HAL
open science

Clés pour l'histoire de l'immunologie

Anne-Marie Moulin

To cite this version:

Anne-Marie Moulin. Clés pour l'histoire de l'immunologie. Marc Daéron; Michel Fougereau; Wolf H. Friedman; Anne-Marie Moulin; Jean-Pierre Revillard. Le système immunitaire ou l'immunité cent ans après Pasteur, Nathan; Inserm, pp.122-129, 1993, 2-09-172045-3. hal-03654786

HAL Id: hal-03654786

https://hal.science/hal-03654786v1

Submitted on 3 May 2022

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.

SUIVRE LA SCIENCE

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

ou l'immunité cent ans après Pasteur

Marc Daëron
Michel Fougereau
Wolf H. Fridman
Anne-Marie Moulin
Jean-Pierre Revillard

DOSSIERS documentaires

INSERM
NATHAN

Collection DOSSIERS documentaires

Dossiers documentaires
INSERM / NATHAN

- *Le médicament : naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres*, G. Bouvenot, É. Eschwege, D. Schwartz
- *Adolescence : physiologie, épidémiologie, sociologie*, M. Choquet, P. Alvin, O. Galland, F. Fraisse, S. Ledoux, C. Maréchal
- *Drogues et toxicomanies : neurobiologie et épidémiologie*, F. Facy, J. P. Tassin, F. Trovero, S. Pirot
- *Génétique humaine : de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN*, J. L. Serre, J. Feingold
- *Transmettre la vie à l'aube du XXIe siècle*, F. Ferré, P. Robel, J. C. Soufir, P. Boyer, D. Bellet, R. Lévy, I. Nisand, A. Jardin, V. Izard, R. Henrion, M. Dommergues, P. Duc-Goiran, A. Malassiné, É. Alsat, G. Chaouat, M. Breuiller-Fouché, B. Haddad, B. Carbonne, C. Sinding, F. Sérusclat, V. Moisselin.
- *Le métabolisme énergétique chez l'homme : nutrition et physiopathologie*, J.P. Leroux, P. Ferré, P. Kamoun, A. Lavoine, L. Pénicaud, M. Rieu.
- *Le Cœur : fonctionnement, dysfonctionnements et traitements*, B. Swynghedauw, P. Beaufils.

Dossiers documentaires
CNRS / NATHAN

- *Les molécules de la beauté, de l'hygiène, et de la protection*, P. Le Perchec
- *Plantes, molécules et médicaments*, T. Sévenet

À paraître en 1995

Dossiers documentaires
INSERM / NATHAN

- *Se nourrir aujourd'hui*, sous la direction de J. F. Desjeux et S. Hercberg

Dossiers documentaires
CNRS / NATHAN

- *Chimie et Environnement*, P. Garrigues.
- *Physiologie cellulaire végétale*, J. Joyard.
- *Fonction et Structure moléculaire en Biologie*, J. Zaccai.

Diffusion Nathan/Livredis. Disponible chez votre libraire habituel.

Coordination éditoriale :
Marie-Christine Rebourcet, Action culturelle, Service de communication externe, Département de l'Information et de la Communication, INSERM.
Éric Périlleux, Conseiller scientifique, Éditions Nathan.
Christine Grunenwald-Redon, Éditrice, Éditions Nathan.

Conception graphique : Annie Le Gallou
Réalisation maquette : Joseph Dorly
Schémas : Laurent Blondel
Photo de couverture : Colin Anderson

© NATHAN, Paris 1995.
© INSERM, Paris 1995.
ISBN 2-09-172045-3
ISBN 2-85 598-645-1

DANGER
PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

"Le photocopillage, c'est l'usage abusif et collectif de la photocopie sans autorisation des auteurs et des éditeurs.
Largement répandu dans les établissements d'enseignement, le photocopillage menace l'avenir du livre, car il met en danger son équilibre économique. Il prive les auteurs d'une juste rémunération.
En dehors de l'usage privé du copiste, toute reproduction totale ou partielle de cet ouvrage est interdite."

