

Contribution à une évaluation globale des systèmes complexes et des perturbations: l'exemple du système immunitaire

Véronique Thomas-Vaslin
veronique.thomas-vaslin@upmc.fr

CNRS FRE3632, UPMC INSERM UMRS 959, 83 boulevard de l'Hôpital 75013 Paris

Introduction.....	2
Situation du projet	2
-Feuille de route RNSC.....	2
-Réseau ImmunoComplexiT	2
Le système Immunitaire comme modèle d'étude d'autres systèmes complexes.....	3
De la conception classique réductionniste à une conception alternative globale du système immunitaire	3
Approche des systèmes multi-échelles, non linéaires, dissipatifs et chaotiques	5
Complexité d'un organisme: organisation et interaction avec l'environnement.....	5
Organisme-Système immunitaire-Environnement: identité et intégrité.....	5
Evolution des espèces et rôle du système immunitaire	6
Diversité et dynamique des répertoires lymphocytaires	7
Répertoires	7
Stabilité et variabilité	8
Efficacité du système et énergie	8
Homéostasie et dynamique.....	9
Compétition, diversité et ressources	10
Infections chroniques et déséquilibres	11
Evolution du système immunitaire dynamique adaptatif-Organisation	11
Historicité du système	11
Mémoire.....	12
Structuration d'un système contraint -Emergence	13
Modèle non linéaires, réponses aux perturbations et chaos	14
Modélisations et simulations dans le temps et l'espace.....	15
Altération de paramètres du système	16
Déplétion transitoire	16
Distribution stochastique	16
Altération de la migration	16
Vieillesse et désorganisation.....	17
Le vieillissement: perturbation lente	17
Déterminisme, aléatoire, boucle de rétroaction: chaos et bifurcations	18
Caractère fractal de l'immunocomplexité : additions et multiplications à des niveaux multi-échelle	18
Modélisation non linéaire et boucles de rétroaction lors de réponse immunitaire.....	18
Rythmes biologiques et attracteurs	19
Système dissipatif et organisation branchée du système immunitaire	19
Conclusions.....	20
Conservation des systèmes vivants et caractéristiques d'une organisation	20
Rupture du micro au macro, du local au global.....	20

Introduction

Afin de contribuer à une évaluation globale des systèmes complexes vivants qui nous environnent et que nous composons, nous proposons de nous appuyer sur l'observation de l'organisation, de l'évolution de la sélection de la diversité et du comportement dynamique d'un système biologique complexe, le système immunitaire. Comme pour d'autres systèmes évoluant sur différents niveaux d'échelles d'espace et de temps, la diversité des cellules et immuno-récepteurs composant le système immunitaire, provient à l'origine du hasard, et leur sélection par interactions qui assurent l'évolution dynamique permanente, par compétition, des populations lymphocytaires et une immuno-ception de l'environnement moléculaire assurant l'identité et l'intégrité de l'organisme. Il s'agit donc d'une communication permanente entre les éléments composant le système et l'environnement qui le définit et conditionne son évolution. Cet environnement est l'organisme (dont nous verrons la complexité de définition) lui-même mais aussi ce qui l'entoure l'organisme. Si la vision classique et l'approche réductionniste du système perdure, nous proposons une approche alternative basée sur l'évolution des systèmes vivants dissipatifs, dans l'espace /temps et une cognition, en réseau interactif dynamique. Cette cognition et la mémoire immunologique assurent le maintien de l'identité et de l'intégrité de l'organisme qui abrite ce système. Nous verrons que bien que le système apparaisse globalement relativement stable et relativement résilient aux perturbations chez les individus jeunes, il apparaît néanmoins critique et chaotique et susceptible de basculer vers un état d'immuno-déficience en particulier au cours de perturbations ou du vieillissement. L'analogie entre le comportement de ce système microscopique et de systèmes macroscopiques est discutée. Les comportements des systèmes étant indépendants des échelles l'analyse et la conceptualisation de systèmes microscopiques plus facilement observables et mesurables peuvent permettre de réfléchir au comportement de systèmes macroscopiques et à l'implication de perturbations sur ces systèmes et des risques pour leur maintien.

Situation du projet

-Feuille de route RNSC

Nous avons proposé en 2008 dans le cadre du Réseau National des Systèmes Complexes une **feuille de route** "[From molecule to organism](#)" qui a permis de contribuer à un article collectif (Lavelle, Berry et al. 2008), et de poser des objectifs concernant l'évaluation de la variabilité, des fluctuations et du bruit au sein de systèmes multi-échelles.

En 2010, afin d'évaluer le système immunitaire du point de vue de son l'organisation et de son activité j'ai ajouté la section "[complexity of the immune system](#)" qui sert à guider notre projet à travers cinq objectifs (détaillés sur le site), dont en particulier le point 5 qui concerne directement l'étude actuelle.

1. L'identification des populations du système immunitaire
2. L'étude de la dynamique des lymphocytes et la sélection de leurs répertoires : Intégration de données multiparamétriques, multi échelles et modélisation dynamique
3. L'évaluation de la résilience ou des instabilités aux perturbations, pour appréhender les dysfonctionnements immunitaires et améliorer les stratégies d'immuno-intervention.
4. A un méta-niveau, extraire, visualiser organiser les connaissances immunologiques à partir de la littérature scientifique
5. **Contribuer à une évaluation globale des systèmes complexes et des risques**
6. Revisiter le concept de système immunitaire: limites, définition, caractéristiques, fonctions et stabilité

-Réseau ImmunoComplexiT

Ces questions ont permis de fédérer quelques équipes nationales et internationales autour du réseau dont je suis porteur « [ImmunoComplexiT : Understanding the complexity of immune system](#) », labélisé et soutenu par le RNSC. Plusieurs manifestations avec des intervenants du réseau et des membres extérieurs ont eu lieu depuis 2012, permettant de débattre autour de ces divers objectifs.

Le système Immunitaire comme modèle d'étude d'autres systèmes complexes

Un parallèle entre l'organisation et le fonctionnement de systèmes vivants, tel le système immunitaire ou d'autres systèmes évolutifs sociaux, écologiques ou la biogée et leur comportement dans des échelles de temps et l'espace peut être envisagé. Ceci devrait permettre de revoir la conception de ces systèmes et de tenter de comprendre comment ces systèmes sont générés, organisés, restreints, évoluent et vieillissent face aux perturbations subies aux différents niveaux d'échelles. Les propriétés mathématiques et physiques des systèmes complexes traversent les échelles et peuvent donc permettre d'étudier à l'échelle microscopique des propriétés qui affectent également des systèmes macroscopiques ou dont les évaluations qualitatives et quantitatives s'avèrent difficiles. La modélisation et la conception théorique peuvent donc nous aider à analyser globalement les caractéristiques et propriétés des systèmes.

Les réflexions présentées ici s'appuient sur des observations faites en laboratoire sur le système immunitaire en particulier de souris dont on peut contrôler l'environnement, l'origine génétique et l'âge. Les modélisations mathématiques et simulations informatiques réalisées et les hypothèses théoriques sont détaillées dans le chapitre du livre « **le vivant critique et chaotique** » à paraître prochainement qui comporte de nombreuses illustrations explicatives¹

De la conception classique réductionniste à une conception alternative globale du système immunitaire

Dans la conception classique réductionniste, le système immunitaire est encore souvent décrit comme une machine déterministe ayant une fonction de « défense » de l'organisme. Les métaphores de défense et de détection spécifique y sont associées, sur la base de déclenchement de réponses immunitaires innées et adaptatives, avec des lymphocytes spécifiques d'antigènes qui luttent contre des envahisseurs, infections, tumeurs et à la fin de la bataille la plupart meurent, sauf quelques cellules mémoires qui persistent. En cas de 2^{ème} infection ou de vaccination le système sera alors plus efficace grâce à ces cellules mémoire pour « défendre » l'organisme. La métaphore de solutions déterministes et duales comme la théorie de la sélection clonale basée sur la distinction du soi et du non-soi, permet l'élimination du « non soi » (comme des microorganisme ou des cellules infectées) par des lymphocytes capables de préserver le soi (pour éviter les maladies auto-immunes) perdure. Les lymphocytes ont aussi été classés dans un rôle déterministe de cellules auxiliaires, tueuses, ou plus récemment régulatrices. Les cellules « mémoires » ont pour rôle d'assumer la réponse secondaire plus rapide et plus intense.

Cette vision réductionniste est proche de celle de nos sociétés où chaque individu (ou lymphocyte) subit une éducation indépendante dans un contexte social (éducation thymique) conduisant à une sélection (sélection thymique), éliminant les éléments inadaptés ou « considérés dangereux » pour le système mais préservant les « bons » pour remplir une fonction déterminée (immunité cellulaire ou humorale, cellule tueuse, régulatrice ou auxiliaire...) qui pourront à leur tour éliminer spécifiquement les intrus (cellules infectées, tumeurs...), ou participer à une réponse mémoire (vaccination). Ce comportement est basé essentiellement sur la sélection et l'élimination des lymphocytes délétères. Il s'agit, de même, dans les thérapies classiques d'éliminer des populations entières de cellules (chimiothérapie ou radiothérapie détruisant les cellules, immunosuppression généralisée pour le traitement d'autoimmunité, maladies inflammatoires, rejet de greffes etc..) conduisant à des effets secondaires majeurs liés à l'immunodéficience induite par le traitement. La théorie de la sélection clonale basée sur la distinction soi/non soi proposée par Burnet ou la « théorie du danger » proposée ensuite par Matzinger² sont des théories qui reposent sur cette conception duale et aussi l'intentionnalité du système et des cellules. Cette vision se base alors sur un comportement récessif lié essentiellement à la répression locale dans l'espace ou le temps mais non à l'intégration globale et à la régulation en réseau. Altérés, ces systèmes sont peu résistants à de nouvelles perturbations puisque déjà diminués et moins connectés. De plus le vieillissement diminue les capacités de régénération et altère encore plus le système.

1 V Thomas-Vaslin : chapitre à paraître dans le « vivant critique et chaotique » aux éditions matériologiques. <http://www.materiologiques.com/-Collection-Sciences-Philosophie->

2 Matzinger, P. (1994). "Tolerance, Danger and the Extended Family." *Annual Review of Immunology* 12(1): 991–1045.

Une conception alternative en réseau complexe permet de considérer le système immunitaire comme un système biologique complexe dynamique, diversifié, cognitif, fluide, anamnétique et qui a évolué pour s'organiser sur différentes échelles de la molécule à l'organisme (avec une fonctionnalité centrée sur la cellule, elle-même une entité vivante avec une historicité). **L'immuno-ception de l'environnement** est assurée par les récepteurs protéiques à la surface des lymphocytes T et B dont la diversité est acquise au niveau somatique par une **combinaison de hasard et de contraintes** liée à l'environnement qui sélectionne drastiquement ces lymphocytes et assure la restriction des combinaisons possibles. Le système immunitaire est alors considéré comme un réseau auto-organisé et autonome, organisme-centré, se référant à lui-même³. **L'activité autonome interne** du système immunitaire est liée à une **perception dynamique d'un continuum d'antigènes** dans l'environnement cellulaire des lymphocytes (dont les idiotopes eux-mêmes qui sont les parties hypervariables des séquences d'acides aminés des immuno-récepteurs entrant en interaction avec les antigènes). Cette activation naturelle des lymphocytes a lieu même en absence de tout élément infectieux et antigénique 'externe' au système immunitaire (souris axéniques nourries avec des acides aminés). Cette activité physiologique auto-immune nommée à partir du latin « **concinnity** »⁴ désigne l'arrangement, la disposition des parties pour aller bien ensemble. Un réseau idiotypique complexe assurant des interactions avec des boucles de régulations permet alors d'assurer l'intégration et le contrôle de la prolifération et activation des nouveaux clones et leur sélection et face aux changements de l'environnement⁵. Ici il s'agit donc de mécanismes dominants qui régulent globalement l'activité dynamique de l'ensemble du système. **La tolérance** peut alors être expliquée par des **mécanismes régulateurs dominants** qui vont contrôler l'activation et la prolifération des lymphocytes et non plus par la destruction massive des lymphocytes. Des thérapies visant à réguler l'inflammation par des vaccinations impliquant des récepteurs T donc des antigènes du « soi », permettant de reconnecter les lymphocytes en créant une légère auto-immunité pour renforcer les connections du réseau et donc les boucles de régulations sont actuellement étudiées⁶. La mémoire collective peut être expliquée aussi par ces propriétés systémiques et dynamiques plutôt que par la persistance individuelle de cellules quiescentes dédiées à cette action future. Ici encore renforcer la dynamique du réseau ne pourrait que renforcer cette cohésion et mémoire, détruite si on tue de façon transitoire les lymphocytes en division.

