

Apport de la philosophie à la question de l'immunogénicité

Thomas Pradeu

Université Paris-Sorbonne Paris IV, UFR de philosophie-sociologie, institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, UMR8590, CNRS, université Paris I Panthéon-Sorbonne, ENS, 75005 Paris, France

Correspondance :

Thomas Pradeu, Université Paris-Sorbonne, Philosophie, 1, rue Victor-Cousin, 75005 Paris, France.
Thomas.Pradeu@paris-sorbonne.fr

Disponible sur internet le :

■ Key points

What philosophy can say about immunogenicity

Philosophy can be useful to immunology.

Philosophy can help to answer the problem of immunogenicity (the elucidation of the conditions in which an immune response is triggered).

A first possible contribution of philosophy is to clarify immunological concepts.

A second possible contribution is to offer a historical reconstruction of immunological concepts.

A third possible contribution is to suggest theories or theoretical articulations.

Immunology probably needs such a collaboration with philosophers.

■ Points essentiels

La philosophie peut être utile à l'immunologie.

La philosophie peut en particulier apporter une contribution à la question de l'immunogénicité (l'élucidation des conditions de déclenchement d'une réponse immunitaire).

Une première contribution possible de la philosophie est la clarification des concepts immunologiques.

Une deuxième contribution possible est de procéder à une reconstruction historique des concepts immunologiques.

Une troisième contribution possible est de suggérer des théories ou des articulations théoriques.

Au final, l'immunologie a sans doute besoin d'une telle collaboration avec les philosophes.

Un rôle pour la philosophie en immunologie ?

Que pourrait bien apporter la philosophie à l'immunologie ? La philosophie, qui est l'analyse des concepts et des raisonnements, peut-elle être associée à une discipline aussi expérimentale que l'immunologie ?

Commençons par dire un mot plus général de la « philosophie de la biologie ». La philosophie de la biologie est un domaine bien structuré à l'échelle internationale, avec ses problématiques, ses acteurs de premier plan, ses sociétés savantes et ses journaux [1]. La philosophie de la biologie est l'analyse des fondements conceptuels, théoriques et méthodologiques des

sciences du vivant contemporaines. La « philosophie de l'immunologie » est donc l'analyse des fondements conceptuels, théoriques et méthodologiques de l'immunologie contemporaine. La philosophie de l'immunologie est, actuellement, un domaine de taille limitée. Ses deux principaux représentants sont Alfred Tauber, médecin et philosophe, professeur à l'Université de Boston [2], et Anne-Marie Moulin, elle aussi médecin et philosophe, directrice de recherche à l'Inserm [3]. La philosophie de l'immunologie s'étend cependant peu à peu, intéressant de plus en plus de philosophes et de scientifiques ainsi que des médecins [4]. Dans cet article, j'essaie de montrer ce que la philosophie peut apporter à l'immunologie contemporaine, tout particulièrement pour l'examen de la question de l'immunogénicité, que je vais maintenant définir [5].

La question de l'immunogénicité

L'un des principaux enjeux de l'immunologie est de déterminer à quelles conditions une entité déclenche une réponse de rejet de la part du système immunitaire. Autrement dit, elle tente de déterminer ce qui est immunitairement accepté et ce qui, à l'opposé, est immunitairement rejeté. Répondre à cette question revient à définir un critère d'immunogénicité [6]. En formulant un critère d'immunogénicité, l'immunologiste se met en situation d'expliquer et de prédire, autant que faire se peut, le déclenchement d'une réponse immunitaire. Bien qu'il puisse sembler tentant d'abandonner l'objectif de rechercher un critère d'immunogénicité sous prétexte qu'il serait trop difficile à atteindre, il faut bien comprendre que si l'immunologie rejette cet objectif, alors elle ne peut plus fournir d'explications et de théories du fonctionnement du système immunitaire, mais seulement des descriptions de ses mécanismes d'action. Une partie significative de l'activité des immunologistes contemporaines consiste, de fait, en la description de tel ou tel nouveau récepteur ou de telle ou telle nouvelle molécule, sans intégration de ces descriptions dans un cadre théorique. Néanmoins, l'une des thèses que je souhaiterais défendre ici est que, pour rester une discipline biologique exigeante et féconde, l'immunologie doit maintenir son objectif de répondre à la question de l'immunogénicité.

