

LE SOI ET LE NON-SOI

Gabriel Gohau

Notre enseignement considère la distinction soi / non-soi comme stable et antérieure au fonctionnement du système immunitaire. Et fait du soi une entité bien délimitée, se protégeant du monde extérieur. L'existence des phénomènes de tolérance oblige à un premier renversement en faisant du soi un secteur construit par apprentissage, dans un champ où la réponse immunitaire est la réaction normalement programmée. Pourtant, la théorie du réseau impose un nouveau renversement : c'est le non-soi qui n'est qu'une fraction du "répertoire" des molécules du soi. En sorte que la séparation soi / non-soi ne semble ni simple, ni peut-être pertinente.

Il est fréquent de trouver la définition suivante des réactions immunitaires :

"Les réactions immunitaires sont l'ensemble des réactions déclenchées dans un organisme par la présence de certaines substances reconnues comme étrangères : les antigènes.

Le système immunitaire est capable de reconnaître et de discriminer le "soi", ensemble de molécules propres à l'individu, constituant son identité immunologique, du "non-soi", molécules étrangères à l'individu. Les réponses immunitaires permettent le plus souvent l'élimination de ces molécules étrangères, et contribuent ainsi à maintenir l'intégrité de l'organisme.

Un antigène est une substance reconnue comme étrangère, parce qu'elle n'appartient pas à l'identité immunologique de l'individu.

Toutes les cellules possèdent un ensemble de molécules membranaires spécifiques, constituant les marqueurs du soi."

Dans ce texte tout se passe comme si la distinction "soi / non-soi" allait de soi. Elle semble absolue et antérieure à toute investigation. Cette distinction serait de nature axiomatique ou génétique. On pourrait en donner des définitions "en soi" a priori. Or, pour entrer réellement dans le champ de la science, cette distinction devra se relativiser. Pour devenir réellement biologique, cette distinction doit être pensée et expérimentée dans une relation fonctionnelle. Voilà le bénéfice pédagogique de cette étude. Le "soi" est le titre d'un livre du célèbre immunologiste australien Sir Franck MacFarlane Burnet qui a fait de la réaction immunitaire une distinction du soi et du non-soi (*Self and non self*, 1969) (*). Toutefois, comme le note A.-M. Moulin, la formule est tardive dans l'oeuvre du bactériologiste venu à l'immunologie au début des années 40.

la distinction soi/
non-soi va-t-elle
de soi ?

(*) Cf. la bibliographie, en fin d'article, donnant la liste des dates-repères.

Selon un cheminement habituel en histoire des sciences, Burnet n'a épilogué que "de façon rétrospective sur la fameuse formule. Quoique, pratiquement, tout se soit passé comme si ...".

une célèbre
formule

On sait que le biologiste australien est l'auteur de la théorie de la sélection clonale (1957), qui marque le retour à la conception cellulaire de l'immunité. En 1955, Niels Jerne avait imaginé une sélection des anticorps, mais c'est Burnet qui comprend que la sélection se situe au niveau cellulaire. Or, dès 1941 (*The production of antibodies*), celui-ci a vu que la réponse secondaire (booster) implique quelque chose de "biologique" : une prolifération. C'est pourquoi A.-M. Moulin conclut que "la théorie clonale est présente dès 1941" (4).

Ce retour à la cellule est, de fait, un brusque tournant, puisque l'immunologie humorale triomphait depuis le début du siècle (Jerne, dans un historique schématique, étend de 1890 à 1950 la domination de la notion d'anticorps et du niveau subcellulaire : cf. Jerne, *Towards a network ...*, 1974). Il est vrai que c'est l'époque d'élucidation de la structure des protéines. Dans le même temps, la théorie cellulaire (= phagocytaire), avancée par Metchnikoff, en 1883, marque le pas, entre la découverte de la phagocytose des vieilles hématies (1902) et les travaux de Marcel Bessis, dans les années 50, sur le nécrotactisme.

aux
commencements
de l'immunologie

Büchner met en évidence (1889-1893) le pouvoir bactéricide et hémolytique du sérum d'animaux non immunisés, et nomme "alexine" la substance responsable. Pfeiffer (1894) observe *in vivo* (cavité péritonéale) la lyse du bacille cholérique chez des animaux immunisés. Ne pouvant la reproduire *in vitro*, il l'attribue à une action vitale. Jules Bordet y parvient peu après, et c'est lui qui donne la solution définitive du problème, en distinguant l'action, spécifique, d'une sensibilisatrice", et celle de l'alexine (nommée "complément" par Paul Ehrlich, dans le cadre de sa théorie des récepteurs, concurrente de l'explication de Bordet et qui, en parallèle avec celle d'Emil Fischer, sur les enzymes, pose les bases de la stéréochimie) (cf. Claude Debru, *L'esprit des protéines*) non spécifique, responsable de la lyse au contact de la sensibilisatrice (= anticorps).

