
Darwinisme, évolution et immunologie

Thomas PRADEU

L'immunologie, discipline qui étudie les mécanismes d'acceptation et de rejet des entités dans l'organisme ou à sa surface (bactéries, virus, parasites, greffes, etc.), est, du point de vue de son articulation avec l'évolution, dans une situation paradoxale. D'un côté, en tant que discipline physiologique et médicale, elle semble faire peu de cas de l'évolution en général et du darwinisme en particulier, les immunologistes étant d'ailleurs en général peu formés à l'étude de l'évolution. D'un autre côté, cependant, l'immunologie, en tant qu'elle appartient à la biologie cellulaire et moléculaire, est l'un des domaines qui ont été modifiés de la manière la plus radicale par l'adoption d'une perspective darwinienne (Silverstein 2003) : la « théorie de la sélection clonale », défendue par Frank Macfarlane Burnet (1957), a été l'une des premières applications réussies de la théorie de l'évolution au niveau cellulaire¹, et elle a eu des répercussions considérables sur la discipline. Pourtant, même ce phénomène d'évolution au niveau des cellules immunitaires a pu être interprété par certains comme une preuve en faveur non pas du darwinisme mais du lamarckisme (Steele 1979), ce qui ne peut que surprendre. Dans ce chapitre, j'essaierai d'expliquer pourquoi l'immunologie, alors même qu'elle constitue l'un des champs d'application les plus féconds de la théorie de l'évolution par sélection naturelle en biologie cellulaire et moléculaire, a pu être le lieu de réticences à l'égard de cette application, puis je mettrai en évidence trois directions dans lesquelles l'immunologie est en train de s'engager, et qui pourraient permettre le véritable accomplissement de sa « révolution darwinienne », amorcée il y a maintenant plus de cinquante ans avec la théorie de la sélection clonale.

1. Cf. Lewontin (1970), Buss (1987), Darden & Cain (1989).

1 – La « révolution darwinienne » de l'immunologie : la théorie de la sélection clonale

En 2007, la revue la plus influente du domaine de l'immunologie, *Nature Immunology*, publiait une série d'articles célébrant les cinquante ans de la « révolution » constituée par la théorie de la sélection clonale de Burnet (Hodgkin *et al.* 2007). Qu'est-ce que cette théorie et en quoi peut-elle être vue comme la « révolution darwinienne » de l'immunologie ? Pour le comprendre, il faut remonter aux origines théoriques de l'immunologie, c'est-à-dire à la charnière entre le 19^e et le 20^e siècles.

Pendant de longues décennies, la théorie de la sélection naturelle n'a pas joué un rôle majeur en immunologie. Cela est d'autant plus surprenant que deux de ses principaux fondateurs, Elie Metchnikoff et Paul Ehrlich, adoptaient des perspectives darwiniennes. Metchnikoff, embryologiste et zoologiste russe, propose, au tournant du 20^e siècle, la première véritable théorie de l'immunité, la théorie dite « phagocytaire » (Tauber & Chernyak 1991 : 135 *et sq.*). Metchnikoff s'intéresse aux cellules immunitaires, ce qui signifie, selon lui, les phagocytes, c'est-à-dire les cellules qui ingèrent (« phagocyte » vient du grec *phagein*, « manger ») aussi bien les pathogènes, comme les bactéries, que les cellules mortes de l'organisme. Il se penche donc sur *l'intérieur* de l'organisme, qu'il est selon lui adéquat et utile de voir comme une sorte de « milieu », dans lequel les cellules phagocytaires interagissent avec leurs cibles potentielles, notamment les micro-organismes, et les éliminent. Metchnikoff est un ardent darwinien, qui considère que sa théorie de l'inflammation et de la phagocytose a pour socle la théorie darwinienne (Metchnikoff 1892 : 32-33)². Cependant, venu en France à l'Institut Pasteur, il se heurte à une communauté scientifique qui connaît mal la théorie de l'évolution de Darwin, voire parfois la rejette purement et simplement³.

En 1897, Paul Ehrlich, immunologiste allemand, propose sa théorie des chaînes latérales pour l'immunologie (Ehrlich 1897), que, selon Silverstein (1989 : 65, 1999), on peut considérer comme la première théorie *sélective* de la formation des anticorps⁴. Selon Ehrlich, en effet, les

2. D'une manière tout à fait intéressante, Metchnikoff va jusqu'à écrire dans sa préface à la version anglaise du même texte, parue en 1893 : « J'ai en effet osé proposer une nouvelle théorie de l'inflammation uniquement parce que je sentais que j'avais la grande conception de Darwin comme solide fondation sur laquelle bâtir », une phrase qui n'apparaît pas dans la version française.

3. Cf. Moulin (1991), Tauber & Chernyak (1991 : 68 *et sq.*), cf. également Conry (1974).

4. Un anticorps est une protéine qui se lie de manière spécifique à une substance particulière, que l'on appelle son « antigène ». Cet antigène peut être, par exemple, un motif moléculaire

cellules de l'organisme possèdent des récepteurs *préformés*. Lorsque des toxines entrent en contact avec ces récepteurs, elles les détruisent, mais les cellules de l'organisme renouvellent ces récepteurs. Néanmoins, lorsque les toxines sont en grande quantité, la cellule réagit en produisant un excès de récepteurs, ces derniers passant dans le sang et devenant des anticorps circulants, qui dès lors réagissent avec les toxines et peuvent les éliminer. Seuls, parmi tous les récepteurs préformés, ceux qui sont spécifiques de la toxine qui a pénétré dans l'organisme sont sélectionnés pour devenir des anticorps circulants. Ehrlich propose donc bien d'appliquer un raisonnement sélectif à l'échelle moléculaire des anticorps.

En dépit de l'importance immense de ces deux scientifiques, qui se partagent le prix Nobel de médecine en 1908, l'immunologie dans son ensemble n'a pas adopté une vision darwinienne, ce qui peut s'expliquer par de nombreuses raisons. Tout d'abord, Darwin est méconnu par les immunologistes et corrélativement peu cité par eux (même Ehrlich ne le cite pratiquement jamais). Le début du 20^e siècle est aussi, suite à la redécouverte des « lois » de Mendel et au rejet du gradualisme, une période de forte critique, voire d'éclipse, du darwinisme (Bowler 1983, Gayon 1992), ce qui contribue à expliquer le peu d'enthousiasme qu'il y aurait à le diffuser dans un domaine comme l'immunologie. Enfin, au sein de l'immunologie, la théorie sélective de Ehrlich subit les assauts d'une théorie concurrente, la théorie dite « instructionniste » de la formation des anticorps (Silverstein 1989 : 59-86). Le point de départ des partisans de cette théorie, dont les fondements remontent en réalité au moins au bactériologiste allemand Hans Buchner (Silverstein 1989 : 61), est en effet une critique de la thèse de Ehrlich : étant donné que le système immunitaire semble capable de synthétiser des anticorps spécifiques contre n'importe quelle entité, comment serait-il possible, demandent-ils, que ces anticorps soient « préformés » dans l'organisme ? Leur argument est que l'organisme ne pourrait jamais contenir tous ces anticorps, qui devraient être en nombre presque infini (Breinl & Haurowitz 1930). D'où la thèse instructionniste : lorsqu'un antigène⁵ pénètre dans l'organisme, il agit comme un « moule », un « modèle » ou encore un « patron » (*pattern*), pour la formation des

exprimé à la surface d'une bactérie. Les anticorps sont produits par des cellules immunitaire particulières, à savoir des lymphocytes B activés devenus des « plasmocytes ». La réponse immunitaire assurée par les anticorps est l'une des plus efficaces de l'organisme.

