

# L'IMMUNITÉ ET L'INTERACTIONNISME BIOLOGIQUE

Thomas PRADEU<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> IHPST-Paris1 Sorbonne, [thomas.pradeu@ens.fr](mailto:thomas.pradeu@ens.fr).

# L'immunité et l'interactionnisme biologique

– En hommage à Richard Lewontin, Professeur de Biologie à l'Université de Harvard, dont on n'a pas fini d'évaluer l'influence sur la philosophie de la biologie.

## Introduction

Définir ce qu'est un organisme et ce qui en fait l'individualité est un enjeu décisif en biologie (Sober 2000). Deux conceptions extrêmes s'opposent sur cette question, l'internalisme et l'externalisme, comme l'a montré P. Godfrey-Smith [1996]. Selon l'internalisme, i) l'organisme est fermé à son environnement par toutes sortes de barrières (peau, muqueuses, etc.) et relativement soustrait à ses influences ; ii) pour l'essentiel, il est autoconstruit et autorégulé, selon des mécanismes d'homéostasie en particulier ; iii) l'environnement n'a pratiquement pas d'influence sur la fabrication et le fonctionnement de l'organisme et vient simplement sanctionner des changements internes à cet organisme. L'internalisme est présent dans de nombreux domaines en biologie : en génétique avec l'idée de programme génétique (l'organisme résulte de la « programmation » inhérente à son ADN), en biologie de l'évolution lorsque l'organisme est vu comme une source autonome de changement qui propose, face à un environnement qui dispose, sanctionnant les mutations inadaptées (voir la critique de Lewontin [1983]), ou encore en biologie du développement avec la thèse selon laquelle l'organisme peut être compris comme le produit du déploiement de potentialités déjà disponibles dans la cellule œuf (préformationnisme, dont Oyama a montré qu'il dominait la biologie du développement contemporaine [2000]). Selon l'externalisme, l'organisme est ouvert à son environnement et est le *produit* de ses échanges avec lui (nutrition, respiration, etc.), les prétendues barrières de l'organisme (peau, muqueuses, etc.) étant en réalité davantage des lieux d'échange que d'isolement. L'externalisme est plus rare que l'internalisme, mais il apparaît notamment dans l'adaptationnisme évolutif, selon lequel la structure biologique de l'organisme doit être comprise comme une réponse adaptative aux conditions environnementales et à leurs changements, mais aussi dans certains domaines de la psychologie, en particulier l'associationnisme (pour ces deux domaines, voir Godfrey-Smith 1996). Plusieurs thèses « intermédiaires » existent entre l'internalisme et l'externalisme, mais il est utile de comprendre ces deux pôles parce que d'une part ils offrent une délimitation de la question et

d'autre part de nombreux biologistes soutiennent ces deux conceptions fortes elles-mêmes, et non une position intermédiaire.

Quelle est la place de l'immunologie dans ce débat internalisme-externalisme ? Depuis les années 1950, l'immunologie a servi de modèle et de fondement à la thèse internaliste en biologie. Cela s'explique tout d'abord par la définition de l'immunologie comme la discipline qui étudie les systèmes de *défense* des organismes, définition qui conduit à penser l'organisme comme une entité luttant contre tout élément extérieur pour préserver son intégrité. En outre, les deux types d'hypothèses qui ont dominé l'immunologie depuis cinquante ans, à savoir le modèle du soi et du non-soi proposé initialement par Frank M. Burnet, puis les théories de l'auto-organisation immunitaire initiées par Niels Jerne, ont renforcé cet internalisme. Comprendre pourquoi et définir l'internalisme immunologique sera le premier objectif de cet article. Le second est de montrer que les données de l'immunologie très contemporaine sont incompatibles avec la vision internaliste, si bien que non seulement l'immunologie ne peut plus être le socle de l'internalisme, mais qu'elle peut servir de fondement à une thèse différente (thèse intermédiaire qui tend vers l'externalisme), à savoir l'interactionnisme biologique, qui définit une influence réciproque dans laquelle l'organisme produit son environnement en même temps que l'environnement produit l'organisme.