Clés pour l'histoire de l'immunologie

Anne-Marie Moulin
CNRS INSERM U 158, Hôpital Necker, Paris

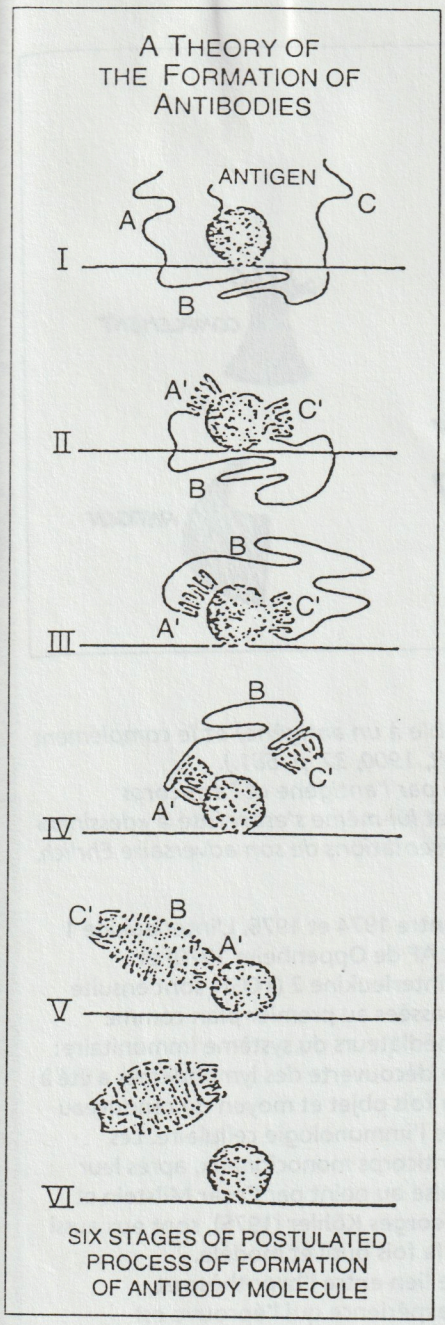
L'immunologie est apparue à la fin du XIXe siècle, en lien étroit avec l'essor de la bactériologie.
Née d'une réflexion sur la résistance de l'organisme aux maladies infectieuses, elle a été reformulée par **Frank Mcfarlane Burnet** en termes généraux comme la « science du soi et du non-soi » (self and not self, 1969) et elle a acquis une position de science fondamentale, appelée à élaborer avec ses outils et concepts propres les grands problèmes biologiques de l'ontogenèse et de la phylogenèse, de l'homéostasie et de l'adaptation de l'organisme, de la reproduction et du vieillissement. Constituée dans l'orbite de Louis Pasteur, elle s'est ainsi déplacée dans celle de Claude Bernard en réconciliant pour la science française les deux héritages constitutifs de sa tradition.
Aujourd'hui, l'immunologie s'est stabilisée autour d'une définition en apparence truistique, **science du système immunitaire**, qui enregistre le découpage d'une nouvelle fonction physiologique. La fonction intègre les deux préoccupations des pionniers : la défense de l'organisme et la définition de son identité. Le terme de self ou de soi désigne aujourd'hui à la fois l'idée d'une identité biologique individuelle, en formation continue au-delà des péripéties pourtant cruciales du développement embryonnaire, proche d'une idée forte proprement philosophique enracinée dans l'expérience existentielle de tout un chacun, et les différents éléments chimiques (molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité, antigènes appartenant aux différents organes...) qui ne peuvent que représenter temporairement ce soi, dans le quotidien des réactions physiologiques.
Cet ouvrage entend présenter, à l'heure de la biologie moléculaire, les principaux acquis de l'immunologie contemporaine.
Les interactions moléculaires y sont décrites comme la succession de signaux dont la combinaison résulte dans une sorte de code utilisé à l'échelon cellulaire. Roman Jakobson, le grand linguiste disparu il y a quelques années, discutait la notion même de code de la nature, sur l'argument qu'il manque un Codeur. L'argument a fait long feu, et après le code génétique des années 1960, voici résumées dans un ouvrage à destination d'un large public les grandes lignes actuelles de ce qu'on peut appeler le code immunologique.

LA SCIENCE AUX TROIS PARADIGMES

Le code ne connaît peut-être pas de Codeur, mais il a une histoire, bien antérieure au développement de la biologie moléculaire. L'esquisse de cette histoire peut équilibrer ce qu'une revue du savoir actuel a nécessairement de provisoire.
L'immunologie n'a pas connu de révolution scientifique équivalente de la théorie de la gravitation newtonienne ou de la relativité en physique. Mais elle a vu, au cours de ses cent ans d'existence, se succéder au moins trois paradigmes centraux : le paradigme défensif, le paradigme sélectif et le paradigme cognitif. Chaque nouveau paradigme s'accompagne d'un agrandissement du domaine.
L'histoire de l'immunologie (le terme devient couramment employé dans la première décennie du XXe siècle) peut ainsi se découper de la manière suivante :

– Au cours d'une phase d'exploration, l'immunité est principalement étudiée à partir du modèle fourni par l'infection bactérienne (le paradigme défensif). Cette génération de pionniers est incarnée par le prix Nobel attribué simultanément en 1908 à **Paul Ehrlich** (1840-1915) et **Élie Metchnikoff** (1845-1916). L'intérêt porté d'abord également aux cellules et aux anticorps finit par se concentrer sur ces derniers, plus aisés à manipuler.
– Le premier signal d'extension a été donné quand **Jules Bordet** a utilisé comme antigène de simples globules rouges, apparemment inoffensifs (1898). **Karl Landsteiner** avec la découverte des haptènes (1913-1921) donne ensuite un essor quasi illimité à la catégorie d'antigène : la plupart des molécules peuvent, dans certaines circonstances, provoquer une réaction immunitaire.
L'éventualité de variétés jamais vues d'anticorps entraîne la floraison des théories instructives (Breinl-Haurowitz 1930, Linus Pauling 1940), où l'antigène commande la conformation d'un anticorps malléable.