Divers critères d'immunogénicité ont été proposés au cours du 20^e siècle, notamment celui du « non-soi » (par opposition au « soi ») et celui du « danger » (par opposition au « bénin »). En détaillant les manières dont la philosophie peut être utile à l'immunologie, nous aurons l'occasion de nous interroger sur la signification de ces deux critères ainsi que sur leur pertinence. Il est temps à présent de tenter de répondre à la question qui motive cet article : de quelle manière la philosophie peut-elle apporter un éclairage, fût-il modeste, sur la question de l'immunogénicité ? Il me semble que l'apport de la philosophie à cette question est de trois ordres : l'analyse et la clarification des concepts de l'immunologie contemporaine, l'élucidation de

l'histoire de certains concepts immunologiques hérités de la philosophie, et enfin la proposition de théories et d'articulations entre théories. Détaillons maintenant ces trois aspects.

Analyse et clarification des concepts de l'immunologie contemporaine

La philosophie comme clarification des concepts

La philosophie est avant tout un travail sur les concepts, et plus précisément un travail de clarification conceptuelle. Une telle conception de la philosophie pourrait faire sourire les médecins et les scientifiques, quand on sait à quel point les termes employés par les philosophes peuvent être, parfois, obscurs. Pourtant, à côté d'une philosophie qui cultive une certaine obscurité dans ses termes et ses thèses, il existe une tradition philosophique qui, bien que parfois technique, n'en a pas moins pour objectif principal de donner la plus grande clarté possible aux concepts et aux propositions. Cette seconde tradition trouve un terrain d'application privilégié dans les sciences, qui sont souvent demandeuses d'une aide pour parvenir à l'élaboration d'un vocabulaire clair et précis.

La nécessaire clarification de concepts immunologiques

Tel est tout particulièrement le cas, actuellement, de l'immunologie. Les immunologistes parlent de « soi », de « non-soi », de « tolérance », de « danger », de « système », de « fonction », d'« homéostasie », ou encore d'« auto-organisation », sans, dans la plupart des cas, donner de définition précise de ces termes. Les immunologistes utilisent beaucoup de métaphores, souvent guerrières (le système immunitaire comme système de « défense », les leucocytes comme « fantassins », les cellules « tueuses naturelles », les « défensines »...) ou sociales (la « tolérance », la « communication » intercellulaire, la « coopération », « l'aide » apportée par exemple par les lymphocytes T dits *helpers*). Ces termes et métaphores peuvent être utiles en ce qu'ils suggèrent des manières de concevoir le fonctionnement du système immunitaire, mais, s'ils ne sont pas définis avec précision, ils peuvent aussi ne faire que donner l'illusion que l'on a donné une explication, là où en réalité on n'a fait que proposer un point de vue peut-être discutable [2,7].

Un exemple de concept à clarifier : la « tolérance » immunitaire

Prenons l'exemple du concept de « tolérance ». Il comporte plusieurs significations différentes. Les immunologistes l'emploient souvent, mais sans toujours dire à quelle signification précise renvoie le terme dans le contexte dans lequel ils l'utilisent. L'expression « tolérance immunitaire » peut avoir au moins quatre sens, que l'on retrouve dans la littérature immunologique :

- l'absence de rejet immunitaire, par l'organisme, de ses propres constituants – c'est-à-dire ce que, depuis Burnet, on appelle également la « tolérance au soi » (Burnet 1969) ;
- « l'ignorance immunitaire », c'est-à-dire l'absence d'interactions entre le système immunitaire et les entités concernées (ce serait le cas, par exemple, des organes dits « immunoprivilégiés ») ;
- l'immunorégulation, c'est-à-dire le déclenchement de mécanismes qui diminuent l'activité de certains effecteurs immunitaires (en particulier l'activité lytique ou inflammatoire) ;
- l'absence de rejet d'une greffe sans traitement immunosuppresseur.

Ces sens sont différents et chaque emploi, dans un article scientifique, mériterait d'être explicité. Par exemple, il est très significatif que, depuis les années 1990, les immunologistes utilisent de plus en plus le terme de « tolérance » pour désigner non plus l'absence de réponse immunitaire au « soi », mais l'absence de réponse immunitaire à certaines entités « étrangères », comme les bactéries commensales ou symbiotiques (situées majoritairement, mais pas exclusivement, dans l'intestin). Ce changement de sens n'est en rien innocent, puisque le deuxième sens pointe vers l'idée que la théorie du soi et du non-soi doit être revue ou, à tout le moins, amendée.