### **Première version de l'internalisme : le soi et le non-soi immunitaires**

Dans *The Production of antibodies*, le virologue australien F.M. Burnet propose d'interpréter l'immunité à la lumière de la distinction entre le « soi » et le « non-soi » [1949]. Selon cette hypothèse, toute entité propre à l'organisme (soi) est tolérée, c'est-à-dire ne déclenche pas de réaction immunitaire, tandis que toute entité étrangère à l'organisme (non-soi) est rejetée, c'est-à-dire déclenche une réaction immunitaire. Burnet propose donc, pour la première fois, un critère d'immunogénicité, *i.e.* un critère nous permettant de définir quelles entités vont déclencher une réaction immunitaire si elles sont introduites dans un organisme donné. L'hypothèse s'est rapidement imposée à l'immunologie, sous le nom de « modèle du soi et du non-soi ». Dès 1960, lors de sa réception du prix Nobel, Burnet [1960] peut déclarer qu'il existe un consensus, entre les immunologistes, pour affirmer que la reconnaissance du soi et du non-soi est au fondement de leur discipline. Il convient de souligner qu'entre temps les données expérimentales sur lesquelles Burnet s'était appuyé pour proposer son hypothèse sont devenues de mieux en mieux connues, surtout celles concernant le rejet de greffes, phénomène fondateur pour comprendre l'immunologie du XX<sup>e</sup> siècle. Une autogreffe (greffe

d'un organe ou d'un tissu de l'individu X sur le même individu X) ou une greffe entre jumeaux vrais sont tolérées, alors que les allogreffes sont toujours ou presque toujours rejetées, surtout chez l'être humain, sauf à utiliser des médicaments immunosuppresseurs. C'est un tel constat qui a conduit Burnet à chercher dans les caractéristiques génétiques de l'individualité des organismes les fondements de l'acceptation et du rejet immunitaires. Le modèle du soi et du non-soi fut ainsi accepté par tous les immunologistes dès les années 1960, et est resté depuis lors le modèle dominant, sinon unique, de la discipline.

En quoi peut-on considérer le modèle du soi comme un exemple paradigmatique d'internalisme ? Selon Burnet [1960] et ses successeurs, après une période de tolérance fœtale ou immédiatement post-natale, l'organisme se ferme à son environnement extérieur en rejetant tout élément génétiquement étranger qui serait introduit en lui. Seuls les changements endogènes, c'est-à-dire issus du génome de l'organisme, sont tolérés, tandis que toute introduction d'un élément issu de l'environnement est vue comme une menace pour son intégrité. Cette manière de placer l'intégrité au coeur de la définition de l'organisme (Burnet 1962) revient à dire que celui-ci cherche toujours à préserver son identité, pensée comme génétique et histologique (système HLA), contre toute modification due à l'environnement, ce qu'illustreraient aussi bien la réponse immunitaire aux pathogènes que le rejet de greffes. Or, cette définition de l'identité biologique par la défense de l'intégrité a deux conséquences : i) elle montre clairement en quoi, si l'on suit le modèle du soi, l'immunologie est internaliste, préservation et clôture étant les deux piliers de l'internalisme ; ii) surtout, elle est venue renforcer et fonder une vision internaliste de l'organisme dans la biologie en général : à partir du moment où, après une période initiale de tolérance, l'organisme rejette toute entité génétiquement étrangère, ne doit-on pas en déduire que le bagage génétique lui-même définit l'organisme à condition d'être préservé de toute influence exogène, de même que le développement de l'organisme se fait correctement lorsqu'il n'est pas perturbé de l'extérieur ? Génétique, biologie du développement et biologie de l'évolution (avec l'idée que, chez tout organisme, la survie et la possibilité d'une descendance passent par le maintien de son intégrité) se sont appuyées sur la vision internaliste de l'organisme mise en avant par l'immunologie, ce qui est parfois venu renforcer des tendances préexistantes (préformationnisme en biologie du développement par exemple). Comme nous allons le voir à présent, les théories de l'auto-organisation, loin de remettre en question un tel internalisme, l'ont repris et renforcé.

