

Immunologie moléculaire

M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

I. Résumé du cours

L'ensemble du cours est disponible sur le site internet du Collège de France, dans la section de la Chaire d'Immunologie Moléculaire.

Les cours des années 2003-2004 et 2004-2005 ont porté et porteront sur le thème général de la vaccination. L'intitulé choisi pour les cours et séminaires 2003-2004 était : « La Vaccination : problèmes de science, questions de société : le passé et le présent ». Pendant l'année 2004-2005, il sera question du futur de la vaccination.

Cet intitulé reflète le double éclairage qui a été délibérément donné à une problématique qui relève, certes, d'approches scientifiques, elles-mêmes fondées sur l'immunologie et la microbiologie, mais qui représente aussi une des plus grandes aventures humaines. Aucune action humaine n'a sauvé autant de vies d'enfants, de femmes et d'hommes que la combinaison de l'hygiène et de la vaccination. Pour autant, la vaccination a soulevé et continue de soulever toutes sortes de questions de société, tant dans les pays développés que dans les pays en développement qui payent aujourd'hui le plus lourd tribut aux maladies infectieuses — ce dont la vaccination pourrait les exempter largement. Certains de ces problèmes de société ont été abordés au cours des séminaires, tandis que les cours étaient dévolus aux questions scientifiques.

La vaccination constitue un véritable confluent, où se mêlent : l'immunologie et la microbiologie ; la science et les applications de la science ; la recherche académique et le monde industriel ; le secteur public et le privé ; le profitable et l'humanitaire ; la prévention et la thérapie ; l'éthique individuelle et l'éthique collective ; la santé publique et le développement durable.

C'est en outre un champ dont la structuration historique, tant dans l'espace scientifique que dans l'espace social, est très forte. Ceci résulte pour partie des

constantes de temps très longues qui marquent ce dernier à plusieurs niveaux. Tout est long en matière de vaccination : les développements cliniques et pharmaceutiques des vaccins comme la durée de vie des vaccins eux-mêmes. C'est que l'on vaccine pour longtemps, souvent pour la vie ; que l'on vaccine tôt, souvent les nouveau-nés et les enfants, ce qui induit une sensibilité particulière ; que l'on vaccine des êtres généralement sains, ce qui oblige à une précaution maximale.

Ces considérations montrent qu'on ne peut bien comprendre le champ que si on en connaît l'histoire, et justifient que l'on consacre quelques développements à cette dernière.

On a beaucoup écrit sur la naissance de la vaccination, depuis les premières observations sur la protection contre la peste d'Athènes rapportées par Thucydide, jusqu'aux pratiques de variolisation en Chine ; à l'importation de ces pratiques en Angleterre par Lady Montagu en 1721, et à la publication en 1798 du célèbre « *Variolae vaccinae* » par E. Jenner, qui met en forme l'immunisation protectrice anti-variolique de l'homme par le virus de la vaccine de la vache. La deuxième moitié du 19^e siècle voit l'invention de la microbiologie, avec la réfutation de la génération spontanée par L. Pasteur, et la découverte de nombreux micro-organismes par L. Pasteur, R. Koch et beaucoup d'autres. À la fin du 19^e siècle, se développe l'immunologie, à partir des découvertes visionnaires d'E. Metchnikoff, de P. Ehrlich, de Von Behring et bien d'autres. À l'aube du 20^e siècle, la scène est bien dressée : on a appris à isoler un certain nombre de microbes, principalement des bactéries — les virus n'étant à l'époque que des agents « filtrables » — ; à les multiplier dans des bouillons de culture ou chez l'animal ; à les inactiver et dans certains cas à isoler et à détoxifier les toxines responsables de leur pathogénicité (tétanos, diphtérie). Un agent infectieux est-il découvert ? Un vaccin est immédiatement mis à l'étude et testé chez l'homme au plus tôt. Vétérinaires et médecins sont étroitement liés : les animaux domestiques servent à expérimenter les vaccins humains, mais constituent en eux-mêmes une cible économique majeure. Une activité internationale intense va de pair : il faut bien aller sur le terrain, là où les foyers épidémiques naissent et prospèrent à la fois pour isoler les souches et faire les essais vaccinaux. L'école pasteurienne joue alors un rôle majeur. L'analyse montre qu'elle intervient dans la découverte ou la mise au point d'une grande majorité des vaccins mis au point jusqu'à la seconde guerre mondiale. C'est à cette occasion que la diaspora pasteurienne créera un grand nombre d'Institut Pasteur de par le monde. La médecine militaire jouera un rôle important, et le rôle de la vaccination dans les guerres successives ira croissant. La vaccination ne s'imposera pas sans peine ; elle fera face à de nombreuses résistances. La deuxième moitié du 20^e siècle sera marquée par l'exploitation d'un progrès technologique capital : la capacité de propager des virus dans des cultures de cellules, et non chez l'animal, ce qui bouleverse le développement des vaccins anti-viraux, dont le plus emblématique sera le développement des vaccins vivants et sous-unité contre la poliomyélite, dans les années 50. Dans le même temps, le développement de la biologie moléculaire

