

## Immunologie moléculaire

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

### I. Enseignement

Le cours 2008-2009 a porté sur « Le soi et l'autre : compatibilité et incompatibilité immunologiques ». Il a été consacré à une étude comparative des systèmes immunitaires des individus au sein d'une même espèce. Il prolonge en un sens le cours 2007-2008, dans lequel ont été comparés les systèmes immunitaires dans différentes espèces au cours de l'évolution. On s'est intéressé principalement à l'homme. Dans les populations humaines, il existe de nombreuses différences génétiques entre les individus. Certains de ces « polymorphismes » et particulièrement ceux qui touchent le complexe majeur d'histocompatibilité (ou CMH) affectent le système immunitaire, qui est par ailleurs modelé par l'histoire de l'individu. Puisque les rejets de greffe nous indiquent que plus de 99,9 % des hommes sont immunologiquement distincts, il est important de caractériser ces différences, de s'interroger sur leur origine et de se demander si elles ont, ou non, été sélectionnées.

Le CMH est une région génétique remarquablement polymorphe jalonnée par les 6 gènes (3 + 3) qui codent pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II. Ces molécules constituent une « invention » aussi remarquable que celle des anticorps ou des récepteurs des cellules T. À leur manière, elles comprennent aussi une portion « constante » et une autre « variable », puisque ce sont des protéines composites faites d'un récepteur de spécificité relativement lâche, et d'un peptide qui peut présenter une grande variabilité de séquence, sans pour autant, et de loin, être quelconque. La détermination d'un grand nombre de structures tridimensionnelles permet de comprendre comment une molécule du CMH donnée peut accommoder « spécifiquement » des milliers de peptides différents, et comment leur répertoire est modifié par les polymorphismes, même subtils, qui affectent une molécule du CMH. Les molécules du CMH-I chargent principalement des peptides provenant de l'intérieur de la cellule, et celles du CMH-II des peptides issus de protéines externes internalisées. Les mécanismes à

l'œuvre ont été analysés avec beaucoup de détails. Le cours en a fait la revue. Concernant les CMH-I, des interrogations demeurent sur plusieurs points importants, notamment sur la manière dont les peptides chargés sont sélectionnés (l'hypothèse des protéines naissantes défectueuses pourrait ne pas tout expliquer), sur l'origine et la fonction de peptides cryptiques ou non conventionnels, et sur l'existence de mécanismes spécifiques de tissus ou d'organes (thymus notamment). De façon générale, la biosynthèse des CMH-I et II est indissociable du processus de charge de la portion peptidique. Des échanges de peptides peuvent avoir lieu pendant et après la biosynthèse. Dans tous les cas, des mécanismes de contrôle de qualité interviennent sur la structure et/ou la stabilité des complexes. La spécificité des molécules du CMH et des peptides liés ne peut être correctement appréhendée si l'on n'en tient pas compte.

Il existe aussi une série de gènes qui, à l'intérieur et en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité, codent pour des molécules du CMH dites « non classiques ». Les molécules CDI sont particulièrement importantes parce qu'elles présentent des antigènes lipidiques, et contribuent ainsi à la surveillance des voies d'endocytose. On peut soupçonner qu'une spécialisation de certaines molécules CDI s'est produite pour faire face à des agents infectieux comme le bacille tuberculeux. Ici encore, biosynthèse et structures sont de mieux en mieux comprises. HLA-G est une autre molécule de classe I non classique aux propriétés suppressives, à l'inverse des molécules classiques et des molécules CDI qui en général participent à l'activation de réponses immunitaires.

Les molécules du CMH constituent le socle d'un système de surveillance qui, par échantillonnage dynamique, analyse en permanence la quasi-totalité des compartiments cellulaires dans la quasi-totalité des cellules. Elles signalent le normal et l'anormal au réseau sentinelle formé principalement par les cellules T. Chez l'homme, le répertoire des cellules T comprend au moins un milliard d'individus différents. Les cellules T peuvent se distinguer par des états de différenciation ou des lignages (Th1, Th2, Treg, NK-T) dotés de fonctionnalités spécifiques (différents jeux de gènes y sont exprimés et, en particulier, les cytokines et les chemokines sécrétées peuvent varier). Chaque cellule peut adopter plusieurs états fonctionnels (naïf, activé, mémoire, etc.). Enfin, il existe une diversité considérable de récepteurs T (TcR) trouvés à la surface et d'antigènes (peptides ou lipides) présentés.

