

LE CONCEPT DE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Guy Rumelhard

En biologie fondamentale et médicale le terme de système, couramment employé a souvent un sens ambigu. De système anatomique il doit devenir système fonctionnel. Mais en immunologie l'ensemble des réactions n'a longtemps pas formé une fonction générale permanente de l'organisme. Il s'agissait plutôt d'une bizarrerie de la nature, une suite d'événements accidentels liés à l'histoire individuelle. Longtemps tourné uniquement vers le rejet, le système immunitaire présente désormais une deuxième face, celle de la facilitation. La perspective évolutive enfin complique encore le tableau. Pédagogiquement, pour lutter contre cette présentation de l'immunologie l'auteur propose de sélectionner des situations paradoxales jouant une fonction polémique.

on apprend
grâce et contre
un savoir
antécédent

Acquérir un savoir nouveau est parfois difficile pour une raison à laquelle on ne prête pas assez attention. En effet s'il est indispensable de s'appuyer sur des savoirs antérieurs, ceux-ci font aussi souvent **obstacle** à la compréhension. Un savoir nouveau n'est pas une pièce supplémentaire dans un édifice cohérent qui aurait ménagé **par avance** une place pour l'incorporer. Il entraîne un processus de réorganisation, de redéfinition de certains concepts, et donc de rectification. Autrement dit on apprend grâce et contre un savoir antérieur auquel il faut alors **renoncer**. Mais il y aurait des domaines de savoir entièrement neufs, selon certains, et là au moins le travail serait plus facile à condition d'éviter les explications par trop restrictives qui devraient par la suite être considérées comme fausses. Si l'on adhère à l'hypothèse pédagogique popularisée sous le terme de "représentation", il faut admettre que, en biologie, même le savoir constitué reste mêlé de représentations, et qu'il n'existe pas de domaine entièrement neuf qui serait apparu sans combat, sans avoir à déplacer sinon un savoir, du moins une représentation antérieure toujours-déjà présente.

Nous analyserons donc d'abord la présentation traditionnelle de ce domaine de savoir en montrant que cette tradition constitue une représentation largement **surdéterminée** par son origine médicale. Nous suivrons ensuite les étapes de la constitution de l'ensemble des réactions immunitaires comme un **système anatomique**, puis comme un **système fonctionnel**, puis comme un **système de systèmes**. Ce changement profond se heurte à la représentation antécédente qui constitue alors un obstacle très résistant dont le vocabulaire entre autre portera longtemps la trace. Nous proposerons donc des situations pédagogiques qui en s'appuyant sur des situations expérimentales ou cliniques **paradoxaes** devraient permettre d'ouvrir

un conflit entre les modèles analogiques et de surmonter éventuellement certains obstacles.

faire l'épreuve de
changer de savoir

L'immunologie offre aux enseignants eux-mêmes l'occasion d'**éprouver**, au sens d'une dure épreuve, qu'il est bien difficile non pas de changer de savoir, non pas d'organiser des connaissances partielles et fragmentaires, mais de rectifier son savoir, de le réorganiser autrement, et de renoncer à une partie de celui-ci par suite du mouvement même du progrès des connaissances. Il existe bien évidemment d'autres raisons psychologiques ou idéologiques qui déterminent notre propre rapport au savoir et le fait qu'on y tienne comme à un objet précieux.

1. PRÉSENTATION TRADITIONNELLE DE L'IMMUNOLOGIE

1.1. Les manuels et les programmes

une tradition sans
mémoire

Sans remonter aux débuts de l'enseignement de l'immunologie à l'Institut Pasteur, nous demanderons à un manuel scolaire du "cours Oubrè" destiné aux élèves préparant le baccalauréat dans les séries Sciences expérimentales, Philosophie ou Mathématiques, rédigé par H. Camefort et A. Gama et édité en 1953 à Paris, dans la collection des Classiques Hachette de nous présenter un échantillon de cette tradition.

Les mécanismes de l'immunité sont présentés dans le cadre de l'unité de l'organisme comme troisième volet après l'exposé de deux mécanismes de régulation (nerveux : le rythme cardiaque, humoral : la glycémie), et du milieu intérieur. Il s'agit "*d'un système de défense commun contre toute agression risquant de porter atteinte à l'intégrité de l'organisme*". Autrement dit on place côte à côte les mécanismes assurant l'**intégrité** et ceux assurant l'**intégration** des organes.

Le mot **système** vient sous la plume du rédacteur car il s'agit de décrire un ensemble assez complexe de cellules et de molécules dont le fonctionnement est articulé sinon régulé, et déclenché de l'extérieur de l'organisme :

un système de
cellules et de
molécules

- des cellules spéciales : les phagocytes (micro- et macrophages) ;
- des anticorps (au sens large du terme), et sous ce terme on distingue divers types de molécules que nous ne nommons plus toutes actuellement anticorps :
 - . des antitoxines ;
 - . des agglutinines ;
 - . des bactériolysines, qui ressemblent aux hémolysines et qui agissent grâce à deux substances : une sensibilisatrice (anticorps s.str.) spécifique, et un complément non spécifique (= enzymes) ;
 - . des anticorps qui prédisposent les microbes à la phagocytose. Il s'agit du problème de l'opsonisation c'est-à-dire

d'une tentative pour expliquer la spécificité de l'action des phagocytes. Mais aucune molécule n'avait été isolée à l'époque.

Dans cette présentation la fonction de reconnaissance spécifique et la fonction effectrice sont clairement distinguées à la fois dans le cas des cellules et dans le cas des molécules.

Les présentations que l'on pourrait décrire dans les livres destinés à la classe de Troisième des collèges, de 1952 à 1983, en France, souffrent d'un défaut commun à toutes les présentations "médicales" de l'immunologie. L'anticorps y est fortement valorisé au point de faire disparaître totalement toute référence au complément. Découverte au tout début du siècle par J. Bordet cette molécule (dont on sait maintenant qu'il s'agit d'un système complexe d'enzymes) a permis la mise au point de divers tests de détection de maladies dont le célèbre B.W. (Bordet-Wassermann) pour la recherche de la syphilis. Sa spécificité d'action n'est pas "individuelle" puisqu'il s'agit d'enzyme, mais c'est elle qui joue le rôle effecteur et non pas l'anticorps.