Récemment, la « **théorie de la discontinuité** » a été proposée pour expliquer l'activation des cellules face à des changements rapides⁷ et la discontinuité perçue par le système. A la différence des théories précédentes, « distinction soi/non soi » ou « théorie du danger » il n'y a plus de dualité ni d'intentionnalité du système. En considérant ce genre de conception c'est la capacité globale et évolutive, dans le temps et l'espace, du système dans son ensemble qui va percevoir des différences et déterminer le comportement futur du système. La conception et l'analyse de ce système repose alors sur des méthodes se référant aux systèmes complexes, multi-échelle, en réseau dynamique, distribués.

Nous proposons aussi de considérer que le système a une **historicité (qui détermine les conditions initiales et contraintes)**. Ce système se construit durant l'ontogénie, non seulement à partir du code génétique mais de l'historicité contenue dans le zygote, et les contraintes physiques et thermodynamiques du système qui est un **système dissipatif d'énergie**. Dans ces conditions, les interactions du système qui vont se faire dans des combinaisons de hasard et de restrictions liées aux contraintes physiques, génétiques, métaboliques... qui vont déterminer l'organisation du système. La capacité de réaction dans le temps et l'espace (rétention et protection) sera quant à elle déterminée par des restrictions d'énergie, d'intensité et de puissance du système. Finalement comme le système évolue **sur des échelles multiples de temps et d'espaces et sans déterminisme** (pas d'intention) mais répondant à chaque instant et selon l'état de son réseau à la composante du hasard et

³ Coutinho, A., L. Forni, D. Holmberg, F. Ivars and N. Vaz (1984). "From an antigen-centered, clonal perspective of immune responses to an organism-centered, network perspective of autonomous activity in a self-referential immune system." *Immunol Rev* 79: 151-168.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6235170>

⁴ Tauber, A. I. (2014). "Reconceiving autoimmunity: An overview." *J Theor Biol*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880023>

⁵ THOMAS-VASLIN, V. (2014). "A complex immunological idiotypic network for maintenance of tolerance." *Frontiers in Immunology* 5: 369.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132837>

⁶ Cohen, I. R. (2014). "Activation of benign autoimmunity as both tumor and autoimmune disease immunotherapy: A comprehensive review." *J Autoimmun*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924121>

⁷ Pradeu, T., S. Jaeger and E. Vivier (2013). "The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? ." *Nature Reviews Immunology*.

<http://www.nature.com/doi/10.1038/nri3521>

de l'environnement antigénique, le système émergent est presque sûrement de type fractal comme nous le verrons.

Le système immunitaire devient alors un système de **cognition global de l'environnement** microscopique antigénique mais également capable de percevoir des effets macroscopiques qualitatifs ou quantitatifs comme les différents stress subits par l'individu (aliments, température, produits chimiques, infections...). Les continues perturbations et des processus lié au vieillissement ne permettent pas d'obtenir un équilibre stable. Une éventuelle rupture de la résilience apparente peut être observée avec l'âge et les perturbations conduisant à une immunodéficience et aux pathologies liées au vieillissement.

Approche des systèmes multi-échelles, non linéaires, dissipatifs et chaotiques

Les observations expérimentales ou les modélisations *in silico* proposées sont souvent réductionnistes et ne peuvent rendre compte de la complexité du système immunitaire ou d'autres systèmes complexes vus sous cet angle. La modélisation se complique en effet si on veut proposer une approche globale concernant un réseau dynamique complexe, avec des milliards d'éléments, d'une diversité de plusieurs millions, organisés à différents niveaux d'échelle de temps et d'espace, en interaction non linéaires et avec des boucles de rétroaction et réagissant à des événements stochastiques dans un environnement contraint. On observe mathématiquement que les dynamiques déterministes non linéaires avec seulement quelques entités confèrent une dynamique chaotique et non prévisible, c'est à dire qu'après un comportement qui paraît au départ régulier avec des oscillations éventuelles, des cycles, il peut exister des phases de transition critiques et des bifurcations non prédictibles du comportement. De plus, la dynamique de tels systèmes dits chaotiques et les trajectoires observées sont très sensibles à des variations infimes (non détectées) des conditions initiales (ici par exemple la génétique, l'historicité...) ou aux perturbations introduites. Dans ces systèmes de types oscillatoires et chaotiques il existe des attracteurs stables ou instables. Les boucles de contrôle positives ou négatives du réseau contribuent à déterminer ces attracteurs et la stabilité des trajectoires suivies. La modélisation mathématique et la simulation informatique de tels systèmes multi-échelles est difficile actuellement, tant le système est complexe et comporte d'éléments et de niveaux d'interactions. Nous proposerons cependant des hypothèses théoriques qui pourraient expliquer son organisation et son comportement. Ainsi le système peut être considéré comme un système dissipatif d'énergie, « fractal-like », multi-échelle temporo-spatial intriqué, d'une diversité exceptionnelle, interagissant en réseau complexe.

Cette conception du système permet des phénomènes **d'émergence et d'immersion** qui concernent des enchaînements dynamique sur différents niveaux d'échelle et aussi des transitions imprévisibles, dont les causes peuvent être liées à phénomènes dynamique non linéaires et à des effets de seuils.

Complexité d'un organisme: organisation et interaction avec l'environnement

Organisme-Système immunitaire-Environnement: identité et intégrité

Un système ou un organisme vivant peut être appréhendé par une agrégation organisée d'entités, de cellules et de molécules situées dans un espace et évoluant dans le temps. Pourtant un organisme n'est pas nécessairement de la même origine génétique. En effet, on peut considérer que font partie de l'organisme le microbiote, les cellules échangées entre mère et enfant, une greffe... Chaque entité du vivant est donc située relativement à d'autres entités qu'elle perçoit et/ou qui la perçoivent créant un lien et des interactions entre les objets et assurant une fonction. Ainsi, si le système nerveux assure la perception de l'environnement au niveau macroscopique voire psychologique, le système immunitaire permet de définir l'identité moléculaire de l'organisme et de garantir son intégrité. L'organisme des métazoaires est un agrégat dynamique et organisé de cellules eucaryotes issues de la cellule œuf, puis colonisé par des microbiotes. On peut noter ici que dans un organisme humain le nombre de cellules eucaryotes (10^{14}), est dix fois moindre que le nombre de cellules constituant le microbiote qui le colonise (10^{15}) et qui assure des fonctions symbiotiques. Le système immunitaire est donc à **l'interface des mondes eucaryotes et procaryotes** et assure par une action dynamique permanente le maintien de l'ensemble de ces éléments, donc **l'identité et l'intégrité** de l'organisme bien que les cellules soient renouvelées en permanence (tout comme les membres d'une société ou d'un écosystème). De plus il est à l'interface du régime protéique diversifié qui provient des organismes vivants pour assurer l'énergie du système dissipatif que représente tout être vivant. Le système immunitaire assure par une action dynamique permanente et un fort renouvellement le maintien de l'ensemble de ces éléments et l'intégrité de l'organisme, face aux changements de son environnement interne et externe.

Il s'agit donc en quelque sorte d'un écosystème miniaturisé à l'échelle de la cellule qui est confronté en permanence à des risques d'agressions « internes » -qui se traduise au niveau de l'individu par des tumeurs,

maladies auto-immunes, allergies, réaction contre le fœtus étranger à la mère et avortements précoces...- ou «externes» de pathogènes ou de nourriture venant de l'environnement – qui se traduisent par des infections ou des allergies. Cet «écosystème» cellulaire maintient en permanence un **équilibre dynamique au niveau moléculaire et cellulaire qui assure la résilience du système «organisme» et son identité non seulement génétique mais aussi fonctionnelle et assure l'intégrité du système au cours du temps**. Cependant cette résilience peut être perdue dans le cas de certaines perturbations et engendrer des immunodéficiences et pathologies.

Evolution des espèces et rôle du système immunitaire

Le système immunitaire existe chez tout être vivant y compris les plantes et les bactéries avec des stratégies diverses⁸. Ainsi, chez les bactéries, une immunité adaptative est liée à l'expression de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) permettant par ARN interférence de neutraliser le matériel génétique de plasmides et de phages, d'en garder la mémoire par insertion de séquences et de la transmettre avec une transmission Lamarckienne. Au cours de l'évolution des espèces, la duplication du génome complet chez les chordés a pu être un avantage contre le risque d'extinction par redondance de fonctions ou pour faciliter l'évolution biologique complexe⁹. La duplication du génome a été accompagnée d'innovations morphologiques et fonctionnelles indépendantes¹⁰ pour permettre la diversification somatique des lymphocytes dans différentes espèces. Sur la base de la diversité biologique produite, la sélection de différentes méthodes de diversifications somatiques des immuno-récepteurs a eu lieu. Le système immunitaire «adaptatif» commun chez les vertébrés¹¹, semble avoir été sélectionné pour permettre une adaptation permanente de l'organisme aux changements incessants de l'environnement dans lequel il évolue et permettre la survie de l'organisme face aux dangers rencontrés. L'étude de l'évolution de l'organisation des systèmes immunitaires à travers la diversification des immuno-récepteurs au cours de l'évolution des métazoaires permet de révéler des convergences (analogies) plutôt que des conservations (homologies) entre les systèmes, ce qui montre que le fruit des pressions exercées par les changements d'environnements et l'évolution temporelle des systèmes a permis de **favoriser la fonction du lymphocyte plutôt que la forme ou la structure des récepteurs**¹². Ainsi par exemple chez les vertébrés l'évolution s'est faite indépendamment chez les poissons agnathes (sans mâchoire) par rapport aux vertébrés à mâchoire. Un point commun est la présence duale de cellules B (immunité humorale, récepteur sécrété) et T (immunité cellulaire, récepteur à la membrane) et même de sous lignées analogues qui émergent d'un précurseur hématopoïétique commun, mais se différencient toujours dans des sites anatomiques séparés, et interagissent durant la réponse immune. Dans tous les cas il existe dans ces équivalents de lymphocytes T et B provenant d'une diversification germinale notoire entre espèces, une diversification somatique et l'expression d'un récepteur clonal, unique par cellule conférant la fonctionnalité de reconnaissance de l'antigène. Pourtant au niveau structural, la diversification est liée à des processus très différents: Il s'agit de diversification des «variable lymphocyte receptors» (VLRs) par conversion génique, initiée par des cytidine deaminases (CDAs), pour les vertébrés sans mâchoire, alors qu'il s'agit de recombinaison somatique de gènes V(D)J initiées par des recombinase (RAG) chez les vertébrés à mâchoire¹³. Qu'il s'agisse de diversification germinale ou d'adaptations somatiques, les métazoaires « ont tous sélectionné des moyens pour disposer d'un répertoire flexible d'immun récepteurs au niveau des populations et/ou des individus leur permettant de faire face aux changements de l'environnement »¹². Ces

⁸ Cooper, E. L. (2010). "Evolution of immune systems from self/not self to danger to artificial immune systems (AIS)." *Phys Life Rev* 7(1): 55-78.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374928>

⁹ Van de Peer, Y., S. Maere and A. Meyer (2009). "The evolutionary significance of ancient genome duplications." *Nat Rev Genet* 10(10): 725-732.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652647>

¹⁰ Flajnik, M. F. and M. Kasahara (2010). "Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures." *Ibid.* 11(1): 47-59.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997068>

¹¹ Litman, G. W., J. P. Rast and S. D. Fugmann (2010). "The origins of vertebrate adaptive immunity." *Nat Rev Immunol* 10(8): 543-553.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651744>

¹² Du Pasquier, L. (2009). "Diversification des immunorécepteurs au cours de l'évolution des métazoaires." *médecine/sciences* 25(3): 273-280

<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009253273>

¹³ Boehm, T. (2011). "Design principles of adaptive immune systems." *Nat Rev Immunol* 11(5): 307-317.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475308>

moyens différents aux niveaux de la structure et des mécanismes de recombinaison mais semblent avoir convergé vers des fonctionnalités similaires¹¹.

