

l'ingénierie, connaît aujourd'hui un tel succès en biologie⁴ : un module est déjà en puissance la partie d'un tout. Chaque module a une fonction particulière. A l'inverse, la métaphore de la mosaïque est bien adaptée à désigner les organismes formés de cellules différentes, par leur origine ou leur contenu génétique : ces différentes cellules « cohabitent » sans interagir de manière particulière.

Le dessin de la mosaïque est dans la tête de l'artiste qui crée la mosaïque, non dans les tesselles colorées qu'il utilise. Le dessin des structures complexes du vivant n'est nulle part ailleurs que dans les propriétés des parties élémentaires qui sont recombinaées. La métaphore de la mosaïque renvoie sans doute trop à un dessin intelligent (intelligent design en anglais) pour être acceptable dans les modèles et explications des biologistes.

Bull. Hist. Épistém. Sci. Vie, 2009, 16, (1), 19 - 27

La mosaïque du soi : les chimères en immunologie

Thomas Pradeu *

RESUME. Les organismes peuvent être conçus comme des mosaïques en deux sens différents : soit comme une mosaïque par différenciation endogène, l'organisme étant alors vu comme l'ensemble des différents constituants issus de la cellule œuf ; soit comme une mosaïque par internalisation d'éléments initialement exogènes, l'organisme étant alors vu comme un ensemble de constituants d'origines différentes. Dans cet article, je me concentre sur le deuxième type de mosaïque et soutiens que le phénomène immunologique du chimérisme (coexistence de cellules génétiquement différentes dans un même organisme) est l'une des meilleures manières de l'illustrer et de le comprendre. A partir d'un rapprochement entre immunologie et biologie du développement, je montre que nous sommes tous des chimères et en tire les conséquences pour la définition de notre identité biologique.

MOTS-CLEFS : chimérisme, immunologie, soi et non-soi, symbiose.

ABSTRACT. An organism can be conceived of as a mosaic in two different senses: a mosaic produced by an endogenous differentiation, or a mosaic produced by the internalization of initially exogenous entities. In this paper, I focus on the second type of mosaic. I claim that chimerism (*i.e.* the coexistence of genetically different cells in an organism) is one of the best ways to illustrate and to study this second type of mosaic. By suggesting a convergence between immunology and developmental biology, I show that

⁴ Schlosser Gerhard and Wagner Günther P. eds., *Modularity in development and evolution*, Chicago, The University of Chicago Press, 2004.

* Maître de conférences à Paris IV.

we are all chimeras, and draw the consequences of this fact for the definition of our biological identity.

KEYWORDS : chimerism, immunology, self and non-self, symbiosis.

INTRODUCTION

Le terme de mosaïque n'est qu'une métaphore lorsqu'il est utilisé en biologie ; à ce titre, il doit susciter vigilance et prudence. Cependant, une métaphore peut suggérer des hypothèses, qui, elles, peuvent être de nature scientifique. Ainsi, la métaphore de la mosaïque appliquée à l'organisme suggère que ce dernier est, comme une mosaïque en art, l'unité d'une pluralité. De façon à préciser le terme de mosaïque, je voudrais proposer un contraste entre deux manières de comprendre cette unité d'une pluralité lorsqu'il est question d'un organisme : la *différenciation* et l'*internalisation*. Le problème examiné ici est donc le suivant : un organisme est-il le résultat d'une différenciation endogène ou bien d'une internalisation de constituants exogènes, ou bien encore les deux à la fois ? Je m'efforce de démontrer trois thèses :

1. Un organisme est une entité hétérogène construite par internalisation, c'est-à-dire une entité dont les constituants sont d'origines (en particulier génétique) différentes.
2. Une très bonne manière de comprendre l'internalisation est d'étudier ce qu'on appelle en immunologie le chimérisme, *i.e.* la coexistence de constituants génétiquement différents dans un même organisme.
3. Le développement d'un organisme dure tout au long de sa vie.