Ainsi, dès 1895, la théorie humorale explique simultanément la **reconnaissance** (anticorps) de l'antigène et la destruction de la cellule reconnue par un **effecteur** (complément), de nature moléculaire tous deux. Elle rend accessoire le rôle des phagocytes (2).

opsonines :
nécessaires et
discrètes

Pourtant, la même année, Denys et Leclef établissent que des facteurs sériques, qu'ils nomment opsonines, augmentent l'action des phagocytes chez l'animal immunisé. Grâce à l'opsonisation, le phagocyte participe, en concurrence avec le complément, à la compréhension de l'action antimicrobienne spécifique (réaction secondaire). Il semble, toutefois, que les opsonines n'aient pas suscité de travaux décisifs. Certes, leur réalité est établie (cf. expériences de Wood, 1941) (15), mais on range sous un même nom toutes les molécules capables de se fixer sur les macrophages afin de faciliter leur endocytose, quoique leurs

mécanismes soient différents. Ainsi existe-t-il, à côté des anticorps opsonisants, des opsonines non spécifiques agissant avec le complément (protéine C-réactive) (9). Et finalement la récente attitude de D. Zaguri (exposé devant des enseignants du Secondaire) est assez symptomatique : il ne cite pas le mot, mais répond à une question ... que l'action opsonisante est évidente.

Pourtant, l'opsonine est le lien obligé entre la molécule qui reconnaît (anticorps) et la cellule qui agit, l'anticorps n'étant qu'exceptionnellement effecteur (antitoxine, agglutinine) et le rôle du complément (agent humoral) étant réputé rare. Il aurait donc mérité plus d'attention.

De même, on peut se demander si le macrophage, en dehors de l'opsonisation, c'est-à-dire dans la défense "naturelle", n'est pas doué d'une certaine capacité à reconnaître, au moins l'étranger ou le déviant (qui lui est assimilé !), puisqu'il est chargé en permanence de détruire les vieilles hématies et autres déchets de l'organisme : fonction d'éboueur, à laquelle s'associe sporadiquement la "défense". N'est-ce pas là une distinction soi / non-soi ?

Ce qui est surprenant, c'est que jusqu'à une date récente on ne s'en est pas préoccupé ... comme si la chose allait de soi. Ce sont les travaux sur l'immunité des Invertébrés qui ont mis l'accent sur cette séparation sommaire, quoique fondamentale, dans la conservation de l'intégrité de l'être, et assez bien stable puisque génétiquement programmée (12) (14).

Les Spongiaires ne possèdent que ce système élémentaire. Les expériences de fusion chez les Gorgones (11) montrent la destruction des cellules étrangères, plus rapide quand elles appartiennent à une espèce différente, mais appréciable aussi entre individus de même espèce. (rejet deux à trois fois plus long). L'évolution fait apparaître progressivement un système spécifique (réaction secondaire, donc mémoire immunologique) et adaptatif (avec apprentissage se substituant à la rigidité génétique).

L'immunologie négligera la **distinction primitive absolue** du soi et du non-soi, au profit d'une distinction beaucoup moins nette. Comme si la science avait besoin d'explorer d'abord le mouvant, le relatif. Il n'y a de science du soi que si la frontière avec le non-soi peut être franchie. Ce que fera Burnet en s'attaquant à la **tolérance au non-soi** et aux conditions de son acquisition, en vue d'y trouver le modèle ... de la tolérance au soi.

Trois observations auraient frappé Sir Macfarlane au moment où il abandonnait la bactériologie : son échec à provoquer une réaction immunitaire chez l'embryon de Poulet (expérience reprise de Murphy, 1913), l'absence d'anticorps chez la souris infectée *in utero* par un microbe qu'elle conserve cependant toute sa vie (expérience de Traub) et, enfin, les résultats des observations d'Owen (1945-1947) sur les jumeaux dizygotes des veaux qui, par échange de placentas, possèdent deux lignées d'hématies (1). Il raisonne d'ailleurs en épidémiologiste

l'immunité des
Invertébrés

la tolérance au
non-soi

qui a remarqué l'immaturation immunologique des enfants. Dès 1941, il postule que "*les réactions immunitaires de toutes sortes sont le résultat d'un processus d'apprentissage*". La tolérance immunitaire "ouvre un programme d'expériences". C'est en cela qu'elle devient objet de science (4).