modifie radicalement le paysage scientifique. On prendra pour simple exemple le fait qu'il était impossible de définir précisément un virus avant la découverte du rôle joué par les acides nucléiques. Aujourd'hui, nous sommes à l'ère des génomes, protéomes, métabolomes, etc. ce qui modifie en profondeur les approches vaccinales. Mais en quoi ? Y-a-t-il un véritable changement d'approche ?

La réponse est positive mais la différence majeure n'est pas seulement produite par les apports de la biologie et de la génétique moléculaires. Ici encore, elle doit être recherchée aux racines mêmes de la microbiologie et de l'immunologie. Nées comme des disciplines sœurs (l'immunologie étant inspirée par la défense contre les pathogènes), celles-ci divergent rapidement, l'immunologie adoptant une posture « autonome » qui sera longtemps dominée par la question de la structure des anticorps et de l'origine de leur extraordinaire diversité. Il en découlera un superbe édifice scientifique qui laissera dans une certaine ombre l'immunité cellulaire, l'immunité innée, comme les liens premiers avec la microbiologie. De fait, la grande majorité des vaccins existant aujourd'hui ont été développés de façon essentiellement empirique, avec un apport nul ou marginal de l'immunologie. Le premier vaccin à bénéficier d'un apport conceptuel majeur de l'immunologie sera le vaccin conjugué contre *hémophilus influenzae* de type b dans lequel la conjugaison d'oligosaccharides antigéniques à une protéine porteuse produit une mémoire immunitaire de long terme. Bien évidemment, par le biais, notamment, de la mesure des anticorps en réponse aux immunisations, l'immunologie apportera des outils, mais ceux-ci, on le verra, ont été de portée assez limitée. Ainsi la vaccinologie était en quelque sorte une démarche plus ou moins empirique fondée sur la connaissance des antigènes. La transformation à laquelle on assiste aujourd'hui provient d'apports, probablement déterminants, de l'immunologie qui, par la connaissance des réponses immunitaires sont en mesure de ré-orienter, voire de révolutionner la discipline.

C'est donc sous l'angle de la réponse immunitaire aux agents infectieux que l'approche contemporaine se développe et c'est à cet aspect qu'a été consacrée une part importante de l'enseignement. Les différentes étapes ont été successivement revues, depuis les réponses immédiates ou rapides produites par l'immunité innée jusqu'aux réponses adaptatives plus lentes et aux réponses mémoire indispensables pour les protections de long terme.

L'immunité innée a été, dans une certaine mesure, négligée par beaucoup d'immunologistes qui en ont sous-estimé l'importance. Compte-tenu du fait que l'homme et les animaux vivent en symbiose avec une myriade de micro-organismes logés notamment dans l'intestin, les poumons et l'ensemble des muqueuses, c'est l'immunité innée qui dans une large mesure différencie les pathogènes des agents commensaux. Est pathogène un agent infectieux qui déborde l'immunité innée. De plus, l'immunité innée, qui est seule à opérer chez les organismes multicellulaires dépourvus d'immunité adaptative, et le fait efficacement, nous protège probablement, de façon imperceptible, contre de mul-