Ainsi, doit-on dire que les milliards de bactéries qui vivent dans notre intestin sont « tolérées », et si oui en quel sens ? Cette question est devenue passionnante depuis que les immunologistes et microbiologistes s'efforcent de définir clairement ce qu'ils entendent par là, à tel point que l'on peut aujourd'hui opposer celles et ceux qui considèrent qu'il s'agit d'un cas d'ignorance immunitaire (par exemple [8]) à celles et ceux qui pensent qu'il faut parler d'immunorégulation [9,10]. Comme on le voit à travers cet exemple, la clarification conceptuelle que demande le philosophe n'a pas pour objectif de jouer avec les mots, et n'est pas même le reflet d'un désir d'être excessivement pointilleux ; au contraire, l'idée est qu'une telle clarification conceptuelle a des conséquences scientifiques immédiates, puisque, dans notre exemple, on peut espérer trancher à l'avenir, à l'aide d'observations et d'expériences, entre la thèse de l'ignorance immunitaire et celle de l'immunorégulation.

Les immunologistes ont besoin de ce travail de clarification conceptuelle. Ils s'en rendent parfaitement compte de nos jours, comme l'illustre le nombre important d'articles de synthèse consacrés à la définition de notions cruciales de l'immunologie. Les philosophes peuvent sans doute apporter leur aide aux immunologistes dans cette tâche de clarification. Il semble d'ailleurs que les immunologistes aient de nos jours d'autant plus besoin de cette clarification conceptuelle que l'on est dans un moment d'indétermination théorique en immunologie.

Une histoire philosophique des concepts immunologiques

L'immunologie contemporaine s'interroge beaucoup sur ses fondements théoriques. Une question brûlante est celle de savoir si la théorie du soi et du non-soi, qui domine l'immunologie depuis plus de cinquante ans, est ou non satisfaisante [11]. Face à ces interrogations, la philosophie peut apporter une première contribution, consistant à aider les immunologistes à se retourner sur les concepts qu'ils utilisent, en produisant une histoire philosophique de ces concepts.

Les origines du « soi »

Penchons-nous sur le terme de « soi », qui est central en immunologie au moins depuis les années 1950. Ce terme continue, aujourd'hui encore, à structurer la pensée des immunologistes, qui l'utilisent très fréquemment dans leurs productions scientifiques [12] D'où vient ce terme en immunologie ? Dès la fin du 19^e et le début du 20^e siècles, Ilya Metchnikoff (1845–1916) et Paul Ehrlich (1854–1915) placent la question de l'identité de l'organisme au cœur de l'immunologie. Selon la thèse de *l'horror autotoxicus*, proposée par Ehrlich, il est impossible qu'un organisme développe une réponse immunitaire contre ses propres constituants – ou plutôt il doit exister des mécanismes qui empêchent une telle auto-réactivité d'être destructrice. Le virologue australien Frank Macfarlane Burnet (1899–1985) reprend les réflexions de ses prédécesseurs concernant l'identité de l'organisme en leur donnant une forme beaucoup plus aboutie. Burnet propose, à la toute fin des années 1930 et au début des années 1940, les termes de « soi » et de « non-soi » [2]. Il est à l'origine de la théorie du soi et du non-soi, selon laquelle l'organisme ne déclenche pas de réponse immunitaire contre ses propres constituants (le « soi ») et déclenche une réponse immunitaire contre toute entité étrangère (le « non-soi »). Dans son autobiographie, Burnet dit avoir emprunté le terme « soi » à l'ouvrage *The Science of Life*, publié par H.G. Wells, J.S. Huxley et G.P. Wells en 1929. Ces auteurs emploient le terme au sens psychologique et proposent une analogie avec l'identité de l'organisme – une analogie que Burnet a approfondie en s'appuyant sur les données de l'immunologie. Au-delà, le terme « soi » vient de la philosophie, comme l'illustre le fait que la première occurrence du terme anglais « self » se trouve chez le philosophe empiriste anglais John Locke (1632–1704), dans son *Essai sur l'entendement humain* (1690). Il renvoie, dans ce contexte, à l'idée de l'identité à travers le temps d'un sujet capable de pensée et de mémoire.