Les récepteurs T reconnaissent les molécules du CMH associées aux antigènes (peptides ou lipides) qu'elles présentent. Deux mondes comprenant des milliers ou des millions de structures se font face : celui des TcR et celui des molécules de CMH porteuses de leur ligand. Comment les reconnaissances spécifiques s'effectuent-elles entre des individus des deux mondes, sachant que le premier est engendré essentiellement au hasard, et le second individualisé en raison des polymorphismes du CMH ? Il ne s'agit pas seulement de comprendre les interactions particulières entre individus, mais aussi de savoir si celles-ci obéissent à des règles de reconnaissance générales en dépit des variations liées au polymorphisme du CMH.

Le nombre de structures tridimensionnelles de complexes tripartites (CMH-peptide – TcR) est beaucoup moins élevé que celui des complexes CMH-peptides. Pour ces derniers, on observe une certaine plasticité (le peptide peut être logé selon des modalités diverses, faire une « bosse » pour s'insérer dans la poche du CMH, etc.). Lorsqu'il s'associe au complexe CMH-peptide, le TcR peut contraindre la structure de ce dernier. Même s'il se positionne de façon relativement conservée vis-à-vis du CMH, il existe des variations très significatives dans les acides aminés impliqués du CMH, du peptide et du TcR. Les boucles CDR1, 2 et surtout 3 du TcR, apparaissent plastiques et on note ici et là des mouvements de chaînes latérales d'acides aminés qui ont pour effet d'éviter les conflits et/ou d'améliorer la complémentarité. Un jeu de trois acides aminés conservés du CMH pourrait constituer un dispositif de reconnaissance primaire par le TcR peu dépendant des polymorphismes. Le TcR pourrait ensuite s'ajuster (ou non) pour former un complexe suffisamment stable. Au total, il reste beaucoup à apprendre dans ce domaine. Certains résultats doivent en outre être interprétés dans le cadre des sélections positives et négatives des cellules T qui sont à l'œuvre dans le thymus et à la périphérie (cet aspect n'a pas été traité dans le cours).

Dans les interactions entre les cellules T et leurs partenaires, les molécules du CMH interagissent non seulement avec le TcR, mais aussi avec des molécules accessoires portées par les cellules T (CD4 et CD8). De plus, il existe d'autres modes de reconnaissance et de non reconnaissance immunologiquement importants avec les récepteurs d'une autre catégorie de cellules, les cellules NK. Les mécanismes sont complexes. Ces récepteurs sont exprimés de façon stochastique dans les cellules NK individuelles, dont le répertoire se trouve ainsi diversifié. Enfin, on découvre qu'outre les classiques interactions en trans, les interactions en cis (sur la même cellule) peuvent avoir un rôle. Les réseaux de cellules T et de cellules NK sont tous deux d'importance majeure dans la surveillance de l'organisme, mais sont structurés selon des logiques différentes. En bref, le premier est diversifié à l'extrême et activable (la majorité des cellules sont au repos). Le second est moyennement diversifié et activé en permanence, de sorte que les cellules NK sont (de façon simplifiée) inhibées plutôt qu'activées par les molécules du CMH.

On peut maintenant étudier certaines des différences les plus importantes entre les systèmes immunitaires de deux individus. Ces différences sont habituellement révélées par les réactions dites « d'allo-réactivité », qui sont faciles à mettre en évidence avec les cellules T, mais qui concernent aussi les cellules NK. Les phénomènes d'allo-réactivité recouvrent un ensemble de réactions croisées. Dans l'individu A, deux mondes sont à l'équilibre (entendons par là qu'ils ont subi des sélections et/ou des apprentissages qui conduisent à discriminer correctement le soi du non-soi) : celui des CMH-peptides de l'individu A (CMH-p) -A et des TcR-A. Il en va de même chez l'individu B, où coexistent à l'équilibre (CMH-p)-B et TcR-B. Chez l'homme, chaque ensemble (CMH-p) A ou B contient des dizaines de milliers d'éléments, et chaque ensemble TcR A ou B des centaines de millions. A l'évidence, tout mélange hétérologue, par exemple de (CMH-p)-A avec TcR-B

est susceptible de générer des réactions croisées. Ainsi, un même TcR est occasionnellement capable de reconnaître deux complexes CMH-peptide distincts, constitués d'un CMH et d'un peptide différents. Dans un petit nombre de cas, les structures cristallographiques ont été résolues. Elles montrent que, lorsqu'un même TcR reconnaît deux CMH-peptide différents, les acides aminés impliqués dans les contacts et même la géométrie globale des complexes sont significativement distincts. Ceci conduit à penser que les TcR sont plutôt poly-spécifiques que de spécificité dégénérée.

