

L'immunologie au CNRS

Anne-Marie Moulin

Reprint d'un article publié dans les Cahiers pour l'histoire du CNRS, 1990 - 7

Le choix de l'immunologie comme science-pilote pour étudier la contribution du CNRS au développement des sciences en France est un choix légitime. Le CNRS a affirmé à plusieurs reprises sa vocation à parrainer le développement des disciplines "non-historiques", le mot est d'André Wurmser (1), c'est-à-dire qui ne sont pas enseignées à l'Université et ne correspondent à aucune chaire. C'est ainsi que, dans le domaine des sciences de la vie, le CNRS a revendiqué un rôle essentiel dans la création (tardive) de la génétique française avec Georges Teissier et Boris Ephrussi (2).

L'immunologie, au moment de la "récréation" du CNRS en 1945, est bien sans "histoire", mais non pas sans passé. Son enseignement reste inclus, à la faculté de médecine de Paris, dans celui de microbiologie, et il n'existe aucune chaire française d'immunologie, alors que la première chaire américaine a été fondée en 1924 (à l'Université de Cornell). Pourtant les premières recherches sur l'immunité remontent à la glorieuse époque pastoriennne, à la fin du siècle dernier. La vaccination antirabique a été le chant du cygne de l'illustre Pasteur, mais la première génération des pastoriens a étendu le répertoire des vaccinations, jeté les bases de l'immunologie cellulaire, approfondi allergie et anaphylaxie, participé à l'étude inaugurale des anticorps et du complément. En 1945, il s'agit moins d'une science à fonder que d'une science à intégrer à l'ordre académique.

Pourquoi avoir choisi la période qui va de 1945 à 1984 ? 1945 correspond à une heure d'intense libération intellectuelle, au désir pour beaucoup d'anciens résistants de redonner ses chances à la science française dont chacun commente amèrement le déclin. Il faut ensuite compter trente ans pour que s'édifie le premier établissement scientifique consacré par le CNRS à l'immunologie, l'institut de Marseille-Luminy, dont le premier directeur dirige actuellement le CNRS, François Kourilsky.

L'immunologie de 1945 à 1960. La traversée du désert.

Le bouillant parlement scientifique du CNRS, les "Comités directeurs", visait à rénover totalement la recherche scientifique française, sous le coup des années de guerre et d'un retard plus ancien. Mais il s'agissait d'indiquer des directions fructueuses et de réorganiser les services centraux, non de prendre en charge les disciplines une par une. Une exception parmi les sciences biologiques : la génétique qui allait recevoir un traitement de faveur.

La situation de l'immunologie dans l'immédiate après-guerre était fort différente de celle de la génétique. L'immunologie existait, mais divisée entre des recherches d'immunochimie

franchement "ésotériques" (3) pour les médecins et des travaux hospitaliers sur les sérologies. La sérologie est un test utilisant les réactions antigène-anticorps pour le diagnostic des maladies. La sérologie syphilitique joue un rôle de modèle scientifique et politique (4). Le test de Bordet-Wassermann est encore "la" sérologie, comme au temps de Jules Bordet : la "colloïdologie" (5) n'est pas vraiment discutée. Les travaux en sérologie encourageaient les critiques générales adressées à la recherche médicale : médiocre, entravée par la domination des sciences cliniques et l'absence de statut et de carrière pour les chercheurs fondamentalistes. Sur ce thème, les experts du comité-directeur de la section "de microbiologie et de pathologie" développaient leur solution, la triple appartenance : pour combattre la décadence de la médecine française, il fallait que le médecin soit en même temps un clinicien, un enseignant et un chercheur hors-pair, on reconnaît là les ingrédients de la réforme hospitalo-universitaire de Robert Debré (6) , quinze ans plus tard.