Que peut-on tirer de ce travail historique ?

Quelles conséquences tirer d'une telle histoire du terme de « soi » ? En recourant à ce terme, Burnet transforme explicitement une notion psychologique (le « soi » du sujet pensant) en une notion organique (le « soi » compris comme l'identité d'un

organisme à travers le temps, c'est-à-dire ce qui fait l'unité d'un organisme à travers le temps, en dépit des changements qu'il subit). Or, on peut remarquer que cette transformation fait peser sur le « soi » immunologique un double risque. Premièrement, celui de l'illusion du « mental », qui conduit bien souvent les immunologistes à adopter un langage anthropomorphique lorsqu'ils parlent du système immunitaire : est-on certain que l'on mesure bien les possibles conséquences de ce que l'on avance lorsqu'on dit que le système immunitaire « perçoit » un antigène, « apprend » à le « reconnaître », le « tolère » ou encore l'identifie comme « dangereux » ? Deuxièmement, Burnet a retenu une certaine interprétation de la notion philosophique et psychologique de « soi », à savoir une interprétation fortement « substantialiste », consistant à comprendre le « soi » comme le maintien à travers le temps d'une identité auto-construite, d'où l'idée que le « soi » devrait constamment défendre son intégrité contre les entités étrangères [13]. De fait, Burnet passe peu à peu d'une conception « écologique » du soi à une conception ancrée dans la génétique et insistant sur l'idée de fermeture à l'environnement [5].

Ainsi, proposer une histoire philosophique des concepts centraux utilisés par l'immunologie peut permettre de mieux comprendre ces concepts ainsi que les sous-entendus ou les implications qu'ils sont susceptibles de véhiculer, et qui peuvent avoir une influence très réelle et concrète sur le travail quotidien des immunologistes. On peut aussi, par exemple, tenter de partir d'une autre interprétation de certains concepts philosophiques, pour suggérer que leur adoption par les immunologistes contemporains pourrait conduire à des changements théoriques profonds dans la discipline [13].

La philosophie, ainsi, ne saurait se contenter de proposer une sorte de point de vue surplombant sur l'immunologie. Elle doit donner lieu à un dialogue entre philosophes et immunologistes et, si possible, influencer la manière dont les immunologistes eux-mêmes conçoivent leur discipline. Ce dialogue pourrait aller jusqu'à l'élaboration de nouvelles théories pour l'immunologie, comme nous le montrons à présent.

Une activité de proposition théorique et d'articulation entre théories

La philosophie n'est pas seulement une activité d'analyse et de critique, elle se doit également d'être une activité de proposition. En particulier, la philosophie peut sans doute contribuer à suggérer de nouvelles théories pour l'immunologie. En dialogue constant avec des immunologistes, j'ai proposé, depuis 2004, une théorie immunologique concurrente de la théorie du soi et du non-soi, que j'ai appelée la « théorie de la continuité ».

La théorie de la continuité, une théorie concurrente de celle du soi et du non-soi

Le point de départ de cette suggestion est une critique de la théorie du soi et du non-soi. D'une part, les données

rassemblées au cours des vingt dernières années ont montré que l'auto-immunité normale est un phénomène courant et nécessaire : autoréactivité partielle des lymphocytes dans les organes lymphoïdes centraux et à la périphérie, phagocytose des constituants endogènes morts, réponse des cellules T régulatrices à des cellules immunitaires effectrices qui sont des cellules du « soi ». Ces phénomènes de déclenchement d'une réponse immunitaire contre des constituants endogènes (c'est-à-dire issus de l'organisme lui-même) montrent qu'il existe une auto-immunité normale, non-pathologique, c'est-à-dire distincte de ce que l'on appelle les maladies auto-immunes (pensons au lupus, au diabète de type I, etc.) On peut déduire de ce qui vient d'être dit qu'il est inexact que l'organisme ne déclenche pas de réponse immunitaire contre ses propres constituants. D'autre part, les travaux récents sur le « chimérisme » (la présence, chez un organisme, de cellules issues d'un autre organisme, porteuses d'un autre génome), la « tolérance foeto-maternelle » et, plus encore, sur la présence massive de bactéries commensales et symbiotiques au sein des organismes pluricellulaires ont montré qu'il est inexact que l'organisme déclenche une réponse immunitaire de rejet contre toute entité étrangère. Un mammifère, par exemple, est constitué de dix fois plus de cellules bactériennes que de cellules porteuses de son « propre » génome. Ces bactéries commensales et symbiotiques sont cruciales pour la digestion, l'immunité et le développement de l'hôte [9,14], apparaissant de fait de plus en plus clairement non pas comme un ensemble d'entités « co-existant » avec l'organisme, mais comme un véritable « organe » de cet organisme [15,5].