Les réactions allo-réactives sont essentielles dans le rejet des greffes. Lorsqu'elles impliquent des cellules T, elles peuvent être tenues pour « CMH-centriques » ou « peptide-centriques » selon que les polymorphismes du CMH ou les peptides sont censés jouer le rôle prédominant. On accorde une importance croissante aux réactions allo-réactives mettant en jeu les cellules NK. Le rôle des cellules T régulatrices dans la suppression des réactions allo-réactives fait l'objet d'études intensives. Le rejet des greffes (organes ou moelle) est évidemment d'une très grande importance en médecine. Il est aussi d'une complexité bien supérieure à celle des réactions allogéniques telles qu'on peut les étudier *in vitro*. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité y jouent leur rôle. Plus généralement, le transfert de mélanges cellulaires (y compris de cellules dendritiques) déclenche de nombreux phénomènes qui se développent selon des cinétiques différentes.

Pourquoi le CMH est-il si polymorphe ? Pourquoi les individus sont-ils immunologiquement uniques ou quasi-uniques ? Cette individualisation du système immunitaire est-elle le résultat d'une sélection ? Le rejet de greffe, quelle qu'en soit l'importance en médecine, ne peut constituer une force de sélection naturelle, sauf si le fœtus est considéré comme un greffon (semi) allogénique par rapport à la mère. Il exprime en effet les CMH de la mère et du père, et le CMH du père est donc « étranger » par rapport au système immunitaire maternel. Ce problème très particulier de l'immunologie ne peut être abordé sans faire référence à l'anatomie du placenta, aux propriétés des trophoblastes qui entrent dans sa constitution, aux cellules NK utérines (uNK) qui l'infiltrent, etc. En bref, le fœtus est effectivement reconnu par le système immunitaire de la mère. La protection offerte par le placenta n'est pas passive et la survie du fœtus dépend de mécanismes d'immunosuppression actifs. Ils mettent en jeu certaines cytokines (dont l'IL-10), l'expression de HLA-G, les T régulatrices, des modulations du métabolisme du tryptophane, etc. Le paradigme « Th1/Th 2 » qui a dominé pendant une vingtaine d'années est remis aujourd'hui en question. La tolérance maternelle envers le fœtus est donc le résultat de toute une série de dispositifs. Plusieurs sont probablement redondants – comme il est habituel pour les dispositifs vitaux.

On peut imaginer, et il y a quelques raisons de le penser, que lorsque le fœtus est hétérozygote pour le CMH, les réactions qui le protègent contre l'attaque allogénique pourraient avoir pour effet secondaire d'aider à son développement ou,

à contrario, que l'absence de réaction allogénique lorsque le fœtus est homozygote pour le CMH est moins favorable à sa croissance. Il y aurait là une force de sélection considérable en faveur du polymorphisme du CMH.

La même force de sélection opérerait si elle était exercée au niveau des préférences reproductives. Or il existe chez la souris un corpus expérimental conséquent pour montrer qu'il existe des préférences d'accouplement marquées entre souris qui n'ont pas le même CMH, et que ces dernières peuvent être véhiculées par l'urine. Quelques données suggèrent que des peptides issus du CMH sont perçus en tant que tels par le système olfactif de la souris, qui est extrêmement sensible à de nombreuses phéromones. Même si tel est le cas, ce que certains auteurs contestent, cela ne prouverait pas que seul le CMH ou les peptides issus du CMH sont en cause. Chez l'homme, l'abondante famille multigénique des récepteurs de l'olfaction contient beaucoup plus de pseudogènes que chez la souris. Il existe dans la littérature quelques données qui indiquent que le CMH humain pourrait être perçu de façon olfactive. Plusieurs analyses génétiques suggèrent dans la descendance des couples une tendance à l'hétérozygotie du CMH plus élevée que statistiquement attendue. Il est donc possible qu'il existe – ou qu'il ait existé – un lien entre la diversité du HLA chez l'homme et les préférences sexuelles et/ou la survie du fœtus. Toutefois, ce lien reste à établir plus fermement. Au demeurant, même si le rôle attribué au HLA est primordial, il y a beaucoup d'autres polymorphismes chez l'homme, dont une fraction significative touche d'autres gènes du système immunitaire.