LA VISION COMMUNE DE L'ORGANISME

On conçoit habituellement l'organisme comme une *mosaïque endogène*, c'est-à-dire le produit d'une différenciation cellulaire interne¹. Dans cette conception, que l'on trouve dans de nombreux manuels de génétique et de biologie du développement, l'organisme est l'ensemble des constituants issus des divisions successives de la cellule œuf. Les cellules de l'organisme sont identiques génétiquement mais se différencient et remplissent des rôles différents.

L'organisme est donc vu comme le produit d'un auto-déploiement. Il est relativement fermé aux influences extérieures, ne serait-ce qu'à cause de ses membranes, la peau notamment. L'environnement fournit simplement des « matières premières » pour faire fonctionner l'organisme, qui se construit de lui-même, de façon endogène.

Nous avons alors bien affaire à une mosaïque, mais c'est une mosaïque internaliste. On a bien une hétérogénéité fonctionnelle, mais cette hétérogénéité est ancrée dans une homogénéité génétique.

Or, les chimères remettent en question cette conception. Je vais donc partir du chimérisme pour montrer que la mosaïque-organisme doit en réalité être comprise selon le versant de l'internalisation de l'exogène.

LES CHIMÈRES EN BIOLOGIE

Dans la mythologie, la chimère est faite de trois animaux : lion, chèvre, serpent. En biologie, le chimérisme désigne la coexistence de constituants (généralement de cellules) génétiquement différents dans un même organisme.

¹ Est *endogène* ce qui vient du dedans.

En 1945, Owen² fait une observation remarquable : les veaux faux jumeaux, qui partagent le même placenta, conservent des cellules de l'autre et peuvent pendant toute leur vie accepter ses cellules ou tolérer une greffe de ses tissus, sans déclencher de réponse immunitaire. Ces veaux sont des *chimères*.

Ce chimerisme a permis de comprendre la tolérance immunitaire foetale (ou néo-natale). A la suite d'Owen, Medawar et ses collègues montrent que des tissus implantés suffisamment tôt chez l'embryon peuvent ensuite être tolérés pendant toute la vie de l'organisme³.

Principalement à partir des années 1960, on passe de l'observation d'un chimerisme naturel à la pratique d'un chimerisme artificiel. Nicole Le Douarin introduit des cellules d'embryon de caille dans l'embryon de poulet, donnant naissance à une chimère caille-poulet. Ce chimerisme artificiel marque profondément la biologie du développement, en prouvant que l'embryon est extraordinairement plastique, et capable de se construire avec ce qu'il a « sous la main ». Certes, il y a le bricolage de l'évolution dont a parlé François Jacob, mais apparaît ici, plus manifeste encore, le bricolage du développement.

LES CHIMÈRES, ABERRATIONS IMMUNOLOGIQUES ?

Si les chimères sont intéressantes du point de vue du développement, elles sont une aberration du point de vue immunologique. En effet, l'immunologie, des années 1960 à nos jours, a été dominée par la théorie du soi et du non-soi, qui affirme que l'organisme premièrement ne déclenche pas de réponse immunitaire contre ses propres constituants (« soi »), et deuxièmement déclenche une réponse immunitaire contre toute entité étrangère

² Owen, Ray D., « Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins », *Science* 102, 1945, 400-405.

³ Billingham Rupert E., Brent, Leslie, Medawar, Peter B., « Actively acquired tolerance of foreign cells », *Nature* 172, 1953, 603-606.

(« non-soi »)⁴. Le problème est donc le suivant : comment une telle coexistence de constituants d'origines diverses peut-elle être acceptée d'un point de vue immunitaire ? Pourquoi ces constituants étrangers ne sont-ils pas rejetés ?

Une première solution serait d'affirmer que la période foetale ou immédiatement post-natale est une période exceptionnelle de *tolérance immunitaire*, qui rend possible de façon transitoire le partage et l'extension du soi. C'est la réponse de Burnet lui-même⁵, le concepteur de la théorie du soi et du non-soi. Dans le développement de l'organisme, il y aurait ainsi une période d'ouverture à l'environnement, mais qui serait suivie de l'acquisition de l'immunocompétence (reconnaissance du soi), d'où ensuite la *fermeture* du soi : après la période initiale de tolérance, l'organisme n'accepterait plus que ses propres constituants et rejetterait toute entité « étrangère ».