5. On appelle « antigène » toute substance susceptible d'interagir spécifiquement avec un récepteur du système immunitaire. Un motif bactérien, un marqueur d'histocompatibilité, un motif tumoral, par exemple, peuvent être des « antigènes ».

anticorps, dont la configuration spatiale spécifique est donc, au moins partiellement, produite en fonction de celle de l'antigène. Dans cette théorie, les anticorps ne sont donc plus préexistants, puis sélectionnés lorsque l'antigène spécifique pénètre dans l'organisme, comme ils l'étaient dans la théorie de Ehrlich ; ils sont produits sur le moule de l'antigène, le système immunitaire étant donc « instruit » par la configuration spatiale de cet antigène (Pauling 1940). La période pendant laquelle les théories instructionnistes dominent l'immunologie (approximativement de 1900 à 1950) n'est pas tant antidarwinienne que non-darwinienne, toute perspective évolutionnaire étant oubliée au profit d'une conception presque exclusivement biochimique de l'immunité (Silverstein 2003).

Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), virologue australien, ne se satisfait pas de la théorie instructionniste, qui domine l'immunologie lorsqu'il commence son activité scientifique. Dès les années 1930, il tente de comprendre de manière sélective les mécanismes de l'immunité, c'est-à-dire principalement, pour lui, la formation des anticorps. Il ne parvient cependant pas à proposer une explication de l'immunité qui lui semble totalement satisfaisante, et adopte même parfois un point de vue instructionniste (Burnet 1941). En 1955, Niels Jerne fait paraître un article qui suscite immédiatement l'intérêt de Burnet : dans ce texte, Jerne interprète de manière proprement sélective la formation des anticorps (Jerne 1955). Jerne écrit : « Le rôle de l'antigène n'est ni celui d'un moule, ni celui d'un adaptateur d'enzymes. L'antigène sélectionne et transporte des anticorps circulant spontanément jusqu'à un système de cellules qui peut reproduire ces anticorps. Des molécules de globulines sont continuellement synthétisées avec une très grande variété de configurations différentes [...]. L'introduction d'antigène dans le sang ou la lymphe entraîne l'adhésion sélective d'antigène à la surface de l'antigène des molécules de globuline qui se trouvent avoir une configuration complémentaire » (Jerne 1955 : 849, traduit par Moulin 1991 : 278). À la lecture de ce texte, Burnet saisit immédiatement que l'immunologie est en train de connaître une révolution théorique majeure. Il publie, deux ans après la parution de l'article de Jerne, une contribution intitulée, de façon tout à fait significative, « A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection » (Burnet 1957). Burnet, sans aucun doute possible le plus grand immunologiste du 20^e siècle, a toujours considéré la théorie de la sélection clonale comme sa contribution scientifique la plus importante, comme il le dit clairement dans son autobiographie (Burnet 1968 : 190). Cependant, il a également toujours reconnu à Jerne la paternité de l'explication sélectionniste. Doit-on, en conséquence, considérer la théo-

rie de Burnet comme une contribution originale majeure, comme le fait le numéro anniversaire de la revue *Nature Immunology* que nous avons mentionné en commençant, ou bien comme un simple « raffinement » de la théorie de Jerne ? Incontestablement, il s'agit d'une contribution originale majeure, les deux théories étant en réalité assez différentes (Ada 1989, Fenner & Ada 2007) : Burnet situe son explication au niveau des cellules de l'immunité synthétisant les anticorps, et non au niveau des anticorps eux-mêmes. La théorie de Burnet est que ce sont les cellules immunitaires qui sont sélectionnées, en fonction des anticorps qu'elles portent à leur surface : il faut postuler « l'existence de clones multiples de cellules productrices de globulines [anticorps] » (Burnet 1959 : 54). Les cellules immunocompétentes⁶ porteraient à leur surface des molécules semblables aux anticorps qui sont synthétisés et qui réagissent avec l'antigène, permettant sa destruction. Ces cellules seraient ensuite sélectionnées sur la base de la spécificité de leurs récepteurs à l'égard de déterminants antigéniques. Burnet affirme clairement qu'il ne s'agit en rien d'un processus d'« instruction », mais bien d'un « processus strictement darwinien au niveau cellulaire » (Burnet 1959 : 64)⁷.

Un fait démontre clairement que la proposition de Burnet était originale, voire iconoclaste : conscient de l'audace de son hypothèse, le virologue décide de la publier dans une revue mineure, peu exposée, *The Australian Journal of Science*. Dans son autobiographie, Burnet dit clairement avoir conçu les choses de la manière suivante : si sa proposition plaisait, alors le crédit de sa formulation lui reviendrait ; si, en revanche, elle ne suscitait pas l'enthousiasme, peu de scientifiques seraient au courant de son existence (Burnet 1968 : 206).

Jerne admet immédiatement la différence entre sa propre théorie et celle de Burnet. Dans un texte retentissant publié dix ans après la parution de l'article de Burnet (Jerne 1967), il décrit Burnet comme l'immunologiste dont les thèses ont été validées par les avancées récentes de la discipline, et ajoute même qu'il n'y aurait plus, à présent, qu'à « attendre la fin » du développement de l'immunologie :

Sir Macfarlane Burnet doit avoir été heureux non seulement d'assister, lors de ce colloque, à la confirmation de sa théorie de la sélection clonale de l'immunité acquise, mais aussi de voir comment ses idées stimulantes ont

6. C'est-à-dire les cellules capables de déclencher une réponse immunitaire à l'encontre de l'antigène présent dans l'organisme.

7. Cf. également Silverstein (2003).

conduit à une formidable prolifération d'immunologistes, et de savoir que le destin de l'immunologie se trouve entre des mains aussi compétentes. Cependant que cette génération plus jeune de professionnels est en train d'atteindre rapidement la solution au problème de l'anticorps, nous, les anciens amateurs, ferions peut-être mieux de nous asseoir, à attendre la fin (Jerne 1967 : 601).