Jules Bordet (1870-1961).
Son traité de 1920 sur l'Immunité dans les maladies infectieuses *résumait le savoir de la génération des pionniers mais formulait aussi une question essentielle : la place de l'immunité dans les phénomènes biologiques.*

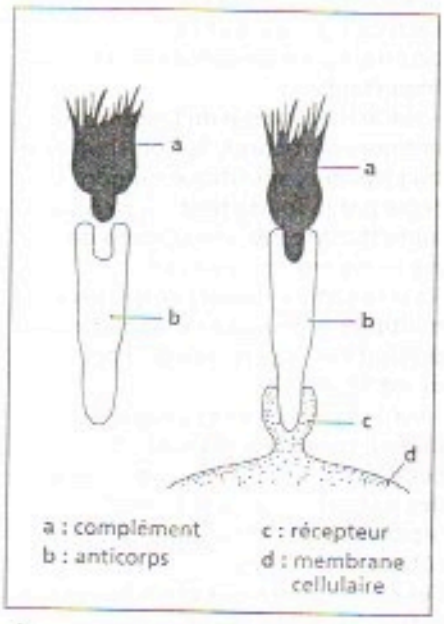


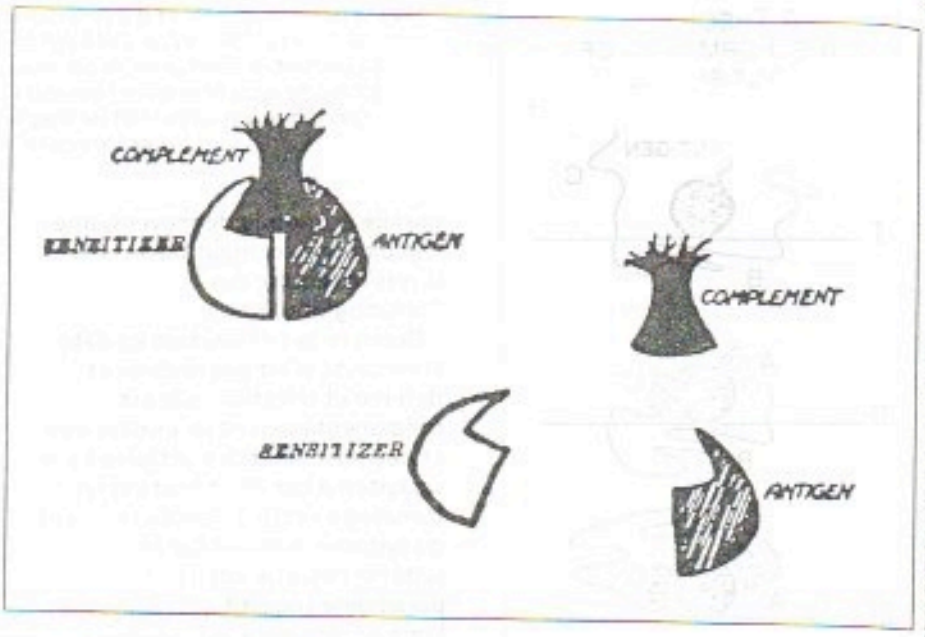
◀ *Formation des anticorps vue par Pauling en 1940 (d'après le* Journal of the American Chemical Society, *1940, 62, p. 2643-2657). Au contact de l'antigène, la gamma-globuline adopte une configuration spécifique qui lui permet de réagir avec l'antigène.*

– Dans les années 1960, les théories instructives cèdent aux théories sélectives, où l'antigène se borne à sélectionner une structure préexistante, molécule (**Niels Jerne**, 1955) ou cellule (**Frank Burnet**, 1957). L'adoption du **paradigme sélectif** consolide le retour de l'immunologie au sein de la biologie dont elle partage désormais les grandes options darwiniennes.
– L'adoption de l'hypothèse sélective renvoie alors à la génétique la charge de résoudre la génération de la diversité des anticorps. La formation des anticorps se conforme aux nouveaux dogmes de la biologie moléculaire. À partir des années 1970, les réarrangements du puzzle génique fournissent, avec une grande économie de moyens, une combinatoire compatible avec la diversité requise des immunoglobulines.
– Dernière généralisation en date : l'immunité n'est pas seulement défense et sélection, elle est fondamentalement reconnaissance et déchiffrement des antigènes par un système construit tout exprès. L'analogie entre le fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux introduit le **paradigme cognitif** qui rapproche l'immunologie de la science des systèmes et de l'informatique.
Mais ce schéma chronologique ne rend pas compte de la continuité réelle d'une histoire qui est à **la fois** celle d'une **discipline médicale** consacrée à la pathologie, et d'une espèce de la **biologie** formulant avec ses ressources propres les grands problèmes des êtres vivants. En fait, les paradigmes ne méritent pas leur nom, car ils ne se sont pas véritablement supplantés, ils coexistent encore et fournissent dans des chapitres différents des grilles de lecture qui ne s'excluent pas. Partie du couple organisme/agent pathogène, l'immunologie vise à comprendre des séquences de plus en plus fondamentales pour l'évolution des êtres vivants.