tiples épisodes infectieux. Ceci requiert une surveillance incessante, par une quantité d'acteurs cellulaires et moléculaires capables, à leur manière, de distinguer le soi du non-soi, en se fondant principalement sur des différences biochimiques entre les micro-organismes et l'hôte. Une catégorie importante de récepteurs (les TLR : Toll-like receptors) découverts en 1996 chez la drosophile, puis identifiés chez la souris et chez l'homme, fait aujourd'hui l'objet d'une attention particulière. Au nombre d'une dizaine chez l'homme, les TLR reconnaissent des composants microbiens particuliers. Tous les TLR ne sont pas exprimés par tous les types cellulaires bien que la plupart des tissus en expriment au moins un. Certains sont inductibles, qui par des infections virales, qui par des infections bactériennes. Le spectre d'expression des TLR est ainsi susceptible de moduler l'activité d'un grand nombre de cellules différentes en fonction du type de l'agent infectant. Il est tentant de dépeindre ce dispositif comme un ensemble de capteurs qui, à partir de plusieurs éléments de l'agent infectieux décomposé, reconstituent une sorte « d'image » de ce dernier. Celle-ci est convertie en signaux par des voies intracellulaires que l'on commence à comprendre, et oriente la réponse immunitaire de façon spécifique et appropriée (appropriée renvoyant à la sélection naturelle). Cette vision est loin d'être rigoureusement établie, et il serait erroné de porter une attention trop exclusive aux seuls TLR, alors que l'immunité innée implique bien d'autres composants. Un fait apparaît toutefois de plus en plus clairement : l'immunité innée n'est pas une simple étape immédiate de la réponse immunitaire aux infections. Elle prépare le terrain aux réponses adaptatives qui suivent. Mieux, elle continue, par le biais de TLR notamment, que l'on retrouve sur les cellules T régulatrices et mémoires, à influencer les réponses adaptatives et les réponses mémoires. L'immunité innée est donc présente à toutes les étapes de la réponse immunitaire dont elle fait intégralement partie.

Décrire les réponses adaptatives aux infections reviendrait à écrire un manuel entier d'immunologie. Seuls seront exposés quelques points majeurs de découverte récente. Si le rôle central des cellules dendritiques dans le déclenchement des réponses adaptatives primaires est de mieux en mieux compris, si les mécanismes de présentation de l'antigène par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité sont connus avec beaucoup de détails, de nombreuses inconnues demeurent concernant deux catégories de cellules : les cellules dites « régulatrices », et principalement les cellules T régulatrices, et les cellules B et T mémoires, qui gouvernent (pour partie au moins) respectivement deux aspects majeurs des réponses immunitaires : l'homéostasie et la mémoire. On soulignera ici que ces phénomènes, comme d'ailleurs beaucoup des phénomènes immunologiques étudiés actuellement, ne peuvent être compris s'ils ne sont pas inscrits dans un cadre topologique où l'architecture des organes lymphoïdes, les niches de résidence, les canaux de circulation et les flux sont pris en compte. Cette dimension spatio-temporelle était, par le passé, difficile à appréhender. Diverses avancées conceptuelles et techniques autorisent aujourd'hui sa prise en considération expérimentale, bien qu'il ne s'agisse encore que d'un début balbutiant.

La définition des cellules T régulatrices a été améliorée par la découverte de nouveaux marqueurs (Foxp3), mais de nombreuses questions demeurent sans réponses. En particulier, leur spécificité et leur mode d'action sont largement incompris. Les T régulatrices expriment sélectivement plusieurs TLR qui semblent susceptibles de moduler leur activité. En outre, différentes données expérimentales suggèrent qu'elles contrôlent la dimension du compartiment mémoire.

La question de la mémoire immunitaire reste un sujet de controverse, entre les tenants de théories fondées sur la persistance de l'antigène et ceux qui prônent l'hypothèse d'une croissance homéostatique des cellules mémoires. Concernant la mémoire B, il est reconnu depuis nombre d'années qu'il existe des dépôts d'antigènes sous forme de complexes immuns à la surface des cellules dendritiques folliculaires, qui persistent des mois ou des années. Ceci n'exclut pas qu'il existe en outre une croissance homéostatique des cellules B à l'intérieur d'un compartiment mémoire en équilibre mais susceptible d'évoluer. Telle est d'ailleurs la situation la plus probable pour les cellules T mémoire, dont la prolifération est réglée par divers interleukines (notamment IL-7 et IL-15 pour les T CD8⁺). Au demeurant, il est aujourd'hui clair qu'il existe plusieurs catégories de cellules T mémoire avec des localisations et des propriétés différentes. Plusieurs expériences indiquent que la composition des compartiments mémoires T peut évoluer en fonction de re-stimulations dues au même antigène, mais aussi liées à des réactions croisées produites par d'autres antigènes.

D'autres expériences récentes démontrent que la persistance de certains pathogènes est contrôlée par les T régulatrices. Ainsi, dans plusieurs modèles animaux, l'élimination des T régulatrices permet d'éradiquer totalement une infection normalement persistante. Toutefois, l'animal désormais sain n'est plus protégé contre une dose létale du même agent infectieux, alors que l'animal infecté de façon persistante à bas bruit stimule en permanence la réponse immunitaire spécifique au travers, notamment, du compartiment mémoire. Dans ces situations, les T régulatrices, en limitant l'efficacité immédiate de la réponse immunitaire, apporteraient indirectement une protection de long terme. La portée de ces résultats pourrait être considérable.