## Deuxième version de l'internalisme : les théories de l'auto-organisation

Dans les années 1970, l'immunologiste Niels Jerne [1974] propose de penser le système immunitaire comme réseau d'autoréactivité, c'est-à-dire comme un ensemble auto-centré d'interactions cellulaires : les acteurs de l'immunité réagissent à une *perturbation* du système par une cascade de réactions d'activation et d'inhibition. Cette vision « systémique » proposée par Jerne constitue une critique du modèle du soi et du non-soi : pour Jerne, la première proposition du modèle du soi, selon laquelle le système immunitaire ne réagit pas aux constituants du « soi », est fautive, puisqu'au contraire il réagit constamment aux constituants endogènes de l'organisme. La thèse de Jerne a structuré la plupart des visions de l'immunité alternatives au soi depuis les années 1970, visions qui pour la plupart se sont présentées comme « auto-organisatrices ». Trois visions de l'auto-organisation en immunologie sont cependant à distinguer. La première s'est concentrée sur la notion d'*autopoïèse* et fait de l'organisme une entité close dont la construction est fondamentalement endogène : l'organisme s'isole de l'environnement et s'autoconstruit [Maturana et Varela 1980]. La deuxième peut davantage être rattachée au courant belge de l'auto-organisation, en particulier pour son insistance sur l'ordre et sur l'entropie, et a pour meilleur représentant l'immunologiste Irun Cohen [2000], qui pense l'immunité à partir de l'auto-immunité comme un *dialogue avec soi-même*. La troisième renvoie plus directement au courant américain de l'auto-organisation, qui s'est structuré autour de Stuart Kauffman, et est bien représentée par Alan Perelson [1989]. Il est significatif que les différentes versions de l'auto-organisation ont toutes fait de l'immunologie un de leurs domaines d'étude favoris, l'auto-préservation immunitaire apparaissant comme une illustration parfaite des processus auto-organiseurs.

En quoi les théories de l'auto-organisation en immunologie ont renforcé l'internalisme du modèle du soi et du non-soi ? Les partisans de l'autopoïèse proposent une conception explicitement internaliste de l'organisme [Coutinho et al. 1984]. Perelson et les autres immunologistes autour de Kauffman sont restés attachés à la problématique, au concept et au modèle du soi [Detours and Perelson 2000]. Quant à Cohen, suivant en cela Henri Atlan [1972], dont il s'est beaucoup inspiré, il pense l'environnement comme la source de perturbations ou agressions à l'égard de l'organisme [2000]. Pour les partisans de l'auto-organisation, l'immunité ne doit pas être comprise comme une réponse au non-soi, puisque le système immunitaire n'a affaire qu'à du soi (qu'à lui-même), et que l'enjeu est de comprendre comment, à partir d'une perturbation, le système s'auto-régule pour revenir à son équilibre initial ou pour atteindre un nouvel équilibre. La dynamique de l'organisme est donc une

dynamique d'auto-reconnaissance et d'auto-régulation. Cet internalisme est encore renforcé lorsque le concept d'*auto-organisation* cède la place à celui d'*autonomie* [Kauffman 2000].

## **L'interactionnisme immunologique**

Dans cette section nous souhaitons montrer que : i) l'internalisme en immunologie ne peut plus être soutenu, ii) l'immunologie ne peut plus fonder l'internalisme biologique en général, iii) une autre vision, que nous appelons *interactionniste*, est préférable.

