



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

*Professeur Philippe Kourilsky
Année 2011-2012*

Immunité : Le hasard et la spécificité

LECON DE CLOTURE

SUR L'AVENIR DE L'IMMUNOLOGIE ET DE SES APPLICATIONS

Lundi 13 février 2012

17h – 19h

Amphithéâtre Marguerite de Navarre



Plan

Introduction : Le jeu du hasard et de la spécificité.

- I. Sur l'avenir de la recherche en immunologie.**

- II. Sur l'avenir des applications de l'immunologie.**

Conclusion : Sur les conditions sociales de l'évolution de la recherche et de ses applications



Introduction : Le jeu du hasard et de la spécificité

1. La rhapsodie de l'immunité

- **Systeme immunitaire : une mosaïque à tous les niveaux d'organisation, mais un tissu cohérent.**
 - **Tous les niveaux et le système intégré sont sujets aux jeux du hasard et de la spécificité.**
 - **Un jeu de négociations : la gestion du hasard exige de la spécificité, et la spécificité implique une réduction du hasard.**
- ➔ **Une affaire d'ajustements et de compromis.**



2. Evolution et immunité

- **Le jeu du hasard et de la spécificité habite toute la biologie.**
- **Particulièrement le système immunitaire chargé de combattre les prédateurs microscopiques que sont les microbes.**
- **La dialectique entre prédateurs et proies et le problème de leur coexistence sont aussi anciens que la vie.**
- **L'évolution a donné naissance à toutes sortes de mécanismes immunitaires :**
 - **bactéries, insectes, plantes, lamproie, camélidés, etc.**
- **Les agents infectieux évoluent et contribuent à la sélection de leurs hôtes.**



3. Hasard et immunité

- **Immunité innée = immunité de niche : contrôle local et partiel du hasard.**
 - **Immunité adaptative = solution générale (mobilité).**
 - en réponse à l'hypervariabilité de certains agents pathogènes, tels que malaria, HCV, HIV ?
 - avec un complément d'immunité innée : APOBEC et HIV.
 - **Un perfectionnement acquis grâce à des innovations majeures :**
 - gènes et protéines composites (contraintes génomiques).
 - échantillonnage statistique (contraintes spatio-temporelles).
- ➔ **Saturation (apparente) du champ des possibles**



4. Spécificité, hasard et immunité

- **Quelques mécanismes très spécifiques (clé-serrure).**
- **Beaucoup de combinaisons spécifiques de mécanismes moyennement spécifiques (taux d'erreurs élevés).**
- **Le contrôle de l'espace et du temps :**
 - **importance de la topologie \neq diffusion libre.**
 - **être ou ne pas être au bon endroit au bon moment.**
- **Spécificité de la discrimination entre soi et non-soi (innée et adaptative).**
 - **apprentissage du soi,**
 - **surveillance interne.**



I. Sur l'avenir de la recherche en immunologie.

➔ **Plusieurs pistes ont déjà été évoquées.**

- **L'importance de la topologie, donc de l'anatomie fonctionnelle.**
- **Articuler plus avant l'immunologie avec :**
 - **Le métabolisme, les rythmes circadiens, le système endocrinien, le système nerveux, et pourquoi pas, des sciences plus « molles ».**
- **Repenser la physique en immunologie.**
 - **redonner leur importance aux notions de force, de forme et de déformation, de vitesse, de courants, etc.**
- **Quid de l'immunologie synthétique ?**
 - **au niveau moléculaire.... Et au-delà ?**



A. L'avenir de la discipline est à la complexité

1. Les conditions historiques de l'émergence de la complexité.

- **La physique a extrait la biologie du vitalisme, mais la biologie s'est ensuite autonomisée par rapport à la physique.**
- **Dépassement du réductionnisme → complexité.**
- **L'évolution des techniques et l'acquisition massive de données en parallèle.**
- **La reconnaissance de la complexité (≠ vision d'une simplicité « magique »).**
- **Une évolution relativement récente (le totem du génome humain).**



2. Immunologie systématique et Immunologie systémique

- **Un état d'esprit différent : viser l'exhaustivité par méthode, même quand elle n'apparaît pas nécessaire (doser toutes les interleukines plutôt qu'une, etc).**
 - **Ce qui suppose de conserver des données sous une forme exploitable.**
 - **par l'expérimentateur,**
 - **par d'autres que l'expérimentateur.**
 - **La recherche comme entreprise de plus en plus collective.**
- problème d'organisation sociale (cf. Conclusion).**