En dehors des laboratoires de sérologie, pour les autorités scientifiques de la Libération, l'immunologie a son lieu naturel à l'institut Pasteur. L'immunologie est une science "pastorienne". En Novembre 1946, un congrès des dites sciences pastorienes se tient à Paris, sous l'égide de l'Union nationale des intellectuels, à l'occasion du cinquantenaire de la mort de Pasteur. De façon exemplaire, une alliance y est célébrée entre Michaël Heidelberger, Jules Bordet et Pierre Grabar : Heidelberger représente l'immunochimie américaine, trente ans d'efforts pour purifier, quantifier les anticorps. Bordet va plus loin : alors qu'Heidelberger parle du "champ restreint" (7), mais fertile qu'il a défriché, Bordet considère que l'immunologie actuelle est devenue essentiellement un département de la chimie (8). La discussion, centrée sur la théorie instructive de la formation des anticorps et le statut des globulines "normales" illustre le développement autonome de l'immunochimie, coupée des questions vives de la médecine (9) . Si Bordet représente le passé, Pierre Grabar est le porte-parole de l'immunochimie française contemporaine, d'autant plus légitimement qu'il est lui-même chimiste de formation (10). Mais l'immunochimie pastorienne reste elle-même très minoritaire dans un institut fondé sur la microbiologie où jusqu'alors, l'étude des antigènes l'a emporté sur celle des anticorps.

L'immunologie était donc écartelée entre la sérologie médicale et l'immunochimie, entre les hôpitaux (11) et l'Institut Pasteur. Malgré une grave crise interne en 1933 (12) qui se prolonge en fait après la deuxième guerre et dont quelques échos avaient filtré à l'extérieur, le prestige de l'institut Pasteur était encore très grand auprès des médecins et des universitaires (13). Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que, pendant la période d'effervescence des commissions réunies par Joliot-Curie et Teissier, l'immunologie soit peu représentée. La commission de microbiologie qui se réunit au CNRS, le 26 Octobre 1944, comporte deux chercheurs sur neuf ayant travaillé sur l'immunité, Boivin et Magrou, deux pastoriens et s'adjoint Grabar (14) comme conseiller.

Le projet élaboré prévoit le développement de la microbiologie dans toutes ses dimensions, c'est-à-dire en tenant compte des divisions zoologiques (virus, champignons, bactéries), des rapports avec les autres disciplines biologiques (physiologie, biochimie), des domaines d'application (microbiologie des eaux, des sols, lutte contre les insectes et ...immunité). Le projet vise essentiellement la création d'une chaire de microbiologie et le développement de laboratoires d'analyses compétents : "De nombreuses disciplines particulières ont été groupées par le microbiologiste. Nous citerons par exemple l'immunochimie née de la formation des anticorps bactériens par l'organisme animal et qui vient d'aboutir à la synthèse "in vitro" des anticorps (allusion à la tentative sans lendemain de Pauling et Campbell (15)". La commission de Microbiologie (16) qui se réunit, fait significatif, dans les locaux mêmes de l'Institut Pasteur, prévoit une sous-commission pour l'immunologie (17), mais la stratégie du renvoi en sous-commission d'un problème insoluble ou indésirable est tout à fait classique, et il n'y a pas trace

que cette sous-commission se soit jamais réunie.

Au moment de la discussion du plan Monnet (1950-1954), les comptes-rendus de la commission de biologie cellulaire¹⁸ ne font pas la moindre allusion à l'immunologie, malgré la présence de Policard, un histophysiologiste s'intéressant au système réticulo-endothélial. Pourtant le principe a été réaffirmé de "faire ce que l'université ne fait pas", mais la création de laboratoires propres du CNRS est perçue comme une mesure d'exception, et le CNRS fonctionne comme un mécénat scientifique sans chercher à créer ni à imposer un style propre. Les membres des commissions se préoccupent surtout d'introduire les techniques nouvelles comme la microscopie électronique ou le marquage isotopique et ne cherchent pas à imprimer à une discipline la marque propre du CNRS (19).