Cependant, il est apparu, surtout à partir des années 1990, qu'il existait des formes de chimerisme tout au long de la vie, comme si la plasticité développementale n'était qu'une forme (certes particulièrement forte) de plasticité phénotypique.

TOUS DES CHIMÈRES, TOUS DES MONSTRES ?

Une forme de chimerisme est ubiquitaire chez les vivipares : le *chimerisme foeto-maternel*, qui désigne le fait que la mère conserve toute sa vie des cellules de son enfant. Toute mère est une chimère. Chez la mère humaine, on a retrouvé des cellules foetales jusqu'à vingt-sept ans après la grossesse⁶. De même, tout enfant garde en lui

⁴ Burnet, Frank M. and Fenner, Frank, *The Production of Antibodies*, Melbourne, Macmillan, 1949 ; Burnet, Frank M., *The Integrity of the Body*, Cambridge, Harvard University Press, 1962.

⁵ Burnet, Frank M., *Self and Non-Self*, Cambridge, Cambridge University Press, 1969.

⁶ Bianchi Diane *et al.*, « Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum », *PNAS* 93, 1996, 705-708.

toute sa vie des cellules de sa mère. Or, ni la mère ni l'enfant ne sont en état d'immaturité immunitaire.

On peut en conclure que l'identité d'un organisme n'est pas définie une fois pour toutes, ni dans ses gènes, ni dans un quelconque programme, ni non plus après la période d'immaturité immunitaire. Nous ne sommes sans doute pas toute notre vie aussi ouverts à l'environnement que l'est un embryon, mais nous ne sommes pas pour autant complètement fermés à toute influence exogène.

Les phénomènes de chimérisme sont l'une des raisons pour lesquelles il me semble que l'immunologie contemporaine devrait ne plus accepter la théorie du soi et du non-soi. Faute de place, plutôt que de résumer ici ce que j'ai développé ailleurs⁷, je préfère me concentrer sur les deux thèses principales que l'on peut, à mon sens, déduire du chimérisme.

LE CHIMERISME COMME L'UN DES FONDEMENTS DE L'HETEROGENEITE DES ORGANISMES

Le chimérisme montre qu'un organisme est une entité *hétérogène*. Etymologiquement, l'hétérogène ne désigne pas seulement une diversité, mais l'origine extérieure de la diversité, c'est-à-dire le fait de « venir de l'autre » (en l'occurrence, de venir de l'environnement). Le chimérisme montre que l'organisme est bien plus que la somme des constituants issus de la cellule œuf : il accueille en lui de l'étranger, qui devient une part de lui-même.

On pourrait nous objecter qu'une telle thèse ne s'applique qu'aux organismes vivipares, chez lesquels un chimérisme mère-enfant peut s'établir, mais pas à tous les animaux, et encore moins aux plantes. Cependant, à partir du moment où le chimérisme se définit comme la

⁷ Pradeu, Thomas, « Les incertitudes du soi et la question du bon modèle théorique en immunologie », *Médecine-Sciences* 21, 2005, 872-875 ; Pradeu, Thomas et Carosella, Edgardo, « On the definition of a criterion of immunogenicity », *PNAS* 103, 2006, 17858-17861.

présence, chez un même organisme, de cellules génétiquement différentes, il est légitime de poser la question suivante : pourquoi le chimérisme devrait-il concerner seulement la présence de cellules eucaryotes ? La plupart des organismes pluricellulaires sont en fait des chimères, car ils sont le produit de constituants d'origines diverses, au premier rang desquels se trouvent des bactéries, procaryotes pour la plupart. Par exemple, l'être humain est constitué de dix fois plus de cellules bactériennes que de cellules du « soi » au sens génétique⁸. Lederberg a même suggéré le terme « microbiome » pour désigner le génome collectif de nos microbes endogènes⁹. Il s'agit là de phénomènes de « symbiose », qui sont une forme extrême (en raison du nombre de cellules impliquées et de leur forte interdépendance avec l'hôte) de chimérisme. L'importance des phénomènes de symbiose est de mieux en mieux comprise aujourd'hui¹⁰. Chez l'humain, les bactéries symbiotiques se situent principalement dans l'intestin. Acquises à la naissance ou peu après, elles sont indispensables à notre survie dans la nature, en particulier à notre digestion et pour le rôle immunitaire qu'elles jouent dans tout l'organisme¹¹. Ces bactéries qui nous propres, nous sont pour la plupart fidèles, qui nous sont indispensables et à qui nous sommes indispensables doivent être considérées comme des *constituants* normaux de notre organisme¹².

