale ou édition des récepteurs) (Nemazee, 2017).

Selon Eric Vivier, professeur d'immunologie, " La réponse immunitaire est toujours induite par une discontinuité qui n'est pas seulement qualitative. Ce qui est important, c'est le changement et sa rapidité. Ce qui fait un antigène, c'est une variation de qualité dans le temps et une différence de quantité. Le monde microbien contrôle notre système immunitaire autant que l'inverse " (Vivier et Daëron, 2018).

Est-il possible de réinterpréter le travail de milliers de chercheurs et les résultats de milliers de publications ?

Comment réorienter la recherche en immunologie dans une direction évolutive ?

Est-il possible d'abandonner l'idée que les anticorps n'ont pas toujours un rôle protecteur, mais que dans certains cas (infections virales aiguës, infections bactériennes intracellulaires) ils sont de simples témoins d'une rencontre avec un pathogène ?

Comment intégrer la théorie de l'évolution à chaque niveau de l'enseignement de la biologie et non pas seulement comme un domaine à part ? Enseigner l'immunologie en commençant par les défenses immunitaires des premiers organismes (bactéries) pourrait rendre cette science plus facile à expliquer : l'immunité innée pourrait avoir précédé l'immunité adaptative et devrait donc être mentionnée en premier (Tsakou-Ngouafo et al., 2020) : " Un système immunitaire inné complexe peut avoir existé bien avant l'émergence de l'ancêtre vertébré. Cela peut avoir inclus de grandes familles multigéniques capables de reconnaître les agents pathogènes étrangers, la prolifération cellulaire et la mémoire immunitaire après le contact avec l'agent pathogène..... ". On pense que la reconnaissance des agents pathogènes est médiée par des récepteurs non spécifiques capables de se lier aux motifs PAMP (Pathogen-associated molecular pattern) des agents pathogènes.

Références

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. B Cells and Antibodies. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26884/>

Banoun, Hélène Covid19 : immunité croisée avec les autres coronavirus, phénomènes immunopathologiques. 2020. <hal-02914300>

Batista F in Genetic engineering and biotechnologies news, 2017, Antibody Factory in a Dish <https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/antibody-factory-in-a-dish/>

Berche, Patrick, Gaillard, Jean-Louis, Simonet, Michel, Bactériologie : bactéries des infections humaines. ISBN 2257104897 Bactériologie : bactéries des infections humaines Paris : Flammarion médecine-sciences, 1988

Britannica, Samuel Scott Perdue and John H. Humphrey, Immune system, Encyclopædia Britannica August 20, 2020 <https://www.britannica.com/science/immune-system>

Burjanadze Maka, Eddy Roosnek, Jakob Passweg, 2nd and Bertrand Huard
APRIL fait le printemps des plasmocytes Med Sci (Paris). 2009 January; 25(1): 5–8.
Published online 2009 January 15. doi: 10.1051/medsci/20092515.

Burnet FM. Measles as an index of immunological function. Lancet. 1968 Sep 14;2(7568):610-3. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90701-0. PMID: 4175162.

Chan PL, Sinclair NR. Regulation of the immune response. V. An analysis of the function of the Fc portion of antibody in suppression of an immune response with respect to interaction with components of the lymphoid system. Immunology. 1971;21(6):967-981.

CHATENOUD L et , Jean-François BACH JF, Editeur : LAVOISIER MSP, Collection : De la biologie à la clinique ,10/2012 (6ème édition)

Cunchillos C, Les voies de l'émergence, Introduction à la théorie des unités de niveau d'intégration Éditeur : Belin , 2014

Debré et Gonzales, Vie et mort des épidémies, Odile Jacob, 2013, EAN : 9782738129734

Fafi-Kremer, 2020 interview dans Medscape, Immunité contre le Covid-19 : que sait-on à ce stade ? https://francais.medscape.com/voirarticle/3606141?nlid=136357_2401&src=WNL_mdplsnews_200713_MSCPEDIT_FR&uac=244220AY&faf=1

Farhi DC. Germinal centers in the bone marrow. Hematol Pathol. 1989;3(3):133-6. PMID: 2592293.

Fonseca, M.I., Carpenter, P.M., Park, M., Palmarini, G., Nelson, E.L. and Tenner, A.J. (2001), C1qRp, a myeloid cell receptor in blood, is predominantly expressed on endothelial cells in human tissue. Journal of Leukocyte Biology, 70: 793-800. doi:10.1189/jlb.70.5.793

Gallais Florence, Aurelie Velay, MarieJosée Wendling, Charlotte Nazon, MarialuisaPartisani, Jean Sibia, Sophie Candon, Samira Fafi-Kremer, Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces

Cellular Immune Response without Seroconversion

medRxiv 2020.06.21.20132449 ; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>

Good RA et Zak SJ, 1956, Les perturbations de la synthèse des gammaglobulines comme "expériences de la nature »

<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/18/1/109.full.pdf>

Kapsenberg, M. (2003). Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 3, 984-993 (2003). <https://doi.org/10.1038/nri1246>

Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017;358(6365):929-932. doi:10.1126/science.aan6836

Kupiec JJ et Sonigo P, Ni Dieu ni gène Pour une autre théorie de l'hérédité, Jean-Jacques Kupiec, Pierre Sonigo, Eds Seuil, 2003

Kupiec JJ, Et si le vivant était anarchique, La génétique est-elle une gigantesque arnaque ? Eds Les liens qui libèrent, Date de parution : 23/10/2019, ISBN : 979-10-209-0793-6

Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457–462 (2020).