Par contre on ne reprochera pas la forte minoration du rôle des cellules puisque, en dehors des phagocytes, les lymphocytes ne sont venus que tardivement sur le devant de la scène.

Quant à la spécificité d'action et de reconnaissance des macrophages c'est une question encore controversée.

Examinons maintenant le programme d'enseignement et ses commentaires explicatifs destinés aux élèves de la classe Terminale de la série D publiés au Bulletin officiel n°4 du 26 janvier 1989 (cf. encadré ci-après).

Nous n'avons pas analysé les programmes d'enseignement d'autres pays, mais il est vraisemblable que nous trouverions les mêmes caractéristiques que celles que nous allons dégager maintenant.

Ici encore le système immunitaire est essentiellement tourné vers le **pathologique** (maladies) et l'**anormal**. Le cas des groupes sanguins vient "compléter" l'étude et bien évidemment on y ajoute le système HLA inconnu en 1953, mais la discrimination soi / non-soi reste au second plan. L'organisme possède ou acquiert des moyens de lutte en "réponse", en "réaction", pour se défendre et maintenir son intégrité. Les mécanismes de défense peuvent eux-mêmes se dérégler, ainsi l'allergie s'est compliquée et les maladies auto-immunes se sont ajoutées aux données de 1953. En revanche la réaction des macro- et microphages est devenue "non spécifique", le concept, longtemps vide, d'**opsonisation** ayant disparu. Le complément réapparaît après une longue éclipse.

le complément
découvert et
recouvert par
l'anticorps

un problème a
disparu faute de
réponse

II. La réponse immunologique

L'organisme humain évolue en permanence dans un milieu peuplé d'une multitude de microbes, dont certains sont responsables de maladies, soit passagères, soit endémiques, et il est en contact avec des substances chimiques variées. De même, des cellules anormales sont produites régulièrement, et des dérèglements cellulaires, souvent liés à des anomalies géniques peuvent s'établir. L'organisme possède ou est capable d'acquérir les moyens de lutte lui permettant de maintenir son intégrité et de reconnaître le sol.

1. Les réactions immunitaires cellulaires et humorales

Elles seront présentées en approfondissant certains acquis de troisième. Ainsi, les réactions immunitaires non spécifiques seront opposées aux réactions spécifiques, en décrivant les principaux effecteurs de ces réactions, leurs caractéristiques, leur évolution, leurs modes de reconnaissance, de multiplication, de communication et d'action. Le complément et quelques étapes de ses mécanismes d'action seront envisagés.

Les organes de l'immunité seront situés, sans en faire une étude histologique détaillée. On abordera la notion de coopération cellulaire et quelques-unes des principales modalités. Les facteurs permettant la reconnaissance et l'activité des cellules ou des substances produites — récepteurs membranaires, structures antigéniques — seront signalés.

On insistera sur l'intérêt et l'importance de la diversité des réponses, favorisant la survie de l'espèce lors d'une épidémie.

2. Structure et diversité des anticorps

Les caractéristiques de la structure de la molécule d'anticorps, permettant d'expliquer sa spécificité et les mécanismes essentiels par lesquels elle assure la défense de l'organisme, seront présentées. L'origine et le mode de formation des anticorps seront expliqués simplement, et la grande diversité de ces molécules sera reliée à la connaissance du code génétique et de son expression, traitées dans la première partie. L'évolution qualitative et quantitative des anticorps, au cours du développement de l'individu, sera envisagée.

3. L'étude des réactions immunitaires vis-à-vis d'éléments étrangers sera complétée par celle des mécanismes de discrimination du soi et du non-soi. Les antigènes des groupes sanguins et ceux d'histocompatibilité seront définis et localisés ; l'organisation génétique du complexe HLA sera abordée d'une manière simple.

4. Les dérèglements et les déficiences du système immunitaire

Au cours de l'étude des mécanismes de défense, on situera quelques exemples de dérèglements et de déficiences du système immunitaire : hypersensibilité (allergies et mécanismes de la réaction allergique), réactions auto-immunes — leur diversité et les facteurs favorisant l'apparition de maladies auto-immunes — déficits immunitaires, SIDA

5. L'aide à la réponse immunitaire

Une approche moderne, basée sur les mécanismes de défense, permettra une définition des méthodes d'aide à la réponse immunitaire ; leurs principes, illustrés par quelques exemples, montreront les progrès réalisés de la médecine pastorienne aux connaissances actuelles en biologie cellulaire.

6. Génie génétique et vaccins

L'Homme ne sait pas encore se protéger contre certaines maladies graves et fréquentes — maladies parasitaires, cancer, SIDA... — d'où la nécessité de mise au point de vaccins de conception nouvelle. Toutes les ressources des biotechnologies modernes sont mises à la disposition du chercheur. Quelques techniques nouvelles et leurs principes, permettant la production de vaccins par génie génétique, seront signalées, ainsi que les perspectives de fabrication de vaccins synthétiques.

Cette étude enrichira celle des applications du génie génétique dans les domaines de la santé et agroalimentaires traitées dans la première partie.

80 n° 4 - 26 janvier 1989

En un sens précis il y a **tradition** car tous les éléments décrits en 1953 étaient tous déjà présents vers 1910. Tout au plus certains problèmes bien posés (spécificité d'action des phagocytes) ont-ils disparu faute de réponse, et inversement certaines réponses ont envahi trop fortement le devant de la scène (nature et diversité des anticorps) avant de retrouver une place plus raisonnable. Les autres questions se sont plus ou moins compliquées, mais pour le dire autrement il **n'y a pas eu de révolution**, de changement complet des bases. Les antigènes ont toujours une seule fonction, les anticorps aussi, le système immunitaire également. Le mot système n'apparaît qu'incidemment, sans qu'on s'y attarde. Mais il n'y a tradition que **par oubli** d'une tentative avortée pour constituer l'ensemble des réactions immunitaires en un système ayant une réelle fonction générale dans l'organisme, celle de phagocyter. Nous reviendrons un peu plus loin sur Metchnikoff.