Pourquoi peut-on, ainsi, considérer la théorie de la sélection clonale de Burnet comme une révolution ? Parce que c'est l'une des premières fois, voire la première fois, que la théorie de l'évolution par sélection naturelle est appliquée au niveau des cellules d'un organisme pluricellulaire⁸. On peut dresser un parallèle avec la neurologie, autre grand domaine dans lequel a été proposée une explication sélectionniste au niveau cellulaire (Edelman 1973, Changeux & Danchin 1976). La comparaison avec le système nerveux, et même avec le comportement, est d'ailleurs un aspect classique de la discussion du rôle de la sélection naturelle en immunologie (Edelman 1973, Hull, Langman & Glenn 2001). Affirmer qu'il existe une sélection naturelle au niveau des cellules de l'organisme pose d'ailleurs un certain nombre de problèmes, notamment sur les différents « niveaux » de sélection : si une lignée de cellules peut avoir un « intérêt » évolutionnaire à sa propre réplication, celle-ci ne peut-elle pas se faire au détriment de l'organisme pris dans son ensemble ? Nous reviendrons, dans la dernière section, sur cette conséquence passionnante de l'application d'un raisonnement darwinien au niveau cellulaire dans l'organisme.

L'immunologie devient, avec Burnet, une discipline dans laquelle la théorie de l'évolution joue un rôle majeur : non seulement Burnet fut constamment soucieux de comprendre l'évolution de l'immunité⁹, mais de surcroît il fait de l'immunologie la discipline proposant l'une des premières applications réussies de la sélection naturelle au niveau cellulaire, voire la première. L'immunologie semble donc, dès les années 1960, avoir accompli sa « révolution darwinienne ». Voyons à présent pourquoi cette révolution ne fut en réalité que partielle.

2 – Le soi et le non-soi, obstacles à l'articulation entre l'immunologie et l'évolution

Burnet n'est pas seulement l'artisan de la théorie de la sélection clonale de l'immunité, il est aussi, et de manière indissociable, le fonda-

8. Lewontin (1970), Buss (1987), Darden & Cain (1989).

9. Cf. par exemple Burnet (1962 : 2) : « Tout au long de ce livre, l'accent sera mis sur l'intégration de l'immunologie dans le modèle de la biologie générale vue d'un point de vue évolutionnaire. »

teur de la théorie du soi et du non-soi¹⁰. Selon cette théorie, l'organisme déclenche une réponse immunitaire de rejet contre toute entité étrangère (« non-soi ») alors qu'il ne déclenche pas de réponse immunitaire de rejet contre ses propres constituants (« soi »). L'organisme défend donc son intégrité contre toute entité étrangère ou exogène (Burnet 1962, 1969). Le paradoxe est que la théorie du soi et du non-soi, bien que formulée par le « darwinien » Burnet, a constitué un obstacle décisif à l'adoption d'une perspective évolutionnaire en immunologie, ce qui s'explique en grande partie par les transformations de la pensée de Burnet lui-même. Initialement, Burnet a une vision écologique du « soi » biologique, selon laquelle l'organisme doit être vu comme un écosystème, dans lequel cellules de l'organisme et micro-organismes peuvent se rencontrer et s'affronter (Burnet 1940). Dans cette première conception, le soi est plastique, il se modifie au cours du temps en fonction des entités avec lesquelles il interagit. Peu à peu, cependant, on constate un figement du « soi » tel que le comprend Burnet : il insiste de plus en plus sur le fondement génétique du soi immunitaire, et corrélativement il comprend la tolérance immunitaire, c'est-à-dire l'absence de réponse immunitaire à des entités pourtant étrangères, comme une période très limitée, qui cesse dès la période fœtale ou immédiatement postnatale (selon les espèces). Dans cette deuxième conception, le « soi » immunitaire est donc défini très tôt dans la vie de l'organisme, et il est, dans pratiquement tous les cas, un reflet du génome de cet organisme, ce qui fait de ce soi immunitaire une réalité figée, qui doit précisément être protégée contre toute influence exogène, donc se « fermer » à l'environnement (Pradeu 2009).

Cette vision organismique accompagne plusieurs découvertes immunologiques majeures du 20^e siècle, notamment dans le domaine de la transplantation. Loeb, Medawar puis de nombreux autres médecins constatent que, dans pratiquement tous les cas, une allogreffe (greffe d'un individu sur un autre individu) est rejetée, tandis que les autogreffes (greffe d'un individu sur lui-même) sont tolérées. Ils en déduisent l'unicité histologique de chaque organisme, unicité ancrée dans le génome (Loeb 1930, Medawar 1957), et l'existence de mécanismes de défense par lesquels l'organisme lutte contre toute entité étrangère qui viendrait menacer son intégrité. Le « soi » de Burnet sert de fondement conceptuel et théorique à ces visions de l'individualité et de l'unicité de l'organisme. Il donne naissance à une conception « insulaire » du soi, selon laquelle l'immu-

10. Cf. Tauber (1994), Pradeu (2005), Pradeu & Carosella (2006a).

nologie doit se concentrer sur l'organisme comme tel, et sur la manière dont ce dernier se clôt à son environnement pour maintenir son intégrité (Burnet 1962). Cela converge parfaitement avec le type de vision *médicale* de l'immunologie qui s'affirme à ce moment-là : alors que, jusqu'aux années 1960, la vision médicale avait plutôt consisté à rendre compte des interactions entre un hôte et des micro-organismes (selon la perspective «écologique» de Metchnikoff et du premier Burnet), elle tend ensuite, au moment où les médecins prédisent une quasi-disparition des maladies infectieuses à l'échelle mondiale (et, en tout cas, dans les pays occidentaux), à prendre pour référent le seul organisme – généralement humain, ou bien les organismes-modèles qui, comme la souris, servent à mieux expliquer l'immunité humaine – dont il faudrait comprendre les mécanismes de défense contre tout ce qui pourrait le menacer. De fait, aujourd'hui encore, les immunologistes de formation médicale (et non pas biologique) reçoivent un enseignement très succinct en biologie de l'évolution.

Ainsi, avec le vocabulaire du soi et du non-soi mis en avant par Burnet, on passe d'une immunologie microbiologique et écologique à une immunologie organismique et insulaire. En dépit donc de l'attachement de Burnet aux questions évolutionnaires, l'articulation entre immunologie et évolution ne préoccupe pas la majorité des immunologistes des années 1960 à nos jours.

3 – Le mythe du « lamarckisme » en immunologie

C'est dans ce contexte d'une prééminence de la vision organismique que naît une controverse tout à fait significative de la difficulté qu'a l'immunologie à accepter le recours à des explications darwiniennes. La « théorie de la sélection clonale » n'est-elle pas, en réalité, plus lamarckienne que darwinienne ? Le raisonnement qui sous-tend cette question qui peut sembler provocatrice est le suivant : dans le darwinisme orthodoxe de la synthèse moderne, les mutations génétiques se font « au hasard », au sens précis où elles se produisent indépendamment des « besoins » de l'organisme relativement à son environnement. Or, dans le cas de l'immunité, les mutations telles que les hypermutations somatiques des anticorps se font en réponse à la rencontre avec un antigène particulier de l'environnement, aboutissant à la synthèse d'anticorps de plus en plus spécifiques de cet antigène, et permettant, le plus souvent, son élimination. Cette mutation génétique apparaît alors comme une sorte de réponse adaptative spécifique à une pression environnementale particulière. Il s'agirait donc d'un mécanisme « lamarckien » au sens d'une adaptation spécifique, au niveau de chaque organisme, à une pression environne-

mentale donnée (conception transformationnelle et non variationnelle du vivant ; cf. Lewontin 1983). Cette thèse, principalement défendue par Steele (1979), fut accueillie avec une certaine bienveillance par le grand immunologiste Sir Peter Medawar, lauréat du prix Nobel de médecine, ce qui, bien entendu, contribua à lui donner une certaine importance et une certaine respectabilité. Elle suscita en outre un intérêt particulier en France, où l'idée selon laquelle l'immunologie pourrait être l'un des champs autorisant une « réhabilitation » de Lamarck contre Darwin était parfois exprimée (Bussard 1983).