L'objectif de la théorie de la continuité est de proposer un critère d'immunogénéicité différent de celui mis en avant par la théorie du soi et du non-soi. Selon la théorie de la continuité, ce qui déclenche une réponse immunitaire n'est pas « l'étranger », mais toute discontinuité antigénique forte, c'est-à-dire toute modification importante des motifs moléculaires avec lesquels interagissent les récepteurs immunitaires. Cette discontinuité antigénique doit être comprise à l'aune de cinq facteurs : la quantité d'antigène, sa vitesse d'apparition, le degré de différence moléculaire, la régularité de la présentation de l'antigène et le lieu de l'interaction immunitaire [5]. Cette théorie permet d'expliquer, par exemple, la réponse immunitaire aux tumeurs cancéreuses (qui sont, génétiquement, du « soi », mais qui déclenchent bien, dans la plupart des cas, des réponses immunitaires) ou l'absence de destruction de bactéries symbiotiques résidentes.

D'une certaine manière, la théorie de la continuité reprend une affirmation fondamentale de la théorie du soi et du non-soi, qui est de dire que la réponse immunitaire est due à une différence moléculaire forte. Néanmoins, la théorie de la continuité se concentre sur la différence moléculaire elle-même, sans l'interpréter *a priori* (comme le fait la théorie du soi) à l'aune du couple endogène/exogène, affirmant que seul ce qui vient du

« dehors » (« l'étranger ») déclenche une réponse immunitaire effectrice. Soulignons que la théorie de la continuité suggère une réorientation partielle des concepts et hypothèses de l'immunologie, et peut donner lieu à des prédictions testables. A partir des années 1990, une autre théorie concurrente de la théorie du soi et du non-soi a été proposée par Polly Matzinger et certains de ses collègues. Elle porte le nom de « théorie du danger », et repose sur l'affirmation que le système immunitaire ne répond pas au « non-soi » (l'étranger), mais à des « signaux de danger » [16]. La théorie de la continuité a quelques points de convergence avec la théorie du danger : insatisfaction face à la théorie du soi et du non-soi, exigence de proposer un critère d'immunogénicité, insistance sur certains processus de tolérance immunitaire. Néanmoins, la théorie de la continuité diverge de la théorie du danger sur plusieurs aspects fondamentaux, en élargissant considérablement la perspective sur la tolérance immunitaire, en insistant sur le rôle intrinsèque de l'immunité innée et, surtout, en essayant de proposer un critère d'immunogénicité qui soit ni anthropomorphique ni tautologique – deux risques qui guettent incontestablement la théorie du danger [5].

Les philosophes peuvent donc tenter d'apporter leur aide aux immunologistes en proposant des hypothèses ou théories nouvelles. Il est indiscutable que, en dernier ressort, ce sont les scientifiques qui doivent trancher, en produisant les données expérimentales qui permettent d'invalider ou de corroborer ces suggestions. Cela ne saurait néanmoins empêcher les philosophes investis dans les connaissances scientifiques de constituer une source de propositions.

Articuler différentes théories

La philosophie peut également se révéler utile pour établir des « ponts » entre différentes théories scientifiques. Par exemple, entre les théories immunologiques existantes et la théorie de l'évolution par sélection naturelle. Cette dernière est d'une certaine manière très présente en immunologie, à travers la théorie de la sélection clonale en particulier [17], mais elle reste souvent méconnue des immunologistes, dont le travail