La vision internaliste de l'immunologie, sous sa forme du soi comme sous celle de l'auto-organisation, est incompatible avec les découvertes des vingt dernières années concernant la *tolérance immunitaire*. Ce terme désigne l'absence de réponse immunitaire effectrice à un antigène dans un organisme donné, dont le cas le plus connu est la tolérance foeto-maternelle : la mère ne déclenche pas de réponse immunitaire contre le fœtus qu'elle porte, bien que celui-ci soit génétiquement pour moitié différent d'elle [Carosella 2003]. Mais ce sont en réalité toutes sortes d'entités étrangères qui peuvent être tolérées par un organisme, et même intégrées à son fonctionnement (voir les cas de chimérisme par exemple). Cet enjeu est particulièrement significatif en ce qui concerne les pathogènes. Ce n'est qu'en comprenant l'immunité à partir des *interactions hôtes-pathogènes*, aire de recherche en pleine expansion à l'heure actuelle, que l'on peut rendre compte avec précision des phénomènes de tolérance et d'intégration immunitaires [Combes 2001]. L'organisme *ne* déclenche *pas* de réponse immunitaire contre les entités pourtant étrangères que sont les microorganismes (dont les bactéries) commensaux et symbiotiques. L'organisme comprend un nombre considérable de bactéries : l'organisme humain, par exemple, comprend dix fois plus de microorganismes commensaux que de ses propres cellules ! L'organisme est ainsi plus exogène qu'endogène, suggérant une forte remise en question du modèle du soi. On peut cependant aller plus loin encore, dans les cas où l'on n'a pas seulement tolérance d'un microorganisme mais une véritable symbiose, *i.e.* bénéfice mutuel, par exemple avec les bactéries de l'intestin, sans lesquelles nous ne pourrions pas digérer, et qui de leur côté ne pourraient pas vivre à l'extérieur de notre intestin [Hooper and Gordon 2001]. Un troisième pas doit même être fait : les microorganismes que nous tolérons ont, pour certains, un rôle immunitaire décisif, ce qui veut dire que cela même que l'on conçoit habituellement comme l'ennemi et la cible du système immunitaire apparaît en fait comme l'un des meilleurs acteurs de l'immunité. Ce rôle immunitaire de certains microorganismes se fait notamment par compétition antigénique et se produit aussi bien sur place qu'à distance, dans ensemble de l'organisme [Noverr et al. 2004].

Les phénomènes de tolérance et d'internalisation fonctionnelle de microorganismes par des organismes existent depuis très longtemps dans l'histoire de la vie, comme le montre l'origine bactérienne de ces usines cellulaires que sont les mitochondries [Margulis et Sagan 2002]. Ces cas de tolérance immunitaire sont massifs et très nombreux, ils sont la règle et non l'exception. Face aux données accumulées depuis vingt ans, il paraît aujourd'hui nécessaire d'intégrer les phénomènes de tolérance et d'internalisation dans une explication théorique du fonctionnement de l'immunité [Pradeu et Carosella 2004].

L'interactionnisme immunologique, en s'appuyant sur ces données contemporaines, s'efforce de redéfinir les relations entre organisme et environnement. L'organisme n'est pas séparé de son environnement, fermé à ses influences, puisque la tolérance et la symbiose sont des phénomènes généralisés dans les organismes. D'autre part, les réponses immunitaires d'un organisme aux antigènes qu'il rencontre produisent des modifications de ces antigènes. Sur le plan immunitaire, organisme et environnement se constituent réciproquement. La compréhension de l'immunité à partir des interactions hôtes-pathogènes montre que l'immunologie ne saurait rester internaliste, comme elle l'est depuis soixante ans. Elle invalide par là même la position de fondement que la thèse internaliste attribue à l'immunologie. Montrer que *même en immunologie* une thèse internaliste ne peut pas, ou ne peut plus, être soutenue, alors même qu'il s'agit du domaine où elle paraît presque aller de soi, pourrait constituer un assaut décisif contre cette thèse. En effet, les thèses internalistes ont été critiquées dans plusieurs domaines de la biologie et des conceptions alternatives des relations organisme-environnement ont été proposées : en biologie de l'évolution, Levins et Lewontin parlent de *dialectique* [1985] et Odling-Smee et collaborateurs de *co-constructionisme* [2003] ; en biologie du développement, Oyama parle d'*interactionnisme constructiviste* [1985] et S. Gilbert de *soi perméable* [2002]. L'interactionnisme immunologique que nous proposons s'inscrit dans la lignée de cet anti-internalisme et s'efforce d'en établir la pertinence dans le domaine où cet internalisme pouvait sembler le plus fondé, dès lors qu'il s'agissait de rendre compte de la défense de l'*intégrité* des organismes.

Le passage, en biologie, de l'internalisme et l'interactionnisme peut-il aller au-delà d'un changement théorique, certes important en lui-même mais peu susceptible de modifier les pratiques des chercheurs ? Nous pouvons montrer à l'aide de deux exemples que l'adoption de la vision interactionniste en immunologie constituerait un changement d'ordre pratique, ici thérapeutique. Premièrement, les stratégies *probiotiques*, par lesquelles on stimule la prolifération de certaines bactéries commensales pour favoriser la

lutte contre des bactéries pathogènes [Noverr 2004], exemple qui est même généralisable : il ne faut pas, ou il ne faut plus, chercher à lutter contre toutes les bactéries, au nom d'arguments d'hygiène et de santé publique fallacieux, car la conséquence d'une telle lutte aveugle est l'augmentation de la survie et de la pathogénicité de nombreux microorganismes, par sélection des plus résistants. La santé doit être repensée à partir d'une *écologie* des microorganismes, et non plus à partir du principe selon lequel tout microorganisme est nocif pour l'organisme, notamment humain. Le deuxième exemple concerne, en transplantation, la stratégie qui consiste à introduire, dans l'organisme receveur, des faibles quantités d'antigènes du donneur, ce qui a pour conséquence d'induire une tolérance à ce « non-soi » [Adams 2003].