Dans le cadre de la préparation du deuxième plan quinquennal (1954-1957), nous disposons, concernant l'immunologie, des rapports de Machebeuf et de Pasteur Vallery Radot. Machebeuf est un biochimiste pastorien, un spécialiste des cénapses des associations lipido-protéiques, mais son laboratoire, centre très actif pour stagiaires français et étrangers, est largement polyvalent et les anticorps sont un modèle très étudié. Machebeuf est responsable depuis 1950 du premier cours professé à la Sorbonne sur les anticorps, évidemment du point de vue chimique (20). Il patronne les recherches de Jean-Marie Dubert sur le renouvellement des anticorps grâce au marquage par les isotopes lourds, Dubert qui va bientôt représenter l'immunologie chez Jacques Monod (après la mort de Machebeuf en 1953) et plus tard à l'institut de biologie moléculaire de Jussieu. A cette date, Machebeuf considère comme centres de recherche sur l'immunité :

- son propre groupe et le laboratoire de Grabar, à l'Institut Pasteur,
- celui de son élève Tayeau à la Faculté de Bordeaux.

Machebeuf n'envisage, en 1953, aucune création d'unité et se borne à réclamer un laboratoire d'isotopes qui lui fournirait les indispensables traceurs. "Il serait souhaitable que chaque faculté de médecine, chaque faculté mixte de médecine et de pharmacie et que chaque faculté de pharmacie et même chaque école vétérinaire ait un service de recherches biochimiques actif, un service de microbiologie effectuant des recherches, et un service d'immunologie non moins actif. Mais les crédits...(21). En 1953, Tréfouel, qui est alors directeur de l'Institut Pasteur, présente un rapport sur l'illustre maison (22) à la commission scientifique et technique du CNRS

(sous-groupe médecine) (23). L'immunologie n'y figure qu'au titre de la production de vaccins et sérums. Le service de Grabar est un service important animé par un patron dynamique et ouvert. Des étrangers célèbres fréquentent son laboratoire (24). Il a des liens privilégiés avec l'Amérique (25), et c'est avec l'américain Williams qu'il met au point une nouvelle technique d'analyse des systèmes antigènes-anticorps, l'immunoélectrophorèse (26). Grabar a compris l'urgence d'un équipement moderne, il obtient des subventions de la Fondation Rockefeller et sollicite aussi le CNRS avec succès. Cependant, il n'a pas de rapports étroits avec l'"establishment" universitaire français, il reste un "étranger", même s'il est en France depuis la fin de la première guerre et, à l'institut même, il est à la fois respecté et un peu isolé. Depuis 1946, il héberge un immunologiste de valeur qui va faire parler de lui, Jacques Oudin. Le plan quinquennal 1957-1960 ne marque non plus aucun développement de l'immunologie.

L'essor des années soixante. Le temps des colloques

A partir des années soixante, le développement de l'immunologie s'amorce dans la plupart des pays industrialisés. L'attribution du prix Nobel à l'australien Burnet et au britannique Medawar en témoigne. Le Nobel récompense à la fois des spéculations théoriques (Burnet) et

des recherches expérimentales (Medawar) sur la tolérance des greffes, domaine de pointe de la recherche médicale. C'est l'immunologie de transplantation qui est le fer de lance de l'immunologie nouvelle, essentiellement cellulaire (27). Ce renouveau se marque d'abord en France par des colloques.

Depuis 1946, la Fondation Rockefeller subventionne des colloques CNRS, d'un format particulier : petits ateliers fermés sur un sujet "de pointe", associant des spécialistes français et étrangers. En 1956, Bernard Halpern a organisé un premier colloque international sur la physiopathologie du système réticulo-endothélial, l'ancien "système des phagocytes" de Metchnikoff (28). De 1962 à 1964, trois colloques concernant l'immunité sont financés par la Fondation Rockefeller :