Cependant, la thèse de Steele repose sur une incompréhension complète de la perspective propre à la théorie de la sélection clonale, à savoir l'application d'un raisonnement sélectif *au niveau de populations de cellules*. Le raisonnement est parfaitement darwinien dès lors que l'on se place au niveau des entités qui sont modifiées, c'est-à-dire, dans le cas présent, les cellules immunitaires. Lors de la production des anticorps, une immense majorité de lymphocytes B¹¹ est éliminée, seule survit la petite proportion d'entre eux portant les anticorps qui permettent l'interaction la plus forte avec les antigènes rencontrés. Il s'agit donc d'un processus de variation aléatoire et de sélection, qui aboutit à une évolution, c'est-à-dire très exactement le schéma général d'évolution par sélection naturelle (Hull, Langman & Glenn 2001). De fait, la production des anticorps n'est pas « lamarckienne » car elle est fondée sur des modifications génétiques, et elle n'est pas une « adaptation génétique » de l'organisme aux besoins environnementaux, mais une sélection de certaines cellules immuno-compétentes. Ainsi, dès lors que l'on accepte l'idée d'une application de l'évolution par sélection naturelle au niveau des populations de cellules (et non au seul niveau de l'organisme), il est aisé de rejeter l'idée d'un prétendu « lamarckisme » qui serait mis en évidence par l'immunologie contemporaine (Dawkins 1982 : 164 *et sq.*).

L'interprétation « lamarckienne » de la formation des anticorps a certes été minoritaire parmi les immunologistes. Ajoutée à la domination de la vision organismique, cependant, elle confirme la faible pénétration du darwinisme dans l'immunologie contemporaine. Aujourd'hui encore, de nombreux immunologistes ne font aucun usage de la théorie de l'évolution dans leurs travaux scientifiques et ne lui témoignent, au mieux, qu'un intérêt distant. Cependant, d'autres immunologistes ont été, depuis

11. Les lymphocytes B sont l'une des grandes familles de globules blancs ou « leucocytes ». Activés, ils deviennent des plasmocytes, sécréteurs des anticorps.

environ dix ans, à l'origine de découvertes qui modifient en profondeur le domaine et qui pourraient bien accomplir véritablement la révolution darwinienne de l'immunologie, que les travaux de Burnet ont amorcée, mais sans parvenir à l'achever. Cette révolution suit trois lignes principales, que nous analysons à présent.

4 – L'importance de l'immunité innée et la nouvelle construction de l'histoire évolutive du système immunitaire

Jusqu'au milieu des années 1990, il existait un consensus en immunologie pour affirmer que seuls les vertébrés à mâchoires possédaient un système immunitaire. C'est seulement, en effet, chez ces derniers que l'on avait trouvé un système « adaptatif » rendant possible, comme dans le cas des anticorps, une « mémoire immunitaire », c'est-à-dire la capacité, pour l'organisme, à déclencher une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace en cas de deuxième rencontre avec un même antigène. En réalité, ce terme de « mémoire immunitaire » désigne un double processus de génération aléatoire de récepteurs immunitaires spécifiques et de sélection des récepteurs immunitaires les plus immunocompétents, ces derniers étant de surcroît conservés dans l'organisme, portés par des cellules immunitaires à longue durée de vie. Burnet lui-même, qui s'était beaucoup interrogé sur les origines évolutives de l'immunité, en était arrivé à la conclusion que la discrimination entre le soi et le non-soi existait chez tous les organismes ou presque (chez un organisme aussi « simple » que l'amibe, par exemple), mais que l'immunité à proprement parler était le seul fait des vertébrés « supérieurs » (Burnet 1969).

Si cette vision de l'immunité était exacte, comme beaucoup le croient encore aujourd'hui, alors le domaine de l'immunologie serait finalement, du point de vue de la diversité du vivant et de son histoire, très restreint. Néanmoins, de nombreuses études ont démontré, au cours des dix à quinze dernières années, que le domaine de l'immunologie était en réalité immense, au point de s'étendre potentiellement à tout le vivant. La démonstration que l'immunité adaptative, en particulier celle qui implique les anticorps, n'est qu'une petite partie des mécanismes immunitaires présents dans le vivant en général a constitué une véritable « révolution » théorique de l'immunologie contemporaine, comme l'illustre l'article-manifeste de Charles Janeway publié en 1989 (Janeway 1989). Janeway fait clairement le lien entre la mise en évidence d'une immunité non adaptative et l'adoption d'une perspective évolutive sur l'immunité.

La première étape de cette reconsidération du domaine de l'immunité fut de relativiser l'importance de la « mémoire immunitaire » dans la

définition même de l'immunité : on doit parler de système immunitaire dès lors qu'un organisme possède des récepteurs susceptibles d'interagir de manière spécifique avec un antigène et de déclencher une réponse de rejet ou d'acceptation de cet antigène. Les recherches sur les drosophiles ont prouvé la richesse de leur système immunitaire (Lemaître & Hoffman 2007) ; il en va de même pour les vers de terre ou encore les éponges (Cooper 2008), et même pour les amibes en colonie (Chen, Zhuchenko & Kuspa 2007). Les plantes possèdent également un système immunitaire (Chisholm *et al.* 2006), et plus généralement on peut considérer que c'est le cas de tous les pluricellulaires. De nombreux biologistes considèrent même, à l'heure actuelle, que les unicellulaires, et en particulier les bactéries, ont une immunité (Makarova *et al.* 2006)¹².

En outre, les immunologistes ont été très surpris de constater, depuis le début des années 2000, que des « invertébrés » pouvaient posséder des mécanismes de « mémoire immunitaire » (Kurtz & Franz 2003, Litman *et al.* 2005). Plus généralement, les systèmes immunitaires des invertébrés et des plantes ne sont pas moins complexes que ceux des vertébrés supérieurs, contrairement, là encore, à ce que l'on a cru pendant longtemps (Pradeu, en préparation 1).