LES GRANDS DÉBATS CLASSIQUES DU PASSÉ

Pourtant, malgré cette continuité évidente, l'histoire de l'immunologie a été volontiers résumée en une succession de grandes controverses. La première, à la fin du XIXe siècle, a porté sur la nature de l'immunité : était-elle cellulaire, incarnée par la phagocytose de ces cellules dévoreuses qu'on appelle aujourd'hui macrophages ? ou humorale, matérialisée par des substances mystérieuses qu'avant même de les connaître, on a nommées antitoxines, puis anticorps ? La controverse qui prit, dans le contexte de la rivalité franco-allemande avant la Première Guerre, un tour suraigu, s'était accompagnée de débats non moins importants :
– sur le mécanisme de l'interaction antigène-anticorps, liaison chimique ou physique, spécifique ou non, régie par la loi du tout-ou-rien ou admettant toute une gamme de réponses intermédiaires ?
– sur la nature des anticorps, un ou multiples (hémolysines, agglutinines, précipitines, opsonines décrites avant 1900...) ?
– sur le complément : unique ou pluriel, spécifique ou non... ?
Les débats se présentaient comme des dichotomies où la bonne réponse semblait se situer d'un seul côté.
Ces controverses ont été relayées sur le terrain de la formation des anticorps. À côté de la confrontation entre théories instructives et sélectives, des débats mobilisaient la communauté scientifique sur l'identité de la cellule fabriquant les anticorps : lymphocyte ou plasmocyte ? sur la nature des éléments responsables du rejet des greffes : cellules ou anticorps ? sur la place du thymus, candidat au rôle de « maestro » (**Jacques Miller**, 1968) des réactions immunitaires. Plus tard encore, après que les cellules T et B eurent été identifiées comme les principales cellules « immuno-compétentes », le débat a rebondi sur l'existence et les modalités de leur coopération, sur la nature de leurs récepteurs, assimilables ou non à des anticorps de type classique, sur l'intervention des molécules d'histocompatibilité de différentes classes et du système génétique qui commande et module la réaction immunitaire, sur l'existence de cellules suppressives, etc.
La plupart des réponses apportées à ces problèmes par l'immunologie contemporaine semble en fait résulter d'un compromis patiemment négocié entre les tenants des positions opposées. Rétrospectivement, et du coup sans mérite, on peut dire que la réponse donnée aux questions du passé n'est jamais aussi simple et univoque que les termes tranchés du débat le laissaient autrefois prévoir. Il est patent que macrophages et anticorps jouent un rôle dans la réponse immunitaire, que la cellule immunocompétente peut se différencier en lymphocyte ou en plasmocyte, que le complément est analysable en divers constituants (dont le premier a été décrit en 1909 !),





▲

Représentation des interactions entre antigène, anticorps et complément.
À gauche, selon Paul Ehrlich : l'anticorps est intermédiaire entre un récepteur (assimilable à un antigène) et le complément (d'après P. Ehrlich et J. Morgenroth, Über Hämolysine – *Berliner Klinische Wocherschrift, 1900, 37, p. 681.).*
À droite, selon Jules Bordet : le complément vient se fixer sur le complexe initial formé par l'antigène et l'anticorps (d'après H. Zinsser, Infection and Resistance, *New York, Macmillan, 1914, p. 159). Bordet lui-même s'est refusé à «dessiner» les anticorps pour éviter de figer l'imagination scientifique et par opposition aux représentations de son adversaire Ehrlich.*