La discrimination entre le soi et l'autre, au sein d'une même espèce, est très répandue dans le monde vivant, jusque dans des organismes anciens comme certains tuniciers. La sexualité en est une manifestation. Il existe des milliers de types sexuels chez certains champignons. On peut aussi évoquer l'auto-incompatibilité chez les plantes et tous les dispositifs qui chez certains organismes bloquent l'auto-fertilisation. Chez les animaux, les agents infectieux sont toujours considérés comme un moteur majeur de diversification du CMH. Il existe à ce sujet des données solides dans plusieurs espèces animales (dont le poulet) et chez l'homme. La problématique infectieuse oblige à considérer les bénéfices individuels et collectifs du polymorphisme du CMH – mais aussi ses inconvénients possibles en termes d'auto-immunité. Au total, dans la question du soi et de l'autre, il existe une dimension immunologique certaine, une dimension reproductrice et/ou comportementale possible et une dimension environnementale établie pour ce qui concerne les agents infectieux. Il est remarquable que le CMH figure à l'intersection des trois.

Le séminaire de la chaire a été organisé sous forme d'un colloque international, au Collège de France, dans le grand amphithéâtre Marguerite de Navarre, les 9-10 octobre 2008.

*Organisateurs :* Jean-Laurent CASANOVA (Hôpital Necker Enfants malades) - Jean-Claude WEILL (Faculté de médecine Necker-Enfants malades de l'université Paris) – Philippe KOURILSKY (Collège de France, Académie des sciences)

**Jeudi 9 octobre : *Fundamental Immunology***

- Philippe KOURILSKY : *Introductory remarks.*
- Georges HALPERN (Hong-Kong, Chine) : *Bernard and Renée Halpern : Love, Science and Art.*
- James E. DARNELL, Jr. (The Rockefeller University, New York) : *The STATs : Controlling Activity Is Important.*
- Ana CUMANO (Institut Pasteur, Paris) : *Hematopoietic stem cells emerge from endothelial cells in the dorsal aorta.*
- Frédéric GEISSMANN (Necker Medical School, Paris) : *biology of monocytes.*
- Laurie H. GLIMCHER (Harvard School of Public Health, Boston) : *Transcriptional regulators of inflammatory diseases.*
- Fiona POWRIE (Oxford, UK) : *Intestinal homeostasis: a balancing act between effector and regulatory T cells.*
- Alexander Y. RUDENSKY (University of Washington, Seattle) : *Regulatory T cells in immune responses to self and non-self.*
- Ronald N. GERMAIN (NIH, Bethesda, États-Unis) : *Combining Molecular Studies, Models, and Movies to Develop an Integrated View of Immune Function.*
- Jean-Claude WEILL (Necker Medical School, Paris) : *B Cell Memory.*
- Philippa MARRACK (Denver, États-Unis) : *The interaction between T cell receptors and MHC.*

**Vendredi 10 octobre : *Immunity to Infection***

- Gary W. LITMAN (University of South Florida).
- Herbert W. VIRGIN 4<sup>th</sup> (Washington University, St. Louis) : *Viral symbiosis, pathogenesis, and commensalism define host physiology.*
- Shizuo AKIRA (Osaka) : *Toll-like receptors: pathogen recognition and immune responses.*
- Bruce D. WALKER (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston) : *Elite control of HIV : Implications for vaccine design.*
- Jacques BANCHEREAU (Baylor Research Institute, Dallas) : *Dendritic Cell Subsets in Medicine.*
- Anne O'GARRA (Mill Hill, London) : *Regulation and function of cytokines: implications for the immune response to pathogens.*
- Laurent ABEL (Necker Medical School, Paris) : *Human genetics of mycobacterial diseases.*
- Jean-Pierre GORVEL (CIML, Luminy Marseille) : *Brucella, a Mr Hide converted into Dr Jekyll.*