le complément réapparaît

1.2. Le mot système

Quel sens précis donner au mot système quand on dit, sans vraiment y penser, "système nerveux" ? S'agit-il d'un ensemble d'organes (nerfs, centres nerveux, récepteurs, organes des sens) reliés entre eux par une (ou des) fonctions communes, s'agit-il d'un ensemble articulé de fonctions déclenchées dans un certain ordre : fonction de détection, fonction d'intégration, fonction effectrice ? On doit certainement aux inventeurs du concept de réflexe la conception du système nerveux comme **système de systèmes**, chaque arc réflexe constituant un système et en même temps un élément d'un ensemble plus vaste. La simple addition des parties est devenue avec Sherrington intégration et régulation, le système nerveux devenant alors système de **systématisation**. Il est vrai que la conception dominante actuelle reste celle de réflexes constituant des unités élémentaires juxtaposées en mosaïque. L'organisme entier en constitue plutôt l'addition qu'une véritable intégration conçue comme de plus en plus étroite quand on monte dans "l'échelle" des êtres vivants. Signe de ceci, le réflexe myotatique inventé en 1925 et constituant un premier exemple de régulation nerveuse et d'intégration, entre pour la première fois en France dans l'enseignement secondaire en 1989.

système simple, système de systèmes, système de systématisation

Qu'en est-il pour le système immunitaire ? On vient de le noter, le mot est utilisé comme synonyme d'appareil c'est-à-dire ensemble d'organes qui participent à la même fonction. Le système c'est d'une part la circulation sanguine et lymphatique (le système lymphatique) qui relie, d'autre part des organes "centraux" (rate, thymus,...) et des organes périphériques (ganglions, ...). Il existe également des cellules dispersées dans l'organisme qui assurent une fonction commune ou des fonctions parallèles telles les cellules du système réticulo-endothélial.

un système anatomique

des propriétés
ponctuelles

Ce premier sens est déjà une étape dans l'étude des réactions immunitaires. On n'a pas assez souligné en effet qu'initialement l'ensemble des réactions immunitaires **ne constitue pas une fonction générale** de l'organisme, pas même une propriété commune des êtres vivants. C'est une "condition" qui fait que certaines personnes ou certaines espèces échappent naturellement à une maladie régnante. Cette immunisation peut également être obtenue grâce à des inoculations que l'on nommera vaccinations. Il s'agit donc d'interventions et de techniques ponctuelles. L'immunité a une dimension événementielle, liée à l'histoire d'un individu et à sa constitution. Si c'est une propriété elle est particulière. Ce phénomène ponctuel constitue une sorte de privilège, une exception, la possibilité d'échapper à la règle commune. Ce n'est pas une propriété physiologique, mais plutôt **une bizarrerie de la nature**.

l'oubli des
phagocytes et de
la phagocytose

Sans faire un historique précis nous emprunterons à A.M. Moulin (1986) la description d'une étape, celle de Metchnikoff, celle de la première tentative pour constituer les réactions immunitaires en un système. L'étude de **la phagocytose**, largement oubliée, ou du moins ramenée aux dimensions d'un **phénomène anecdotique**, avait permis de rassembler dans une fonction commune toutes sortes de phagocytes particuliers à chaque organe, mais également une masse de phagocytes communs à l'organisme entier : les globules blancs. Ces cellules ont une fonction générale. Ce sont "*un système de régulateurs qui veillent à la vigueur des parties de l'organisme et dirigent les phénomènes de la formation et de la disparition des organes*". Ce phénomène de digestion ne concerne donc pas seulement la lutte anti-infectieuse, mais (surtout?) l'élimination des cellules devenues inutiles (reliquats larvaires au moment de la métamorphose des insectes), ou vieillissantes (phagocytose des globules rouges). Cette **fonction de régulation de la forme** existe par ailleurs de manière comparative dans toute la série animale (Etoile de mer, Amphibiens, Mollusques, Oiseaux, et même les Unicellulaires qui phagocytent aussi). Ce phénomène enfin n'est plus occasionnel, mais quotidien. C'est donc une **véritable fonction permanente et commune** à tous les êtres vivants.

un
fonctionnement
occasionnel,
déclenché,
tourné vers
l'extérieur

Mais si l'on constitue la phagocytose comme cas particulier de la digestion, et la destruction des agents infectieux comme cas particulier de la phagocytose, il fallait encore expliquer la **relative spécificité d'action** de ces phagocytes intervenant dans ce type d'immunité que l'on persiste à nommer actuellement "non spécifique" par ignorance. Metchnikoff a buté sur ce point et son système a été enterré. L'expression système de phagocytes a disparu, sauf peut-être celle de "système réticulo-endothélial". Metchnikoff a également buté sur le problème de la grande diversité des réactions spécifiques.

Depuis la première guerre mondiale jusqu'aux années 70 s'ouvre donc une longue période durant laquelle le terme de système immunitaire employé plus occasionnellement que

systématiquement désigne un appareil dont le fonctionnement est **déclenché** essentiellement **de l'extérieur**, occasionnellement, et est tourné vers la défense de l'organisme et le rejet. Ce que nous avons nommé la tradition.

une analogie
avec le système
nerveux

Il faut reconnaître que la théorie de la formation des anticorps par moulage sur les antigènes, qui a perduré très longtemps, a largement renforcé cette conception événementielle du fonctionnement du système immunitaire. Parallèlement le système nerveux a proposé une conception du fonctionnement réflexe qui présentait beaucoup d'analogies avec celui du système immunitaire : le réflexe est **déclenché** depuis **l'extérieur** de l'organisme, dans les exemples classiques il n'est **pas régulé** mais atteint son but à la manière d'une balle de fusil, il n'a **pas de fonctionnement propre permanent**.