**

L'ensemble de ces observations est à mettre en perspective avec l'acte vaccinal, acte dont on exige beaucoup puisque l'on souhaite obtenir, avec un petit nombre d'immunisations — une seule si possible — le développement d'une réponse immunitaire de long terme — pour la vie entière si possible — qui soit équivalente ou meilleure à celle développée au cours d'une infection maîtrisée. L'ambition est considérable, surtout lorsqu'on y ajoute la volonté plus que légitime d'une sécurité quasi absolue, qui est absente lors des infections naturelles. Les enjeux scientifiques sont conséquents. Les pièges ne le sont pas moins, le premier d'entre eux étant foncièrement idéologique. Pour beaucoup, en effet, l'acte vacci-

nal consiste à reproduire les processus naturels de l'infection en évitant leurs inconvénients. Certains en concluent de plus, qu'il est impossible de « faire mieux que la nature ». Ces postures sont incorrectes. Il s'agit effectivement de comprendre l'immunité naturelle de façon à identifier les moyens naturellement utilisés pour combattre les infections afin de les exploiter. Mais il s'agit aussi de comprendre les infections de façon à identifier des cibles d'intervention qui ne sont pas nécessairement utilisées dans la nature.

Un rapide survol des vaccins existants et de ceux qui n'existent pas, ou pas encore, ou n'ont pas pu être mis au point, révèle une dichotomie assez claire. Les vaccins existants sont pour la plupart dirigés contre des infections fulminantes : les vaccins qui manquent ou dont la mise au point à, jusqu'à présent échoué, sont dirigés le plus souvent contre les infections persistantes. Cette observation appelle au moins deux questions. La première touche au rôle de l'immunité cellulaire dans la protection contre les infections persistantes, et notamment au rôle des cellules tueuses cytolytiques ou (CTL) spécifiques. Jusqu'à une époque relativement récente, tous les développements vaccinaux ont été centrés sur la recherche de corrélations entre la protection et le niveau d'anticorps spécifiques, singulièrement d'anticorps neutralisants. Les CTL qui, au demeurant, sont difficiles à mesurer, n'ont été prises en compte dans les essais cliniques que depuis une dizaine d'années, et bien d'autres facteurs de l'immunité cellulaire (et de l'immunité innée) restent à explorer.

La deuxième question renvoie à nouveau au problème de la mémoire immunitaire et peut être formulée comme suit : si, dans certains cas au moins, la mémoire de long terme requiert une persistance de l'antigène, qui peut être assurée dans les infections persistantes par une infection quasiment symbiotique à bas bruit, alors, la recherche d'une immunité stérilisante, qui vise à éradiquer le pathogène de l'organisme, constitue en fait une erreur fatale. La problématique de la mémoire homéostatique, évoquée plus haut, perd son caractère théorique et devient critique, de même que le rôle des cellules T régulatrices, si comme beaucoup de données le suggèrent aujourd'hui, elles jouent un rôle clé dans les homéostasies.

Comment transcrire ces nouvelles données, ces nouveaux concepts dans la découverte et la mise au point de nouveaux vaccins ? Le regard neuf que l'on porte aujourd'hui sur l'immunité innée permettra-t-il de développer de nouveaux adjuvants qui orientent la réaction vaccinale de façon analogue à l'immunité naturelle ? Manque-t-il encore des clés conceptuelles dans notre compréhension du système immunitaire ? Sera-t-il par conséquent, possible de développer les vaccins contre le VIH, le virus de l'hépatite C, la malaria et bien d'autres qui font cruellement défaut ? Ces thèmes seront au cœur du cours 2004-2005.