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>

Moseman EA, Iannacone M, Bosurgi L, et al. B cell maintenance of subcapsular sinus macrophages protects against a fatal viral infection independent of adaptive immunity. *Immunity*. 2012;36(3):415-426. doi:10.1016/j.immuni.2012.01.013

Moulin Anne Marie. De l'analyse au système : le développement de l'Immunologie.. In: Revue d'histoire des sciences, tome 36, n°1, 1983. pp. 49-67.

DOI : <https://doi.org/10.3406/rhs.1983.1903>

Nature, Sir Frank Macfarlane Burnet 1899–1985. *Nat Immunol* 8, 1009 (2007).

<https://doi.org/10.1038/ni1007-1009>

Pinto D, Montani E, Bolli M, Garavaglia G, Sallusto F, Lanzavecchia A, Jarrossay D. A functional BCR in human IgA and IgM plasma cells. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4110-4. doi: 10.1182/blood-2012-09-459289. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23550036.

Pirofski LA, Casadevall A. Q and A: What is a pathogen? A question that begs the point. *BMC Biol*. 2012;10:6. Published 2012 Jan 31. doi:10.1186/1741-7007-10-6

Rascol VL, Pontarotti P, Levasseur A. Ancestral animal genomes reconstruction. *Curr Opin Immunol*. 2007 Oct;19(5):542-6. doi: 10.1016/j.coi.2007.06.009. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17702562.

Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:275-90. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PMID: 11244038.

Feinberg MB, Ahmed R. Advancing dengue vaccine development. *Science*. 2017 Nov 17;358(6365):865-866. doi: 10.1126/science.aaq0215. PMID: 29146795.

Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines*. 2009 Jul;8(7):887-98.

doi: 10.1586/erv.09.43. PMID: 19538115; PMCID: PMC7105754.

Sanna PP, Burton DR. Role of antibodies in controlling viral disease: lessons from experiments of nature and gene knockouts. *J Virol.* 2000 Nov;74(21):9813-7. doi: 10.1128/jvi.74.21.9813-9817.2000. PMID: 11024107; PMCID: PMC102017.

Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, Llewellyn-Lacey S, Kamal H, Bogdanovic G, Muschiol S, Wullimann DJ, Kammann T, Emgård J, Parrot T, Folkesson E; Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers O, Eriksson LI, Henter JI, Sönerborg A, Allander T, Albert J, Nielsen M, Klingström J, Gredmark-Russ S, Björkström NK, Sandberg JK, Price DA, Ljunggren HG, Aleman S, Buggert M. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell.* 2020 Oct 1;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32979941; PMCID: PMC7427556.

Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2005 Mar;5(3):230-42. doi: 10.1038/nri1572. PMID: 15738953.

Taylor, A., Foo, S.-S., Bruzzone, R., Vu Dinh, L., King, N.J.C. and Mahalingam, S. (2015), Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev*, 268: 340-364. doi:10.1111/imr.12367

Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature.* 1983 Apr 14;302(5909):575-81. doi: 10.1038/302575a0. PMID: 6300689.

Tsakou-Ngouafo L, Paganini J, Kaufman J, Pontarotti P. Origins of the RAG Transposome and the MHC. *Trends Immunol.* 2020 Jul;41(7):561-571. doi: 10.1016/j.it.2020.05.002. Epub 2020 May 25. PMID: 32467030.

Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne.* 2019 Feb;40(2):105-111. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.07.005. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30041817.

Vivier E et Daëron M, L'Immunothérapie des cancers Histoire d'une révolution médicale, Odile Jacob, 2018

von Kietzell K, Pozzuto T, Heilbronn R, Grössl T, Fechner H, Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q. *J Virol.* 2014;88(14):8102-8115. doi:10.1128/JVI.00649-14

Wan Yushun, Jian Shang, Shihui Sun, Wanbo Tai, Jing Chen, Qibin Geng, Lei He, Yuehong Chen, Jianming Wu, Zhengli Shi, Yusen Zhou, Lanying Du, Fang Li, Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry *Journal of Virology* Feb 2020, 94 (5) e02015-19; DOI: 10.1128/JVI.02015-19

Wikipedia, <https://en.wikipedia.org/wiki/Antigen>

Xu Y, Xu L, Zhao M, Xu C, Fan Y, Pierce SK, Liu W. No receptor stands alone: IgG B-cell receptor intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to antibody memory. *Cell Res.* 2014 Jun;24(6):651-64. doi: 10.1038/cr.2014.65. Epub 2014 May 20. PMID: 24839903; PMCID: PMC4042179.

Yam-Puc JC, Zhang L, Zhang Y, Toellner KM. Role of B-cell receptors for B-cell development and antigen-induced differentiation. *F1000Res*. 2018;7:429. Published 2018 Apr 6.
doi:10.12688/f1000research.13567.1