1.3. Le vocabulaire guerrier

Il est possible d'expliquer que Metchnikoff ait buté sur la spécificité et sur la diversité et donc d'admettre son échec. Il est moins aisé de comprendre pourquoi la volonté de constituer l'ensemble des réactions immunitaires comme une **fonction générale permanente de l'organisme** liée à son fonctionnement normal ordinaire et non comme des réponses événementielles, liées aux maladies ou aux anomalies est elle-même restée au second plan.

les stratégies du
combattant

Dans les manuels scolaires et universitaires, dans les documents de vulgarisation (livres, films, photos,...) dans les réponses aux enquêtes, il est aisé de repérer un ensemble de termes faisant appel à **l'image de la lutte**, du combat avec les multiples stratégies du combattant : attaque, défense, agression, vaincre, mais également éviter, ne pas attraper, devancer, etc... L'organisme est le lieu de la bataille, le champ de bataille entre un envahisseur étranger et des défenses. L'ensemble des réactions immunitaires est décrit comme ayant cette **seule fonction tournée vers l'extérieur agressif**, ou **l'intérieur dérégulé**.

une valorisation
d'origine
médicale

L'**origine médicale** des premières études du système immunitaire a valorisé fortement et vraisemblablement pour longtemps l'image de l'organisme comme citadelle assiégée, obligée de monter des réactions de défense spécifiques. Quelles que soient les maladies, maladies infectieuses ou parasitaires, maladies de carence, trouble interne endocrinien ou neurologique, toutes induisent l'idée d'une lutte, lutte contre un "étranger" ou lutte contre un dérèglement. Finalement l'étymologie du mot guérir redouble cette image. Guérir c'est **protéger, défendre**, munir quasi militairement contre une agression. Guérir c'est garder, garer. L'immunité dans l'étymologie de la racine grecque "munio" évoque l'idée de protection à l'intérieur des murs de la cité, les limites de la cité étant facilement assimilées aux limites du corps humain.

Quant à la guérison elle peut venir, selon l'idéologie médicale à laquelle on adhère, soit de **l'organisme lui-même**, soit du

se substituer à
l'organisme pour
guérir le malade

médecin qui **aide l'organisme**, soit du médecin qui se **substitue à l'organisme** pour guérir le malade. Cette dernière conception correspond bien à l'exigence profonde d'une époque qui croit encore à la toute puissance d'une technique médicale fondée sur la science et qui en tire son efficacité. Réciproquement les scientifiques ont besoin, pour justifier leurs travaux et les financements qui y correspondent, d'une liaison étroite avec l'efficacité clinique.

penser les
rapports entre
l'organisme et son
milieu

Mais il y a plus. L'origine de cette dernière conception de la maladie doit être cherchée dans la façon culturelle dont les hommes vivent leurs rapports d'ensemble avec le milieu. Nous avons développé ailleurs les diverses façons de penser les relations organisme/milieu et les conditions auxquelles ce type de rapport peut devenir un véritable concept biologique et non une idéologie.

De nombreuses raisons viennent renforcer la tentation intellectuelle permanente de **penser les deux termes organisme et milieu isolément**, de manière séparée comme des "en soi", puis de les réunir mais dans un **rapport d'extériorité**, et d'affrontement, comme la rencontre de deux séries causales indépendantes et préexistantes l'une à l'autre. Au nombre de ces raisons on peut ajouter l'angoisse, l'anxiété de se vivre comme étranger à notre environnement sinon même, comme nous l'a révélé S. Freud, comme "étranger à nous-même". D'où le sentiment de se vivre dans un **corps de combat**, de fuite, bardé de "réflexes de défense", et non dans "un corps de contact, d'accueil et d'échange".

un mode de
relation
nécessaire au
milieu

Nous avons demandé à la thermodynamique d'apporter une vision plus objective, sinon plus sereine ou moins chargée d'anxiété. Les systèmes vivants sont en équilibre dynamique instable et entretiennent leur organisation interne grâce à un emprunt perpétuel d'énergie aux dépens d'un milieu caractérisé soit par le désordre moléculaire, soit par l'ordre figé du cristal. Les systèmes vivants sont donc nécessairement ouverts et maintiennent donc leur organisation à la fois **en raison** de leur ouverture à l'extérieur et **malgré** leur ouverture. Les mécanismes d'auto-organisation, auto-régulation, auto-immunisation ne décrivent pas un vivant replié sur lui-même, mais un **mode de relation nécessaire à l'environnement**. Mais selon le second principe de la thermodynamique toute transformation s'accompagne d'une dégradation. Les mécanismes assurant l'intégration et l'intégrité de l'organisme constituent donc une **fonction de retardement et de résistance à l'usure**, à l'augmentation inéluctable du désordre, qui sera finalement sanctionnée par la mort.

une fonction de
résistance

Voici donc un obstacle particulièrement coriace car profondément ancré, et cette représentation de la lutte constituera certainement pendant longtemps une première étape difficilement évitable mais indispensable à rectifier.

2. UN SYSTÈME À PLUSIEURS FONCTIONS

2.1. Rejet versus facilitation

L'ensemble des réactions dites "immunitaires" a longtemps été, et est encore largement identifié à sa fonction de rejet, c'est-à-dire à l'arrêt de croissance, ou la destruction simple ou accélérée, passive ou active de cellules ou de molécules dites précisément "immunogènes".

les deux faces du miroir

Or il apparaît explicitement au milieu des années soixante un nouvel objet biologique : la conception des réactions immunitaires regroupées en deux ensembles, **en deux faces en miroir**. Il n'y a plus un système monofonctionnel mais deux fonctions inverses. Et il ne s'agit plus de système anatomique, mais fonctionnel. En fait cette conception était implicitement présente dès les premières études faites sur les phénomènes dits de "tolérance". Certaines molécules ne sont pas nécessairement immunogènes "par elles-mêmes", elles peuvent devenir "tolérogènes" selon les conditions (selon les doses par exemple). Mais ce sont surtout les travaux de J. Oudin à Paris et de H. Kunkel à New York qui sont en 1963 au point de départ de ce **renversement**. Un anticorps n'a pas pour fonction unique de reconnaître, il peut également **être reconnu** comme molécule immunogène. On peut parler de "révolution newtonienne" pour décrire **ce jeu de miroir**, mais cette révolution est encore très largement inaperçue dans les manuels scolaires et même dans certains manuels universitaires. Les articles de J. Dewaele ⁽¹⁾ et de G. Gohau ⁽²⁾ décrivent certains aspects de cette nouvelle conception du système immunitaire à la fois sur le plan théorique et sur le plan expérimental. Nous développerons ici un autre aspect de cette même question.

reconnaître et être reconnu

On peut regrouper en une perspective unique un ensemble de réactions dites "inverses" au rejet et que l'on désigne par une grande variété de termes : tolérance, échappement, tolérisation, déviation, facilitation, suppression, blocage,... parce qu'elles représentent une fonction analogue. On peut ainsi globalement **opposer** :

rejet et facilitation

1. des réactions de **rejet**, conçues essentiellement comme bénéfiques, mais qui sont aussi parfois "excessives" sinon même mortelles (dans certains cas d'hypersensibilité) et qui sont dues essentiellement à :

- des anticorps capables d'activer le complément,
- des lymphocytes helpers et cytotoxiques,
- des cellules tueuses ADCMC (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps),

(1) DEWAELE Jacques. "Le concept de réseau idiotypique". Dans ce numéro 10 d'*Aster*. pp. 57-82.