- Un colloque sur le système réticulo-endothélial et immunité, à Gif, en Juin 1962. Halpern définit le système comme "la clé de voûte du dispositif de défense, par les propriétés de ses cellules de reconnaître ce qui est self et non self, par production des anticorps spécifiques et par des mécanismes dits non spécifiques (29)". C'est un colloque tripartite (Angleterre, Etats-Unis, France). Halpern est à la fois professeur au Collège de France et directeur de recherche au CNRS. Il est connu pour ses travaux sur les antihistaminiques et sa découverte du Phénergan (30). Il est rentré au CNRS après la guerre comme maître de recherche. C'est Jean Hamburger qui lui a trouvé un petit local à l'hôpital Broussais, cette création s'est pérennisée grâce à une subvention de l'association Claude Bernard. En 1960, l'Institut National d'Hygiène de Bugnard édifie pour lui l'Institut d'immunobiologie actuel. Halpern représente une lignée médicale atypique. Il travaille sur un problème un peu oublié, la phagocytose, principale fonction connue du système réticulo-endothélial. "La conception du système réticulo-endothélial dérive de deux notions biologiques, la phagocytose de Metchnikoff et celle des couleurs "vitales" d'Ehrlich" (31). Biozzi et Benacerraf essaient de quantifier la phagocytose et d'en faire un paramètre de surveillance clinique, y compris dans l'immunité antitumorale, ce qui nous ramène au temps d'Almroth Wright, avant la première guerre (32). Halpern cherche à renforcer la résistance naturelle, par ce qu'on appellera par la suite immunostimulation non-spécifique. Il a d'abord utilisé les mycobactéries (d'où l'emploi par Georges Mathé du BCG dans les cancers), puis des corynébactéries, plus maniables. Il obtient la médaille d'or du CNRS en 1971.

- Le second colloque porte sur la "tolérance", le thème qui vient d'être illustré par l'attribution du prix Nobel à Medawar et Burnet. Ce prix Nobel consacre la "double nature de l'immunologie" (33) en récompensant conjointement des progrès théoriques et expérimentaux dans la perspective d'une amélioration des greffes thérapeutiques. Le colloque porte précisément sur "la tolérance naturelle et acquise à l'égard de substances antigéniques définies", situations moins complexes que les greffes d'organes. Il se tient à Royaumont, en juin 1962. Il est organisé par Alain Bussard (34). La part prépondérante des étrangers invités au colloque illustre bien le rôle modeste joué par la France dans les premières études sur la tolérance. Le colloque se situe dans la période de transition entre théories instructive et sélective de la formation des anticorps, à mi-chemin entre la publication des articles fondamentaux de Jerne et de Burnet et la reconnaissance officielle de la théorie sélective par la communauté des immunologistes. Deux directeurs CNRS sont présents, Paraf (Alfort) et Panijel. Oudin, Dubert et Mathé y assistent également.

- Le troisième colloque s'intitule : la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques, il est présidé par Georges Mathé, directeur du centre de recherches cancérologiques de l'Association Claude Bernard à Villejuif. Il fait suite à l'annonce par Mathé de la réussite d'une greffe de moelle chez un jeune leucémique en 1963 et à la greffe des savants yougoslaves irradiés qui a révélé au grand public les potentialités des greffes de moelle. Une nouvelle série de

colloques CNRS avec les mêmes acteurs clôt la décennie, sur les thèmes ". La transfusion de leucocytes" (Juin 1969) et "Les propriétés immunodépressives et le mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire" en Octobre 1969, à l'apogée de la popularité du dit sérum dans la prévention du rejet de greffe.

Ces colloques dessinent une évolution historique : d'abord la poursuite d'une tradition centrée sur phagocytose et système réticulo-endothélial remontant à l'école de Metchnikoff, ensuite pleins feux sur la tolérance et les théories nouvelles de la formation des anticorps, enfin les problèmes soulevés par l'essor des greffes, principalement de moelle et de rein. Tous ces colloques ont été publiés aux Editions du CNRS. Ils n'ont été marqués par aucune révélation sensationnelle, ils ont néanmoins une valeur symbolique et marquent des Étapes dans l'éveil du CNRS à l'immunologie. Ils ont aussi servi d'Ecole aux chercheurs français et de lieu d'échanges, présenté le programme immunologique contemporain esquissé ailleurs et sensibilisé l'opinion aux réalisations autochtones : l'immunologie acquiert une image de marque, prélude à son essor institutionnel.