Le système immunitaire adaptatif des vertébrés à mâchoire semble performant si on se réfère au nombre de petits générés à chaque génération qui diminue avec l'évolution des espèces (aboutissant la plupart du temps à un seul foetus viable chez l'homme). Il permet d'assurer l'intégrité de l'organisme et d'atteindre l'âge de reproduction mais aussi de préserver l'intégrité du foetus chez les vivipares. En effet, le foetus dont le patrimoine génétique est pour moitié étranger d'origine paternelle et donc étranger à la mère est considéré comme une allogreffe et est rejeté par le système immunitaire de la mère en absence de mécanismes de régulation dominante des lymphocytes T régulateurs de la mère¹⁴.

Diversité et dynamique des répertoires lymphocytaires

Répertoires

A l'interface du système immunitaire et son environnement, divers répertoires entrent en interaction : le **répertoire des lymphocytes** qui est généré par chaque individu (qui est représenté par différentes catégories de lymphocytes T et B et d'immunoglobulines) qui entre en cognition avec le **répertoire des antigènes** généré par l'environnement (organisme lui-même et tous les éléments qui interfèrent avec lui) via le répertoire des immuno-récepteurs, d'un type unique sur chaque lymphocyte. Un répertoire est une collection d'éléments et d'informations caractérisés par la distribution et l'abondance des espèces et des individus. De façon similaire à un écosystème on a donc l'interaction entre un certain nombre d'espèces d'agents (des familles de lymphocytes) dont la croissance et la survie dépend de signaux reçus par les immuno-récepteurs spécifique à chaque lymphocyte, interagissant avec des différentes espèces de ressources spécifiques (signaux spécifiques émis par les antigènes). On a donc un système interactif d'échange d'informations et de signaux. Tout comme en écologie on évalue le nombre, la fréquence et la diversité des espèces dans une communauté, la diversité des répertoires de récepteurs des lymphocytes est étudiée. Pour définir la diversité il faut définir la **notion de populations**, qui regroupent artificiellement des éléments partageant des critères communs des catégories définis par l'observateur (populations d'individus, de cellules, de récepteurs et de ressources). Selon le nombre n de paramètres mesurés, le nombre de populations identifiables potentiellement va augmenter à la puissance de 2 (2^n). Biologiquement toutes les populations possibles n'existent pas puisqu'elle sont le fruit de la sélection durant l'évolution et l'ontogénie, soit pour la génération des individus, des lymphocytes et des récepteurs, soit pour la génération des antigènes (essentiellement issus d'espèces vivantes comme les microorganismes, la nourriture, les allergènes ...). Le nombre de combinaisons émergentes du hasard et de la sélection est certes grand mais non infini.

Diversité somatique

Au cours de l'évolution des espèces et de l'ontogénie de chaque individu, les cellules lymphoïdes ont été sélectionnées pour créer une diversité de récepteurs protéiques d'un type unique sur chaque lymphocyte en cognition avec les éléments de l'environnement. Chaque lymphocyte a donc une identité liée à la séquence de ce récepteur. Les gènes contenus dans l'ADN d'une cellule ne permettraient pas de coder la diversité de chaque récepteur. Pourtant l'évolution indépendante des espèces, a permis de sélectionner (à plusieurs reprises et indépendamment) des mécanismes mis en œuvre dans des systèmes de type immunitaire et des processus de génération somatique de diversité. Ceci souligne encore si cela est nécessaire que le hasard permettant la diversité puis la sélection sont important pour l'émergence des systèmes vivants.

Chez les mammifères la diversité de récepteurs au niveau somatique (non codé au niveau germinale), a lieu par réarrangements au hasard parmi des familles de gènes (V-D-J) pour créer la région hypervariable CDR3 codant une région protéique de 6 à 13 acides aminés, en cognition directe avec les antigènes (souvent aussi un peptide de taille similaire). Le répertoire des immuno-récepteurs est donc théoriquement la diversité potentielle de séquences 6 à 13 acides aminés générés au hasard, aboutissant à 10^{15} séquences protéiques. Pourtant beaucoup de contraintes et d'étapes successives qui ont lieu à différents niveaux dans l'espace (ADN, protéine, signalisation intracellulaire, interactions inter-cellulaires...) et dans le temps (dans les cellules les plus immatures et durant leur étapes de différenciation) vont limiter et contraindre cette diversité. Les contraintes d'espace disponible dans un système clos, telle la taille de l'ADN dans le noyau d'une cellule et le nombre de

¹⁴ Chen, T., G. Darrasse-Jeze, A. S. Bergot, T. Courau, G. Churlaud, K. Valdivia, J. L. Strominger, M. G. Ruocco, G. Chauat and D. Klatzmann (2013). "Self-specific memory regulatory T cells protect embryos at implantation in mice." *J Immunol* 191(5): 2273-2281.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913969>

lymphocytes dans un être humain (environ 10^{12}) ne permettrait pas une diversité telle et donc impose une restriction.

Hasard et sélection: les composantes du temps et de l'espace

Les processus aboutissant à la diversité des catégories d'espèces, d'individus, de cellules et de récepteurs et de séquences protéiques est le résultat d'étapes successives hiérarchiques et de choix au cours du temps (des millions d'années pour les sélections d'espèces et microsecondes pour les interactions protéiques) et dans des espaces contraints de la biogée aux organites des cellules. Si le hasard génère et propose les possibilités, les contraintes entraînent des restrictions et la sélection au cours du temps. Cela revient donc à créer des catégories dont seules certaines sont viables. La sélection conduit à une arborescence des catégories créées par addition (comme dans les arbres phylogénétiques) puis multiplication des éléments sélectionnés.

La sélection s'opère donc sur différentes échelles temporo-spatiales pour ne garder qu'une infime quantité des possibilités liées au hasard. Des contraintes similaires aboutissent à des sélections similaires et donc des structures auto-similaires et fractales.

Dans les précurseurs des lymphocytes, parmi les réarrangements stochastiques somatiques des gènes qui vont permettre de former les immuno-récepteurs, beaucoup échouent entraînant la non viabilité des lymphocytes immatures indépendamment de leur spécificité potentielle. Ceux qui survivent à ce réarrangement moléculaire mécanique doivent ensuite recevoir des signaux actifs via l'immuno-récepteur protéique exprimé à la membrane de la cellule ce qui déclenche leur survie/division/différenciation (sélection positive) ou leur mort (par négligence ou sélection négative) en fonction de la qualité de leur récepteur (donc en quelque sorte de l'identité de la cellule). Ce processus entraîne à nouveau une sélection drastique et seulement 3 à 5 % des thymocytes survivent et vont être distribués dans les tissus lymphoïdes périphériques (sang, rate ganglions)⁷.

On obtient donc par exemple à partir d'une cellule souche, une différenciation arborescente, une diversité de lymphocytes (lignages et fonctions) ayant chacun un type unique d'immuno-récepteurs à sa surface qui alors s'amplifie clonalement. Cette diversité d'immuno-récepteurs est estimée théoriquement à 10^{15} possibilités. Pourtant, face à ces immenses possibilités stochastiques de différenciation et de réarrangement (le répertoire potentiel), seul un répertoire limité de lymphocytes et de récepteurs spécifique émerge, avec une grande constance pour des individus génétiquement identiques. Ce sont les contraintes génétiques, spatiale, temporelles de développement de l'individu qui limitent les possibilités.

Stabilité et variabilité

On observe que la composition en fréquence et en nombre des différentes catégories de lymphocytes est caractéristique des souches de souris et des organes avec très peu de variabilité inter-individuelle entre des animaux jeunes qui ont subi les mêmes contraintes. En revanche avec le vieillissement la variabilité augmente ce qui désorganise le système et sa stabilité. Cette variabilité peut être le fruit du hasard : par exemple la sénescence entraîne des défauts d'apoptose au hasard sur certaines cellules (la programmation des cellules pour mourir selon des signaux spécifiques est altérée) et ces cellules s'accumulent indépendamment de la spécificité de leur immuno-récepteur ce qui peut entraîner des expansions clonales. Alternativement, des clones stimulés chroniquement via leur immuno-récepteur (par exemple par une infection chronique comme le cytomégalovirus) subissent aussi une sénescence cellulaire : ici ils sont sélectionnés ce qui entraîne aussi une accumulation de clones mais qui n'est pas le fruit du hasard mais de la sélection antigénique. Cependant dans les deux cas la variabilité augmente et des perturbations du répertoire apparaissent issues du hasard ou de la sélection.

La question de la taille (nombre de cellules d'une même espèce ou taille d'un clone) vs la diversité d'un répertoire minimal (nombre d'espèces) et la fréquence de chaque espèce (représentation relative aux autres espèces) permettant la bonne fonctionnalité du système a été posée. Ce répertoire évolue durant toute la vie d'un individu, depuis l'ontogénie (constitution du système immunitaire 'vide' chez l'embryon), accusant les perturbations subies quotidiennement durant toute la vie, pour se dégrader avec le vieillissement.

Efficacité du système et énergie

La diversité des espèces d'immuno-récepteurs produits confère une sorte d'énergie (entropie liée à la diversité des catégories générées par le hasard et sélectionnées par l'environnement), la récurrence des récepteurs produits (amplification clonale par division) et la capacité de chaque lymphocyte à reconnaître un répertoire d'environ un million d'antigènes avec des avidités variables permet que le système fonctionne efficacement face à la diversité des répertoires d'antigènes et que la réponse de type « mémoire » soit plus efficace, plus rapide et plus intense.

Cette conception peut s'approcher de la représentation mathématique proposée pour les fractales, basée sur des additions de catégories (composition liée au hasard puis sélection (restriction) conduisant à une arborescence des catégories (comme dans les arbres phylogénétiques), puis multiplication des éléments sélectionnés (décomposition). Cette organisation repose sur le hasard et des restrictions au possible du fait de contraintes temporo-spatiale, apportées entre autre par l'historicité du système (ou la transmission). Le système en réseau évolutif et adaptatif, permet donc la combinaison (i) d'énergie (qualité de diversité sélectionnée), (ii) d'intensité (quantité délivrée) et (iii) de puissance (flexibilité temporelle dégénérescence). Selon ces combinaisons on obtient des quantités relatives et qualités différentes de lymphocytes de l'ontogénie au vieillissement. Cette composition est déterminante de la dynamique des réponses immunitaires de type primaire (lente, peu intense et peu efficace) et des réponses de type «mémoire» plus rapide et plus intense après par exemple une primo-infection ou une vaccination. De façon plus générale, en biologie ou en écologie les systèmes sont de même intriqués, multidimensionnels, formant des réseaux communiquant de façon verticale et horizontale entre les niveaux d'organisation.