(2) GOHAU Gabriel. "Le soi et le non-soi". Dans ce numéro 10 d'*Aster*. pp. 47-56.

- une hypersensibilité retardée,
- des facteurs solubles ;

2. des réactions de **tolérance** (conception restrictive et plutôt négative), ou de **facilitation** (conception positive) conçues comme indispensables quand il s'agit des antigènes du soi ou des antigènes du foetus de Mammifère, et conçues comme regrettables quand il s'agit de tumeurs cancéreuses, mais que l'on a bien du mal à considérer comme indispensables et même bénéfiques au développement du foetus, et qui sont dues essentiellement à :

- des anticorps facilitants (qui n'activent pas le complément),
- ou qui agissent en formant des complexes immuns fixés sur les lymphocytes,
- des anticorps anti-idiotypes,
- des lymphocytes régulateurs dits "suppresseurs",
- des facteurs solubles.

un équilibre déplaçable

Ces deux types de réaction **coexistent** chez un individu et forment une "balance", un **équilibre** susceptible d'être **déplacé** dans un sens ou l'autre selon les moments et selon les conditions. Cet équilibre est théoriquement déplaçable médicalement pour obtenir un effet thérapeutique non seulement en "supprimant" la réaction de rejet (sérum dit antilymphocytaire par exemple), mais aussi (et surtout ?) en stimulant positivement la réaction de facilitation (même si ce n'est pas encore actuellement le cas, en dehors des polytransfusions sanguines qui facilitent la prise des greffes de rein).

observable dans des situations privilégiées, paradoxales

En dehors des cas de tolérance et des réalisations expérimentales d'anticorps anti-idiotypes analysées dans les deux articles précédemment cités, les situations privilégiées qui permettent actuellement d'étudier ces réactions sont :

- les relations du foetus de Mammifère avec sa mère,
- le cas des tumeurs qui échappent au rejet, ou des greffes de tumeurs,
- les réactions dites "du greffon contre l'hôte".

2.2. Le greffon contre l'hôte

Précisons quelque peu de quoi il s'agit pour le lecteur non biologiste. En effet cette réaction GVH (graft versus host) peut servir de modèle pour étudier les phénomènes de facilitation.

Chez un individu gravement irradié les cellules les plus atteintes et détruites sont celles du tube digestif et celles de la moelle osseuse. Ces dernières sont à l'origine des cellules sanguines qui se renouvellent régulièrement à grande vitesse (tissu hématopoïétique). On serait tenté de greffer de la moelle osseuse, mais cette opération conduit parfois au décès de l'individu qui a été "attaqué" par cette greffe.

la greffe attaque l'hôte

D'une manière plus générale, sur des souris, si des cellules dites immunocompétentes (qui jouent un rôle dans les réactions immunitaires), cellules de la rate ou cellules de la moelle osseuse d'un donneur de type A sont injectées à un receveur de

type différent B mais qui est incapable de réagir pour l'une des trois raisons suivantes :

- receveur immunosupprimé par rayonnement,
- receveur de type hybride A.B qui est donc tolérant pour les cellules du parent A,
- souriceau B en période de tolérance néonatale,

les cellules du donneur reconnaissent celles du receveur comme étrangères, elles se multiplient et attaquent le foie, la peau, le tube digestif ce qui peut entraîner la mort du receveur.

On comprend bien, sur cet exemple, l'**effet de renversement** ou l'effet de miroir que l'**intention bénéfique** de la volonté de greffer ne prédispose pas à accepter. On peut modifier expérimentalement cette réaction par une préimmunisation du donneur A. Et si ce donneur A est une femelle il est possible de démontrer que la gestation joue le même rôle qu'une immunisation temporaire. Précisons quelque peu le modèle expérimental, avant de renvoyer le lecteur aux articles cités en référence. On peut donc protéger les animaux receveurs incapables de se défendre par eux-mêmes pour l'une des trois raisons citées précédemment, soit en leur injectant directement un sérum contenant des anticorps dit facilitants anti-A, soit en préimmunisant le futur donneur A en lui injectant un "extrait de tissu B lyophilisé" par exemple.

malgré l'intention
bénéfique de la
greffe

2.3. Problème de vocabulaire

Avant même ce renversement en miroir, de nombreux termes du vocabulaire immunologique posaient déjà problème. Le mot antigène par exemple est particulièrement mal construit : anti, mais anti quoi ? Et "gène" risque de faire confusion avec la génétique. En fait les auteurs voulaient signifier "qui donne naissance à l'anti-corps". Dès que l'on admet les phénomènes de tolérance la situation se complique beaucoup et devient même inextricable. Le même antigène peut devenir tolérogène dans certaines conditions. Ainsi des termes apparemment inverses peuvent désigner la même chose, ou bien un même mot désigner des mécanismes très différents. En fait le vocabulaire est à la croisée de **plusieurs types de difficultés**.

les nombreuses
ambiguïtés et
contradictions du
vocabulaire

le privilège du
rejet

- La prédominance historique et le **privilège** idéologique du **rejet**. En fonction de quoi le verbe "tolérer" semble bien restrictif, et le mot "immunodéviation" semble impliquer une "réaction normale". Tous les termes fabriqués avec le préfixe "anti" et qui gardent la trace indélébile, la cicatrice d'une lutte peuvent en venir à désigner l'inverse : ainsi anticorps facilitant.
- La **forte finalisation** des réactions en fonction de l'utilité pour l'homme (ou l'animal) : si le fœtus se développe c'est positif, mais si la tumeur se développe c'est négatif (elle échappe), mais dans les deux cas le mécanisme est peut-être le même. Cancer/foetus même combat !

qui est actif, qui est passif ?