mais que la cascade des réactions enzymatiques qu'il induit avant de détruire sa cible tissulaire peut être assimilée à un événement unique. Enfin, la commutation entre deux sortes de cellules auxiliaires, TH1 et TH2, les premières responsables de la mobilisation cellulaire, les deuxièmes de la formation d'anticorps, renvoie moins à la dualité de la réponse cellulaire et humorale qu'à une reformulation de leurs rapports : au fond, pas d'immunité humorale sans immunité cellulaire.
Même le triomphe de la théorie sélective, autour du congrès de Cold Spring Harbor en 1967, pour unanime et définitif qu'il puisse paraître, a laissé subsister des résistances et des questions comme le lien entre la mémoire et la persistance réelle de l'antigène dans l'organisme. La mémoire renvoie-t-elle à l'organisation du système où la présence de l'antigène en tant que tel n'est pas exigible (voir Chapitre 1 sur le réseau idiotypique et la présentation de l'antigène en miroir), ou à la persistance de l'antigène sous forme infinitésimale dans des structures qui se dérobent à nos investigations actuelles ? Le déroulement de l'infection par le virus VIH, en particulier dans la phase préclinique, fait soupçonner une vie continue de l'immunité encore inaccessible à l'observation.
L'étrange marche de l'histoire détient donc une leçon : si les controverses s'éteignent, c'est que les « faits » ne sont pas des « faits ». Ils dépendent d'un cadre théorique dont les pouvoirs scientifiques en place tendent à maintenir les dogmes. Ils dépendent aussi de nos instruments d'investigation dont la sensibilité a des limites. Le principe d'indétermination de Heisenberg s'applique à l'immunologie : la portée des affirmations dépend de l'instrument disponible qui détermine le domaine de validité des énoncés. De l'histoire des théories, nous sommes renvoyés à celle des expériences.

L'IMMUNOLOGIE SCIENCE EXPÉRIMENTALE

L'histoire des outils immunologiques, à la différence de celle des concepts, n'a guère été faite. Elle est d'autant plus intéressante que certains de ces outils sont à la fois moyens et fins. Au début des années 1970, la recherche systématique de facteurs de croissance visait initialement à faciliter l'obtention de lignées cellulaires en développement continu. C'est dans ce contexte qu'a été isolé et caractérisé biochimiquement le *T-Cell Growth Factor* par l'équipe de Robert Gallo entre 1974 et 1976. L'interleukine 1 (LAF de Oppenheim 1970) et l'interleukine 2 (TCGF) sont ensuite passées au premier plan comme médiateurs du système immunitaire : la découverte des lymphokines a été à la fois objet et moyen du renouveau de l'immunologie cellulaire. Les anticorps monoclonaux, après leur mise au point par **César Milstein** et **Georges Köhler** (1975), sont eux aussi à la fois outil et modèle.
Le lien entre l'hypothèse et l'expérience qui l'éprouve est considéré depuis **Claude Bernard** comme la pierre de touche de la science expérimentale. Mais il ne s'agit pas d'une simple mise en scène. La découverte n'est pas programmable. S'il n'y a pas de hasard, il y a contingence : l'idiotypie des anticorps a été décrite par **Jacques Oudin** à partir de ses études sur le Lapin, il aurait été plus difficile de la détecter chez la Souris... Cette contingence fascine les chercheurs qui citent volontiers la négligence à l'égard des cultures du choléra des poules par **Émile Roux**, à l'origine de la découverte de l'atténuation des cultures par **Louis Pasteur**. Pourtant l'anecdote a été infirmée ces dernières années par l'examen méticuleux des carnets du savant : l'oubli avait été volontaire et la méthode présente. Cependant, le va-et-vient entre hypothèse et expérience reste un processus obscur :

le saut quantique entre les deux doit être scruté en tenant compte à la fois de l'évolution des moyens de laboratoire et de la dérive théorique. Le laboratoire change... Depuis le début de l'immunologie, on est passé du zoo de **Metchnikoff** (Vertébrés et Invertébrés) à l'utilisation d'un nombre restreint d'espèces animales, où les rongeurs sont au premier plan. Variétés porteuses d'anomalies (comme les souris « nude » dépourvues de thymus, à partir de 1970), et surtout lignées syngéniques d'une homogénéité génétique de plus en plus grande (le célèbre élevage des Jackson Laboratories à Bar Harbor !), jusqu'aux animaux transgéniques actuels, assimilables à de véritables « réactifs » permettant de faire varier isolément telle ou telle composante génétique de la réponse immunitaire.
Bien loin de procéder avec la rapidité de la pensée, la mise en place du dispositif expérimental s'étire avec lenteur dans l'histoire. Dans la **théorie instructive de Linus Pauling** de 1940, l'anticorps était compris comme une molécule plastique, en particulier en raison de sa flexibilité autour de ses sites proline, et susceptible de se mouler sur l'antigène : d'où le programme, prématuré, d'une fabrication à volonté des anticorps en présence d'antigène à saturation. Démentant la théorie de Pauling, a émergé l'idée que la structure secondaire et tertiaire de la protéine naturelle dépendait invinciblement de la seule séquence primaire des acides aminés qui se reformait indépendamment du milieu, excluant l'omnivalence. Mais la théorie de Pauling a été délaissée avant même qu'**Haber** n'apporte en 1964 la preuve expérimentale de la renaturation spontanée de l'anticorps, en l'absence d'antigène.
Le débat quasi philosophique sur la part respective de l'inné et de l'acquis dans la formation des anticorps peut alors être relancé avec d'autres arguments. La notion de chaperon, développée en 1987, désigne des molécules qui protègent l'anticorps des interactions avec les sites hydrophobes environnants. La renaturation de l'anticorps n'est donc pas si indépendante du milieu, et l'expérience de Haber revisitée méconnaissait la coopération de structures voisines servant de niche ou de tuteur à la délicate acquisition de la forme.
Même écart entre hypothèse et expérience quand, avec l'adoption du point de vue sélectif, l'origine de la diversité des anticorps est renvoyée à la génétique. L'hypothèse de **Dreyer** de deux gènes, codant l'un pour la partie constante de l'immunoglobuline, l'autre pour la partie variable, date de 1964. Dix ans passent avant le montage expérimental de **Susumo Tonegawa** et **Philip Leder**. Les sondes correspondant aux segments C et V identifient alors deux sites distincts dans l'ADN des cellules embryonnaires, un seul dans celui des lymphocytes à maturation : deux gènes en deçà, un seul au-delà. Les résultats fournissent à livre ouvert la dynamique du réarrangement génique : dans l'intervalle s'est glissé tout l'arsenal de la biologie moléculaire.