En 1951, les veaux d'Owen acceptent les greffes de la peau de leur jumeau. Et, en 1953, Sir Peter Medawar (Nobel 1960, avec Burnet) réalise avec Billingham et Brent l'expérience décisive. Des cellules spléniques de souris B sont injectées à des souriceaux nouveaux-nés de lignée A. Six semaines plus tard, une greffe de peau des premières est tolérée par les seconds.

Medawar **relativise la distinction** soi / non-soi en faisant de la tolérance une sorte de double inversé de l'immunité. Rejet et non-rejet sont deux situations symétriques par rapport à la réaction primaire du rejet en dix jours. On s'avance vers le concept de "**distance immunologique**" que toute l'histoire de la transplantation rénale permettra de préciser en faisant apparaître sa **double nature** : génétique avec la découverte des antigènes d'histo-compatibilité, et induite avec, notamment, les polytransfusions préparatrices (5).

La tolérance ne peut être expliquée par la seule immaturité du système immunitaire. Dès 1949, Felton montre que l'injection massive d'un antigène provoque une tolérance à la seconde présentation : c'est la paralysie immunitaire. Tolérance et immunité ne sont pas seulement liées dans le temps, elles se superposent en fonction des concentrations (4).

En 1964, Mitchison précise le problème. En injectant des doses croissantes de séralbumine de Boeuf à des Souris, il distingue une **zone de basse tolérance** (10 µg), et une **zone de haute tolérance** (100 mg), encadrant la zone de réponse immunitaire (1 mg). Ainsi se trouvent incorporées aux connaissances, des expériences anciennes qui montraient l'absence d'immunité lors d'injection de fortes doses de toxine diphtérique (1924), de polysaccharide de Pneumocoque (1928) ou de néoarsphénamine (1929) (9).

Cependant **la tolérance n'est pas le défaut de réponse** : l'immunodéficience - hélas, bien connue aujourd'hui - est tout autre chose. Symétrique exact de l'immunité, la tolérance est spécifique, est douée de "mémoire" (réponse secondaire). C'est pourquoi elle exige une explication qui incorpore cette symétrie, qui vaille pour tous les modes de tolérance à autrui trop variés pour suggérer des modèles clairs, et s'étende évidemment à la tolérance à soi. Car le fond du problème est de rendre compte, par la tolérance acquise, de l'absence de réaction immunitaire de l'individu à ses propres antigènes. Purement génétique chez les Invertébrés primitifs, la reconnaissance du soi est apprise chez les animaux supérieurs.

*

* * *

avant 1950 : le
modèle
instructionniste

La théorie de la sélection clonale marquant une rupture dans les modèles explicatifs, on n'aura pas à remonter avant 1957, si ce n'est pour souligner la **discontinuité**. Et précisément, c'est le Burnet de 1949 qui nous la fera le mieux voir : les cellules du système réticulo-endothélial fabriquent des enzymes qui s'adaptent successivement aux antigènes du soi, puis à ceux du non-soi, devenant alors des anticorps. La théorie de 1949 fait appel à la notion d'"adaptation enzymatique".

Il est difficile aujourd'hui de comprendre ce concept. Pourtant, avant que naisse la biologie moléculaire, on admet communément que l'enzyme se moule sur son substrat, lequel fournit donc la forme (conception instructionniste). Ce qu'y ajoute Burnet (avec Fenner), c'est que le soi et le non-soi sont faits de molécules "*chimiquement proches, mais structurellement dissemblables*" (4). La distinction du soi et du non-soi s'esquisse sur un fond d'identité.

premier
renversement : la
sélection,
"interdiction" de
certains clones

Héritée du "dogme central" de la biologie moléculaire qui retourne le schéma instructionniste lamarckien en un schéma sélectionniste, la théorie clonale autorise l'indépendance et la variété du non-soi. Du coup, c'est le soi qui n'a plus sa place. Car s'il se forme autant de clones que le permet le jeu d'une combinatoire quasi infinie, les antigènes internes ne peuvent être épargnés par la production aveugle des anticorps. Il faut un mécanisme postérieur qui "interdise" certains clones, raisonne Burnet.