Homéostasie et dynamique

Les mesures de pourcentages ou de nombre d'individus - représentés par des cellules au sein du système immunitaire ou des organismes au sein d'un système écologique- peuvent donner des valeurs relativement constantes au cours du temps. C'est l'homéostasie du système qui régule pourtant les quantités et tend à maintenir ce qui paraît «constant» à l'observateur. Pourtant ceci ne préjuge pas de la dynamique du système si on considère la durée de vie d'une entité (cellule) influençant la durée de vie d'une population d'entité (population de cellules) et de l'influence des taux de prolifération et mortalité sur les taux de renouvellement, les temps de résidence dans un compartiment donné, des flux d'entrée et sortie d'une niche donnée qui vont éventuellement alimenter par migration une autre niche¹⁵. Ainsi, pour une population d'entités cellulaires déterminées par l'observateur, les taux de prolifération et de mort vont permettre de définir un taux de renouvellement pour un compartiment ou une population donnée¹⁶. Nous avons pu modéliser et simuler la dynamique de différenciation, sélection et migration des populations de lymphocytes T¹⁷ ; Ces études révèlent la grande stabilité des nombres et fréquences de lymphocytes observés chez les individus jeunes, la faible intervariabilité entre des individus jeunes de même fond génétique soumis aux mêmes conditions environnementales. Ces valeurs stables sont associées portant au très fort renouvellement des populations lymphocytaires ce qui permet une bonne capacité de retour à l'homéostasie après une déplétion transitoire. En revanche chez les individus âgés, où le système immunitaire est moins performant, on observe une plus faible prolifération et différenciation lymphocytaire, l'augmentation de la mortalité ce qui induit une faible capacité de renouvellement et une faible diversité. Ce système retourne beaucoup plus lentement à l'homéostasie après une perturbation transitoire ou dans d'autres cas perd totalement cette capacité et sa diversité induisant une immunodéficience et donc manque de résilience. Les origines génétiques donc l'historicité de chaque souche ou individu va contribuer aussi à cette dynamique.

La variation même très faible d'un taux de reproduction, de mortalité, de différenciation ou de migration va changer drastiquement la dynamique et les capacités de renouvellement d'autant que souvent les phénomènes sont en chaîne car il y a des transitions possibles d'une entité d'une population vers une autre (différenciation cellulaire au sein d'un même organe ou migration de cellules d'un organe vers un autre; par analogie la migration d'un individu d'un territoire vers un autre). Cette dynamique va aussi être contrainte par l'environnement, la compétition et les ressources.

¹⁵ Thomas-Vaslin, V., A. Six, B. Bellier and D. Klatzmann (2013). Life Span, Turnover, Residence Time. *Encyclopedia of Systems Biology*. W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, K.-H. Cho and H. Yokota, Springer New York: 1125-1126
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_712

¹⁶ Thomas-Vaslin, V., A. Six, B. Bellier and D. Klatzmann Lymphocyte Dynamics and Repertoire, *Biological Methods* W. O. Dubitzky W, Springer, Heidelberg New York.

Thomas-Vaslin, V., A. Six, B. Bellier and D. Klatzmann Lymphocytes dynamics repertoires, modeling. *Encyclopedia of Systems Biology*. W. O. Dubitzky W, Springer, Heidelberg New York.

¹⁷ Thomas-Vaslin, V., H. K. Altes, R. J. de Boer and D. Klatzmann (2008). "Comprehensive assessment and mathematical modeling of T cell population dynamics and homeostasis." *J Immunol* 180(4): 2240-2250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18250431

Compétition, diversité et ressources

L'échelle d'observation et le point de vue de l'observateur sont importants pour considérer un système. Si on considère une société ou une population par exemple d'animaux, la persistance de cette population dépendra de sa capacité de reproduction qui doit compenser la mortalité, de l'environnement qui doit assurer les ressources nécessaires et de l'efficacité de son système immunitaire pour lutter contre les infections, donc de la performance du système immunitaire et donc de la dynamique cellulaire. Du point de vue écologique la survie de l'espèce peut être assurée même si la mortalité individuelle est élevée et précoce, comme il y en a eu quelques décennies où l'espérance de vie humaine était de 45 ans. L'augmentation de la longévité des individus humains, de la diminution de la mortalité (lié à la médecine et amélioration des conditions de vie) et de leur nombre introduit une compétition différente par rapport aux autres individus ou espèces. En écologie les espèces d'animaux différents vont entrer en compétition dans leur milieu par exemple pour des espaces ou des nourritures, soit spécifique de leur espèce, soit partagées entre espèces. Ici intervient alors la notion de diversité et compétition spécifique et non spécifique. Il en est de même pour les lymphocytes: la compétition entre individus d'un même clone ou intra- espèce concernera la même ressource, le même nutriment spécifique de l'espèce ou le même antigène. La compétition entre clones différents ou inter-espèce concernera des ressources non spécifiques d'espèces comme l'eau ou les cytokines pour les lymphocytes: plus la diversité alimentaire ou antigénique sera grande (capacité d'un lymphocyte de reconnaître différents antigènes en compétition) plus la probabilité de survie de l'individu sera grande pour une capacité de charge limitée (nombre d'individu) du système. De même plus la diversité de catégorie ou du répertoire est grande, plus grande est la probabilité qu'un nombre d'individus survivent car adaptés aux contraintes du milieu. Ces mouvements dynamiques sont accompagnés de compétition pour une niche (espace), pour des ressources spécifiques de l'espèce (antigène ou nutriment spécifique pour un organisme) ou non spécifique (cytokine ou eau/air pour un organisme) selon une capacité de charge. Seuls les individus sélectionnés sur ces critères survivront.

Un exemple intéressant de modélisation et simulation de cette **compétition pour les ressources et la diversité** est donnée dans l'article de Kepler¹⁸. Ce groupe modélise la compétition entre les divers clones de lymphocytes T selon les ressources spécifiques (reconnues par l'immuno-récepteur) et les ressources non spécifiques (cytokines). La simulation concerne la reconstitution d'un enfant immuno-déficient (sans lymphocyte T, souffrant d'un syndrome de Di George, léthal très tôt après la naissance) permettant la génération progressive de lymphocytes de spécificités différentes dans l'organisme. Le dilemme est de reconstituer très vite un système avec beaucoup de lymphocytes peu diversifiés ou plus lentement un système diversifié mais avec moins de lymphocytes. L'objectif est d'avoir un système suffisamment diversifié et efficace pour lutter contre les infections et rendre l'individu immunocompétent et viable. Le système évolue en fonction de la disponibilité des ressources spécifiques pour le lymphocyte (antigène stimulant la prolifération lymphocytaire via l'immuno-récepteur des cellules T (TCR), donc de façon clonale) ou non spécifiques (molécule qui stimule la prolifération indépendamment de la spécificité TCR, donc de façon polyclonale). Les résultats suggèrent que la taille maximale de la population lymphocytaire atteinte (capacité de charge) dépend de la compétition pour des ressources spécifiques (compétition intra-clonale, reconnaissant le même antigène) et non de ressources non spécifiques (inter-clonale, espace, autres ressources), mais que la diversité des espèces atteintes dépend des ressources non spécifiques. En présence de fortes ressources spécifiques d'une espèce, (peu de compétition non spécifique), le nombre de clones d'une espèce (de lymphocytes) sera 1000 fois plus grand (prolifération oligoclonale). Le nombre d'espèces (diversité) atteint au bout du même temps sera 20 fois plus faible avec une concentration d'individus atteinte très rapidement. Au contraire, si la croissance clonale des espèces est limitée par la compétition pour des ressources spécifiques alors que les ressources non spécifiques sont abondantes, alors la diversité du nombre d'espèce sera grande et la taille des clones d'espèce sera petite.

L'équilibre entre la taille d'une population, sa diversité et la compétition d'un nombre d'individus dont les ressources sont limitées est donc permanent. Si les conditions changent par modification de paramètres liés à l'individu (nombre d'individus, mortalité, longévité, taux de reproduction) ou liés à l'environnement (espaces, niches, ressources, structures tridimensionnelles, nombre et durée d'interactions, altération de migration orientée etc...) alors l'équilibre est perturbé.

¹⁸ Ciupe, S. M., B. H. Devlin, M. L. Markert and T. B. Kepler (2009). "The dynamics of T-cell receptor repertoire diversity following thymus transplantation for DiGeorge anomaly." *PLoS Comput Biol* 5(6): e1000396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521511>

Infections chroniques et déséquilibres

Des changements de paramètres comme l'infection par le virus HIV chez l'homme qui détruit une population de lymphocytes T (les CD4) et accélère leur prolifération, induit à long terme en quelques mois ou années une immunodéficiência et le SIDA, car le système ne peut se régénérer pour compenser les pertes liées à l'infection virale chronique. Les infections chroniques virales peuvent aussi contribuer à l'activation chronique des lymphocytes qui entrent en sénescence et ne peuvent plus mourir. Dans la seconde moitié de la vie (après 50 ans chez l'homme) Il y a alors des accumulations de lymphocytes inutiles et inefficaces pour tuer les cellules infectées. Ces expansions clonales peuvent occuper 80% du nombre de lymphocytes, entre en compétition avec les autres lymphocytes et diminuent la diversité donc contribuent à une immunodéficiência chez la personne âgée. Les traitements immunosuppresseurs en déstabilisant les équilibres contribuent à une émergence plus rapide de ces clones et un vieillissement accéléré.

L'introduction d'une population nouvelle d'agents (individus, lymphocytes) selon sa fréquence et sa dynamique peut donc perturber le système. De manière similaire l'introduction ou disparition d'une ressource (nouvel antigène, nouvel OGM, ou disparition d'une espèce d'un antigène...) va perturber la probabilité de survie des autres espèces par des changements de compétition donc de dynamique des systèmes. La compétition par système proie /prédateur qui a été également simulée va agir de même et perturber les équilibres.

On voit donc que les équilibres générés par la nature sont dynamiques, diversifiés mais fragiles, susceptible au vieillissement, aux compétitions et à la perte de diversité et peuvent être rompus avec des conséquences immédiates ou différées selon le niveau touché et le nombre d'éléments et de niveaux d'échelles en jeu. De plus il faut considérer l'historicité des systèmes à toutes les échelles qui influencent la transmission des informations et la mémoire du système.

Evolution du système immunitaire dynamique adaptatif-Organisation

Historicité du système

Le concept d'historicité pour Williams semble lié à celui de la sélection naturelle en biologie lors de la mise en œuvre de mécanismes. Les contingences historiques vont alors déterminer les propriétés de la biosphère dont la formation est un événement unique lié à la sélection au cours du temps¹⁹. En plus de l'historicité relative à l'évolution des espèces, il faut noter que le système dynamique se construit pendant la vie fœtale sur la base de l'héritage génétique mais aussi épigénétique. Des effets épigénétiques trans-générationnels peuvent avoir lieu chez les animaux et les plantes²⁰. Ainsi l'environnement cellulaire et humoral du système immunitaire apporté par la mère peut influencer le système de la descendance. En effet un micro-chimérisme bilatéral s'établit entre le fœtus et la mère avec la persistance à long terme des cellules fœtales chez la mère²¹. De plus, les anticorps maternels sont porteurs «d'information». En effet, les idiotypes et anti-idiotypes maternels des IgG qui dépendent de l'expérience immunologique de la mère sont transmis durant la période néonatale à la progéniture et influencent l'ontogénie et la détermination du répertoire immunitaire des descendants avec des effets bénéfiques ou délétères (autoimmunité)²². Selon une vue Lamarckienne, cet héritage non génétique trans-génération permet l'influence des IgG de la mère donc de caractères acquis au niveau somatique en fonction du vécu et de l'histoire immunitaire de la mère, sur le système immunitaire de la progéniture. La mémoire immunologique consécutive à une primo-infection par un ADN viral peut aussi se transmettre à travers les générations chez les insectes²³. Il est aussi montré que le comportement des animaux comme la réponse au stress, dépend de l'environnement auquel les animaux de trois générations précédentes ont été

¹⁹ Williams, G. (1992). *Natural selection: domains, levels and challenges*, Oxford University press.

http://books.google.fr/books?id=nTJZ9QTssYC&dq=historicity+williams+1992&lr=&hl=fr&source=gbs_navlinks_s

²⁰ Grossniklaus, U., B. Kelly, A. C. Ferguson-Smith, M. Pembrey and S. Lindquist (2013). "Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?" *NATURE REVIEWS GENETICS* 14(3): 228–235

<http://www.nature.com/nrg/journal/v14/n3/abs/nrg3435.html>.