La conséquence de cette révolution dans la phylogénie immunologique (Litman, Cannon & Dishay 2005, Vivier & Malissen 2005) est double : d'une part, comprendre les mécanismes d'évolution par sélection naturelle des différents systèmes immunitaires est devenu un enjeu majeur de la discipline ; d'autre part, l'étude des systèmes immunitaires d'« invertébrés », de plantes, d'unicellulaires est aujourd'hui considérée comme susceptible de nous apporter des éclairages majeurs sur le fonctionnement de l'immunité, y compris d'un point de vue médical (Litman & Cooper 2007).

5 – L'adoption d'une perspective microbiologique et écologique en immunologie

Il est tout à fait significatif que les deux scientifiques qui ont le plus ardemment défendu, en immunologie, une perspective explicitement darwinienne, à savoir Metchnikoff et Burnet, aient été des microbiologistes. Quels que soient les changements ultérieurs de leur conception de l'immunité, tous deux ont adopté, au moins au début de leur carrière, une vision populationnelle, dans laquelle des populations de cellules immunitaires luttent contre des populations de micro-organismes, faisant passer au second plan (provisoirement, comme nous l'avons montré) la vision

12. Pour une discussion, cf. Pradeu (2009).

centrée sur l'organisme si caractéristique d'une certaine immunologie médicale, fortement anthropocentrique. De nos jours, après des décennies de domination de la perspective organismique du soi et du non-soi, la microbiologie est de nouveau articulée à l'immunologie traditionnelle, permettant de refaire des interactions hôte/micro-organismes le problème majeur de l'immunologie¹³. Les immunologistes contemporains s'interrogent de plus en plus sur les micro-organismes, leur fonctionnement, leur manière de pénétrer dans un hôte, les modalités de leur interaction avec ce dernier, ainsi que sur la nature de cette interaction (pathogénique, neutre, symbiotique). L'élucidation de ces interactions, qu'elles soient de compétition ou de coopération, nécessite toujours l'adoption d'une perspective évolutionnaire (Phillips 2002).

Cet intérêt renouvelé pour l'étude des interactions entre hôte et micro-organismes a conduit à l'adoption d'une perspective *écologique* en immunologie, c'est-à-dire à l'utilisation de concepts et de modèles classiques de l'écologie pour étudier ces interactions (Wodarz 2006, Pradeu & Alizon, en préparation), notamment en vue de mieux comprendre certaines maladies infectieuses¹⁴. En particulier, les modèles proie/prédateur, utilisés depuis longtemps en écologie, ont été appliqués à plusieurs cas de maladies infectieuses, pour comprendre les interactions entre hôte et parasites (au sens large du terme : bactéries, virus, etc.)¹⁵. Ainsi, la célèbre « théorie de la reine rouge » (van Valen 1973), qui décrit un état d'équilibre évolutionnaire dans lequel deux espèces coévoluent sans que finalement aucune n'acquière un avantage sélectif sur l'autre, est utilisée pour rendre compte de certaines interactions entre un hôte et son parasite. Dans les modèles écologiques proie/prédateur introduits en immunologie, le virus est défini comme la proie, les cellules immunitaires comme les prédateurs. De nombreuses interactions de compétition sont prises en compte : compétition entre clones d'une même classe de cellules immunitaires, compétition entre différentes classes de cellules immunitaires (par exemple entre anticorps et lymphocytes T cytotoxiques), mais aussi les modalités de la contre-attaque du virus contre le système immunitaire,

13. Merrell & Falkow (2004), Pamer (2007) ; cf. également l'anticipation de Janeway (1989).

14. Rappelons que, loin des espérances formulées dans les années 1960 et 1970, la période récente a été marquée par l'émergence ou le retour de maladies infectieuses aux effets sanitaires inquiétants (Sida, grippe aviaire H5N1), rendant pressant le besoin de mieux comprendre leurs causes.

15. Cf. Anderson & May (1991), Combes (1995), Nowak & May (2000), Wodarz (2006), Alizon & van Baalen (2008a).

la « proie » devenant alors à son tour « prédateur » (Wodarz 2006). Une autre famille de modèles écologiques appliquée aux interactions hôte-pathogènes concerne l'exploitation des ressources : elle consiste à étudier les manières dont les virus exploitent leurs ressources, c'est-à-dire ici les cellules qu'ils ciblent, pour produire de nouveaux virions¹⁶ (Perelson 2002, Wodarz 2006). D'une manière générale, comprendre « l'intérêt » évolutionnaire d'un virus est crucial, mais délicat. Un virus qui tuerait trop rapidement son hôte disparaîtrait lui-même rapidement. Il est ainsi soumis à des « compromis » évolutionnaires (*trade-offs*), situation qui se trouve encore renforcée dans le cas où un même hôte est soumis à plusieurs infections (Alizon & van Baalen 2008b). Cela explique que tout un arsenal théorique développé en biologie de l'évolution, et pour partie issu de la théorie des jeux (notamment le fameux « dilemme du prisonnier » – cf. Maynard-Smith 1982), ait été appliqué à l'immunologie dans cette perspective écologique (Frank 1996, 2002). Il est important de noter que, si cette perspective d'une application de l'écologie évolutionnaire à l'immunologie aboutit, elle pourrait contribuer à réaliser l'adoption longtemp attendue d'une vision véritablement darwinienne en médecine¹⁷.

L'introduction d'une conception « écosystémique » a de surcroît pris une autre forme dans l'immunologie contemporaine : retrouvant des intuitions de Metchnikoff et de Burnet, les immunologistes actuels sont de plus en plus nombreux à décrire l'organisme lui-même comme un écosystème, fait de populations de cellules diverses, tant eucaryotes que procaryotes, luttant les unes contre les autres ou parfois coopérant de manière très active. Par exemple, l'intestin est le lieu de nombreuses luttes et coopérations de cet ordre, bactéries symbiotiques et système immunitaire intestinal s'associant d'une manière très étroite dans leur lutte contre des bactéries potentiellement pathogènes (Cash *et al.* 2006). Des chercheurs réunis autour du microbiologiste Jeffrey Gordon ont lancé, depuis 2005, le projet « microbiome » humain, comme un prolongement, ou plutôt un substitut, au projet « génome » humain : leur idée est qu'il faut comprendre l'étroite coévolution entre génome « humain » et génome des bactéries symbiotiques obligatoires, si l'on souhaite donner une image adéquate de l'évolution de l'être humain dans son environnement microbien (Gordon *et al.* 2005, Ley, Peterson & Gordon 2006). Dans cette perspective, il

16. On parle de « virion » pour désigner l'étape de multiplication d'un virus correspondant au moment où tous ses constituants sont assemblés.

17. Cf. le chapitre de Pierre-Olivier Méthot, ce volume.

devient crucial de comprendre comment, contrairement à ce qu'affirme la théorie du soi et du non-soi, l'immunogénicité rend possible le phénomène de tolérance immunitaire, qui désigne l'ensemble des processus par lesquels l'organisme ne déclenche pas de réponse immunitaire contre des entités pourtant étrangères (Pradeu & Carosella 2006b, Pradeu 2009). Comprendre, dans le cadre d'une perspective évolutionnaire, l'écologie « interne » de l'organisme est devenu un enjeu crucial de l'immunologie, qui permet en outre de l'articuler non seulement à l'écologie elle-même, mais aussi à la biologie du développement¹⁸.