Allocutions et conférences prononcées par Philippe Kourilsky

| | | |
|------------|--|---|
| 07/01/2003 | Université de Hong-Kong | Institut Pasteur and the international network of related institutes. Le Principe de Précaution |
| 03/02/2003 | Séminaire à l'École des Mines (Paris) | Le Principe de Précaution |
| 21/02/2003 | Conférence organisée par l'Ambassade de France (Tunis) | Défenses immunitaires et vaccination. |
| 07/03/2003 | Séminaire Palais de Justice (Paris) | Cancer et recherche : aspects éthiques, scientifiques et juridiques |
| 21/03/2003 | Séminaire organisé par l'Ambassade de France (Athènes) | L'Institut Pasteur et le Réseau International des Instituts Pasteur. Les maladies infectieuses dans le monde |
| 11/04/2003 | Colloque sur la variabilité en biologie (Paris) | Genetic variability in the Immune system |
| 02/05/2003 | Lycée Lyautey (Casablanca) | Les biotechnologies et leur avenir |
| 02/05/2003 | Colloque sur la procréation médicalement assistée (Casablanca) | De l'internationalisation de l'éthique et des normes dans le domaine de la science et de la technologie |
| 21/05/2003 | Fogarty Conference (Washington) | The historical and international role of the Institut Pasteur in the developing countries |
| 26/09/2003 | Conférence organisée par l'Ambassade de France (Budapest) | Le Principe de Précaution |
| 16/10/2003 | Colloque Économie, Recherche, innovation Palais des Congrès (Paris) | La valorisation de la recherche |
| 29/10/2003 | Colloque « Ethical issues in clinical trials » Institut Pasteur (Paris) | L'éthique des essais cliniques I. Les limites de l'éthique occidentale |
| 28/11/2003 | Table ronde au 1 ^{er} Forum Mondial du Développement Durable | Santé et développement durable |
| 20/01/2004 | Conférence à l'Académie des Sciences (Paris) | L'éthique face à la misère |
| 11/03/2004 | Table ronde au 3 rd European Business Summit 2004 « Research & innovation : A European strategy for more growth and jobs » European Parliament (Brussels) | Defence & security : how to work better together for a secure Europe |

| | | |
|------------|---|--|
| 30/03/2004 | LESI 2004. Licensing in a Controversial Environment. (Paris) | Precaution as a Driver for the Future |
| 01/04/2004 | Conférence du MURS (Mouvement Universelle pour la recherche Scientifique) au Collège de France | L'éthique du Nord sacrifie les malades du Sud |
| 07/04/2004 | Table ronde de l'European Science Congress European Parliament (Brussels) | Who is going to pay the bill for Reseach ? |
| 26/04/2004 | Table ronde à l'Institut Montaigne (Paris) | Le Principe de Précaution |
| 13/05/2004 | Conférence plénière du 72 ^e congrès de l'AFCAS (Montréal) | Les maladies Infectieuses dans le Monde : Science et mauvaise conscience de l'occident |
| 18/05/2004 | Conférence organisée par l'Ambassade de France (Suisse) | Vaccines, prevention and care |
| 03/06/2004 | Table ronde du Colloque « Recherche Européenne : vers l'excellence scientifique et la croissance » Institut Pasteur (Paris) | Optimiser les modèles d'organisation et les financements |
| 18/06/2004 | Conférence « Éducation, Environnement et Santé » et Table ronde Institut Pasteur (Paris) | Santé et développement durable |

II. Activités de recherche

Ces activités sont désormais menées dans le cadre de l'Unité Immunité antivirale, Biothérapie et Vaccins, à l'Institut Pasteur. Elles ont porté sur les thèmes suivants :

1. *L'analyse des répertoires des cellules B chez l'Homme (F. Huetz, A. Lim)*

La mise au point de l'Immunoscope « B », i.e. permettant l'analyse du répertoire des cellules B humaines, a été menée à bien. Il s'en est suivi une analyse détaillée du répertoire des IgM qui a produit deux résultats majeurs. D'abord, la dimension du répertoire est du même ordre de grandeur que le nombre des cellules B naïves, ce qui implique qu'après être sorties de la moelle, ces dernières se divisent peu ou pas. Une proportion importante contient des mutations somatiques (25 à 40 %) dont les filiations ont pu être inscrites dans quelques arbres phylogénétiques qui figurent des expansions et diversifications clonales dont la signification reste à élucider (cellules B mémoires, cellules B productrices d'anticorps dits « naturels » ?). La détection des expansions clonales ou quasi-clonales

(repérées par un pic de taille donnée dans la technologie de l'Immunoscope) peut avoir un intérêt pur le diagnostic précoce de lymphomes B par exemple. L'extension de l'analyse à d'autres isotypes et à diverses situations physiopathologiques a été entamée.

2. *L'analyse du répertoire des cellules T mémoires chez la souris*
(C. Bouneaud, C. Pannetier)

Ce travail fait suite à une importante étude menée chez l'homme. Il a consisté à analyser la filiation et les propriétés homéostatiques de sous-ensemble de cellules mémoires : les cellules T centrales mémoire (TCM) et les cellules T effectrices mémoire (TEM).