- Le caractère des réactions décrit comme "**actif**" ou "**passif**". L'emploi de ces termes est particulièrement ambigu : l'injection d'un immunosérum sera considérée comme passive, comme une sérothérapie car elle est extérieure à l'organisme et agit à sa place (ou soit-disant) ; une immunisation sera considérée comme active, telle une vaccination, car elle stimule les mécanismes propres de l'individu.
- L'emploi inconsidéré des termes "**inverse**", opposé, contraire, symétrique, en miroir, ... car il y a parfois asymétrie entre la présence d'une réaction et son absence. Ayant défini par exemple le rejet "normal" d'une tumeur, on peut définir son rejet accéléré (second set), mais que définira-t-on comme "inverse" ? Le rejet retardé, la prise simple, ou l'augmentation de taille qui finit par tuer l'hôte ? Si l'hôte rejette la greffe, l'inverse sera-t-il la greffe qui tue l'hôte ?
- Le fait que la réaction soit "**naturelle**", ou bien le fait que l'homme agit dans une **intention** seulement **expérimentale** ou dans une **intention thérapeutique**.

comment désigner par un seul mot les deux faces du miroir ?

Quels mots retenir ? Le mot tolérance est restrictif et apparemment passif. Mais il y a une tolérance active, d'où la création du néologisme de **tolérisation** qui engloberait la tolérance comme cas particulier. Le mot **facilitation** (qui désigne parfois un blocage !) est proposé par G.A. Voisin (1975) comme plus général et il engloberait la tolérisation. Mais il y a des facilitations passives. Dans certains cas, lorsqu'il y a augmentation du poids du placenta par exemple, faciliter est tout autre chose que tolérer.

Si l'on supprime le mot antigène il restera possible de parler de molécules ou de cellules qui seront, selon les conditions, immunogènes ou tolérogènes. Les mécanismes seront donc d'immunisation ou de tolérisation ou de facilitation selon les cas. Mais quel mot mettre en face de "immunitaire" ? Et peut-on continuer à conserver ce terme pour **désigner à la fois** ces deux types de réactions ?

Après tout le mot hormone créé explicitement pour désigner des mécanismes de stimulation en vient aussi à désigner l'éventuelle inhibition. Misère du vocabulaire indispensable mais qui est aussi inévitablement obstacle.

il devient difficile de se faire une représentation

Peut-on continuer à définir l'antigène comme **molécule étrangère** si l'on admet le concept d'**image interne** ? Peut-on utiliser le même terme d'antigène pour désigner aussi les molécules des groupes sanguins et du système HLA (ou du CMH chez les animaux). Le classique balancement entre les définitions portant sur **la nature** (nature chimique ici), **la finalité** explicite ou supposée, **la fonction** physiologique téléonomique mais non finalisée est ici bien embrouillé. La superfamille des immunoglobulines comprend des anticorps circulants, mais aussi des récepteurs d'antigènes, et des antigènes du CMH. Et les anticorps peuvent devenir eux-mêmes antigéniques. Définir un concept par sa fonction dans une relation qui est elle-même éventuellement changeante, chaque terme du système étant

éventuellement polyfonctionnel, conduit à des définitions bien **difficiles à se représenter concrètement** ou de manière imagée. Plus exactement la tentation permanente de s'en faire une représentation entretiendra encore pendant longtemps la confusion. Ajoutons donc, pour compliquer la situation, que ces molécules membranaires jouent certainement un rôle au cours du développement embryonnaire et de la construction de l'organisme.

des termes qu'il
faudrait
abandonner

A ceci il faut joindre des difficultés liées à l'ancienne théorie "instructionniste" de la formation des anticorps. Elle a induit un vocabulaire moulé sur le modèle pédagogique qu'il faudrait abandonner (mémoire, immunité acquise,...) ou du moins redéfinir. De manière analogue le concept de maladie auto-immune ne relève pas nécessairement d'un dérèglement pathologique, mais peut être compris **dans la logique du système** et de son insuffisante complexité.

3. RECHERCHER DES SITUATIONS PÉDAGOGIQUES PRIVILÉGIÉES

3.1. Le concept de situation privilégiée

certaines
situations
permettent de
dépasser un
obstacle

Si l'on met en regard la représentation décrite sous le terme de "tradition d'enseignement", et l'évolution des conceptions du système immunitaire, il reste à rechercher et décrire des situations privilégiées qui seront dans notre cas, inattendues ou paradoxales. Ces situations peuvent conduire à des renversements, **obliger à la critique** d'un savoir traditionnel, disloquer des certitudes bien ancrées. Grâce précisément à la connaissance des obstacles à franchir l'enseignant pourra **gérer un conflit** ⁽³⁾ susceptible d'aboutir au dépassement de l'obstacle. Il ne faut pas oublier en effet qu'un objet biologique (une galle végétale sur un chêne par exemple) ou une technique médicale telle la vaccination, ne sont pas automatiquement un problème biologique. La familiarité d'une observation n'est pas synonyme de simplicité. Le questionnement scientifique ne s'enracine pas nécessairement dans l'expérience vécue, la tradition d'enseignement ou la culture d'une époque. L'histoire des sciences montre qu'il existe souvent des approches ou des situations privilégiées qui permettent de débloquer un problème. Et on oublie qu'une longue habitude d'enseignement a éventuellement rendu totalement familières des situations qui à leur époque étaient largement inattendues sinon paradoxales, constituant alors des renversements, parfois conflictuels, d'attitude, de concept ou de méthode. Il en est ainsi des petits pois de Mendel par exemple.

le familier a
effacé le
paradoxal

(3) Sur cette notion de conflit cognitif cf. *Procédures d'apprentissage en sciences expérimentales*. Coll. Rapports de recherches, n°3, Paris INRP, 1985, pp.21-24 et 195.

le familier n'est pas le simple

Le risque existe de scléroser ces situations dans des équivalences simples du type : un concept à assimiler = un exemple bien choisi. On peut également utiliser comme critère de sélection de ces situations non pas leur **fonction polémique** par rapport à des représentations, mais le fait qu'elles rendent le savoir évident en donnant à voir et non pas à concevoir.