La DGRST et l'essor de l'immunologie cellulaire (1961-1971)

La DGRST va jouer un rôle important dans la fixation de cette image et sa matérialisation. La DGRST, le comité de sages fondé sous l'impulsion du renouveau gaulliste en 1958, a joué un rôle décisif dans le développement de la biologie moléculaire qu'elle a expressément choyée et favorisée. La sanction du prix Nobel en 1963 récompense et justifie rétrospectivement ces efforts, en même temps qu'elle témoigne d'une longue stratégie poursuivie par Monod et ses alliés sur la scène politique et scientifique internationale.

L'action de la DGRST a été, et cet aspect est moins connu, également déterminante en ce qui concerne l'immunologie. C'est l'immunologie médicale qui a été d'abord à l'honneur, sous l'action de deux personnages clé qui font partie des comités DGRST : Jean Hamburger et Georges Mathé. Le premier, qui supervise la réanimation des premières greffes de rein à l'hôpital Necker, se persuade très tôt et sait persuader son entourage que l'immunologie est cruciale pour la compréhension et la prévention du rejet de greffe, il délègue aux problèmes immunologiques son élève Jean-François Bach. Le second, figure politique proche du Général et de Pompidou, est également convaincu de l'importance théorique et pratique de l'immunologie dans l'approche du cancer et des leucémies.

Mais la DGRST favorise également l'essor de l'immunologie fondamentale, encore une fois essentiellement pastorienne. Elle passe des conventions avec Oudin (1961-1970), avec Bussard, (1962-1965) sur "Biosynthèse et fonctions des protéines spécifiques)" (35). Elle lance en 71 un appel d'offres pour une "action concertée" sur l'immunologie de transplantation. Cependant, dans les commissions du CNRS, l'immunologie fondamentale n'est représentée que par Jean-Marie Dubert qui se voit attribuer les quelques dossiers de candidats relatifs à l'immunité et les demandes de crédits" (36), et Alain Bussard (37). Grabar est généreusement subventionné, mais la faible représentation de l'immunologie dans les commissions, l'absence d'un "noyau" actif d'immunologistes dans les grands centres de recherche médicale rendent longtemps difficile une stratégie d'envergure pour l'immunologie. En 1966, le bilan de la commission porte encore exclusivement sur l'activité de l'Institut Pasteur (38).

L'immunologie au fil du CNRS (1966-1975)

Le bilan de l'immunologie est individualisé dans les rapports de deux commissions, celle

de Biologie cellulaire et celle de Pathologie cellulaire qui correspondent aux deux facettes de l'immunologie, pure et appliquée. C'est en 1968 que les comptes rendus des deux commissions prennent un tour triomphal : en Biologie cellulaire, c'est le rapport de Jacques Senez, de la Faculté des sciences de Marseille : "L'immunologie s'est beaucoup développée en France ces trois dernières années (depuis 65)."39. C'est encore l'Institut Pasteur qui centre l'attention du rapport sur les "découvertes", notamment celle de l'idiotypie, dont les débuts remontent en fait à 1963 (40).

Même constat enthousiaste du côté médical, celui de la commission de pathologie expérimentale avec Gernez-Rieux, directeur de l'Institut Pasteur de Lille : "L'année 1966-67 s'est caractérisée par une croissance particulièrement rapide des recherches effectuées en immunologie (Immunologie générale, immunologie tumorale et en biologie générale des greffes d'organes ou de tissus.)" (41). Il s'agit des groupes sanguins leucocytaires, décrits par Jean Dausset à Saint Louis, et utilisés pour sélectionner les donneurs de rein, comme les groupes sanguins dans les transfusions (42). La confirmation de la découverte du premier système d'histocompatibilité humain, le système d'abord appelé Hu-1 puis HLA (Human Leukocyte Antigens) est assurément l'événement de l'année, marqué par le premier congrès de la société internationale de transplantation, établie avant la société internationale d'immunologie (1971). Jean Dausset, qui a suivi une carrière hospitalo-universitaire, est par ailleurs directeur INSERM d'un laboratoire d'oncologie et d'immuno-hématologie mixte CNRS Paris VII. Il recevra le prix Nobel en 1980. Mais rien n'est dit sur le développement parallèle de l'immunogénétique de la souris (système H2), domaine dans lequel, malgré le travail de Biozzi, la France a pris un retard important (absence d'élevage de "races pures" de souris indispensables aux généticiens).