3. Quelques technologies d'importance évidente ou prévisible.

- **ADN, ARN** Séquençage : le Google du génome ?
- **Protéines** Structure (prédiction et dynamique des conformations, agrégats moléculaires ?).
- **Puces** mRNA, lipides, métabolites, etc.
- **Cellules** Cytométrie de flux, Cytof (agrégats cellulaires ?).
- **Imagerie** Plus quantitative ? Quid de l'homme ?
- **etc.**

➔ **Stockage et intégration des données.**



B. Les systèmes complexes

1. Définition

- **Nombreux éléments distincts, nombreux liens différents entre des éléments eux-mêmes distincts (\neq gaz).**
- **Existence de propriétés distribuées (émergentes) (irréductibles à un petit nombre d'éléments et de liens).**
- **Robustesse et fragilité.**
- **Comportement dynamique, conditions initiales, états d'équilibres.**
- **Les racines historiques de la complexité : philosophie, ingénierie, biologie, informatique, réseaux sociaux.**
- **Représentation habituelle : réseaux.**



2. Comment évaluer le degré de complexité d'un système ?

- **Nombre d'éléments, de liens et de nœuds.**
- **Contrôlabilité.**

Liu YY, Slotine JJ, Barabási AL. Controllability of complex networks. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):167-73.

- **Proportion des nœuds « directeurs ».**
 - ➔ **80% dans les systèmes biologiques, les plus complexes de tous (vs. réseaux sociaux, électriques, mécaniques, informatiques, etc.)**
 - ➔ **Evaluation ~ confirmée par l'expérience (drosophile).**



3. La question de la modularité

- **Comment définir des modules = des sous-ensembles pertinents, abstraits du système ?**
 - **La question se pose de façon différente dans les sciences de la vie et celles de l'ingénieur (notice de montage et mode d'emploi).**
 - **Degré de complexité et déconvolution des données.**
- L'annotation des systèmes biologiques.**



■ **La modularité à différents niveaux d'organisation**

- **Agrégats moléculaires « virtuels » ou « mous » (cascades de signalisation, le myddosome, la RNA-polymérase II et son « nuage).**
- **Les superstructures intracellulaires (vésicules, radeaux lipidiques, etc.)**
- **La cellule (les cellules « immunitaires »).**
- **Des ensembles de quelques cellules.**
- **Des agrégats multicellulaires (inflammation).**
- **Le système immunitaire.**
- **Le système immunitaire dans l'organisme.**



- **La cellule constitue aujourd'hui le niveau le plus pertinent et le mieux exploré.**
- **Quid des ensembles de cellules ?**
 - ➔ **Manque d'outils pour analyser des paires de cellules, puis des petits et des grands nombres de cellules.**
 - ➔ **Inflammation (importance de modéliser les phénomènes inflammatoires).**
 - ➔ **Rôle majeur de l'imagerie, mais nécessité de combiner aux outils moléculaires.**
 - ➔ **Problèmes de circulation et de localisation.**



4. Un changement heuristique

- **Modification du rapport dialectique entre observation et hypothèse.**
- **Positionnement des modules fonctionnels dans le champ des présomptions et des hypothèses à géométrie variable.**
- **L'observateur introduit du sens dans la complexité du système autant et plus qu'il en trouve par l'observation.**
- **L'illusion de la déconvolution à grande échelle.**

Brenner S. Sequences and consequences. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010 Jan 12;365(1537):207-12.



5. L'absolue nécessité de modéliser.

► Les limites d'appréhension par l'esprit humain

- La littérature scientifique.
 - la multiplication des revues de synthèse.
- Volume et complexité des données spécialisées.
 - Limite des capacités analytiques de l'homme ;

Deep Blue versus Garry Kasparov, 1996 - 1997



- Des centaines de bases de données spécialisées , des dizaines en immunologie stricto sensu. Ex : « immunome » des gènes et/ou protéines exprimés dans telle ou telle cellule immunitaire.

Díaz-Ramos MC, et al. Towards a comprehensive human cell-surface immunome database. Immunol Lett. 2011 Jan 30;134(2):183-7.

Shapira SD, Hacohen N. Systems biology approaches to dissect mammalian innate immunity. Curr Opin Immunol. 2011 Feb;23(1):71-7.