Il n'est pas possible d'entrer dans le détail des discussions contemporaines sur la question. L'induction d'une tolérance chez l'embryon soutient la destruction des clones (Burnet). L'effet tolérigène de stimulations répétées d'un même antigène fait penser à un épuisement clonal.

Mais il peut y avoir aussi **suppression** des clones par des lymphocytes particuliers, spécialisés dans cette fonction. En 1971, Gershon et Kondo (Université de Yale) montrent que des Souris irradiées et thymectomisées, puis rétablies dans leur fonctionnement immunitaire par injections de cellules B et T, perdent leur réaction secondaire à la présentation d'hématies de Mouton, si on leur a préalablement injecté des cellules T. Celles-ci auraient supprimé la production d'anticorps anti-GRM. Seulement ces cellules TS, dont l'action est manifeste *in vitro*, sont difficiles à voir. Elles n'ont été que rarement isolées. Cependant, elles sont nécessaires pour expliquer le fonctionnement régulé du système immunitaire. Et elles entrent dans le schéma général de la "coopération cellulaire" (Claman, 1966), auprès des cellules TH (auxiliaires) (16) (17).

tolérance et
facilitation

On peut opposer cette suppression périphérique à la destruction centrale des cellules cytotoxiques des clones interdits. Mais on pourrait aussi séparer la **tolérance**, disparition de réaction immunitaire, de la **facilitation** par des agents humoraux, notamment anticorps facilitants, capables de recouvrir les antigènes pour les protéger contre d'autres anticorps ou anticorps anti-idiotypes, qui masquent les récepteurs des cellules cytotoxiques.

Car la facilitation, qui produit une réaction secondaire, est plus proche que la tolérance stricte du symétrique de l'immunité défensive (rejet). Toutefois, les auteurs tendant à identifier les deux, et à ramener la tolérance à un phénomène actif, avec mémoire (12), nous ne les distinguerons pas. Et renverrons pour une poursuite de la question à l'article, ci-après, de Guy Rumelhard.

*
* *
*

Cependant, ce soi qui perd sa spécificité, pour n'être plus, en quelque sorte, qu'un accident du non-soi, maintenu tant bien que mal (cf. les maladies auto-immunes) par la vigilance de suppresseurs qui les font échapper au sort commun des antigènes, s'enrichit, paradoxalement, par la découverte de ses "marqueurs" (self-markers). Prolongeant les travaux de Lansteiner sur le système ABO (1900) et le système Rh (1940), J. Dausset. (1952, 1954) établit l'existence de groupes leucocytaires qui vont jouer un rôle dans la compatibilité greffon-receveur. En sorte que leur histoire rencontre celle des transplantations rénales (5). Mais à quoi servent ces marqueurs, pourtant génétiquement programmés, si l'organisme ne sait pas les reconnaître et les épargner sans apprentissage ?

les marqueurs du
soi

En 1974, Zinkernagel et Doherty fournissent une réponse surprenante, dont on n'a sans doute pas fini de tirer les conséquences : la "restriction H2". L'action cytotoxique des lymphocytes T ne s'exerce que s'ils ont coopéré avec des cellules qu'ils ont pu "reconnaître" parce qu'ils portaient les mêmes marqueurs H2 (Souris) ou HLA (Homme). Ainsi se met en place un **système de "double reconnaissance" du soi et du non-soi**, auxquels sont associés Kindred et Schreffler (1972), Katz et Benaceraff (1974), ainsi que Rosenthal et Shevash (1973) qui ont, ces derniers, observé la coopération au niveau des cellules T auxiliaires (13).

la double
reconnaissance

Cette double reconnaissance garde cependant (au moins pour moi !) bien des mystères, car le complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H.) joue ainsi un jeu double. Les cellules TC n'attaquent des cibles infectées par un virus **que si elles les reconnaissent** comme éléments du soi (mêmes antigènes HLA) mais ce sont aussi des lymphocytes TC qui lysent les cellules du greffon, où le C.M.H. est, cette fois, reconnu comme non-soi (évidemment sans double reconnaissance). Il y a donc là des mécanismes plus ou moins antagonistes puisque, dans l'expérience de Zinkernagel, les fibroblastes (étrangers) porteurs d'antigènes viraux (étrangers) auraient deux raisons d'être "attaqués" par les cellules TC alors qu'ils échappent précisément à l'action cytotoxique (**).