²¹ Maloney, S., A. Smith, D. E. Furst, D. Myerson, K. Rupert, P. C. Evans and J. L. Nelson (1999). "Microchimerism of maternal origin persists into adult life." *Journal of Clinical Investigation* 104(1): 41–47.

<http://www.jci.org/cgi/content/abstract/104/1/41>.

²² Lemke, H., A. Coutinho and H. Lange (2004). "Lamarckian inheritance by somatically acquired maternal IgG phenotypes." *Trends in Immunology* 25(4): 180-186.

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490604000572U>

²³ Tidbury, H. J., A. B. Pedersen and M. Boots (2010). "Within and transgenerational immune priming in an insect to a DNA virus." *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278(1707): 871-876

<http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.2010.1517>

exposés, comme un fongicide toxique²⁴. Un régime alimentaire réduit chez les parents de l'insecte *Plodia interpunctella* la pyrale des fruits diminue les réactions immunitaires de la descendance²⁵. Ceci indique que les caractéristiques immunitaires liées à l'histoire d'un individu, les effets d'immunisation diverses, de stress, de la nourriture peuvent, par des phénomènes épi-génétiques liés au micro-chimérisme et échanges mère-foetus, se transmettre à la descendance favorisant une meilleure réponse contre des agents infectieux mais aussi des risques d'auto-immunité. Ainsi le système immunitaire qui permet d'assurer, si ce n'est la survie de l'individu, au moins celle de l'espèce à travers les générations et l'environnement rencontré, permet de transmettre des informations relatives aux antigènes rencontrés à travers les générations. Chaque organisme et le système immunitaire qu'il héberge a donc une histoire propre qui est le produit de la sélection de l'espèce, de l'histoire immunologique de la mère et de l'environnement dans lequel l'organisme évolue, naît et vieillit.

La réponse immunitaire engendrée par un virus dépend elle aussi de l'historicité du virus qui infecte l'organisme. Ainsi en laboratoire, un virus SIV de singe cultivé sur des cellules humaines entraîne des molécules humaines dans sa structure. Cette préparation a conduit à penser qu'un vaccin contre le SIV pouvait être efficace après injection chez le singe mais il a ensuite été observé que la réponse était en fait dirigée contre les antigènes humains embarqués dans l'enveloppe virale entraînant une réponse xénogénique contre les déterminants humains²⁶. Ici l'historicité du virus et donc sa capacité immunogène a été changée malencontreusement par les chercheurs.

Mémoire

Comme le système immunitaire est un système complexe en réseau dynamique localisé dans un espace temporo-spatial, il présente à chaque instant une mémoire des événements passés (nombre, diversité et qualité des entités et de leurs connexions, définissant un état non stochastique de connexion du réseau = rétention) ce qui va déterminer sa réaction présente et donc le futur (=protention) par un enchaînement de processus d'activation en liaison avec l'environnement. Ainsi, le changement d'expression de certains gènes dès 6 heures après une immunisation vaccinale est déterminante et prédictive de l'efficacité de la réponse immunitaire et vaccinale qui sera observée 3 semaines plus tard. Ce changement d'expression est spécifique du type de vecteurs viral utilisé (plus ou moins immunogène) exprimant pourtant le même antigène test (Bellier B. et coll. en préparation). Si l'activation concerne des éléments du réseau déjà présents et préalablement activés, donc avec plus de connexions, ceci va permettre de déclencher une réponse immune plus rapide et plus intense, dite secondaire. Ce phénomène n'est pas conscient, ni intentionnel, mais lié aux propriétés systémiques du réseau interactif et cognitif complexe. Cette propriété systémique est liée à l'activation/division permanente de lymphocytes en interaction en réseau (dont le réseau idiotypique²⁷) et non à des cellules persistantes quiescentes dites «mémoire». Nous avons en effet montré que la mémoire immunitaire est perdue si on effectue une déplétion transitoire des lymphocytes T en division durant la phase de maintien de la mémoire²⁸. Ces lymphocytes restent en phase G1 du cycle cellulaire et en division «lente», ce ne sont pas des lymphocytes à vie longue. Il s'agit donc bien d'une propriété globale du système dynamique et non de propriétés de cellules individuelles, d'autant que des lymphocytes ayant un phénotype dit « mémoire » sont pourtant observés chez les animaux ayant une «amnésie immunologique». Les perturbations dans la dynamique de division des cellules liée au vieillissement ou à des traitements de chimiothérapie pourraient donc altérer la mémoire immunologique.

²⁴ Crews, D., R. Gillette, S. V. Scarpino, M. Manikkam, M. I. Savenkova and M. K. Skinner (2012). "Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses." *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(23): 9143-9148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615374>

²⁵ Triggs, A. M. and R. J. Knell (2012). "Parental diet has strong transgenerational effects on offspring immunity." *Functional Ecology* 26(6): 1409-1417
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2435.2012.02051.x>

²⁶ Le Grand, R., B. Vaslin, G. Vogt, P. Roques, M. Humbert, D. Dormont and A. M. Aubertin (1992). "AIDS vaccine developments." *Nature* 355(6362): 684-685.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1741053>

²⁷ THOMAS-VASLIN, V. (2014). "A complex immunological idiotypic network for maintenance of tolerance." *Frontiers in Immunology* 5: 369.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132837>

²⁸ Bellier, B., V. Thomas-Vaslin, M. F. Saron and D. Klatzmann (2003). "Turning immunological memory into amnesia by depletion of dividing T cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(25): 15017-15022.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634206>

Structuration d'un système contraint -Emergence

Le caractère complexe multi-échelle du système immunitaire permet de proposer que la construction et structuration du système immunitaire repose sur la cognition distribuée par les protéines des immuno-récepteurs de l'information portée par les antigènes qui va remonter jusqu'au niveau des cellules, populations et organisme. L'organisation d'un individu commence durant l'ontogénie (vie foétale) chez le zygote unicellulaire dans le cadre systémique de l'historicité portée par le contenu cellulaire du cytoplasme et organites transmis par la mère, l'expression du code génétique assemblé à partir des chromosomes parentaux et des contraintes de type physique, métaboliques etc... qui font apparaître des restrictions. Cette organisation n'est donc pas issue du désordre, mais d'intégrations agencées dans les contraintes de l'espace et du temps. Schrödinger dès 1944²⁹ a perçu qu'un organisme vivant est issu de hasard et d'ordre biologique et est la seule part du monde naturel à contenir la description interne –appelé code-script- de lui même, bien avant la découverte du code génétique. Donc le développement d'un individu est fondé en partie sur un ordre existant et qui se transmet. Dans la cellule le code correspond à un programme utile à l'exécution de fonctions. Cependant, il existe une grande part de variabilité et d'aléatoire dans les recombinaisons, les méthylations et dans l'expression protéique. Le code est indépendant de la capacité d'assembler des fonctions. Ainsi dans la cellule l'ADN, le support qui peut être copié est indépendant des polymérases permettant la synthèse des ARN et des protéines.³⁰ Donc bien que le code génétique soit relativement stable, pourtant soumis à de nombreuses mutations, le métabolisme cellulaire qui va lire ces instructions et établir les fonctions cellulaires va laisser la place à beaucoup de variabilité et de phénomènes aléatoires. De plus, les perturbations induites dans un organisme par un changement de métabolisme vont induire une plasticité de l'expression génique non reproductible (flexibilité) et une adaptation qui nécessite une dizaine de générations de cellules de façon à contrebalancer cette perturbation³¹.

La structuration tridimensionnelle des interactions cellulaires pour former des organes va permettre la formation de l'organisme au cours du temps, comme cela est actuellement modélisé dans des programmations de vie artificielle³². Ainsi par exemple, les ébauches des organes lymphoïdes sont au départ des structures épithéliales vides, colonisés par différentes vagues de précurseurs hématopoïétiques³³. La structure de taille limitée de l'épithélium (par exemple l'ébauche thymique) qui reçoit les cellules hématopoïétiques pourraient participer à l'organisation de la structure et à l'émergence de «patterns» reconnaissables en histologie. Ces cellules s'agrègent et se regroupent alors en «cluster» (par exemple zone T et B dans les ganglions, cortex et medulla dans le thymus etc ...) créant des «patterns» dynamiques permettant ensuite d'assurer des fonctions par émergence et action commune : division et différenciation cellulaire, génération de diversité des récepteurs, puis rôle fonctionnel, sécrétion de facteurs, migration des cellules réponses immune aux antigènes, comme cela a été modélisé in silico pour la réponse des lymphocytes B dans le ganglion³⁴. Ces «patterns» cellulaires sont altérés ainsi que la fonctionnalité, si on change l'expression d'une molécule, montrant qu'une perturbation à l'échelle moléculaire se répercute par des effets en chaîne jusqu'à l'échelle de l'organisme ou des populations d'individus.

²⁹ Schrödinger, E. (1944). *What is life?*, Cambridge University press.

³⁰ Longo, G. (2009). "From exact sciences to life phenomena: Following Schrödinger and Turing on Programs, Life and Causality." *Information and Computation* 207(5): 545-558

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890540109000248>

Brenner, S. (2012). "Turing centenary: Life's code script." *Nature* 482(7386): 461.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358811>.

³¹ Stern, S., T. Dror, E. Stolovicki, N. Brenner and E. Braun (2007). "Genome-wide transcriptional plasticity underlies cellular adaptation to novel challenge." *Mol Syst Biol* 3: 106.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453047>

³² Vainas, O., D. Harel, I. R. Cohen and S. Efroni (2011). "Reactive animation: from piecemeal experimentation to reactive biological systems." *Autoimmunity* 44(4): 271-281.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244340> Ulieru, M. and R. Doursat (2011). "Emergent engineering: a radical paradigm shift." *International Journal of Autonomous and Adaptive Communications Systems* 4(1): 39-60.

<http://inderscience.metapress.com/index/E1043U38662PL00V.pdf>

³³ Le Douarin, N. M. and F. Dieterlen-Lièvre (2013). "How studies on the avian embryo have opened new avenues in the understanding of development: A view about the neural and hematopoietic systems." *Development, Growth & Differentiation* 55(1): 1-14.

<http://doi.wiley.com/10.1111/dgd.12015>

³⁴ Swerdlin, N. I., I. R. Cohen and D. Harel (2008). "The Lymph Node B Cell Immune Response: Dynamic Analysis In-Silico." *Proceedings of the IEEE* 96(8): 1421-1443.

Cette organisation contrainte n'est pas sans rappeler celle de la membrane et des organites dans la cellule, selon le concept de membrane close et d'autopoïèse³⁵. Les cellules et leur multitude d'interactions locales permettent une auto-organisation décentralisée révélant des phénotypes avec polymorphisme et l'émergence de comportement global fonctionnel au niveau macroscopique qui repose sur l'hétérogénéité et la diversité des constituants microscopiques. Cette décentralisation repose sur le fait qu'il n'y a pas de programme ni d'organe « pensant » l'organisation tridimensionnelle dans l'espace et dans le temps. C'est donc l'environnement interactif qui va permettre l'organisation du système, sur la base du code du génome. L'émergence d'une architecture bidimensionnelle et permettant de générer un organisme artificiel programmable qui se différencie par auto-organisation sur la base de hasard et de contraintes d'algorithmes cellulaires lié au génotype et aux boucles de contrôles positifs et négatives qui agissent sur le système, a été montrée³⁶. Les propriétés structurelles du système contraint, organisé dans sa complexité, sur la base de son évolution et de la sélection de processus, vont donc influencer la fonctionnalité, la dynamique, la robustesse et fragilité du système³⁷, selon le concept «robust yet fragile».