Ces deux exemples sont impossibles à penser dans un cadre internaliste et montrent que cette conception doit, au regard des données contemporaines, être abandonnée. Au-delà, on peut espérer que l'interactionnisme immunologique donne le coup fatal à l'internalisme biologique en général, qui a cru à tort trouver dans l'immunologie la meilleure de ses illustrations et le meilleur de ses fondements.

## Remerciements

Merci à A. Barberousse, E.D. Carosella, R. Lewontin et M. Morange pour leur aide et leurs commentaires.

## Bibliographie

- ADAMS A.B. et al., 2003, « Heterologous immunity: an overlooked barrier to tolerance », *Immunological Reviews*, 196, 147-160.
- ATLAN H., 1972, *L'organisation biologique et la théorie de l'information*, Paris, Hermann (2<sup>e</sup> ed. 1992).
- BURNET F.M., FENNER F., 1949, *The Production of antibodies*, Melbourne, Macmillan (1<sup>st</sup> ed. 1941).
- BURNET F.M., 1960, « Immunological recognition of self », Nobel Lecture.
- BURNET F.M., 1962, *The Integrity of the body*, Cambridge, Mass., Harvard University Press.
- CAROSELLA E.D. et al., 2003, « HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance », *Advances in Immunology*, 81, 199-252.



- COHEN I.R., 2000, *Tending Adam's Garden*, London, Academic Press.
- COMBES C., 2001, *Interactions durables – Ecologie et évolution du parasitisme*, Paris, Masson.
- COUTINHO A. et al., 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 », *Immunological Reviews*, 79, 151-168.
- DETOURS V., PERELSON A.S., 2000, « The paradox of alloreactivity and self MHC restriction: Quantitative analysis and statistics », *Proceedings of the National Academy of Science*, 97(15), 8479-83.
- GILBERT SF., 2002, « The Genome in Its Ecological Context », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981, 202-218.
- GODFREY-SMITH P., 1996, *Complexity and the Function of Mind in Nature*, Cambridge University Press.
- HOOVER L.V., GORDON J.I., 2001, « Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut », *Science*, 292, 1115-1118.
- JERNE N.K., 1974, « Towards a network theory of the immune system », *Annales d'Immunologie*, 125 C, 373–389.
- KAUFFMAN S., 2000, *Investigations*, New York, Oxford University Press.
- LEVINS R., LEWONTIN R., 1985, *The Dialectical Biologist*, Cambridge, Mass., Harvard University Press.
- LEWONTIN R., 1983, « The Organism as the Subject and Object of Evolution », *Scientia*, 118, 63-82.
- MARGULIS L., SAGAN D., 2002, *L'univers bactériel*, Paris, Seuil.
- MATURANA H. R. and VARELA F. J., 1980, *Autopoiesis and Cognition – The Realization of the Living*, Boston, D. Reidel.
- NOVERR M.C., HUFFNAGLE G.B., 2004, « Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? », *Trends in Microbiology*, 12, 562-568.
- ODLING-SMEE J. et al. 2003, *Niche Construction*, Princeton University Press.
- OYAMA S., 2000, *The Ontogeny of information*, Duke University Press (1<sup>st</sup> ed. 1985).
- PERELSON AS. 1989, « Immune network theory », *Immunological Reviews*, 110, 5-36.
- PRADEU T., CAROSELLA E.D., 2004, « Analyse critique du modèle immunologique du soi et du non-soi et de ses fondements métaphysiques implicites », *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences Biologie*, 327, 481-492.
- SOBER E., 2000, *Philosophy of Biology*, 2<sup>nd</sup> ed., Boulder, Westview.