L'étude a été conduite dans un modèle expérimental « semi-transgénique » dans lequel la chaîne β du TCR anti-HY est fixée, de façon à ce que la diversité du répertoire, limité à la chaîne α , soit restreinte et plus facile à analyser. Les études de répertoire indiquent que la moitié environ des TCM et des TEM dérivent d'un même précurseur naïf. Les TCM sont stables en l'absence de restimulation, et donnent naissance à des TCM et des TEM lors d'une restimulation. À l'inverse, les TEM ont une durée de vie limitée en l'absence d'antigène, et ne prolifèrent pas en réponse à ce dernier. Ces données sont importantes pour l'optimisation des réponses vaccinales notamment.

3. *L'étude du répertoire T dans les souris dépourvues de Terminal Deoxynucleotidyl Transferase* (N. Fazilleau, J. Kanellopoulos)

Dépourvues d'une enzyme importante pour les diversifications fonctionnelles des récepteurs T et des anticorps, ces souris ont un répertoire T limité. L'analyse des réponses T dirigées contre plusieurs peptides spécifiques présentés par les molécules CMH-I et CMH-II montre que les réponses « publiques » (i.e. semblables d'une souris à l'autre) sont la règle plutôt que l'exception. Ces résultats suggèrent que les réarrangements « publics » sont produits plus efficacement que les « privés » par la machinerie de recombinaison ou que leur sélection est favorisée par des interactions préférentielles avec les molécules du CMH.

4. *L'étude de la muqueuse intestinale* (D. Guy-Grand, S. Celli)

Après qu'il ait été clarifié un aspect important de la lymphopoïèse extra-thymique des cellules T, l'ensemble des recherches porte sur les circulations et re-circulations locales, dans la zone intestinale, des lymphocytes T de la lamina propria et des lymphocytes T intra-épithéliaux initialement engendrés dans le thymus.

5. *L'étude immunologique des réponses anti-tumorales chez la souris (G. Gachelin, P. Musette) et chez l'homme (M. Viguier, L. Ferradini)*

Deux résultats significatifs ont été obtenus dans ce domaine :

— L'un est que l' α -galactosylceramide administré par injection dans des souris induit le recrutement dans le foie d'un grand nombre de neutrophiles et de monocytes à phénotype suppressif, suite à l'activation des cellules NKT. Cet immunomodulateur est un adjuvant de vaccination possible et il est important d'en comprendre les fonctions.

— Chez l'homme, il a été observé que, chez des patients atteints de mélanome, les ganglions métastatiques comportent, en moyenne, deux fois plus de cellules T régulatrices CD4⁺ CD25⁺ que les ganglions non métastatiques du même patient. Ainsi, les T régulatrices sont un composant important, sinon majeur, de l'environnement immunosuppresseur associé aux ganglions métastatiques, ce qui peut fonder de nouvelles approches immunothérapeutiques.

6. *Développement de l'immunoscope à des fins d'analyse clinique (A. Lim)*

Instrument de recherche performant, et d'usage maintenant répandu, l'Immunoscope est également utile pour l'analyse clinique, comme cela a été de nombreuses fois démontré, et, récemment, par sa contribution au suivi immunologique des enfants inclus dans le protocole de thérapie génique de l'hôpital Necker. Pour le développer véritablement, il faut d'une part, l'intégrer dans une démarche qualité, et d'autre part, l'automatiser, de façon à augmenter le débit d'acquisition des données, leur compilation et leur présentation aux fins d'interprétation. Tous ces développements sont en cours (A. Lim). Des technologies connexes sont également mises au point, comme la détection sensible de cellules T CD4 spécifiques grâce à l'emploi de tetramères de molécules de CMH-II combiné à l'Immunoscope (F. Lemaitre).

7. *L'étude des VIH (M.L. Gougeon)*

Dans le nouveau contexte de l'Unité, l'étude de plusieurs aspects de l'immunopathologie provoquée par le VIH-I est poursuivie, grâce, notamment, à des plateformes de suivi clinique dans lesquelles l'Immunoscope a vocation à être intégré.

PUBLICATIONS DE L'UNITÉ, ANNÉES 2003-2004

2003

1. KOURILSKY P. : « Quality Control Of Immune Self Non-Self Discrimination ». The Biology Of Complex Organisms. Creation And Protection Of Integrity. Ed. By K. Eichmman, (2003) : 53-59.