En conclusion, la structuration du système repose sur différents niveaux d'organisation biologique et processus dynamiques: cellules ou molécules préexistantes assemblées (d'où la notion d'historicité : la cellule oeuf est déjà un système organisé), permettant d'effectuer des divisions et différenciations cellulaires algorithmiques en interface avec un contexte biologique environnemental (la mère et son propre système immunitaire chez les vivipares), un contexte stochastique de diversité d'antigènes estimé à 10^{19} , et des contraintes physiques. Les modifications internes à la cellule, comme du code génétique, ou externes de l'environnement, peuvent donc interférer avec le comportement de l'organisme.

Modèle non linéaires, réponses aux perturbations et chaos

La réponse aux perturbations et la résilience –(capacité de maintenir une intégrité fonctionnelle)- du système immunitaire adaptatif est un phénomène attendu si l'on observe les organismes vivants dans leur environnement très changeant, permettant une réponse rapide et ciblée contre une majorité d'antigènes et de pathogènes. Cette réponse est liée à une prolifération exponentielle et rapide de lymphocytes reconnaissant les antigènes avec une certaine spécificité et affinité pour éliminer rapidement ce pathogène. Cependant, les processus de régulations homéostatiques se mettent en place pour réduire le nombre de lymphocytes une fois l'infection contrôlée. Ces processus dynamiques se renouvellent à chaque instant dans un contexte de compétition dynamique des lymphocytes ayant des immuno-récepteurs différents afin d'équilibrer une réponse efficace, la préservation d'un nombre de lymphocytes relativement constant (aspect contraint du système dans un espace fini à un instant t appelé capacité de charge). Une fraction de ces lymphocytes pourra assurer une réponse mémoire plus efficace que la réponse primaire en cas d'infection par un pathogène similaire (aspect cross-réactif du système dans l'espace temps).

On peut aisément faire un parallèle entre des lymphocytes, considérés comme des individus (agents) ou des populations de lymphocytes agrégés et des populations écologiques ou sociales d'individus (animaux, végétaux), qui migrent, s'assemblent dans des territoires, entrent en compétition pour les ressources, subissent des processus de sélection, des perturbations/dégradations, se reconstituent au cours du temps ou disparaissent ...

L'organisation et la robustesse peuvent être notés dans d'autres systèmes biologiques et la question de la variabilité des échelles, des fluctuations, de la stochasticité et de la stabilité des systèmes ont été évoquées³⁸. Les systèmes dissipatifs tel que les systèmes biologiques ou écologiques ont une connectivité qui varie selon leur développement³⁹. Il est intéressant de noter qu'expérimentalement certains algorithmes et automates

³⁵ Maturana, H. R. and F. J. Varela (1980). *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*, D Reidel Pub Co.

³⁶ Ulieru, M. and R. Doursat (2011). "Emergent engineering: a radical paradigm shift." *International Journal of Autonomous and Adaptive Communications Systems* 4(1): 39–60.

<http://inderscience.metapress.com/index/E1043U38662PL00V.pdf>

³⁷ Alderson, D. L. and J. C. Doyle (2010). "Contrasting Views of Complexity and Their Implications For Network-Centric Infrastructures." *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans* 40(4): 839-852

<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5477188>

³⁸ Lavelle, C., H. Berry, G. Beslon, F. Ginelli, J. Giavitto, Z. Kapoula, A. Le Bivic, N. Peyrieras, O. Radulescu, A. Six, V. Thomas-Vaslin and P. Bourguin (2008). "From molecules to organisms: towards multiscale integrated models of biological systems." *Theoretical Biology Insights* 1: 13-22.

<http://www.la-press.com/from-molecules-to-organisms-towards-multiscale-integrated-models-of-bi-article-a1056>.

³⁹ Amzallag, G. N. (2004). "Critical periods as fundamental events in life." *Theory in Biosciences* 123(1): 17–32

<http://link.springer.com/article/10.1016/j.thbio.2004.03.003>.

cellulaires reproduisent des patterns d'organisation comme un embryon³⁶ de cristaux, de fleurs, de formes ressemblant à des insectes...⁴⁰ où l'introduction d'un chiffre au hasard devrait perturber la structure. La capacité de régénération et la robustesse d'embryons artificiels à la destruction de quelques cellules fonctionne tant que l'embryon est en développement mais plus lorsque le développement est terminé⁴¹. Ceci suggère la limite de flexibilité des systèmes qui sont déjà établis dans un équilibre et qui ne sont plus en état de «développement».

Modélisations et simulations dans le temps et l'espace

L'échelle d'étude cellulaire du système immunitaire permet une évaluation qualitative et quantitative de ses composants en laboratoire. On peut en effet analyser les répertoires lymphocytaires et quantifier leur diversité maintenant jusqu'au niveau des séquences nucléotidiques⁴². Des modèles et simulations du comportement du système en particulier de la composition et de la dynamique des populations lymphocytaires (taux de production, renouvellement, flux, diversité..) et des processus d'homéostasie face aux perturbations sont proposés⁴³. Nous tentons actuellement de comprendre l'évolution de ce système dynamique au cours du vieillissement et des effets de perturbations notoires telles qu'une destruction transitoire des cellules en division (immunosuppression) sur le renouvellement du système⁴⁴. Pour cela nous tentons de décrire une (infime) partie des composants structurels et de leur interaction et relations dynamiques multi-échelles (avec des méthodes multiparamétriques à haut-débit). Cela permet d'étudier la dynamique de renouvellement des populations lymphocytaires, leur diversité, la variabilité et la robustesse ou non d'un tel système.

Les modélisations informatiques dynamiques des systèmes peuvent maintenant être produites en s'appuyant sur des diagrammes de transition d'états afin que les modélisations puissent être compréhensibles à la fois par les biologistes, les mathématiciens et les informaticiens et directement exécutables⁴⁵. Ces modélisations permettent de reconstruire une partie du système et de suivre son évolution dans l'espace et le temps *in silico* du comportement cellulaire. L'approche dite « bottom-up » de reconstruction à partir des règles de comportement des éléments individuels ou « top-down » de modélisation de populations reste mécanistique mais permettra néanmoins de modéliser des systèmes hétérogènes et multi-échelles⁴⁵.

Emergence

Bien que réductionniste et mécanistique cette approche peut permettre de révéler certains comportements inattendus émergents ou qui ne répondent à aucune intuition. Un exemple est la simulation par « animation réactive » montrant la compétition entre lymphocytes CD4 et CD8 pour le contact avec le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) lors de la différenciation thymique qui aboutit à une propriété émergente et permet d'expliquer la sélection préférentielle de lymphocytes T CD4⁴⁶ qui apparaît chez de nombreuses

⁴⁰ Shin, J. K. (2011). "Identifying patterns from one-rule-firing cellular automata." *Artificial Life* 17(1): 21–32.
http://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/artl_a_00015

⁴¹ Joachimczak, M. and B. Wrobel (2012). "Evolution of robustness to damage in artificial 3-dimensional development." *Biosystems* 109(3): 498-505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709976>

⁴² Six, A., M. E. Mariotti-Ferrandiz, W. Chaara, S. Magadan, H. P. Pham, M. P. Lefranc, T. Mora, V. Thomas-Vaslin, A. M. Walczak and P. Boudinot (2013). "The Past, Present, and Future of Immune Repertoire Biology - The Rise of Next-Generation Repertoire Analysis." *Front Immunol* 4: 413.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348479>

⁴³ Thomas-Vaslin, V., H. K. Altes, R. J. de Boer and D. Klatzmann (2008). "Comprehensive assessment and mathematical modeling of T cell population dynamics and homeostasis." *J Immunol* 180(4): 2240-2250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18250431

⁴⁴ Thomas-Vaslin, V., A. Six, H. P. Pham, C. Dansokho, W. Chaara, B. Gouritin, B. Bellier and D. Klatzmann (2012). Immunodepression & Immunosuppression during aging. *Immunosuppression*. M. B. Portela. Brazil, InTech open access publisher: 125-146.
<http://www.intechopen.com/books/immunosuppression-role-in-health-and-diseases/immunodepression-immunosuppression-during-aging->

⁴⁵ Bersini, H., D. Klatzmann, A. Six and V. Thomas-Vaslin (2012). "State-transition diagrams for biologists." *PLoS One* 7(7): e41165.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844438>,

Thomas-Vaslin, V., A. Six, J. G. Ganascia and H. Bersini (2013). "Dynamical and mechanistic reconstructive approaches of T lymphocyte dynamics: Using visual modelling languages to bridge the gap between immunologists, theoreticians and programmers." *Frontiers in Immunology* 4: 300
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101919>

⁴⁶ Efroni, S., D. Harel and I. R. Cohen (2007). "Emergent dynamics of thymocyte development and lineage determination." *PLoS Comput Biol* 3(1): e13.

espèces. Le temps de contact et compétition entre des entités au niveau moléculaire ou cellulaire est donc déterminant de la fréquence de populations de cellules qui vont être produites. On voit donc que les changements à des échelles inférieures peut agir sur les échelles supérieures, ce qui constitue l'émergence et est le résultat de comportement collectifs qui ne peut être prédit à l'échelle d'une entité.

Altération de paramètres du système

Ces modélisations permettent d'évaluer le comportement global du système multi-échelle et l'effet de perturbations transitoires ou durables à des échelles infra de valeurs paramétriques ou structurels sur le comportement à l'échelle supra.

Déplétion transitoire

Nous montrons que la variation intentionnelle de paramètres comme la déplétion transitoire de lymphocytes en division (équivalent d'une chimiothérapie anti-cancéreuse) induit l'effondrement des populations qui pourront se reconstituer au bout d'un certain temps si on ne change pas les valeurs des autres paramètres¹⁷. La modélisation de cette perturbation révèle le retour à l'équilibre en quelques semaines pour un système jeune, et sans perturbation de sa structure et donc révèle une homéostasie. Les capacités de régénérations et de retour à l'équilibre dépendant aussi des conditions initiales comme le fond génétique et l'âge. Ainsi le même traitement appliqué sur des individus âgés induit une accélération du vieillissement naturel du système⁴⁴ et pas de retour à l'homéostasie. Certains traitements immunosuppresseurs pourraient accélérer le vieillissement du système immunitaire en particulier chez l'individu âgé, immunodéprimé car ses capacités régénératives sont limitées du fait de l'involution thymique, de la capacité réduite de prolifération lymphocytaire, donc de renouvellement dynamique de génération de diversité et de l'accumulation de cellules sélectionnées et /ou sénescence^{Erreur ! Signet non défini.}. La thymectomie qui représente une déplétion permanente de la source de lymphocyte naïfs, prive le système de la régénération naturelle de diversité, affecte le répertoire immunitaire et accélère le vieillissement immunitaire.

Distribution stochastique

La perturbation de la structure bidimensionnelle du thymus⁴⁷ (conservation de la densité mais redistribution stochastique et non plus organisée «en pattern» de la répartition des cellules épithéliales thymiques), perturbe la migration, les temps de contact et la compétition et donc la différenciation et production de thymocytes: on observe une accumulation de cellules T dans le thymus et leur difficulté à être exporté vers les organes lymphoïdes périphériques ce qui induirait une immunodéficience.

Altération de la migration

De même des changements de paramètres dans l'environnement des thymocytes, comme le retrait d'une chimiokine permettant normalement une migration orientée des thymocytes (attirés par cette chimiokine), provoque une migration au hasard des thymocytes, ce qui ralentit et désorganise leur trafic et interactions. Ceci induit l'effondrement du système qui ensuite se réorganise mais sans atteindre un état d'équilibre ni une production correcte en proportion et nombre des thymocytes. La dynamique est considérablement ralentie avec de fortes oscillations du nombre des différentes populations produite et sans atteindre d'état d'équilibre avec saturation du thymus.