Mais l'enjeu médical de l'immunologie ne se limite pas à la transplantation : "L'implication de facteurs immunologiques étant reconnue dans un nombre sans cesse croissant de syndromes pathologiques..." (43). L'immunologie investit le langage médical. Elle introduit de nouvelles hypothèses physiopathologiques (44), de nouvelles catégories nosologiques comme les maladies autoimmunes (45). A la thyroïdite initialement décrite par Roitt et Doniach en Angleterre, sont venus s'adjoindre le lupus, la rectocolite, le cancer de l'estomac (46), et on peut rapprocher des maladies autoimmunes certaines proliférations malignes dont le prototype est le myélome. L'année 1968 est saluée comme l'année du lymphocyte devenu la cellule de base de l'appareil immunitaire (47). Le lymphocyte apparaît comme la cible idéale de la manipulation et de la spéculation. Il est de plus radio sensible et tous les espoirs semblent permis dans le traitement des leucémies et des lymphomes. Dans la statistique de Robert Good (48), le pape américain de l'immunologie cellulaire et médicale, le bond du lymphocyte dans les publications se situe en 1960 : l'index du retard français avoisinerait-il +8 ?

Le développement scientifique reçoit une sanction sociale : en 1965, la société française d'immunologie est créée par Pierre Grabar et Marcel Raynaud, avec Pierre Grabar comme premier président, non sans difficultés avec la société de microbiologie dont elle se sépare. C'est une fondation tardive, comparée à la fondation des sociétés homologues américaine et britannique (1916,1958) mais qui coïncide avec la floraison des sociétés nationales dans la plupart des pays industrialisés. L'enseignement de l'immunologie se développe à ce moment dans les facultés de médecine. Improvisé par Paul Berthaux (attaché à la chaire de pathologie expérimentale dans les années 1950), à une époque où l'Institut Pasteur a l'exclusivité de cet enseignement (A.-M. Staub), il bénéficie de la réforme hospitalo-universitaire de Robert Debré qui fait proliférer enseignants et chercheurs en médecine (dogme de la triple appartenance) (49). Le certificat de spécialité est créé en 1966 et enseigné en grande partie à l'Institut Fournier, spécialisé dans le dépistage de la syphilis (toujours le lien entre immunologie et syphilis !)

L'enseignement d'immunologie est organisé en faculté des sciences en 1971, sous l'impulsion de Maxime Seligmann, hématologue qui occupe alors des fonctions politiques. Par définition, le CNRS n'est concerné qu'indirectement par le développement de l'enseignement, mais les conséquences commencent à se faire sentir sur le nombre de candidats à la recherche, les demandes de bourses et de subventions qui ne cessent d'augmenter de 1968 à 1971. L'immunologie se différencie, d'un rapport à l'autre versant fondamental, en immunogénétique (étude des marqueurs génétiques des immunoglobulines et de leur transmission héréditaire), immunochimie, immunologie cellulaire ; versant médical, en immunologie du cancer, immunopathologie qui se décompose elle même au prisme des spécialités médicales : immuno-hématologie, immuno-néphrologie, allergologie... Saint Louis, Necker et Villejuif font figure de pépinières de l'immunologie médicale, au milieu des centres hospitalo-universitaires (CHU) qui bourgeonnent après 1968.