3.2. La relation femelle gestante / foetus

utiliser les pratiques sociales des élèves

Présenter les données essentielles de l'immunologie à partir des pratiques médicales de vaccination, de transfusion sanguine et de transplantation d'organes a l'avantage de faire appel à des connaissances assez largement répandues dans le public scolaire français et référant à des **pratiques sociales** qu'il a lui-même vécues ou vues dans sa proche famille. Les pratiques communes peuvent même éventuellement constituer un obstacle à la compréhension. Cette première étape sera peut-être longtemps inévitable dans la mesure où elle donne un ancrage médical au savoir théorique et constitue donc bien plus qu'une motivation plus ou moins alléchante, elle donne le sens même de ce savoir, elle rend le savoir signifiant pour l'élève.

Il reste que plusieurs **renversements**, ou plus exactement plusieurs repliements en miroir seront à établir. La recherche de situations paradoxales peut contribuer à aider au franchissement des obstacles liés à ces retournements que nous venons d'analyser.

s'éloigner des finalités trop évidentes

Accéder directement au concept de système immunitaire conçu selon N.Jerne comme la détection et le traitement dans un réseau des informations portées par des molécules et aboutissant à l'amplification d'un système effecteur semble délicat pour un enseignement biologique peu habitué à la biologie théorique.

Sans abandonner la fonction de défense, il est possible de la ramener à un cas particulier d'une fonction plus large qui ne serait pas tant la surveillance de l'intégrité du soi immunologique, que bien plutôt **la capacité de discrimination active entre le soi et le non-soi** réalisée seulement chez les Vertébrés. Certes la finalité d'un tel système devient incertaine mais cela présente l'avantage de nous faire sortir de cette finalité trop évidente et anthropomorphique de la défense-surveillance.

Ces deux approches théoriques sont présentées dans les deux articles cités précédemment en (1) et (2). Nous développerons ici une troisième approche possible.

le bébé est une greffe ?

Dès 1954, au moment où il obtenait le prix Nobel pour la découverte du phénomène dit de "tolérance" en immunologie, Sir Peter Medawar reconnaissait que la grossesse était une violation flagrante des "lois" de la transplantation. Cette conception donne aisément des réflexions "accrocheuses" mais qui ne le sont précisément que parce que l'explication unique est celle du rejet : le bébé est une greffe, il devrait être rejeté ; la "survie" d'un bébé dans l'utérus de sa mère est contre nature ; ou bien le bébé est comparable à un cancer qui trompe son hôte pour se développer.

Dans cette logique les premières hypothèses pour expliquer ce paradoxe furent d'abord négatives : absence d'antigènes exprimés par le placenta du fœtus, absence ou diminution des réactions immunitaires de la mère. Mais à la suite des travaux réalisés à partir du milieu des années soixante et surtout des années soixante-dix il a fallu admettre que "le bébé doit d'abord **se faire reconnaître comme étranger** pour que sa venue au monde se déroule le mieux possible". Nous résumerons rapidement ici les travaux de G.A. Voisin et G. Chaouat à partir d'une de leurs publications (1982).

mais il doit être reconnu comme étranger

1. La femelle gestante fait une réaction de rejet (déprimée) dirigée contre des antigènes foetaux d'origine paternelle. On prouve ainsi la présence de cellules maternelles capables de tuer, in vitro, des cellules embryonnaires ou de lignée paternelle, ainsi que la présence de cellules maternelles capables de faire une réaction greffon-contre-hôte chez des nouveaux-nés de lignée paternelle.
2. La femelle gestante fait une réaction de facilitation (notable) envers les antigènes foetaux d'origine paternelle. Elle élabore des anticorps facilitants spécifiques des antigènes paternels, ainsi que des cellules suppressives inhibitrices d'une réaction anti-paternelle.
3. Les réactions de rejet et les réactions de facilitation interagissent dans la gestation et les réactions de facilitation l'emportent. De plus certains auteurs développent des arguments montrant que la réaction de facilitation est non seulement présente, mais nécessaire et bénéfique au développement du fœtus. Elle semble également bénéfique au développement des espèces et en particulier elle favorise les gestations allogéniques (entre lignées différentes) et donc le phénomène de la vigueur hybride.

cette situation oblige à penser simultanément les deux facettes

Voici donc un bel exemple du délicat équilibre entre les deux mécanismes de rejet et de facilitation qui **oblige d'entrée à les penser simultanément**.

4. AVANTAGES ET LIMITES DU CONCEPT DE SYSTÈME

En rupture avec une anatomie trop simple sinon naïve, le concept de système entendu comme articulation entre des fonctions de détection d'une information moléculaire, de traitement de l'information et d'intégration d'informations contradictoires, puis de choix d'un mécanisme effecteur de rejet ou de facilitation, permet de rompre avec **une finalité et un anthropomorphisme** trop évidents. Il permet d'exprimer une téléonomie, mais sans finalité. Tout événement immunitaire n'est plus isolé. Il prend naissance dans une structure qui préexiste et qui a un **fonctionnement propre**.

le système préexiste à son déclenchement

L'intérieur de l'organisme acquiert une certaine **autonomie** avant d'entrer en relation avec un milieu moléculaire extérieur. D'une certaine façon le système immunitaire est d'abord engagé "dans un discours sur lui-même" avant de modifier son discours en fonction de l'extérieur. Il n'est plus "silencieux" et simplement "déclenché" occasionnellement. On pourrait noter la même évolution dans la conception que l'on a des relations entre les centres nerveux et les détecteurs sensoriels ouverts sur le milieu intérieur ou extérieur. Cette conception intègre la pathologie dans la logique du système, et l'expression de maladies du système de défense contre les maladies, n'est plus paradoxale. Cette conception détrône la toute puissance de la génétique moléculaire qui en apportant une réponse objective aux deux notions traditionnelles et chères aux médecins, celle d'individu et celle de terrain, avait également cru pouvoir apporter une réponse unique aux problèmes de transplantation. Pour greffer il suffit de respecter la génétique du donneur et du receveur grâce à un système complexe d'échange d'organes à travers certains pays (riches). On peut désormais espérer agir sur des équilibres réversibles pour les déplacer dans un sens favorable à l'action thérapeutique.