(**) En fait, le modèle de la reconnaissance des lymphocytes T s'est beaucoup enrichi depuis dix ans (18). Et le mystère s'estompé si l'on adopte la théorie du "soi peptidique" de P. Kourilsky et J.-M. Claverie, qui ramène la double reconnaissance à la reconnaissance unique d'un peptide par le C.M.H. (19a).

Mais, plus fondamentalement encore peut-être, la coopération avec les macrophages nous ramène à la **défense naturelle non spécifique**, évoquée au début de ce papier. Malgré tous les progrès spectaculaires sur la réponse spécifique, il reste qu'elle ne commence qu'après que l'antigène a été "présenté". Que signifie la métaphore : "*Par des mécanismes mal connus (les macrophages) savent trier le bon grain de l'ivraie et absorber l'antigène étranger (...)* Ainsi ce qui provoque la reconnaissance immunitaire spécifique est en fait un sous-produit des mécanismes non spécifiques de l'"étranger" !" ? (17). Les guillemets et le point d'exclamation traduisent assez la perplexité des spécialistes pour nous dispenser de longs commentaires. La défense non spécifique demeure ce qu'elle était au temps de Metchnikoff : **une sorte de distinction globale spontanée** du soi et du non-soi. Ou plutôt : les mécanismes élémentaires de l'immunité des Invertébrés inférieurs ont peut-être leur équivalent dans les systèmes les plus complexes des Vertébrés supérieurs.

Cependant, la double reconnaissance n'est pas seule à troubler le modèle des années 60. La même année 1974, la théorie du réseau de Niels Jerne (Nobel 1984) le retourne carrément. Au départ, on trouve le concept d'idiotype (Jacques Oudin, 1963), c'est-à-dire de déterminant antigénique situé sur le site de fixation antigénique d'un anticorps (cf. ci-après l'article de Jacques Dewaele). Tant qu'on observe la réaction contre les antigènes étrangers, le concept ne fait que prolonger celui d'allotype. Tout bascule quand l'anti-anticorps reconnaît ses propres anticorps qui ne bénéficient pas de la tolérance acquise par les antigènes plus ou moins permanents. D'autant que la série, qui se prolonge avec les anti-anti-anticorps, se boucle vite par un déterminant interne, identique à celui de l'antigène extérieur. En sorte que chaque antigène externe aura son "image interne".

Du coup, le soi, qui était devenu **comme un accident, indistinct du non-soi**, sinon par une tolérance acquise secondairement et imparfaitement, revient en force et ... phagocyte le non-soi. L'antigène (non-soi) n'est qu'un idiotype (= déterminant d'un anticorps) égaré, qui trouble l'équilibre du réseau (soi). La logique de la théorie ne lui laisse qu'une place tout à fait subordonnée.

La théorie sélectionniste soulevait l'incrédulité du public des années 60, resté instructionniste, car elle obligeait à imaginer un "répertoire" (N. Jerne) quasi infini des anticorps possibles contre les antigènes présents et à venir. La génétique est venue rassurer en montrant que sélections et mutations réalisent des milliards de combinaisons et répondent à la variété, finalement limitée, du non-soi (Susumu Tonegawa, Nobel 1987).

Or voilà que ce non-soi n'est que **du soi jusque-là inaperçu**. Les anticorps qui reconnaissent les molécules étrangères (fussent-elles des produits de synthèse de l'industrie humaine) n'étaient donc pas produits par des clones jusque-là maintenus à la limite de l'élimination, du fait de leur inutilité, puisqu'ils

retour aux
invertébrés ?

second
renversement :
le réseau
immunitaire

le non-soi
phagocyté
par le soi

reconnaissent déjà l'image interne de cette nouvelle molécule. Le répertoire n'est donc pas déterminé par l'univers extérieur, mais par le monde interne. On ne reconnaît ... que le soi. N'est pas antigène qui veut ! Le renversement est saisissant. Du moins, si l'on pousse à ses limites, la théorie du réseau (***)

Gabriel GOHAU
Lycée Janson de Sully
Paris

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

(Ouvrages et articles consultés)

Histoire

1. ALOUF (J.) "Sir MacFarlane Burnet", in *Universalis* 1986, 535-536.
2. DUJARRIC DE LA RIVIERE (R.) "La découverte de la réaction de fixation", in BINET (L.) et al. *Les grandes découvertes françaises en biologie médicale*. Paris, Flammarion. 1949. 57 - 94.
3. MOULIN (A.-M.). "De l'analyse au système : le développement de l'immunologie". *Revue Hist. Sciences*, XXXVI, 1983, 49 - 67.
4. MOULIN (A.-M.). "Tolérance et rejet : une étape dans la découverte de l'individualité biologique", in BARREAU (ed.). *Le même et l'autre*. Paris, Ed. du CNRS. 1986, 239 - 254.
5. MOULIN (A.-M.) et LOWY (I.). "La double nature de l'immunologie : histoire de la transplantation rénale". *Fundamenta scientiae*, vol 4. 1983. 201-218.