– Eric G. PAMER (Sloan-Kettering Institute, New York) : *TLR-signaling and intestinal immune tone: role of commensal complexity.*

– Mary C. DINAUER (Indianapolis, Indiana) : *Chronic Granulomatous Disease: NADPH oxidase and its role in host defense and inflammation.*

## II. Conférences et colloques, interventions publiques

Date	Conférence ou table ronde	Lieu
15/10/2008	<i>Géopolitique de la santé, le médicament est-il une industrie comme les autres ?</i>	Débat organisé par Génération d'idées, Paris
21/10/2008	<i>Précautions et normes : les poids et les mesures</i>	Colloque international « Santé et Mondialisation », Cité des sciences et de l'industrie, Paris
04/11/2008	<i>De l'action humanitaire à la coopération</i>	Cours Chaire CNAM Santé publique et développement, Paris
05/01/2009	<i>Médecine Objectif 2035</i>	Interview RFI, Paris
02-03/03/2009	<i>The FACTS initiative</i>	The Tenth Annual Global Development Network Conference, Koweït
09/03/2009	<i>Climate change impact on health</i>	Débat avec Rajendra Pachauri, Forum Biovision, Lyon
10/03/2009	<i>Systems Biology : A new step for medicine ?</i>	Forum Biovision, Lyon
11/03/2009	<i>Les instituts de recherche face aux défis du XXI<sup>e</sup> siècle</i>	Forum Biovision, Lyon
29/04/2009	<i>Opening Speech on the future of immunology</i>	Day of Immunology, Singapore
17-24/05/2009	<i>Vaccination : a scientific, clinical, industrial and social enterprise</i>	4th ENII-MUGEN PhD Summer School in Advanced Immunology - Capo Caccia, Sardinia
02/06/2009	<i>L'industrie pharmaceutique : à l'aube d'un nouveau modèle économique</i>	Dialogues Sanofi-Aventis, Paris
08/06/2009	<i>Santé et développement durable</i>	Les Lundis du Collège de France, Aubervilliers
29/06/2009	<i>Social issues related to vaccine development</i>	CompuVac Closing Meeting, Paris

### III. Recherche

Les activités de recherche de la chaire d'Immunologie moléculaire sont conduites :

1. À Paris, dans l'U668 de l'INSERM (directeur : J. DI SANTO) en collaboration avec le groupe animé par A. BANDEIRA, dans l'unité dirigée par A. CUMANO (1<sup>er</sup> thème).

2. À Singapour, au sein du Singapore Immunology Network (SIgN), présidé par Philippe KOURILSKY, où celui-ci anime plus particulièrement deux groupes de recherche, tout en contribuant à l'élaboration de la stratégie scientifique de l'ensemble (2<sup>e</sup> thème).

**1<sup>er</sup> thème :** Répertoires des cellules immunitaires de l'homme et des cellules T régulatrices de la souris (A. BANDEIRA, A. LIM).

**a)** Poursuite de l'amélioration de l'immunoscope (A. LIM)

L'immunoscope reste une méthodologie de référence, très puissante pour étudier les répertoires des cellules T et B, notamment chez l'homme. Il fait toujours preuve de son utilité dans le suivi clinique comme dans de nombreux problèmes de recherche chez la souris. La mise au point de l'analyse des chaînes alpha du TCR chez l'homme a été réalisée et commence à être appliquée dans plusieurs projets. La technologie « immunoscope » de la chaîne bêta du TCR est en voie de développement chez le macaque afin de pouvoir y étudier l'infection par le SIV.

**b)** Applications cliniques (A. LIM)

– L'immunoscope continue d'être utilisé pour le suivi d'un groupe d'enfants dont l'immunodéficience a été corrigée par thérapie génique (A. FISHER, Necker). Il a permis d'étudier un cas d'une immunodéficience chez un patient avec une mutation hypomorphe de la protéine ZAP70 (C. HIVROZ, Institut Curie).

– Une étude prospective sur 20 enfants atteints de leucémie lymphoïde blastique aiguë (ALL) est réalisée en Allemagne. Elle porte sur l'effet de la chimiothérapie sur la fonction immunitaire (Dr. EYRICH).