⁸ Xu, Jian and Gordon, Jeffrey, « Honor thy symbiots », *PNAS* 100, 2003, 10452-9.

⁹ Lederberg, Joshua, « Infectious History », *Science* 288, 2000, 287-293 ; Gill, Steven R. et al. « Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome », *Science* 312, 2006, 1355-1359.

¹⁰ Margulis, Lynn and Chapman, Michael J., Endosymbioses : cyclical and permanent in evolution, *Trends in Microbiology* 6(9), 1998, 342-346 ; Sapp, Jan, *Genesis: The Evolution of Biology*, New York, Oxford University Press, 2003.

¹¹ Noveri, Mairi C. and Huffnagle, Gary B., « Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? », *Trends in Microbiology* 12(12), 2004, 562-568.

¹² O'Hara, Ann M. and Shanahan, Fergus, « The gut flora as a forgotten organ », *EMBO reports* 7(7), 2006, 688-693.

Or, la présence de bactéries symbiotiques avec influence sur la construction de l'organisme est ubiquitaire dans la nature : on la retrouve chez les vertébrés, les invertébrés¹³, les plantes¹⁴.

Ainsi, de même que l'immense majorité des organismes, nous sommes le produit d'entités initialement extérieures mais qui deviennent des parties essentielles de nous-mêmes, par un processus d'intégration, d'intériorisation.

LE DEVELOPPEMENT DURE TOUTE LA VIE

Les phénomènes de chimerisme montrent que l'identité de l'organisme est construite tout au long de son existence et qu'elle peut être modifiée, étendue. Bien sûr, il y a une moindre ouverture des possibles lorsque l'organisme est mature. Cependant, la tolérance immunitaire est possible tout au long de la vie. Nous ne sommes donc jamais vraiment « mûrs », au sens où nous serions fermés aux influences extérieures *constitutives*. Le développement dure toute la vie¹⁵. C'est ce que nous a montré le cas des bactéries symbiotiques, qui nous changent et que nous changeons continûment de notre naissance à notre mort.

Corrélativement, les données présentées ici montrent l'importance décisive d'une rencontre entre immunologie et biologie du développement. Il serait extrêmement fécond que le lien entre ces deux disciplines qui peuvent paraître très différentes soit exploité¹⁶.

¹³ Dedetine, Frank *et al.*, « Removing symbiotic *Wolbachia* bacteria specifically inhibits oogenesis in a parasitic wasp », *PNAS* 98(11), 2001, 6247-6252.

¹⁴ Kiers, Toby E. *et al.*, « Host sanctions and the legume-rhizobium mutualism », *Nature* 425, 2003, 78-81.

¹⁵ Gilbert, Scott F., *Developmental Biology*, Sunderland, Sinauer Associates, 2006; Oyama, Susana, *The Ontogeny of Information*, Durham, Duke University Press, 2000 [1985].

¹⁶ Gilbert, Scott F., « The Genome in Its Ecological Context », *Annals of the N.Y. Academy of Science* 981, 2002, 202-218.

CONCLUSION

L'immunologie, qui a été pendant longtemps l'un des fondements de la vision endogène des organismes, peut aujourd'hui servir à comprendre la manière dont des entités exogènes sont acceptées par un organisme et parfois deviennent constitutives de cet organisme. Au chimerisme foeto-maternel, qui a fasciné les immunologistes des années 1990, il est temps aujourd'hui d'ajouter le chimerisme des bactéries. La métaphore de la mosaïque appliquée au vivant permet non pas tant d'affirmer que l'on retrouve partout des unités de pluralités, ce qui est probablement exact mais peu informatif, que de poser la question de l'origine des constituants de cette pluralité.