6 – Le point de vue immunologique sur l'évolution de l'individualité et la sélection multiniveaux

L'immunologie a joué un rôle crucial dans l'un des débats les plus actifs de la biologie évolutionnaire et de la philosophie de la biologie évolutionnaire contemporaines, celui qui concerne les « niveaux d'individualité¹⁹ ». Le point de départ de ce débat est l'adoption d'une perspective hiérarchique sur l'évolution (Lewontin 1970, Gould & Lloyd 1999), qui prolonge ce que nous avons dit précédemment sur la sélection naturelle au niveau cellulaire, typiquement dans le cas des cellules immunitaires. Si l'on accepte que le processus d'évolution par sélection naturelle se produit, ou du moins peut se produire, simultanément au niveau des gènes, génomes, organites, cellules, organismes, etc., alors des tensions sont possibles entre ces différents niveaux. Par exemple, pourquoi des lignées de cellules dans un organisme pluricellulaire ne favoriseraient-elles pas leur propre réplication, éventuellement au détriment de l'organisme dans son ensemble ? Pourquoi, autrement dit, ces lignées de cellules devraient-elles sacrifier leur propre « intérêt » évolutionnaire à l'organisme pris comme un tout ? L'un des biologistes qui a posé avec le plus d'acuité cette question est Leo Buss (1987). Selon Buss, on ne doit pas postuler l'individualité biologique, on doit au contraire s'efforcer de comprendre comment elle a pu émerger, et se maintenir, au cours de l'évolution²⁰. En particulier, il faut comprendre par quels mécanismes l'organisme pluricellulaire peut assurer son unité, notamment en réprimant l'émergence de réplifications au niveau cellulaire inférieur. Le problème de l'émergence d'une sélection naturelle au niveau cellulaire susceptible de nuire à l'organisme dans

18. Cf. Gilbert (2001), Gilbert & Epel (2009), Pradeu (2009).

19. Cf. le chapitre « Sélection » rédigé par Philippe Huneman dans ce volume.

20. Cf. également Maynard-Smith & Szathmary (1995).

son ensemble apparaît clairement dans le cas des cellules tumorales. Les cellules tumorales sont des cellules qui se répliquent à leur propre « profit », détournant les mécanismes physiologiques normaux de l'organisme et n'obéissant plus aux signaux cellulaires d'apoptose (mort cellulaire programmée) qu'elles reçoivent (Frank 2007).

Si des lignées de cellules peuvent, au sein d'un organisme, favoriser leur propre répllication à son détriment, comment se fait-il que l'on observe, dans une majorité de cas, que l'organisme maintient malgré tout son unité ? Pourquoi l'intérêt évolutif du « tout » (l'organisme) semble, le plus souvent, l'emporter sur l'intérêt évolutif de niveau inférieur, par exemple celui des lignées de cellules ? C'est la question que pose Buss en montrant qu'il faut se demander comment, au cours de l'évolution, les organismes pluricellulaires ont pu apparaître et comment ils ont pu se maintenir (Buss 1987). Sa réponse est qu'il existe des mécanismes de *répression* de l'émergence de répllications aux niveaux inférieurs : l'organisme pluricellulaire a pu émerger et se maintenir dans l'évolution parce qu'il est en mesure d'empêcher des entités de niveau inférieur, comme des lignées de cellules par exemple, de favoriser leur propre intérêt évolutif au détriment de l'intérêt évolutif du « tout ». Or, cette répression, cette activité de « contrôle » ou de « surveillance » est principalement, voire exclusivement, assurée par le système immunitaire (Buss 1987, Michod 1999). C'est typiquement le cas lorsque des cellules cancéreuses se multiplient fortement au point qu'une tumeur se forme dans l'organisme : le système immunitaire déclenche une réponse contre cette tumeur, ce qui aboutit dans la plupart des cas, mais malheureusement pas dans tous, à la destruction de cette dernière (Pardoll 2003). Vers la fin de sa carrière scientifique, Burnet avait formulé l'hypothèse selon laquelle, d'un point de vue évolutif, l'émergence du système immunitaire adaptatif s'expliquait mieux par sa capacité d'assurer une « surveillance immunitaire », typiquement à l'encontre des tumeurs cancéreuses, que par sa capacité d'éliminer des pathogènes en tant que telle (Burnet 1970). L'hypothèse de la « surveillance immunitaire » renaît aujourd'hui (Dunn *et al.* 2002, Zitvogel, Tesniere & Kroemer 2006), sous une forme renouvelée, les mécanismes de cette élimination étant connus en détail : implication des cellules « tueuses naturelles » (*NK cells*), des lymphocytes $\gamma\delta$, de l'interféron γ , des macrophages et des cellules dendritiques, en particulier.

D'un point de vue évolutif, le rôle du système immunitaire devient dès lors décisif : il est le mécanisme principal par lequel les organismes pluricellulaires maintiennent leur unité, leur individualité, contre

l'émergence de répliquions de niveau inférieur, qui pourraient dissoudre cette unité en détruisant l'organisme (Gould & Lloyd 1999, Michod 1999). Le système immunitaire est ainsi ce qui assure l'unité de l'organisme, son individualité véritable (Pradeu 2009, Pradeu, en préparation 2). Si un grand nombre d'immunologistes prend en compte, à l'avenir, cette action du système immunitaire, la compréhension du fonctionnement et de l'évolution de l'immunité pourrait être profondément bouleversée, notamment dans le sens d'un perfectionnement de l'hypothèse de la « surveillance immunitaire ».

7 – Conclusion : quel darwinisme en immunologie ?

L'immunologie contemporaine semble donc s'engager clairement en direction du darwinisme, par ces trois voies que sont l'histoire évolutive de l'immunité, l'adoption d'une perspective écologique et la réflexion sur les niveaux d'individualité. On pourrait certes être tenté de croire que ce à quoi nous assistons aujourd'hui n'est qu'un épisode supplémentaire dans l'histoire des allers et retours que, au cours des cent dernières années, l'immunologie a effectués entre perspectives évolutionnaires et non évolutionnaires. Cependant, la force du mouvement actuel de « darwinisation » de l'immunologie semble être qu'il repose sur l'articulation de disciplines diverses, qui, jusqu'à il y a peu, n'apparaissaient pas comme convergentes : l'immunologie se trouve aujourd'hui associée à la microbiologie, à l'écologie, à la biologie du développement, à la théorie évolutionnaire des jeux, etc. Autrement dit, dans le contexte actuel, le rapprochement entre l'immunologie et la biologie de l'évolution ne se fait pas au détriment d'autres perspectives, comme par exemple la perspective médicale ou la perspective physiologique, mais se fonde au contraire sur le souci d'articuler toutes ces différentes approches dans une même compréhension du système immunitaire.