**c)** Analyse de souris « humanisées » (A. LIM)

– Avec J. DI SANTO, la reconstitution des répertoires B et T $\alpha/\beta$  et T $\gamma/\delta$  est analysée par l'immunoscope dans des souris RAG2 $\gamma$ c, greffées avec des cellules souches hématopoïétiques humaines dérivées de foie fœtal humain.

– Avec M. GOODHARDT, il est prévu de comparer la reconstitution lymphoïde avec des B(IgM) humaines chez des souris immunodéficientes NOD-SCID  $\gamma$  c-/- greffées avec des progéniteurs hématopoïétiques (CD34+) humains isolés de la moelle d'individus jeunes (20-50 ans) et âgés (65-90 ans).

**d) Autres recherches sur l'animal (A. LIM)**

– Avec C. LECLERC, il s'agit de quantifier et analyser les cellules T régulatrices présentes dans différents organes lymphoïdes et dans les tumeurs, après injection d'une lignée tumorale E7 de HPV-16 chez des souris.

– Avec R. CHEYNIER, le développement de l'immunoscope T chez les macaques est en cours afin d'étudier la diversité des cellules T après infection par le SIV, traitement par l'IL-7 et sous thérapie antivirale.

**2<sup>e</sup> thème : Les recherches dans le Singapore Immunology Network****a) Analyse systémique des macrophages humains (Wong Siew CHENG, SIgN)**

Les macrophages humains peuvent être divisés en deux sous-ensembles : CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>-</sup> et CD14<sup>+</sup>/CD16 faible. Leur proportion dans le sang varie dans plusieurs situations pathologiques, pour des raisons qui restent à élucider. Une double analyse comparative de transcriptomique et de protéomique a été menée de façon à approcher les différences fonctionnelles entre les deux types de macrophages. Il a notamment été observé que plusieurs mARN et protéines ayant des fonctions antimicrobiennes sont exprimés à un niveau plus élevé chez les CD14<sup>+</sup>/CD16 faible. L'analyse fonctionnelle de ce sous-ensemble est poursuivie par plusieurs approches, notamment par l'analyse de ces macrophages chez des individus infectés.

**b) Analyse des réponses immunitaires contre le virus Chikungunya (Lisa NG, SIgN)**

Après avoir organisé la collecte et l'analyse d'échantillons provenant d'individus infectés, le groupe a entamé l'étude de plusieurs problèmes liés à l'immunopathologie de ce virus. Parmi les résultats notables obtenus, figure l'identification d'une « signature » qui fournit une indication sur la sévérité de l'infection. Le dosage des cytokines et de facteurs de croissance présents dans un certain nombre de prélèvements sanguins a permis de montrer qu'un accroissement de IL-1 beta et de IL-6 associé à une baisse de RANTES est corrélé avec la sévérité de la maladie. Le travail est poursuivi avec l'objectif d'affiner cette signature, utile en clinique pour orienter le traitement. D'autres travaux portent sur l'identification des cellules infectées *in vivo* par le virus, et la détermination des épitopes les plus importants.

Au début de l'année 2009, ce groupe a été constitué en groupe indépendant au sein de SIgN.

**c) Stratégie scientifique du SIgN**

En tant que *chairman* (et fondateur) de SIgN, Philippe KOURILSKY mène avec ses collaborateurs (notamment le Professeur Paola CASTAGNOLI, directeur scientifique de SIgN), un travail de stratégie scientifique qui se traduit dans les axes

de recherche, dans les recrutements des chefs d'équipes, et dans l'organisation de l'animation scientifique de l'ensemble.

Fortement soutenu par l'agence publique A\*STAR, SIgN s'est développé très rapidement. Conformément au plan adopté en 2006, il comprend une plateforme de recherche sur le site de Biopolis à Singapour et un réseau de communication et de collaboration national (avec les universités et les hôpitaux). L'animation nationale a été renforcée par la création d'une Société Singapourienne d'Immunologie, et quelque 25 contrats de collaboration financés par le SIgN ont été attribués. Le cœur du dispositif est un ensemble de 6 000 m<sup>2</sup> de laboratoires créés pour SIgN, opérationnels fin 2007, dans lesquels ont été recrutés et continuent à être recrutés des groupes de recherche de 10 personnes (groupes séniors) ou 5 personnes (juniors). Le recrutement international a été très rapide. Quatre groupes avaient emménagé fin 2007. Fin 2009, il y en a une vingtaine et, à ce stade, on compte dans SIgN 17 nationalités différentes. Avec environ 180 personnes aujourd'hui (pour une capacité de 250 personnes), SIgN constitue donc un nouvel institut d'immunologie de dimension comparable aux grands instituts européens, japonais et américains, avec lesquels il entretient d'ores et déjà des relations scientifiques nourries (cf. liste des colloques internationaux organisés par SIgN sur le site web : <http://www.sign.a-star.edu.sg/>).