- De nombreuses approches computationnelles.

Germain RN, et al, Systems biology in immunology: a computational modeling perspective. Annu Rev Immunol. 2011 Apr 23;29:527-85.



C. Le matériel, le virtuel et les propriétés distribuées dans des systèmes complexes multi-niveaux.

1. Éléments (matériels) et liens (virtuels) entre les éléments.

- La connaissance des deux est essentielle.
- Interchangeabilité (plan), équivalence et complémentarité des descriptions fondées sur les éléments et les liens ? Hiérarchie ? Importance des règles.
- Evolution et évolvabilité : dans un champ défini de règles (virtuelles), les éléments (matériels) peuvent évoluer sans porter atteinte au fonctionnement du système.

Ex : Polymorphisme du CMH.

Wagner A. The molecular origins of evolutionary innovations. *Trends Genet.* 2011 Oct;27(10):397-410.



2. La robustesse

- **Propriété distribuée, non réductible à la redondance des dispositifs.**
- **Peut occuper une place majeure dans un système complexe (artefactuel ou biologique).**
- **Implique des contrôles de qualité sur des mécanismes (modules) critiques.**
- ➔ **Nombreux exemples dans le système immunitaire.**
 - **Contrôles multiples.**
 - **Cellules B et T (mammifères et lamproie)**
 - ➔ **Interpénétration des sources des pathologies auto-immunes.**
- **Quelle fragilité en contre-partie de la robustesse ?**



3. Les systèmes complexes multi-niveaux et leur évolution

a) Multiplicité de niveaux du système immunitaire

- moléculaires → cellulaires → multi-cellulaires → → organisme (organes et tissus, interfaces avec métabolisme, système nerveux) → → exposition aux agents infectieux → → → populations.

→ pas un système de poupées russes : interpénétration des strates.



b) Architectures multi-niveaux.

Doyle JC, Csete M. Architecture, constraints, and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 13;108.

- **Ingénierie reverse par KO : petits changements aux conséquences importantes (fragilité) (vêtements et textiles).**
 - **Robustesse optimisée vs. scénario catastrophe ou perturbations modestes ?
Quid de la fragilité ?**
 - **La structure des systèmes biologiques (existants) est compatible avec leur évolution (modification et/ou addition de modules).**
 - **Peu d'innovations de rupture.**
- ➔ Le moteur principal de l'évolution = robustesse plutôt que fonctionnalité minimale.**



c) Une hypothèse sur l'évolution de l'homme.

Kourilsky P. "Selfish cellular networks and the evolution of complex organisms". CRASS, Comptes rendus – Biologies (sous presse, Mars 2012).

- **Environ 35 mutations de novo par spermatozoïde.**
- **1-3 possiblement délétères + une dizaine de mutations faibles ?**
- **Fonctionnellement tamponnées par la robustesse des réseaux cellulaires.**
- **Mutations multiples et écart vs. optimum → sanctions possibles par apoptose.**
- **Vaste champ d'expérimentation génétique > 200 divisions cellulaires
→ spermatozoïde**