Ceci est un point crucial pour préciser *quel* darwinisme l'immunologie devrait, selon nous, adopter. Ainsi, l'immunologie ne doit certainement pas cesser d'être une discipline physiologique parce qu'elle deviendrait plus « darwinienne ». L'heure est au contraire à l'articulation entre théorie de l'évolution et approches physiologiques et notamment moléculaires²¹, comme c'est le cas par exemple entre l'évolution et le développement (Buss 1987, Amundson 2005). En outre, l'immunologie doit intégrer un darwinisme raisonné et mesuré, loin des excès et des fausses certitudes qui ont suivi la synthèse moderne (Mayr & Provine 1980) puis la vision

21. Morange (2005), Barberousse, Morange & Pradeu (2009), Pradeu (2009).

exclusivement génétique de l'évolution (Dawkins 1976). En particulier, l'immunologie « darwinienne » doit éviter le raccourci qui consiste à réduire l'évolution à la compétition ; elle est même particulièrement bien placée pour proposer des contributions majeures sur cette question, notamment dans le cas des phénomènes de symbiose (Sapp 1994, McFall-Ngai, Henderson & Ruby 2005). L'adoption d'une perspective véritablement évolutionnaire en immunologie doit donc reposer sur la prise en compte du darwinisme modifié, critiqué, complété qui s'impose aujourd'hui, deux cents ans après la naissance de son fondateur. En retour, cette discipline doit continuer à contribuer à enrichir la biologie de l'évolution, comme elle l'a déjà fait significativement au cours des quinze dernières années²².

Références bibliographiques

- Ada Gordon L., « The conception and birth of Burnet's Clonal Selection Theory » (1989).
- Alizon Samuel & van Baalen Minus (2008a), « Acute or Chronic ? Within-Host Models with Immune Dynamics, Infection Outcome, and Parasite Evolution », *The American Naturalist* 172 (6), E244-256.
- Alizon Samuel & van Baalen Minus (2008b), « Multiple Infections, Immune Dynamics, and the Evolution of Virulence », *The American Naturalist* 172 (4), E150-E168.
- Amundson Ron (2005), *The Changing role of the embryo in evolutionary thought: roots of evo-devo*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Anderson Roy & May Robert (1991), *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press, Oxford, UK.
- Barberousse Anouk, Morange Michel & Pradeu Thomas, ed. (2009), *Mapping the future of biology. Evolving concepts and theories*, Springer, Boston Studies in the Philosophy of Science 266.
- Bowler Peter J. (1983), *The Eclipse of Darwinism: anti-Darwinian evolution theories in the decades around 1900*, Baltimore, Johns Hopkins University Press.
- Breidl Friedrich & Haurowitz Felix (1930), « Chemische Untersuchungen des Präzipitates aus Hämoglobin und anti-Hämoglobin Serum and Bemerkungen über die Natur der Antikörper », *Hoppe-Seyler Zeitungsschrift* 192, 45-57.
- Burnet Frank M. (1940), *Biological Aspects of Infectious Disease*, New York, Macmillan.
- Burnet Frank M. (1941), *The Production of Antibodies*, Melbourne, Macmillan.
- Burnet Frank M. (1957), « A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection », *Australian Journal of Science*, 20, 67-69.
- Burnet Frank M. (1959), *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Burnet Frank M. (1968), *Changing Patterns: An Atypical Autobiography*, Melbourne, Heinemann.

22. **Remerciements.** Merci pour leur aide à Samuel Alizon, Edwin Cooper et Arthur Silverstein.

- Burnet Frank M. (1969), *Cellular Immunology. Self and Notself*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Burnet Frank M. (1970), *Immunological surveillance*, Oxford, Pergamon.
- Buss Leo (1987), *The Evolution of Individuality*, Princeton, Princeton University Press.
- Bussard Alain (1983), « Darwinisme et immunologie », *Bulletin de la société française de philosophie* 77, 1-34.
- Cash Heather L., Whitham Cecilia V., Behrendt Cassie L. & Hooper Lora V. (2006), « Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin », *Science* 313, 1126-1130.
- Changeux Jean-Pierre & Danchin Antoine (1976), « Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks », *Nature* 264, 705-712.
- Chen Guokai, Zhuchenko Olga & Kuspa Adam (2007), « Immune-like phagocyte activity in the social amoeba », *Science*, 317, 678-681.
- Chisholm Stephen T., Coaker Gitta, Day Brad & Staskawicz Brian J. (2006), « Host-Microbe Interactions : Shaping the Evolution of the Plant Immune Response », *Cell* 124, 803-814.
- Combes Claude (1995), *Interactions durables. Ecologie et évolution du parasitisme*, Paris, Masson.
- Conry Yvette (1974), *L'Introduction du darwinisme en France au XIX^e siècle*, Paris, Vrin.
- Cooper Edwin (2008) « From Darwin and Metchnikoff to Burnet and Beyond », in Egesten A, Schmidt A, Herwald H (eds) : *Trends in Innate Immunity*. Contrib Microbiol. Basel, Karger, vol 15, pp 1 – 11.
- Darden Lindley & Cain Joseph A. (1989), « Selection Type Theories », *Philosophy of Science*, 56, 106-129.
- Dawkins Richard (1976), *The Selfish Gene*, Oxford, Oxford University Press.
- Dawkins Richard (1982), *The Extended Phenotype*, Oxford, Oxford University Press.
- Dunn Gavin P., Bruce Allen T., Ikeda Hiroaki, Old Lloyd J. & Schreiber Robert D. (2002), « Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape », *Nature Immunology* 3 (11), 991-998.
- Edelman Gerald M. (1973), « Molecular recognition in the immune and nervous systems », *The Neurosciences : Paths of discovery*, F. O. Schmitt (ed.), Cambridge, MIT Press, p. 65-73.
- Ehrlich Paul (1897), « Die Wertbemessung des Diphtherieheilserum und deren theoretische Grundlagen », *Klinische Jahrbuch*, 1897-1898, 6, 299-326. Traduction anglaise « The Assay of the Activity of Diphtheria-Curative Serum and Its Theoretical Basis », in F. Himmelweit (ed.) *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, Oxford, Pergamon, 1957, tome II, p. 86-106.
- Fenner Frank & Ada Gordon (2007), « Frank Macfarlane Burnet: two personal views », *Nature Immunology* 8 (2), 111-113.
- Frank Steven A. (1996), « Models of parasite virulence », *Quarterly Review of Biology* 71, 37-78.
- Frank Steven A. (2002), *Immunology and evolution of infectious disease*, Princeton, Princeton University Press.
- Frank Steven A. (2007), *Dynamics of Cancer. Incidence, Inheritance and Evolution*, Princeton, Princeton University Press.
- Gayon Jean (1992), *Darwin et l'après-Darwin. Une histoire de l'hypothèse de sélection naturelle*, Paris, Kimé.
- Gilbert Scott F. (2001), « Ecological developmental biology : developmental biology meets the real world », *Developmental Biology* 233, 1-12.