La particularité de SIgN tient à sa stratégie scientifique qui consiste à donner une priorité très élevée à l'immunologie humaine, puis à son inscription dans l'immunologie systémique encore balbutiante, l'ensemble étant appuyé sur des technologies de très haut niveau. Ce choix stratégique, qui est l'âme du projet initial formulé en 2006, prend en compte les éléments suivants : (1) L'immunologie humaine présente d'évidentes contraintes éthiques, expérimentales, etc. par rapport à celle de la souris, mais les progrès techniques (particulièrement en analyse moléculaire et imagerie) permettent d'acquérir beaucoup d'informations auparavant inaccessibles. (2) Le mouvement de l'intégration des données (et des idées) dans la voie systémique sera long, difficile, mais indispensable. (3) Le pari raisonnable de concentrer la recherche sur l'homme (ce que font encore peu d'instituts de recherche dans le monde) doit permettre un transfert beaucoup plus rapide vers les applications médicales. En tout état de cause, la conduite même de la recherche nécessite l'organisation de liens construits et confiants avec les communautés médicales, qui apportent non seulement les échantillons nécessaires à l'expérimentation, mais aussi les connaissances et le regard critique sur les projets de recherche. Ce mixage culturel est essentiel. Au sein de SIgN, un certain nombre de travaux sont menés chez la souris, mais avec la préoccupation délibérée de les transcrire chez l'homme. Deux essais cliniques sont d'ores et déjà en préparation.

Dans le cadre décrit ci-dessus, les projets scientifiques menés par les différents groupes de recherche autonomes se déclinent selon des axes habituels : immuno-régulation, inflammation et cancers, réponses immunitaires dans les maladies infectieuses. L'évolution et la croissance de SIgN sont suivies et évaluées tous les

dix-huit mois par un conseil scientifique international. L'agence A\*STAR suit pour sa part, année après année, l'évolution d'indicateurs définis en accord avec SIGN. La liste des groupes et sujets de recherche, celle des publications, etc. sont disponible sur le site web : <http://www.sign.a-star.edu.sg/>).

#### **IV. Autres activités et nouvelles de la chaire**

##### **L'initiative « FACTS » (Field Action Science)**

L'initiative « FACTS » est menée pour partie dans le cadre la chaire et pour partie au sein de l'institut Veolia Environnement (association à but non lucratif qui se consacre à des études prospectives sur les questions environnementales au sens large, incluant les approches économiques et sociologiques et les problèmes de développement, y compris dans les pays pauvres. Cf. site web : [www.factsreports.org](http://www.factsreports.org)).

Le principe découle d'une suggestion qui figure dans le rapport élaboré par Philippe KOURILSKY en 2006 à l'intention des ministres des Affaires étrangères, de la Recherche, et de la Santé et des Solidarités 2006 « Optimiser l'action de la France pour l'amélioration de la santé mondiale : le cas de la surveillance et de la recherche sur les maladies infectieuses » : développement, humanitaire, santé, éducation, environnement sont autant de thématiques qui, sans être exhaustives, mobilisent l'intervention de nombreux acteurs, ONG, organisations gouvernementales et multilatérales, institutions académiques, consultants, sur l'ensemble de la planète. De ces activités résultent des connaissances, des savoir-faire, des expériences et des méthodes de résolution des problèmes, qui sont peu ou pas diffusés et partagés entre les intervenants de terrain. L'initiative FACTS se présente comme un outil de valorisation et de consolidation du capital de connaissances produit sur le terrain, ayant pour objectif d'améliorer l'efficacité des actions. Sa finalité première est de collecter et de diffuser un savoir, des méthodologies, des bonnes pratiques à l'aide d'une revue internationale « FACTS Reports », fonctionnant selon les règles prévalant dans la communauté scientifique.