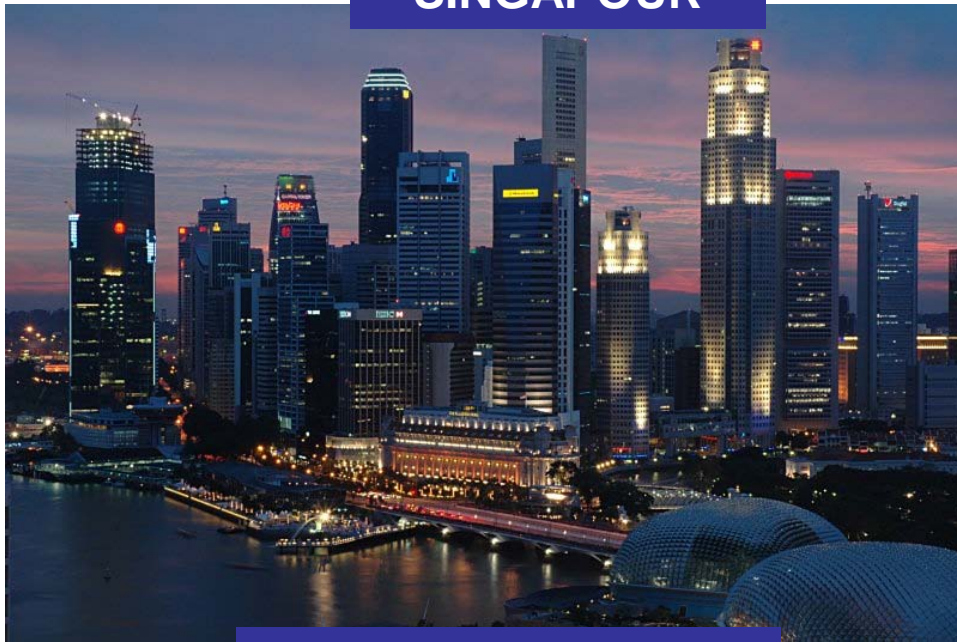


II. L'avenir des applications de l'immunologie

- **L'immunologie, comme la plupart des sciences de la vie, est très imprégnée de l'idée de l'utilité de la science.**
 - **La distinction entre recherche « fondamentale » et « appliquée » est peu tranchée (frontières gommées par la continuité de l'évolution des espèces).**

- **Retours d'expériences acquis :**
 - **dans le domaine des biotechnologies, des vaccins, de la gestion de la recherche (INSERM, IP).**
 - **avec la création du Singapore Immunology Network.**

SINGAPOUR

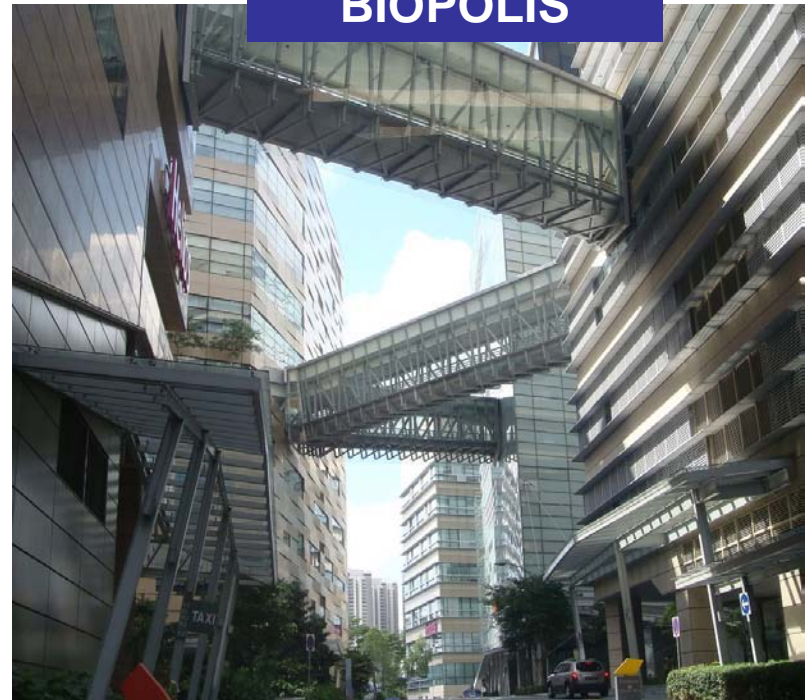


IMMUNOS building



Singapore
Immunology Network

BIOPOLIS





A. Un avenir « prometteur »

1. L'importance des applications de l'immunologie ne peut que croître.

- **Son potentiel d'applications médicales commence seulement à se déployer.**
 - **Bilan :**
 - **Diagnostic : anticorps monoclonaux + aptamères (+ VLR ?).**
 - **Vaccination : moins empirique.**
 - **Thérapeutique : approches biotechnologiques vs. pharmaceutiques.**
- Rôle croissant des anticorps monoclonaux.**



- **Développements considérables en tant que discipline scientifique.**
- **Rôle majeur de l'inflammation dans un nombre croissant de pathologies.**
- **Rôle du système immunitaire comme relais.**
 - **Nutrition, système nerveux.**
 - **neuro-psycho-immunologie.**
- ➔ **Prudence ! (CMH et odeurs).**
- **Retour de la sérothérapie anti-infectieuses (RSV, maladies nosocomiales).**



2. L'importance des approches systémiques ne peut que croître.

- Toxicité des médicaments et défaut de connaissance systémique.
- ➔ Modélisation de l'individu comme préalable possible aux essais cliniques.