Une autre modélisation montre comment les lymphocytes interagissent, prolifèrent, se différencient et migrent à l'intérieur d'un ganglion lymphatique de façon physiologique⁴⁸. La perturbation de la migration lymphocytaire, par l'élimination d'une molécule de surface cellulaire le récepteur de chimiokine CXCR5, induit une altération des follicules primaires et l'absence de lymphocytes dans les centres germinatifs. La taille du ganglion est aussi déterminante pour réaliser des contacts optimaux entre les cellules et aboutir à une réponse immunitaire ainsi qu'à un nombre de lymphocyte mémoire optimal, également dépendant de la quantité d'antigène⁴⁸.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257050>.

⁴⁷ Souza-e-Silva, H., W. Savino, R. A. Feijoo and A. T. Vasconcelos (2009). "A cellular automata-based mathematical model for thymocyte development." *PLoS One* 4(12): e8233.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20011042

⁴⁸ Swerdlin, N. I., I. R. Cohen and D. Harel (2008). "The Lymph Node B Cell Immune Response: Dynamic Analysis In-Silico." *Proceedings of the IEEE* 96(8): 1421-1443.

Vieillesse et désorganisation

Le vieillissement induit une altération plus ou moins simultanée ou séquentielle de nombreux paramètres. Après la «construction» et l'«organisation» du système immunitaire et des répertoires lymphocytaires qui s'établit comme nous l'avons vu durant la vie foetale et néonatale, le système immunitaire se «déconstruit» au cours du vieillissement sous l'influence de l'environnement cellulaire, interne à l'individu, par sénescence, ou externe à l'individu, en conséquence des perturbations subies durant la vie qui varient d'un individu à l'autre en durée, fréquence, amplitude, niveau d'échelles biologiques atteintes... Un état d'équilibre stable n'est donc jamais atteint. Il semble que le vieillissement induit une désorganisation du système immunitaire aux niveaux moléculaires, cellulaires, populations cellulaires et organes avec une moins bonne capacité de réponse immune, de contrôle de la taille de populations cellulaires, de diversité de répertoire. Le vieillissement se traduit essentiellement par une diminution de renouvellement et de diversité du répertoire lymphocytaire qui peuvent avoir des origines moléculaire (raccourcissement des télomères, diminution des activités enzymatiques etc...) ce qui aux échelles supérieures altère les capacités de cognition et provoque l'augmentation des infections, tumeurs, auto-immunité avec l'âge au niveau de l'organisme.

Lors de mesures expérimentales chez la souris (non manipulée intentionnellement) au cours du temps (jeune à âgées) et en comparant 3 souches génétiquement différentes, nous notons une organisation typique des populations cellulaires, des répertoires, qui permettent de définir pour chaque souche ou âge une «signature» particulière qui concerne les taux de prolifération, la fréquence et nombre de lymphocytes dans les différents organes, l'expression des gènes, la diversité de leur répertoire. On a donc une fiche d'identité immunitaire qui regroupe les catégories de souris, par âge, origine génétique, organes, répertoire etc... par des classifications hiérarchiques non supervisées. Cette «signature» dépend de la génétique et des perturbations subies avec l'âge. Ainsi nous avons analysé une souche de souris qui présente un répertoire T restreint par des délétions chromosomiques naturelles, et limite le nombre de gènes des régions variables du TCR de 20 à 14 familles. Il s'avère que cette souche «vieillit» prématurément sur le plan immunologique (involution thymique plus rapide, distorsion du répertoire lymphocytaire plus rapide avec l'âge). Une étude de l'origine des sources de variabilité et de son amplitude montre qu'elle augmente avec le vieillissement du système dans les trois souches de souris (Thèse HP Pham UPMC 2013). De plus, si expérimentalement on induit une **perturbation** par la déplétion transitoire des lymphocytes en division chez cette souche, on accélère encore le vieillissement du répertoire (expansions clonales et pertes de clones) alors qu'une autre souche résiste mieux⁴⁴.

Le vieillissement: perturbation lente

Le vieillissement est en général relativement «lent». Le vieillissement du système immunitaire semblerait correspondre à une perte d'organisation et de structuration du système au niveau multi-échelle, des molécules à l'organisme⁴⁴. Des désorganisations similaires sont notés pour d'autres systèmes biologiques, perte de la structure et masse osseuse, de neurone et capacité cognitives, de la diversité de la flore intestinale ...

L'âge biologique est différent de l'âge chronologique et semble dépendre de l'état initial du système de l'historicité du système et de l'usage qui en est fait ou des perturbations subies. Par exemple le taux de production de lymphocytes T naïfs issus du thymus décline avec l'âge dès la puberté ainsi que le taux de prolifération des lymphocyte, mais il ne s'agit pas de changement brusque et le système s'adapte au cours du temps et absorbe ces variations par des compensations pour garder sa résilience jusqu'à environ la moitié de la vie de l'individu. Cependant, la désorganisation structurelle du thymus (perte de l'organisation en pattern, invasion d'adipocytes etc...) induit la baisse de diversité du répertoire lymphocytaire (molécule TCR et population cellulaire) se traduit au niveau de l'individu âgé par des augmentations des infections, cancer, maladies auto-immunes. Ainsi les répercussions de perturbations et de sénescence à une échelle infra peuvent n'apparaître que tardivement à une échelle supra. Les accumulations de perturbations en nombre ou fréquence et durée, ou des effets seuils peuvent aussi exister pour faire basculer le système.

Cependant, en cas de perturbation supplémentaire brusque et majeure, comme la déplétion transitoire des cellules en division vue plus haut, le système n'est plus capable de se régénérer correctement. On observe alors une accélération du vieillissement biologique du système avec l'occurrence d'une grande variabilité qui apparaît avec expansions ou au contraire délétions clonales partielles qui pourraient être la conséquence de bifurcation de la trajectoire des clones dans une dynamique chaotique.

De nos observations une hypothèse émerge: **un répertoire ayant une diversité limitée vieillit prématurément.**

Déterminisme, aléatoire, boucle de rétroaction: chaos et bifurcations

Contrairement aux systèmes déterministes et prédictibles décrits et postulés par Laplace, les approches déterministes non linéaires laissent place au hasard sous forme d'imprédictibilité, tel que montré par Poincaré. Si le système est régulé par des boucles de rétroaction, on observe des oscillations. Les systèmes chaotiques, oscillatoires ont une dynamique relativement stationnaire (attracteur) mais irrégulière, peu de degré de liberté et le «bruit» joue un rôle mineur. Des circuits positifs sont une condition pour avoir plusieurs attracteurs. Des circuits négatifs sont responsables de la stabilité de la trajectoire. La trajectoire dynamique de système chaotique est dépendante des conditions initiales: une variation imperceptible des conditions initiales peu aboutir à une trajectoire très différente lors d'une bifurcation. Si d'autre part, le système est aléatoire, non rythmique et dans une échelle infinie (scale free) et multi-échelle on a un système de type fractal. Les systèmes vivants étant une composition de déterminisme non linéaire, de boucles de rétro-action et d'aléatoire cela complique leur compréhension et leur modélisation⁴⁹.

Caractère fractal de l'immunocomplexité : additions et multiplications à des niveaux multi-échelle

La **structure branchée «self-similaire» fractale** est évidente pour les systèmes neurologique, respiratoire ou cardiovasculaire par exemple. Cette conception fractale permet la distribution des ressources, de l'énergie et de l'information jusqu'au niveau de l'ADN ou les gènes sont exprimés en protéines fractales⁵⁰.

Les structures fractales sont des systèmes intriqués, multidimensionnels, basés sur des additions et des multiplications d'entités et de processus. Cela forme des réseaux qui peuvent avoir des liens verticaux (entre entités de différents niveaux biologiques) et des liens horizontaux (entre entités du même niveau). Les processus sont différents pour chaque niveau d'organisation du fait de cycles opérant sur des échelles spatio-temporelle différentes.

L'immuno-complexité tient selon la vision des systèmes complexes à 2 facteurs complémentaires

- (i) Une cascade de divisions qui met en évidence l'histoire d'une cellule par une généalogie. Cette généalogie conduit à la mise en place d'un répertoire diversifié;
- (ii) le couplage entre les principes:
 - d'addition (diversification des immuno-récepteurs T et B, de composants humoraux ou cellulaires et des lignages effecteurs auxiliaires/cytotoxiques ou régulateurs permettant le contrôle des autres cellules)
 - de multiplications liées à la prolifération cellulaire clonale ou polyclonale (spécifique ou non de l'immuno-récepteur), aux réponses anamnestiques, sélections/décisions, duales d'effets (survie ou mort; état quiescent ou fonction activée);
 - des principes d'universalisation mixant des grandeurs extensives (énergie mise en œuvre pour la sélection des clones adéquats) et des grandeurs intensives (sélectivité de l'attaque, rapidité et intensité de la réponse puis régulation, mémoire) au travers des couplages dans les cascades généalogiques. Cette universalité tient à la multiplicité entre la nature des ensembles cellulaires et moléculaires et le champ des relations qui les unit et des processus qui les dirigent.

L'organisation fractale et intriquée du système immunitaire peut être représentée par la diversité hiérarchisée et emboîtée de l'organisme à la molécule et les rythmes biologiques de ces différents niveaux, ainsi que l'évolution avec l'âge.

Modélisation non linéaire et boucles de rétroaction lors de réponse immunitaire

La simulation d'une réponse immunitaire repose sur des boucles de rétroaction positives et négatives qui engendrent un comportement non linéaire oscillatoire de la dynamique des différentes populations au cours du temps. Le cas simple de simulation de 2 clones de populations lymphocytaires de fonction T helper et régulateur en interaction et compétition avec des affinités très différentes avec une seule cytokine régulatrice (Interleukine -2) montre déjà la complexité des réponses dynamiques oscillatoires obtenues qui permettent de simuler l'expansion cellulaire lors d'une stimulation antigénique puis la contraction des clones pour réguler la réponse immunitaire⁵¹. Dans la réalité on a une multitude de populations et de clones avec des phénotypes et

⁴⁹ Gao, J., J. Hu and W. W. Tung (2011). "Facilitating joint chaos and fractal analysis of biosignals through nonlinear adaptive filtering." *PLoS One* 6(9): e24331.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915312>

⁵⁰ Bentley, P. and J. Timmis (2004). *A fractal immune network*. ICARIS 2004, Springer-Verlag.

⁵¹ Almeida, A. R., I. F. Amado, J. Reynolds, J. Berges, G. Lythe, C. Molina-Paris and A. A. Freitas (2012). "Quorum-Sensing in CD4(+) T Cell Homeostasis: A Hypothesis and a Model." *Front Immunol* 3: 125.

fonctions diverses et de cytokines qui interagissent et de chimiokines qui guident la migration depuis un site inflammatoire vers un ganglion où s'opère la réponse immune, donc la dynamique est beaucoup plus compliquée. Une modification légère des concentrations dynamiques relatives de T helper et T régulateur ou des cytokines produites ou du métabolisme impliqué dans la différenciation des lymphocytes peut donc engendrer des variations importantes dans le comportement du système et aboutir à des pathologies, en particulier auto-immunes. Inversement l'injection de faibles doses d'interleukine-2 ou de T régulateur permettent de préserver un répertoire plus diversifié au cours du vieillissement. On observe donc le résultat d'un comportement chaotique avec des bifurcations subites imprévisibles et des changements possibles d'attracteurs.