- Gilbert Scott F. & Epel David (2009), *Ecological Developmental Biology. Integrating Epigenetics, Medicine and Evolution*, Sinauer.
- Gordon Jeffrey I., Ley Ruth E., Wilson Richard, Mardis Elaine, Xu Jian, Fraser Claire M. & Relman David A. (2005), « Extending our view of self: the human gut microbiome initiative » (<http://genome.gov/10002154>).
- Gould Stephen J. & Lloyd Elizabeth (1999), « Individuality and adaptation across levels of selection: How shall we name and generalize the unit of Darwinism? », *PNAS USA* 96 (21), 11904-11909.
- Hodgkin Philip D., Heath William R. & Baxter Alan G. (2007), « The clonal selection theory: 50 years since the revolution », *Nature Immunology*, 8 (10), 1019-1023.
- Hull David, Langman Rodney E. & Glenn Sigrid (2001), « A General Account of Selection: Biology, Immunology and Behavior », *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 511-573.
- Janeway Charles A. (1989), « Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology », *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 54, 1-13.
- Jerne Niels Kaj (1955), « The Natural Selection Theory of Antibody Formation », *PNAS USA*, 41, 849-857.
- Jerne Niels Kaj (1967), « Waiting for the End », *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 32, 591-603.
- Kurtz Joachim & Franz Karoline (2003), « Evidence for memory in invertebrate immunity », *Nature* 425, 37-38.
- Lemaitre Bruno & Hoffmann Jules (2007), « The Host Defense of *Drosophila melanogaster* », *Annual Review of Immunology* 25, 697-743.
- Lewontin Richard (1970), « The Units of Selection », *Annual Review of Ecology and Systematics* 1, 1-18.
- Lewontin Richard (1983), « The Organism as the Subject and Object of Evolution », *Scientia* 118, 63-82, repris in Levins R. & Lewontin R. *The Dialectical Biologist*, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1985.
- Ley Ruth E., Peterson Daniel A. & Gordon Jeffrey I. (2006), « Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine », *Cell* 124, 837-848.
- Litman Gary W., Cannon John P. & Dishaw Larry J. (2005), « Reconstructing immune phylogeny: new perspectives », *Nature Reviews in Immunology* 5, 866-879.
- Litman Gary W. & Cooper Max D. (2007), « Why study the evolution of immunity? », *Nature Immunology* 8 (6), 547-548.
- Loeb Leo (1930), « Transplantation and Individuality », *Physiological Review* 10, 547-616.
- McFall-Ngai Margaret J., Henderson Brian & Ruby Edward G., ed. (2005), *The Influence of cooperative bacteria on animal host biology*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Makarova Kira S. et al. (2006), « A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action », *Biology Direct* 1 (7).
- Maynard-Smith John (1982), *Evolution and the Theory of Games*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Maynard-Smith John & Szathmari Eörs (1995), *The Major Transitions in Evolution*, Oxford and New York, W. H. Freeman Spektrum.
- Mayer Ernst & Provine William B. (1980), *The Evolutionary Synthesis: Perspectives on the Unification of Biology*, Cambridge, MA, Harvard University Press.
- Medawar Peter B. (1957), *The Uniqueness of the Individual*, Londres, Methuen.
- Merrell D. Scott & Falkow Stanley (2004), « Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis », *Nature* 430.

- Metchnikoff Elie (1892), *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, Masson.
Traduction anglaise par F. A. Starling & E. H. Starling, *Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation*, London, Kegan, Pauls Trench Trubner, 1893.
- Michod Richard (1999), *Darwinian Dynamics. Evolutionary Transitions in Fitness and Individuality*, Princeton, Princeton University Press.
- Morange Michel (2005), *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, Paris, La Découverte.
- Moulin Anne-Marie (1991), *Le dernier langage de la médecine – Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, Paris, PUF.
- Nowak Martin. A. & May Robert M. (2000), *Virus Dynamics. Mathematical Principles of Immunology and Virology*, Oxford, Oxford University Press.
- Pamer Eric G. (2007), « Immune responses to commensal and environmental microbes », *Nature Immunology* 8 (11).
- Pardoll Drew (2003), « Does the immune system see tumors as foreign or self? », *Annual Review of Immunology* 21, 807-39.
- Pauling Linus (1940), « A theory of the structure and process of formation of antibodies », *Journal of the American Chemical Society*, 62, 2643 – 2657.
- Perelson Alan S. (2002), « Modelling viral and immune system dynamics », *Nature Reviews in Immunology* 2, 28-36.
- Phillips Rodney E. (2002), « Immunology taught by Darwin », *Nature Immunology*, 3 (11), p. 987-989.
- Pradeu Thomas (2005), « Les incertitudes du soi et la question du bon modèle théorique en immunologie », *Médecine-Sciences*, 21 (10), 872-875.
- Pradeu Thomas (2009), *Les Limites du soi. Immunologie et identité biologique*, Montréal, Fides & Paris, Vrin.
- Pradeu Thomas (en préparation 1), « Immunology, individuation and complex processes ».
- Pradeu Thomas (en préparation 2), « What is an organism? ».
- Pradeu Thomas & Alison Samuel (en préparation), « Ecologizing Immunology », soumission prochaine à *Biological Theory*.
- Pradeu Thomas & Carosella Edgardo D. (2006a), « The self model and the conception of biological identity in immunology », *Biology and Philosophy* 21 (2), 235-252.
- Pradeu Thomas & Carosella Edgardo D. (2006b), « On the definition of a criterion of immunogenicity », *PNAS USA* 103 (47), 17858-17861.
- Sapp Jan (1994), *Evolution by Association. A History of Symbiosis*, New York, Oxford University Press.
- Silverstein Arthur M. (1989), *A History of Immunology*, New York, Academic Press.
- Silverstein Arthur M. (1999), « Paul Ehrlich's Passion: The Origins of His Receptor Immunology », *Cellular Immunology* 194, 213 – 221.
- Silverstein Arthur M. (2003), « Darwinism and immunology: from Metchnikoff to Burnet », *Nature Immunology* 4 (1), 3-6.
- Steele Edward J. (1979), *Somatic Selection and Adaptive Evolution – On the Inheritance of Acquired Characters*, Chicago, University of Chicago Press.
- Tauber Alfred I. (1994), *The Immune Self – Theory or Metaphor?*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Tauber Alfred I. & Chernyak Leon (1991), *Metchnikoff and the Origins of Immunology*, New York, Oxford University Press.
- Van Valen Leigh (1973), « A new evolutionary law », *Evolutionary Theory* 1, 1-30.
- Vivier Eric & Malissen Bernard (2005), « Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited », *Nature Immunology* 6 (1), 17-21.

- Wodarz Dominik (2006), « Ecological and evolutionary principles in immunology », *Ecology Letters* 9, 694-705.
- Zitvogel Laurence, Tesniere Antoine & Kroemer Guido (2006), « Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion », *Nature Reviews in Immunology* 6, 715-727.