est typique de ce que le grand biologiste de l'évolution Ernst Mayr appelait la biologie du « comment ? », par opposition à la biologie du « pourquoi ? » (qui est la biologie de l'évolution) [18]. Pourtant, l'articulation entre immunologie et évolution est plus que jamais nécessaire, à trois niveaux au moins [19]. Premièrement, elle permet de souligner l'importance de l'immunité « innée » (c'est-à-dire caractérisée par l'absence de « mémoire » immunitaire), à la fois chez les organismes où elle seule est présente, et chez les organismes dotés également d'une immunité adaptative. Cette perspective a conduit à une véritable révolution dans la compréhension de la phylogénie de l'immunité [20,21]. Deuxièmement, elle a conduit à remettre au centre de l'immunologie la question des interactions entre hôtes et micro-organismes, donnant même lieu à l'application au système immunitaire de concepts et de modèles écologiques [22]. Enfin, il s'est avéré que le système immunitaire joue un rôle sans doute essentiel dans un des problèmes les plus discutés de la biologie de l'évolution actuelle, celui des « niveaux d'individualité » et des « transitions évolutives » : dans un organisme pluricellulaire, des mécanismes immunitaires empêchent la réplication d'entités évolutives de niveau inférieur (typiquement des lignées de cellules), réplication qui se ferait au détriment de l'organisme pris comme un tout [23,24].

Conclusion

Ainsi, la philosophie peut contribuer à éclairer le problème scientifique de l'immunogénicité en procédant à des clarifications conceptuelles, en aidant les immunologistes à se retourner sur l'histoire des termes qu'ils utilisent quotidiennement, et en proposant de nouvelles théories ou de nouvelles articulations entre différentes théories biologiques. Espérons qu'un grand nombre d'immunologistes, du moins dans un premier temps les plus soucieux de réflexivité et de précision conceptuelle, accepteront cette main tendue et répondront à l'invitation des philosophes de mener une longue collaboration.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

- [1] Pradeu T. Philosophie de la biologie, in: Barberousse A, Bonnay D, Cozic M (dir.), Précis de philosophie des sciences, Paris, Vuibert, à paraître.
- [2] Tauber AI. The Immune self: theory or metaphor?. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- [3] Moulin AM. Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au sida. Paris: PUF; 1991.
- [4] Séminaire Philosophie et immunologie, qui se tient mensuellement à l'Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (UMR8590 CNRS, université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, ENS) : http://www-ihpst.univ-paris1.fr/s/24,philosophie_et_immunologie.html.
- [5] Pradeu T. Les limites du soi. Immunologie et identité biologique, Paris : Vrin, Montréal : Presses de l'Université de Montréal, 2009.
- [6] Pradeu T, Carosella ED. On the definition of a criterion of immunogenicity. In: Proceedings of the National Academy of Science USA 103; 2006. p. 17858-61.
- [7] Moulin AM. La métaphore du soi et le tabou de l'auto-immunité, in: J. Bernard, M. Bessis, C. Debru (dir.), Soi et non-soi. Paris : Seuil, 1990.
- [8] Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? Nat Rev Microbiol 2009;7:367-74.
- [9] Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. In: Proceedings of the National Academy of Science USA 100; 2003. p. 10452-9.
- [10] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease". Nat Rev Immunol 2009;9:313-23.
- [11] Greenspan NS. Conceptualizing immune responsiveness". Nat Immunol 2007;8:5-7.



T Pradeu

- [12] Langman RE, Cohn M. Editorial introduction. *Semin Immunol* 2000;12:159-62.
- [13] Pradeu T, Carosella EPD. The self model and the conception of biological identity in immunology. *Biol Phil* 2006;21:235-52.
- [14] Eberl G, Lochner M. The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota. *Nat Muc Immunol* 2009;2:478-85.
- [15] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
- [16] Matzinger P. The Danger Model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301-5.
- [17] Burnet FM. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
- [18] Mayr E. Cause and effect in biology. *Science* 1961;134:1501-6.
- [19] Pradeu T. Darwinisme, évolution et immunologie, in: Athané, Huneman, Lecointre, Silberstein (dir.). *Les Mondes darwiniens*. Paris : Syllepses, 2009.
- [20] Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nat Immunol* 2005;6: 17-21.
- [21] Pradeu T. Immune system: Big Bang' in question. *Science* 2009;325:393.
- [22] Wodarz D. Ecological and evolutionary principles in immunology. *Ecol Lett* 2006;9:694-705.
- [23] Buss L. *The evolution of individuality*. Princeton: Princeton University Press; 1987.
- [24] Michod RE. *Darwinian dynamics. Evolutionary transitions in fitness and individuality*. Princeton: Princeton University Press; 1999.