2. BARON V., BOUNEAUD C., CUMANO A., LIM A., PETTERI ARSTILA T., KOURILSKY P., FERRADINI L., PANNETIER C. : The Repertoires Of Circulating Human CD8⁺ Central And Effector Memory T Cell Subsets Are Largely Distinct. *Immunity*, (2003) 18 : 193-204.

3. GUY-GRAND D., AZOGUI O., CELLI S., DARCHE S., NUSSENZWEIG M.C., KOURILSKY P., VASSALI P. : Extrathymic T Cell Lymphopoiesis : Ontogeny and Contribution to Gut Intraepithelial Lymphocytes in Athymic and Euthymic Mice. *J. Exp. Med.*, (2003) 197 : 333-41.

4. MEMPEL M., RONET C., LEMAITRE F., LIM A., KOURILSKY P., GACHELIN G., MUSETTE P. : The intratumoral application of poly-G-oligodeoxynucleotides does not augment the naturally induced antitumoral CD8-T Cell response in P815 mastocytomas. *Immunol Lett.*, (2003) 9 ; 89 (1) : 47-57.

5. VO-HOANG Y., MICOUIN L., RONET C., GACHELIN G., BONIN M. : Total Enantioselective Synthesis and In Vivo Biological Evaluation of a Novel Fluorescent BODIPY alpha Galactosylceramide. *Chembiochem.*, (2003) 3 ; 4 (1) : 27-33.

6. GOUDEAU B., HUETZ F., SAMSON S., DI SANTO J.P., CUMANO A., BEG A., ISRAËL A., MÉMET S. : IkBa/IkBe deficiency reveals that a critical NF-kB dosage is required for lymphocyte survival PNAS, (2003) 100 : 15800-15805.

7. HACEIN-BEY-ABINA S., VON KALLE C., SCHMIDT M., MCCORMACK M.P., WULFFRAAT N., LEBOULCH P., LIM A., OSBORNE C.S., PAWLIUK R., MORILLON E., SORENSEN R., FORSTER A., FRASER P., COHEN J.I., DE SAINT BASILE G., ALEXANDER I., WINTERGERST U., FREBOURG T., AURIAS A., STOPPA-LYONNET D., ROMANA S., RADFORD-WEISS I., GROSS F., VALENSI F., DELABESSE E., MACINTYRE E., SIGAUX F., SOULIER J., LEIVA L.E., WISSLER M., PRINZ C., RABBITS T.H., LE DEIST F., FISCHER A., CAVAZZANA-CALVO M. : LMO2-Associated Clonal T Cell Proliferation in Two Patients after Gene Therapy for SCID-X1 *Science*, (2003) 17 (302) : 415-419.

8. INGEN-HOUSZ-ORO S., BUSSEL A., FLAGEUL B., DUBERTRET L., MICHEL L., GACHELIN G., KOURILSKY P., BACHELEZ H., MUSETTE P. : Follow-up of the T Cell clonality in Sezary patients treated by extracorporeal photopheresis using a new assay : the immunoscope technique. *Transfus Apheresis Sci.*, (2003) 28 (1) : 35-42.

9. DEMOULINS T., MOUTHON T., CLAYETTE P., BEQUET D., GACHELIN G., DORMONT D. : The Same TCR (N)Dβ(N)Jβ Junctional Regions Associated With Several Different Vβ13 Sub Types in a Multiple Sclerosis Patient *Neurobiology of diseases*, (2003) 14 (3) : 470-82.

10. GACHELIN G. : La double hélice de l'ADN a cinquante ans et après ? *Encyclopaedia universalis, la science au present*, (2003).

11. DEMOULINS T., MOUTHON T., CLAYETTE P., BEQUET D., GACHELIN G., DORMONT D. : A biased Valpha24(+) T Cell repertoire leads to circulating NKT-cell

defects in a multiple sclerosis patient at the onset of his disease. *Immunol Lett.*, (2003) 90 : 223-8.

12. LEDRU E., FEVRIER M., LECOEUR H., GARCIA S., BOULLIER S., GOUGEON M.L. : A nonsecreted variant of IL-4 is associated with apoptosis : implication for the T helper-2 polarization in HIV infection. *Blood*, (2003) 101 : 3102-3105.

13. GOUGEON M.L., KROEMER G. : Charming to death : caspase-dependent or independent ? *Cell Death Diff.*, (2003) : 1-3.

14. GOUGEON M.L. : Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nature Rev. Immunol.*, (2003) 3 : 392-405.

15. VIGUIER M., DE LA SALMONIERE P., FOUERE S., RABIAN C., DUBERTRET L., MOREL P., BACHELEZ H. : Peripheral Blood Lymphocytes Subsets Counts in Patients with Dermatomyositis : Clinical Correlations and Changes Following Therapy. *Medicine (Baltimore)*, (2003) 82 : 82-6.