Traité d'immunologie

6. BACH (J.F.) et LESAVRE (P.). *Immunologie*. Paris, Flammarion. 1981.
7. CORDELIER. *Immunologie*. Lille, Crouan et Roques. Tome 1, 1976.
8. LETONTURIER (P.). *Immunologie générale*. Paris, Masson. 2ème éd, 1982.
9. ROITT (I.), BROSTOFF (J.), MALE (D.). *Immunologie générale et appliquée*. MEDSI 1985.

(***) Renversement accentué par la théorie du soi peptidique (19a), qui donne (enfin !) un rôle important aux marqueurs du soi (C.M.H.).

Articles

10. Articles : "Complément" et "Phagocytose", in *Encycl. Universalis*. Paris. 1968-1975.
11. THEODOR (J.L.). "Comment les gorgones distinguent le soi du non-soi". *La Recherche*, 57. Juin 1975.
12. VOISIN (G.A.). "Rejet et facilitation : le double aspect de la réaction immunitaire". *La Recherche*, 62. Décembre 1975.
13. ZINKERNAGEL (R.A.). "Immunité antivirale". *La Recherche*, 83. Novembre 1977.
14. COOPER (E.L.). "L'évolution de l'immunité". *La Recherche*, 103. Septembre 1979.
15. HERVE (J.C.), MAISONHAUTE (M.) *Immunologie I*. Paris, Hatier. 1984.
16. FELDMANN (M.). "Les cellules qui suppriment l'immunité". *La Recherche*, 177. Mai 1986. 692-699.
17. TRUFFA-BACHI (P.) et LECLERC (C.). "Comment les cellules coopèrent pour défendre l'organisme". *La Recherche*, 177. Mai 1986. 702-717.
18. GREY (H.), SETTE (A.), BUUS (S.). "Comment les lymphocytes T reconnaissent les antigènes". *Pour la Science*, 147. Janvier 1990. 52-62.

Un ouvrage récent

19. BERNARD (J.), BESSIS (M.) et DEBRU (C.). *Soi et non-soi*. Paris, Seuil. 1990.
Cf. notamment :
 - 19a. CLAVERIE (J.-M.). "Soi et non-soi : un point de vue immunologique", pp. 35-53.
 - 19b. MOULIN (A.-M.). "La métaphore du soi et le tabou de l'auto-immunité", pp. 55-68.

BIBLIOGRAPHIE

(Quelques ouvrages et articles ayant fait date, pour servir de repères)

1941. BURNET (F.M.). *The production of antibodies*. Melbourne, McMillan.

1949. BURNET (F.M.) et FENNER, même titre. rééd.

1954. BILLINGHALM (R.E.), BRENT (L.), MEDAWAR (P.B.). "Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II : The origin of strength and duration of actively and adoptively acquired immunity". *Proc. Roy. Soc. B.*, 143, 58.

1955. JERNE (N.K.). "The natural selection theory of antibody formation". *Proc. Acad. Sci. USA.*, 41, 849.

1957. BURNET (F.M.). "A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection". *Austral. Jour. Sci.*, 20, 3, 67.

1959. BURNET (F.M.). *Clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge (Mass.), Cambridge Univ. Press.

1963. OUDIN (J.), MICHEL (M.). "Une nouvelle forme d'allotypie des globulines gamma du sérum de lapin apparemment liée à la fonction et à la spécificité des anticorps". *C.R.A.S.*, 257, 805.

1969. BURNET (F.M.). *Self and non self*. Melbourne Univ. Press et Cambridge Univ. Press.

1974. JERNE (N.K.). "Toward a network theory in the immune system". *Ann. Immunol. (Institut Pasteur)*, 125C, 373.

1974. ZINKERNAGEL (R.M.) and DOHERTY (P.C.). "Restriction of in vitro T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature*, 248, 701.

1979. ZINKERNAGEL (R.M.). "M.C.H. restricted cytotoxic T-cells : studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction specificity, function and responsiveness". *Adv. Immunol.* 27, 51.