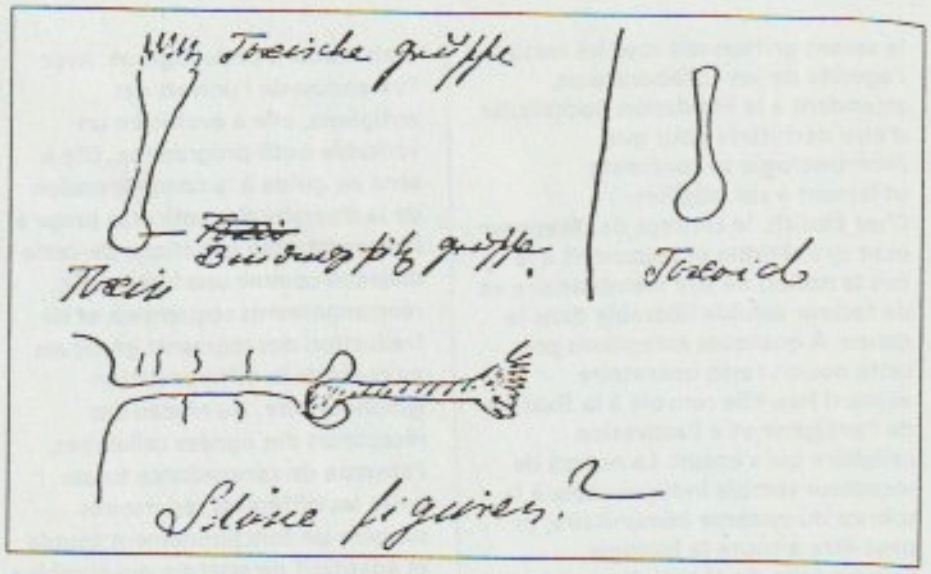
UN DÉBAT UNIQUE : LE SENS DES FORMES

Malgré les changements de régime théorique et les innovations expérimentales, l'histoire de l'immunologie est mieux cernée comme un débat unique sans cesse réamorcé sur les **rapports entre des formes biologiques et le sens de leurs actions et interactions.**
Les structures sitôt décrites voient rapidement muter leurs fonctions avec les nouvelles connaissances. Ainsi, les antigènes leucocytaires, décelés dans les années 1950 à l'occasion d'accidents transfusionnels, et d'abord considérés comme liés au rejet des greffes, ont été ensuite intégrés sous la forme du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) au fonctionnement général de la réponse immunitaire. La théorie de la restriction a été énoncée pour l'immunité antivirale par **Rolf Zinkernagel** et **Peter Doherty** (1976) avant de s'appliquer généralement à la présentation de l'antigène au lymphocyte T : la reconnaissance du non-soi dans le contexte du soi. Les protéines de stress, *heat shock proteins*, d'abord décrites comme des réponses catastrophiques de l'organisme en situation d'exception, ont ensuite été comprises comme des éléments régulateurs normaux de la conformation spécifique des anticorps.
Structures et fonctions sont donc en constante et concomitante transformation. Un important événement du sens fut, sans doute, la découverte, avec l'anaphylaxie déclenchée par l'anémone de mer (**Paul Richet**, 1902), que l'immunité n'était pas nécessairement bénéfique. Le terme d'allergie, forgé par **Von Pirquet** en 1905, ne désignait pas initialement ce que le sens commun entend aujourd'hui : il signifiait qu'à un antigène re-présenté dans le temps, l'organisme répond autrement (*allos*, autre en grec). Aujourd'hui, les phénomènes allergiques, avec le rôle des substances sécrétées en amont et en aval de la fixation des Ig E sur les récepteurs de nombreuses cellules et en particulier des mastocytes, ont fait l'objet d'un rééquilibrage en ce sens. Ils ne forment plus seulement la partie nocive des réactions, sorte de rançon pour les bienfaits de l'immunisation, l'immunité « de la main gauche », ils s'intègrent à la réponse immunitaire normale.
Autre exemple : la possibilité, discutée au début du siècle, que l'organisme s'immunise contre ses propres constituants a été admise à partir des années 1950 dans un nombre d'affections croissant : anémies, lupus... Aujourd'hui, la présence d'autoanticorps naturels amène à percevoir une auto-immunité conviviale, sorte de vigilance de l'organisme à soi-même. L'organisme ne réagirait pas seulement aux informations de l'environnement, mais répondrait aux stimulations intérieures. Cette auto-immunité ne deviendrait délétère que lorsque des phénomènes de synchronisation favorisent l'émergence de clones anti-soi autonomes. Pour certains immunologistes, l'auto-immunité est même centrale dans la fonction immunitaire, l'immunité anti-infectieuse serait périphérique et circonstancielle. La différence entre les antigènes du soi et du non-soi est affaire contextuelle.
Il semble finalement caractéristique de l'immunologie au cours de son histoire de ne pas répondre par oui ou non aux questions posées par ses néophytes qui, tout comme les sophistes dans les dialogues de Platon, doivent trouver un chemin de traverse pour échapper à l'implacable dialectique de Socrate. L'appellation même de science du soi et du non-soi ne semble pas appropriée. Un système qui répondrait par oui ou non se condamnerait à des paradoxes comme celui de l'autodestruction. La réponse du système immunitaire, pour assurer la survie, fût-elle à terme, de l'individu et de l'espèce, joue sans cesse sur des effets de seuil