16. MICHEL L., DUPUY A., SORS A., JEAN-LOUIS F., POUPON J., VIGUIER M., MUSETTE P., DUBERTRET L., DEGOS L., DOMBRET H., BACHELEZ H. : Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T-cell lymphoma cells : evidence for a caspase-partially independent pathway and potentiation by ascorbic acid. *J. Invest Dermatol.*, (2003) 121 : 881-93.

17. POSZEP CZYNSKA-GUIGNE E., VIGUIER M., ASSIER H., PINQUIER L., HOCHEDÉZ P., DUBERTRET L. : Pustulose exanthématique aiguë induite par des médicaments à faible absorption intestinale : l'acarbose et la nystatine. *Ann Dermatol Venereol*, (2003) 130 : 439-42.

18. GOUGEON M.L. : Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nature Review Immunology*, (2003) 3 : 392-405.

19. LEDRU E., FEVRIER M., LECOEUR H., GARCIA S., BOULLIER S., GOUGEON M.L. : A nonsecreted variant of IL-4 is associated with apoptosis : implication for the T-helper-2 polarization in HIV infection. *Blood*, (2003) 101 : 3102-3105.

20. GOUGEON M.L., KROEMER G. : Charming to death : caspase-dependent or independent ? *Cell Death and Differentiation*, (2003) : 1-3.

21. VALLAT L., MAGDELENAT H., MASDEHORS P., POTOCKI DE MONTALK G., MERLE-BERAL H., DAVI F., KRHOFFER M., SABATIER L., ORNTOFT T.F., DELIC J. : DNA microarrays definition of the resistance of B-CLL cells to DNA damage-induced apoptosis. *Blood*, (2003) 101 (11) : 4598-4606.

22. DEGLI ESPOSTI M., FERRY G., MASDEHORS P., BOUTIN J., HICKMAN J.A., DIVE C. : Post-translational modification of Bid has differential effects on its susceptibility to cleavage by caspase 8 or 3. *Journal of Biological Chemistry*, (2003) 278 (18) : 15749-15757.

23. CHARDIN H., MAYER C., SENECHAL H., WAL J.M., PONCET P., DESVAUX F.X., PELTRE G. : Lipid transfer protein 1 is a possible allergen in *Arabidopsis thaliana*. *Int Arch Allergy Immunol.*, (2003) 31 (2) : 85-90.

24. CHARDIN H., MAYER C., SENECHAL H., PONCET P., CLEMENT G., WAL J.M., DESVAUX F.X., PELTRE G. : Polygalacturonase (pectinase), a new oilseed rape allergen. *Allergy*, (2003) 58 (5) : 407-11.

2004

1. DELARBRE C., GACHELIN G. : Injection of the immuno-modulatory drug alpha-galactosylceramide results in the recruitment of a large population of antigen-presenting cells into the liver of C57BL/6 mice, *Microbes Infect.*, (2004) Apr. 6 (4) : 360-8.

2. GUY-GRAND D., VASSALI P. : Tracing an Orphan's Genealogy, *Science*, (2004) 305 : 185-187.

3. VIGUIER M., LEMAITRE F., VEROLA O., CHO M.S., GOROCHOV G., DUBERTRET L., BACHELEZ H., KOURILSKY P., FERRADINI L. : Foxp3 Expressing CD4+CD25high Regulatory T-cells Are Overrepresented in Human Metastatic Melanoma Lymph Nodes and Inhibit the Function of Infiltrating T Cells *J. Immunol.*, (2004) 173 : 1444-1453.

4. DUPUY A., VIGUIER M., BEDANE C., CORDOLIANI F., BLAISE S., AUCOUTURIER F., BONNETBLANC J.M., MOREL P., DUBERTRET L., BACHELEZ H. : Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol.*, (2004) 140 : 91-6.

5. GOUGEON M.L. : Apoptotic pathways triggered by HIV and consequences on T Cell homeostasis and HIV-specific immunity. *Prog Mol Subcell Biol.*, (2004) 36 : 95-115.

6. GOUGEON M.L., PENICAUD L., FROMENTY B., LECLERCQ P., VIARD J.P., CAPEAU J. : Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antivir Ther.*, (2004) 9 (2) : 161-77.