3. Dans le même temps, l'immunologie est une composante de la médecine personnalisée.

- Le séquençage des génomes humains individuels.
- L'extension au microbiome personnalisé, au métabolome (circadien 15%) etc.
- Les données épigénétiques.
- Différences ethniques mieux documentées.



4. Quelle est la valeur des promesses ?

- **Le problème des modèles (souris peu prédictive).**
- **Le coût intellectuel et matériel de la complexité est élevé.**
- **Les facteurs limitants sont nombreux :**
 - **de nature scientifique et technique.**
 - **de nature non scientifique (coût, études et essais cliniques, marchés, etc.).**



B. Les capacités d'ingénierie biologique se sont considérablement développées.

- **Fabrication d'anticorps monoclonaux humains à haut débit (plus d' « humanisation »).**
- **Avantage : famille relativement homogène de molécules médicamenteuses.**
- **Ingénierie subséquente**
 - **Durée de vie dans l'organisme, bio-disponibilité.**
 - **Capacités effectrices.**
 - **Anticorps bispécifiques (cf. hétéroligation).**
- **Thérapies cellulaires.**



C. L'importance de l'immunologie analytique (immuno-monitorage).

- **Le développement de nouveaux produits pour l'homme (diagnostic, vaccins, médicaments) dépend des capacités analytiques considérables.**
 - **Mesure d'un très grand nombre de paramètres (immunologie systématique).**
 - à partir du sang (représentatif ?).
 - à partir d'un échantillon (biopsie).
 - **Essentiel pour la recherche comme pour les applications médicales.**
 - Les corrélats immunologiques de la protection vaccinale sont souvent inconnus.
 - Les effets primaires et secondaires des médicaments doivent être mesurés.
 - La médecine personnalisée en dépend pour une bonne part.



■ Contraintes

- **Multiplicité de mesures et d'observations acquises par des voies diverses
→ débits élevés, automatisation.**
- **Nécessité d'opérer avec des procédures standardisées.**
- **Diminution des volumes et des coûts (microfluidique, molécules ≠ cellules).**
- **Conservation des données dans un état exploitable.**
- **Intégration des données, interprétation, modélisation (systémique).**
- **Propriété et échange de données.**



D. Le véritable facteur limitant : l'expérimentation chez l'homme

- **Durée et coût d'un essai clinique « de recherche » de Phase I.**
- **Durée et coût des essais de Phase II et III.**
- **Problème des phases IV.**
- **Disponibilité des volontaires et des patients.**
- **Reconnaissance, évaluation (essais cliniques vs. souris transgénique),
partage public / privé.**
- ➔ **Seule une petite fraction des traitements possiblement utiles parvient
à la clinique.**
- ➔ **Les critères de choix manquent souvent de fondements scientifiques et
font appel à des critères non médicaux (marchés).**



■ L'exemple de la vaccination préventive

- Le problème n'est plus la fabrication des immunogènes, mais leur choix.
 - Pas si simple ? Quels corrélats ?
 - Attention à la rhétorique de l'âge d'or.
 - Attention à la mise en exergue excessive des « modèles » animaux.
 - Dimension croissante des essais cliniques.
- Exemples des vaccins contre le Sida, l'hépatite C, les maladies parasitaires, et même de la grippe.

Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. Nat Immunol. 2011 Jun;12(6):509-17.



Conclusion : Les conditions sociales de l'évolution de la recherche et de ses applications.

A. La nécessité de la mutualisation et du partage du savoir.

- **Un impératif pour l'étude des systèmes complexes dans beaucoup de domaines de la science.**
 - climat, gros instruments en physique (CERN), en astronomie, etc.
- **En biologie :**
 - données de séquence, issues des systèmes multiplex, données épidémiologiques, etc.
- **Requiert une organisation sociale trans-nationale des secteurs de recherche correspondants.**



→ **Question du bénéfice du partage des connaissances :**

- **pour les individus,**
- **pour les institutions de recherche et l'industrie,**
- **pour les Etats qui les financent.**
- **pour l'industrie.**

→ **Brevets, accords de license, etc.**

→ **Impact sur la finalité de la recherche elle-même.**



■ **Problèmes de justice et d'équité, particulièrement aigus lorsque la recherche aboutit à la production de biens essentiels.**

- Exemple des antirétroviraux contre le Sida,
- Quid des anti-cancéreux ?