et de contexte. Le système immunitaire, pour assurer mémoire et spécificité, fait constamment appel à une combinaison d'effets spécifiques et non spécifiques et à des phénomènes de négation forte (suppression) ou faible (immunomodulation) qui introduisent l'aventure dialectique au cœur de l'objet d'étude des immunologistes. La technique des anticorps monoclonaux, que l'immunologie a mise à la disposition des autres sciences biologiques, concrétise son exigence de la spécificité absolue, mais illustre en même temps la relativité voire le mirage de ladite spécificité.
Le thème récurrent de la forme et du sens peut donc servir de clé pour suivre les péripéties historiques du savoir immunologique. Une façon de rappeler, avec un peu d'humour, que l'analogie clé-serrure, proposée par **Emil Fischer** en 1893 pour les rapports de l'enzyme et de son substrat, abondamment reprise par la suite pour antigène et anticorps, ligand et récepteur, guide encore durablement l'imaginaire des immunologistes ! Au fond, nous assistons à la réalisation du programme imaginé jadis par le Jules Verne de l'immunologie, un Jules Verne allemand, **Paul Ehrlich**.

LA PHILOSOPHIE DU RÉCEPTEUR

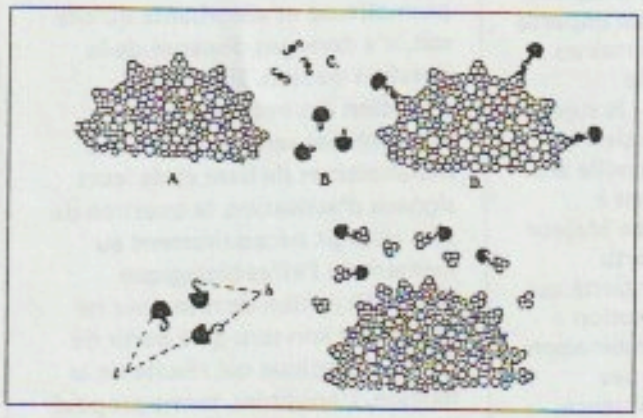
Une des théories fondatrices de l'immunologie est en effet celle des « chaînes latérales » ou « récepteurs » de **Paul Ehrlich**. Elle s'est située dans le contexte d'une recherche éminemment appliquée : la détermination de la valeur protectrice et curative des sérums antidiphtériques, à Berlin-Dahlem. Comment comprendre qu'une injection de sérum neutralise le poison, la toxine que **Émile Roux** et **Alexandre Yersin** viennent d'incriminer (1891) dans les symptômes de la diphtérie ? Ehrlich pense dès 1894 qu'il s'agit d'une réaction chimique, bref que l'immunité est une question de molécules. Il griffonne dans une lettre à son cousin **Weigert** un petit dessin, deux formes qui s'emboîtent grossièrement. *Corpora nisi fixata non agunt*. En latin macaronique, cette devise formule la charte de la future biologie moléculaire :