Rythmes biologiques et attracteurs

Au cours du temps, on peut considérer qu'il existe des rythmes biologiques, des niveaux moléculaires au niveau des population de cellules et aussi de l'individu qui évoluent sur des échelles de temps et aussi d'espace différentes. Schématiquement on peut imaginer des oscillations dans chaque «niche», représentant un clone de lymphocyte: les cellules passent par diverses phases de cycle cellulaire, d'activation (changement de taille cellulaire), de prolifération en fonction des concentrations antigéniques rencontrées. La durée des cycles sont différentes selon le niveau biologique (plus rapide au niveau moléculaire qu'au niveau de l'organisme). La variabilité des oscillations augmente après des perturbations ou au cours du vieillissement suggérant un comportement chaotique imprévisible et même des bifurcations et «sortie» des attracteurs vers des situations irréversibles. Ce type de comportement pourrait expliquer les expansions ou effondrements de certains clones de lymphocytes observés au cours du vieillissement, alors que l'on observait une stabilité relative sur la première moitié de la durée de vie de l'individu. L'introduction de hasard et de variabilité dans le système au cours du vieillissement par perte d'efficacité du système dissipatif (accumulation d'adipocytes, relâchement tridimensionnel) et stimulations chroniques (infection virales chroniques) augmenterait la fragilité du système et les risques immunologiques.

Le système immunitaire de l'individu âgé semble donc moins robuste aux perturbations. On peut considérer que le système sort des attracteurs stables pour aller dans des attracteurs instables (expansions clonales ou délétions clonales) qui au début du vieillissement sont instables mais qui en fin de vie apparaissent difficilement réversibles⁵².

Système dissipatif et organisation branchée du système immunitaire

La cellule œuf, avec son historicité, est déjà un système organisé, hiérarchisé, dissipatif par diffusion, permettant d'effectuer un métabolisme, des divisions et différenciations cellulaires algorithmiques en interface avec un contexte biologique environnemental contraint (la mère et l'influence de son système immunitaire chez les vivipares) et un contexte de diversité d'antigènes estimé à 10^{18} . C'est l'ensemble du système code génétique, contraintes physiques structurales et variabilité qui vont permettre la différenciation des cellules et l'organisation des tissus et organes dans un individu avec dissipation de l'énergie par distribution.

Les capacités cognitives d'apprentissage et de mémorisation permettent au système immunitaire la perception de l'identité microscopique de l'environnement et la conservation de l'intégrité de l'organisme. Ici c'est la transmission d'information qui circule via le métabolisme déclenché par des signaux intracellulaires qui vont remonter jusqu'au niveau des organes. L'organisme est donc le résultat d'une auto-organisation d'éléments hiérarchisés et très diversifiés et de processus de sélection au cours de l'évolution et de l'ontogénie dans le temps et dans l'espace. Cette auto-organisation de l'organisme répond à la dissipation nécessaire d'énergie, obéissant aux lois d'échelle de l'allométrie⁵³ initialement proposée par Kleiber, aussi pour le système immunitaire⁵⁴. La structuration du système repose sur différents niveaux d'organisation biologique avec des entités subissant des processus dynamiques irréversibles dans un système contraint.

Le caractère multi-échelle du système organisationnel dissipatif et branché est observé lors des divisions cellulaires et dans la différenciation et spécialisation des tissus et organes et relation avec les réseaux qui

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654881>

⁵² Clambey, E. T., J. White, J. W. Kappler and P. Marrack (2008). "Identification of two major types of age-associated CD8 clonal expansions with highly divergent properties." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(35): 12997-13002.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728183>

⁵³ Longo, G. and M. Montévil (2013). *Perspectives on organisms: biological time, symmetries and singularities*, Springer.

⁵⁴ Wiegel, F. W. and A. S. Perelson (2004). "Some scaling principles for the immune system." *Immunol Cell Biol* 82(2): 127-131.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15061763>

s'établissent. Cette organisation hiérarchisée s'appuie sur l'historicité du système et la dissipation d'énergie à chaque niveau donc le trajet parcouru dans l'espace-temps.

La dynamique des cycles est propre à chaque niveau, avec des dynamiques et des cycles en général plus rapides aux échelles spatiales micrométriques. Le système immunitaire peut être décrit et modélisé en s'appuyant sur les ontologies d'entités et de processus impliqués dans cette hiérarchie branchée. Le répertoire immunitaire est aussi issu d'une organisation «fractal-like», et établit la cognition de l'environnement antigénique, lui-même fractal du fait de la diversité des espèces vivantes ou du régime protéique qui représente la principale source antigénique. La structure fractale de l'interface entre immuno-récepteur via l'expression protéique de la région hypervariable CDR3 de chaque immuno-récepteur permet, par un système ouvert, une optimisation de la surface d'échange pour la cognition et la réception de l'information apporté par les antigènes, dans le volume contraint de l'organisme. L'entropie (diversité) du système immunitaire se forme face à l'anti-entropie (diversité) du système antigénique, par une régulation énergétique complémentaire de chaque système. Des modifications du code génétique, des niveaux d'organisation ou du milieu ou de l'environnement antigénique peuvent donc interférer le comportement de l'organisme.

Conclusions

Conservation des systèmes vivants et caractéristiques d'une organisation

Nous avons vu que le système immunitaire est le produit de l'évolution et le résultat d'une auto-organisation multi-échelle, **d'éléments décentralisés et très diversifiés** et de processus de sélection au cours de l'évolution dans le temps et dans l'espace permettant d'assurer la fonction de maintien d'intégrité de l'organisme qui l'héberge et la transmission de l'historicité du système aux descendants. Comme questionné précédemment ¹², on peut se demander **si la diversité est «permise» par un système organisé ou si c'est la diversité qui dirige l'organisation du système?**

Cette organisation est basée sur des **processus conservatifs** (gènes, historicité...) qui assurent des contraintes, mais la diversité et la sélection clonale sont aussi maintenues par des **événements aléatoires internes et externes au système**. Nous proposons que la **frontière fractale du système**, dynamique et en «déformation» permanente selon les perturbations permet de les compenser pour conserver l'organisation auto-structurée (autopoietic organisation⁵⁵). Le système immunitaire dynamique en réseau change donc d'état en permanence face aux perturbations liées à de l'aléatoire et à un déterminisme structural évolutif ⁵⁶. Ce système réactif aux **perturbations** est relativement robuste et **résilient**. A l'issue de nos réflexions une question est: la diversité est-elle un pré-requis pour la longévité et stabilité d'un système ?

Un **système hiérarchisé fractal** devrait donc être plus résistant aux perturbations: en effet avec un système arborescent il existe des chemins multiples qui s'additionnent et se multiplient pour effectuer une même fonction. Le système évolue donc en fonction de sa structure propre et celle de l'environnement. Cependant le **vieillessement** du système lié à la **perte de la dissipation d'énergie, entraîne une perte de diversité** moléculaire des immuno-récepteurs et de dynamisme de renouvellement des populations cellulaires du système. Cette **désorganisation** semble contribuer à sa **fragilité et la perte de résilience du système, en particulier lors de perturbation importante, pourtant compensées rapidement dans un système jeune**.

Rupture du micro au macro, du local au global

Bien que le système immunitaire soit un système observé à l'échelle « micro » le comportement et les propriétés du système multi-échelles observé peuvent s'appliquer à des échelles macro de temps et d'espace. Ainsi les changements à l'échelle moléculaire (secondes) influencent le comportement cellulaire local (heures) ou global et l'émergence d'un comportement collectif de populations cellulaires (jours) qui détermine, oriente le comportement global du système immunitaire (semaines) qui va lui même déterminer la conservation ou non de l'identité et intégrité de l'individu (mois, années), lui même intégré dans un système social (décennies) et écologique (siècle, millénaire). Dans l'autre sens, les changements subis par l'environnement dans lequel nous vivons, comme l'introduction de produits chimiques, allergènes, particules infectieuses, stress, produits biotechnologiques, mais aussi l'environnement extra et intra cellulaire, vieillissement, sénescence cellulaire et

⁵⁵ Maturana, H. R. and F. J. Varela (1980). *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*, D Reidel Pub Co. *ibid*.

⁵⁶ Vaz, N. M., G. C. Ramos, V. Pordeus and C. R. Carvalho (2006). "The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity." *Clin Dev Immunol* 13(2-4): 133-142.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162356>

moléculaire, perte de dissipation d'énergie, stockage d'adipocytes vont influencer la réponse cellulaire et moléculaire et l'orienter vers des réponses de type inflammatoire.

D'après la théorie de la discontinuité les changements rapides semblent déterminer l'issue de la réactivité ou non du système. Comme les échelles de temps sont très diverses, un «changement rapide» à l'échelle moléculaire (réaction enzymatique ou flux calcique en quelques secondes) ou écologique (changement climatique, disparition ou apparition d'espèces au cours des siècles) s'opérera dans un laps de temps relatif à l'échelle du niveau spatial considéré. Pour considérer une perturbation et la capacité du système à maintenir une résilience il faut donc considérer, l'espace et le temps physique. Dans les systèmes dissipatifs il faut de plus ajouter le temps biologique car l'usure du système dépend de sa taille, elle est plus rapide pour une souris que pour un éléphant. Elle dépend donc des conditions initiales qui ne sont pas issues du hasard mais dépendent de l'historicité du système: (i) génétiques, (ii) l'environnement du système (iii) sa connectivité (iv) sa dynamique de renouvellement (v) de la capacité d'addition et de multiplication du système permettant une flexibilité et adaptation (plusieurs chemins possibles, mais avec des contraintes). On a donc une dynamique non linéaire avec un temps complexe en évolution permanente mais non constante, et des effets non prévisibles. Dans ces systèmes il existe des bifurcations dont on ne peut prévoir l'occurrence dans le temps ni l'état atteint, puisque cela dépend de changements imperceptibles des conditions initiales (plusieurs chiffres après la virgule). On ne peut donc prévoir la durée de résilience d'un système qui peut subir un brusque changement d'état.

On a vu quelques analogies avec les systèmes écologiques (populations, diversité, dynamique, migration, compétition...) qui peuvent s'étendre aux systèmes sociaux. Un point commun à la conservation des systèmes dissipatifs semble être non la pérennité des éléments, mais celle de la structure et des interactions entre éléments dans le temps.

L'extrapolation à l'utilisation d'OGM dans la nature suggère qu'un changement brutal dans la bio-diversité, les populations, les interactions entre individus, vont modifier les aspects de compétitions migration et l'organisation spatiale des systèmes qui ne peuvent absorber les variations qu'au cours du temps et non de façon brutale. Les taux de régénération d'un système dépendent des ressources et de leur renouvellement. On retrouve une analogie avec le vieillissement du système immunitaire: l'involution du thymus (diminution de la production de lymphocytes naïfs avec un répertoire diversifié) et l'apparition brutale de disparitions ou d'expansions clonales de lymphocytes CD8 qui peuvent avoir des causes internes ou externes à la cellule. Cette variabilité limite la diversité d'immuno-récepteurs disponibles sur les lymphocytes et la capacité de réponse aux antigènes, provoquant la perte d'organisation et de structure du système et engendrant son inefficacité pour le maintien de l'intégrité de l'organisme. Au travers des échelles écologiques et sociales, la dégradation du renouvellement et de l'abondance des ressources ou de la migration temporo-spatiale peut influencer la robustesse et la résilience du système à absorber des chocs⁵⁷. D'autres analyses liées à la dégradation de l'environnement (ressources limitées) montre un changement qualitatif du système dynamique de la régénération des individus précédé par une augmentation de la variabilité du système (early warning signal) qui alerte précocement sur un changement brutal ou une extinction⁵⁸.

Dans l'ensemble de ces systèmes on peut donc considérer que la prise en compte de modifications de l'environnement ou de migration à un niveau local et global pourrait permettre d'éviter la dégradation du système de façon irréversible.

⁵⁷ Anderies, J. M. and M. Hegmon (2011). "Robustness and resilience across scales: migration and resource degradation in the prehistoric US southwest." *Ecology and Society* 16(2): 22
<http://www.academia.edu/download/30251288/ES-2010-3825.pdf>.

⁵⁸ Drake, J. M. and B. D. Griffen (2010). "Early warning signals of extinction in deteriorating environments." *Nature* 467(7314): 456-459.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827269>