À ce stade, deux comités éditoriaux ont été créés, l'un dans le domaine de la santé, l'autre dans celui de l'économie. De nombreuses ONG ont été contactées et ont accepté de collaborer. L'initiative FACTS a été rendue publique et médiatisée en plusieurs occasions, notamment lors de colloques organisés dans le cadre du GDN (*Global Development Network*), qui regroupe plusieurs centaines d'organisations impliquées dans le développement (Koweït, février 2009) et du Forum BioVision (Lyon, avril 2009). Une quinzaine d'articles ont été évalués et acceptés (dispositif de revue par les pairs, les pairs étant des acteurs de terrains eux-mêmes). Ils sont publiés sur une plate-forme électronique d'accès libre et gratuit (voir [www.factsreports.org](http://www.factsreports.org), directement accessible depuis la page d'accueil de la chaire d'Immunologie moléculaire sur du site web du Collège de France). Le lancement de la revue à plus grande échelle est prévu pour 2010.

## V. Publications

### *Publications dans des revues à comité de lecture*

- HACEIN-BEY-ABINA S., GARRIGUE A., WANG G.P., SOULIER J., LIM A., MORILLON E., CLAPPIER E., CACCAVELLI L., DELABESSE E., BELDJORD K., ASNAFI V., MACINTYRE E., DAL CORTIVO L., RADFORD I., BROUSSE N., SIGAUX F., MOSHOUS D., HAUER J., BORKHARDT A., BELOHRADSKY B.H., WINTERGERST U., VELEZ M.C., LEIVA L., SORENSEN R., WULFFRAAT N., BLANCHE S., BUSHMAN F.D., FISCHER A., CAVAZZANA-CALVO M., « Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1 », *J. Clin. Invest.*, 2008 sept, 118(9), 3132-42.
- PICARD C., DOGNIAUX S., CHEMIN K., MACIOROWSKI Z., LIM A., MAZEROLLES F., RIEUX-LAUCAT F., STOLZENBERG M.C., DEBRE M., MAGNY J.P., LE DEIST F., FISCHER A., HIVROZ C., « Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity », *Eur. J. Immunol.*, 2009 jul., 39(7), 1966-76.
- EYRICH M., WIEGERING V., LIM A., SCHRAUDER A., WINKLER B., SCHLEGEL P.G., « Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia - a prospective study of 20 paediatric patients », *Br. J. Haematol.*, 2009 Aug.
- ZHAO C., ZHANG H., WONG W.C., SEM X., HAN H., ONG S.M., TAN Y.C., YEAP W.H., GAN C.S., NG K.Q., KOH M.B., KOURILSKY P., SZE S.K., WONG S.C., « Identification of novel functional differences in monocyte subsets using proteomic and transcriptomic methods », *J. Proteome Res.*, 2009 Aug, 8(8), 4028-38.
- KOURILSKY P., GIRI I., « Safety standards: an urgent need for Evidence-Based Regulation », *S.A.P.I.E.N.S. Surv. Perspect. Integr. Environ. Soc.*, 2008, 1, 105-115, [www.sapiens-journal.org](http://www.sapiens-journal.org).
- NG L.F.P., CHOW A., SUN Y.J., KWEEK D.J.C., LIM P.L., DIMATATAC F., NG L.C., OOI E.E., CHOO K.H., HER Z.S., KOURILSKY P., LEO Y.S., 2009, « IL-1b, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity », *PLoS ONE* 4:e4261.

### *Autres publications*

- KOURILSKY P., préface pour l'ouvrage *Médecine Objectif 2035*, sous la direction de Paul BENKIMOUN, Ed. L'Archipel.
- KOURILSKY P., « Les Sciences qui s'ignorent », préface de l'ouvrage « Santé et Politiques dans les relations Nord Sud », sous la direction de Dominique KEROUEDAN, Ed. Presses de Sciences Po (sous presse).
- KOURILSKY P., VALENTIS G., CAÏD N., « Field Action Science (FACTS) : une nouvelle initiative destinée aux acteurs de terrain », dans *Santé et Politiques dans les relations Nord Sud*, sous la direction de Dominique KEROUEDAN, Ed. Presses de Sciences Po (sous presse).
- KOURILSKY P., *Le temps de l'altruisme*, Ed. O. Jacob (sous presse).