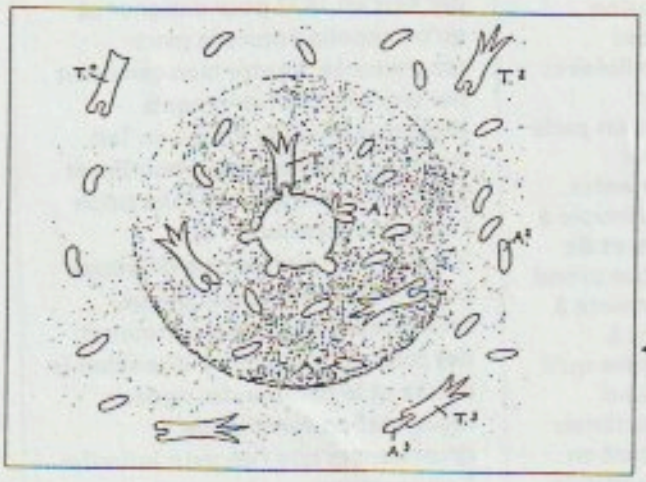
"Jolis dessins ?" demande Paul Ehrlich dans une lettre à son cousin Weigert (1898). Premier tracé connu d'un anticorps réagissant avec une toxine.

l'interaction entre des groupements moléculaires ou fixation est nécessaire pour déclencher une série d'effets biologiques.
Le dessin rudimentaire donne naissance à une série de planches qui, présentée pour la première fois à Londres en 1900, illustre encore les manuels d'immunologie, y compris celui-ci. Elle a contribué puissamment à faire croire aux anticorps parce qu'elle les donnait d'abord à voir. Formes fantaisistes fixant prématurément les hypothèses ? Ou anticipation futuriste des diagrammes cristallographiques qui décèlent aujourd'hui une fente ou plutôt une cavité tridimensionnelle entre les groupements atomiques des récepteurs des lymphocytes ? Le débat est ouvert sur le rôle de ces figures entrées dans l'imaginaire et peut-être l'inconscient de générations de chercheurs.
Les bloc-notes d'Ehrlich, sur lesquels

L'inconscient des chercheurs



La version anglaise des anticorps : de petits cadenas (W. Bosanquet, 1916).



Pour d'autres, les anticorps, échappés de la cellule, nageant dans la mer primordiale (K. Kolmer, 1915).

On ne peut oublier non plus le pari formidable engagé par l'immunologie avec la définition du virus VIH comme l'ennemi numéro un du système qu'elle s'est assigné comme objet.
La vaccination qui dérive des procédés anciens d'inoculation a pu apparaître à certains comme une étape contingente dans l'histoire de l'immunologie, appelée à d'autres vocations plus essentielles.
À l'inverse, elle peut être considérée comme le terrain d'épreuve par excellence de notre compréhension de la réaction immunitaire en ce qu'elle a de plus spécifique.
De plus, elle exprime le « zoom » caractéristique de l'immunologie : sa façon de se déplacer rapidement de la cellule à l'organisme et à la population : la vaccination offre l'opportunité de vérifier sur les trois niveaux la pertinence des descriptions. Elle restitue la profondeur écologique du et des systèmes immunitaires, hôtes et parasites associés au cours de la coévolution. La rencontre de la loi humaine et de la loi scientifique dans le calendrier des vaccinations révèle les incertitudes persistantes au cœur du plus ancien chapitre de l'immunologie : sur les conséquences de l'immunisation artificielle et la difficulté de concevoir une immunité de groupe, compte tenu des différences écologiques et génétiques entre les individus. La transplantation offrirait de semblables développements...
À l'actualité d'un ouvrage de synthèse, ce chapitre a voulu associer un contrepoint historique : en reliant les préoccupations et les images de plusieurs générations de scientifiques au travail, en actualisant le passé sous forme de repères pour le présent, en essayant d'esquisser des directions futures...
Au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'immunologie contemporaine, il devient difficile sinon impossible de distinguer entre histoire sanctionnée et histoire périmée, il nous faut nous contenter d'une histoire engagée qui n'est pas moins excitante. Précisément en raison directe de ses incertitudes, elle intéressera particulièrement ceux des lecteurs qui sont des pédagogues, soucieux d'informer, mais aussi d'éveiller et de nourrir la contestation de leurs élèves.
Cependant, sans préjuger des conclusions de demain, la période contemporaine recèle une évidente interrogation : cette science passionnément décrite comme la science du soi et du non-soi et spécialisée dans la surveillance et la définition des frontières biologiques, connaît désormais mal ses limites.
La science du système immunitaire chevauche celle des systèmes nerveux et endocrinien qui partagent avec lui récepteurs et ligands. La molécularisation a entraîné l'immunologie dans l'étude des métabolismes cellulaires. La rançon de la molécularisation est peut-être la « dédifférenciation » de l'immunologie et des immunologistes. Comme l'immunité non spécifique précède et englobe (et potentialise) l'immunité spécifique, l'immunologie s'inscrit dans des ensembles plus vastes qu'elle a contribué à édifier. Elle s'interroge aujourd'hui sur ses propres limites.

Greffe de la jambe miraculeuse *par Fra Angelico, monastère de San Marco, Florence. Une thérapeutique qui un jour devra beaucoup à l'immunologie. Les saints Côme et Damien remplacent la jambe gangrénée d'un serviteur malade par la jambe (noire) d'un Maure dérobée au cimetière.*