le système peut être modifié cliniquement

Plus largement le concept de système autonomise l'immunologie comme **champ de recherche théorique** autant que **clinique** en coordonnant des travaux, des observations, des problèmes jusqu'alors disparates. Mais derrière l'idée d'une organisation et d'une structuration pointe l'image d'une cristallisation éventuelle. Il ne s'agit pas d'une simple métaphore facile. Délimiter un champ de recherche est positif, mais il se profile le risque de le **clôre**. Structurer une problématique est positif mais le risque de **sclérose** est immédiatement présent.

mais ce concept a des limites

Mais c'est au niveau clinique et thérapeutique que la conception systémique trouve ses limites. Dans un ensemble d'interrelations il n'y a pas "d'entrée", de début ou de cause principale aisément désignable sur laquelle agir. De plus l'interdépendance des facteurs conduit à définir des actions thérapeutiques qui, à quelques années de distance se renversent totalement. Ainsi des transfusions sanguines, évitées autrefois avant les transplantations et maintenant multipliées dans l'espoir de multiplier les anticorps facilitants. Les médecins et le public des malades se satisfont mieux d'équivalences plus simples, binaires si possible, dans lesquelles on peut désigner des effets et des causes sur lesquelles agir. Si tout est "déséquilibré" dans une multiplicité d'inter-actions en plus ou en moins, par quel bout va-t-on s'y prendre pour agir ? Ne risque-t-on pas en permanence un effet inverse à celui escompté ?

il est difficile de s'en faire une représentation

Il se superpose à cela un problème de **représentation au sens figuratif** du terme. Un système anatomique même dispersé dans l'organisme comprend cependant des "centres" et des "voies de circulation". Cette nouvelle conception du système impose le concept de traitement de l'**information**, de la nécessité donc d'une **intégration** et d'une **régulation** des mécanismes et c'est un avantage. Mais cette détection, cette intégration,

les mécanismes effecteurs doivent être pensés au niveau de chaque cellule immunocompétente circulante. Le système est **décentralisé**, il est **délocalisé**, il est **mobile**, il est **dynamique** (multiplication cellulaire, et phagocytose). Et il est bien difficile de se faire une image d'un cerveau mobile et dispersé, d'un détecteur mobile même si l'on se représente trop aisément l'armée mobile des effecteurs qui se rendent sur le champ de bataille.

Il unifie trop
fortement le
fonctionnement

L'idée de système risque enfin **d'unifier trop fortement** la représentation que l'on se fait du système immunitaire des Vertébrés. La réaction immunitaire a évolué en deux étapes au cours des temps. Chez les Invertébrés il existe un système binaire de reconnaissance : le soi d'un côté, et de l'autre côté "tout le reste", perçu de manière non différenciée et que l'on serait tenté de nommer non-soi, c'est-à-dire comme une catégorie unique, si hélas, précisément ce terme n'avait été utilisé pour les Vertébrés dans un autre sens. Les Invertébrés reconnaissent les marqueurs du soi, et ceci n'est pas appris. La distinction est déterminée génétiquement. Pour "le non-soi" (le reste) il suffit "d'une colle universelle", d'une sorte de détecteur de particules. Chez les Vertébrés la distinction soi/non-soi est nécessairement "apprise". La différence est fondamentale, ainsi vis-à-vis d'une greffe hybride A.B faite au parent A, la réaction est inverse. L'Invertébré reconnaît le marqueur A et accepte cette greffe. Le Vertébré reconnaît le marqueur B du non-soi et rejette la greffe. Plusieurs auteurs pensent que ce premier type de réaction immunitaire persiste chez les Vertébrés et que son support cellulaire serait les macrophages ou peut-être certains lymphocytes, autrement dit, elle correspondrait, pour partie au moins, à ce que l'on nomme "immunité non spécifique" et dont la spécificité est de nature différente. Il coexisterait donc chez les animaux évolués **deux systèmes** immunitaires différents.

Ces quelques remarques sur les limites du concept de système immunitaire visent à éviter la tentation permanente de la "fermeture" de la réflexion. Bien évidemment il fallait rectifier, critiquer, remanier un savoir antérieur, mais cette fois, enfin, nous aurions atteint le but. Si **la fonction polémique** que nous avons tenté, après bien d'autres, de transformer en **procédé pédagogique** a un sens, il est difficile de lui assigner des limites a priori. Si l'enseignement scientifique a pour but d'expliquer les résultats du savoir actuel et les conditions théoriques et techniques qui en légitiment la validité, il devrait également se fixer comme but d'encourager à maintenir la **réflexion ouverte**, prête à **rebondir**. Il devrait donc montrer, par delà les scléroses, d'autres "possibles" historiques, et inciter à chercher comment et jusqu'où il est possible de penser et d'agir expérimentalement autrement.

Guy RUMELHARD
Lycée Condorcet, Paris
Équipe de didactique des sciences
expérimentales, INRP.

Bibliographie

- CHAOUAT Gérard. "La défense du fœtus contre sa mère". *La Recherche* n° 177, mai 1986, pp. 570-584.
- CHAOUAT Gérard. "Le placenta : un paradoxe immunologique, l'allogreffe foetale". *Les Cahiers du nouveau-né* n°8, 1989, pp. 99-105.
- COHN Melvin. "Le système immunitaire : d'un babil à babel". *Bull. de l'Institut Pasteur*, 80, 1982, pp. 313-380.
- MOULIN Anne-Marie. "De l'analyse au système : le développement de l'immunologie". *Rev. Hist. Sci.* 1983 XXXVI, pp. 49-67.
- MOULIN Anne-Marie. "L'idée de système immunitaire". *Arch intern. Physio.* 1986, Vaillant, Camanne, Liège.
- MOULIN Anne-Marie. "The immune System : A Key Concept for the History of Immunology". *Hist. Phil. Life Sc.* 11, 1989, pp. 13-28.
- SALOMON Jean-Claude. "La surveillance immunitaire". *La Recherche* n° 58, juillet 1975, pp. 640-649.
- THEODOR Jacques L. "Comment les gorgones distinguent le "soi" du "non-soi"". *La Recherche* n° 57, juin 1975, pp. 573-575.
- VOISIN Guy André. "Rejet et facilitation : le double aspect de la réaction immunitaire". *La Recherche* n° 62, 1975, pp. 1044-1055.
- VOISIN Guy André. "Nature de la tolérance de la mère envers le fœtus". In TOURAINE. *Physiologie de la grossesse*. Paris. Masson. 1982. pp. 95-116.