→ **Politique des brevets (accords de Doha).**

→ **Politique de prix différenciés (vaccins, ARV, Sida).**

→ **Politique de « l'aide au développement » (vaccin contre la rougeole).**



B. L'augmentation du coût de l'innovation médicale, y compris en immunologie

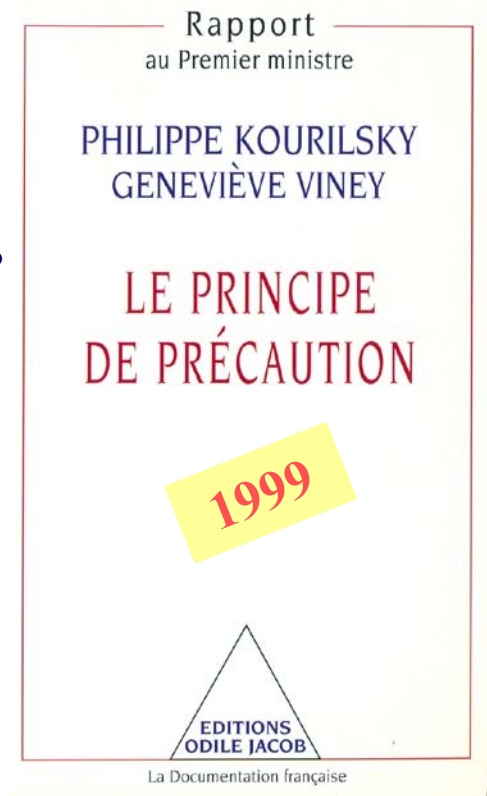
- **1 à 3 milliards € pour développer une molécule entièrement nouvelle, avec de multiples conséquences :**
 - **sur la structure de l'industrie du médicament,**
 - **sur la mixité entre intérêts industriels et recherche publique (expertise).**
 - **sur le coût des nouveaux produits et leur couverture par les systèmes de protection sociale.**
 - **sur la R et D spécifiquement dédiée aux maladies négligées.**



- **Paradoxalement : baisse du nombre de nouvelles molécules pour un coût en augmentation.**
- **Politique de recherche des entreprises pharmaceutiques ?**
- **L'organisation et la reconnaissance de la recherche clinique.**
- **Coût social de la précaution**

Kourilsky P., Giri I., « Safety standards: an urgent need for Evidence-Based Regulation », S.A.P.I.E.N.S., 2008, 1, 105-115, www.sapiens-journal.org.

- **Exportation du coût de la précaution sous forme de normes internationales prétendument animées par la morale ?**
- **La Chine et les standards internationaux.**





C. La démographie et l'évolution de la société des chercheurs

- **un doublement rapide du nombre des chercheurs dans les sciences de la vie.**
 - **Brésil, Chine, Inde, etc.**

- **Diversification des sujets de recherche ou redondance accrue ?**
- ➔ **De nouvelles finalités pour la recherche :**
 - **Services innovants ? Innovations sociales ?**

- **Augmentation du nombre des publications scientifiques.**
- ➔ **Problème de communication, retour de l'oral, mais aussi de l'information imprécise.**
- ➔ **Dérives du système de publication, insuffisance de la revue par les pairs.**
- ➔ **Augmentation des fraudes.**



Les conditions d'exercice de la recherche ont changé et vont considérablement changer.



La démocratie des chercheurs devrait consacrer plus de temps et d'efforts à l'analyse de sa structure sociale et des améliorations à y apporter.



Il existe un évident besoin de moralisation dans certains domaines des activités de recherche.



La science peut contribuer au débat et à l'action publique, non seulement par son contenu, mais par sa méthode.

Ex : créer une science de la réglementation, de l'action de terrain, etc.



|| Que faut-il enseigner à nos étudiants ?

- **Comment, sous quels angles, avec quels instruments, aborder la complexité ?**
- **Comment situer la technique et le conceptuel, le local et le systémique ?**
- **Jusqu'à quel point mutualiser les connaissances ?**
- **Quel rapport entre la science et le monde de l'industrie et celui de l'argent ?**
- **Comment partager équitablement les biens essentiels qui dérivent de la recherche ?**



L'Homme, puis son authentique séjour terrestre,

échangent une réciprocité de preuves."

Stéphane Mallarmé
Divagations / Richard Wagner