A tous ces développements qu'enregistrent les rapports des commissions que l'on peut maintenant suivre sans interruption d'une année sur l'autre, le CNRS a-t-il contribué et dans quelle mesure? Peut-on entériner le jugement porté par le rapport de 1971 de la Commission de recherche médicale : "L'appui du CNRS a été de valeur considérable, même si le financement a été limité."(50) ? La réponse est nuancée : le CNRS a indiscutablement contribué au développement de l'immunologie en fournissant un personnel de chercheurs ou de techniciens, environ un tiers dans beaucoup d'unités pastorales ou universitaires, un peu moins dans la recherche médicale, surtout après la création de l'INSERM qui tend à prendre en charge cette dernière. Le CNRS ne s'est engagé à fond que dans un seul domaine, mais de taille, l'immunologie du cancer.

Le CNRS s'est engagé résolument dans cette direction où collaborent nécessairement médecins et fundamentalistes. La conviction que l'immunologie détient, entre autres, la réponse au problème du cancer, anime les immunologistes américains après 1960. C'est "l'âge d'or du thymus" et de l'immunologie cellulaire. Pareille conviction gagne les biologistes français à la fin des années 1960, et le CNRS prend le pari. En 62, il importe l'immunochimiste de l'Institut Pasteur, Pierre Grabar et le place à la tête de l'"Institut de recherches scientifiques sur le cancer"⁵¹ qu'il a créé pour Oberling en 1958 à Villejuif, dans le cadre de l'Institut du cancer (fondé en 1930) et finance totalement l'entreprise. Mais Grabar ne quitte pas totalement son laboratoire pastorien et délègue ses élèves, Pierre Burtin, Jose Uriel qui développent son projet. Uriel et Burtin décrivent des marqueurs spécifiques des tumeurs, l'alpha foeto-protéine pour l'un, l'antigène carcino-embryonnaire pour l'autre. Le développement de l'immunologie n'est pas linéaire. 1971 marque certaines désillusions sur la nature et la durée de l'immunité antitumorale, naturelle ou induite, sur la spécificité des marqueurs immunologiques tissulaires utilisés pour le diagnostic et l'efficacité des thérapeutiques d'inspiration immunologique, qui n'ont pas encore été regroupées sous le joli nom d'"immunointervention". L'immunologie du cancer s'avère pleine d'embûches, ce qui n'est pas pour surprendre qui a étudié l'histoire de la première manche de l'immunologie du cancer avant 1914 (52). C'est un domaine particulièrement instable où la roche Tarpéienne est proche du Capitole : Robert Good, directeur américain du Sloane-Kettering Center, en fera l'amère expérience, comme Georges Mathé à un moindre degré.

Les rapports des commissions se bornent souvent à énumérer le travail des unités qui ont reçu un certain soutien financier : caractérisation des lymphocytes ; hormone thymique ; étude des adjuvants de l'immunisation ; coopération cellulaire ; antigènes d'histocompatibilité... Il est rare de noter une vue cavalière, et toute discussion des échecs est exclue par l'usage d'une langue de bois dans les rapports, mise au point au fil des années. En 1977, en conformité avec une évolution de plus en plus fondamentaliste, le CNRS lance une ATP (Action thématique

programmée) sur les "Bases structurales et fonctionnelles de la réponse immunitaire". Elle porte sur "l'étude, d'une part, des structures de reconnaissance, de leur contrôle génétique et de leur biosynthèse et, d'autre part, des interactions moléculaires et cellulaires au cours de la réponse immunitaire." L'immunologie est présentée à la fois comme une science autonome, proche de la biologie moléculaire qui la fait bénéficier de ses progrès, et comme un outil : "L'immunologie offre aujourd'hui les outils les plus précis pour disséquer, au niveau moléculaire, l'architecture de la membrane et des organelles ou pour étudier la variabilité génétique et évolutive des protéines."(53). En 1984, ultime couronnement, l'immunologie trouve sa place dans le grand rapport de conjoncture qui mentionne les progrès accomplis dans "l'organisation et le fonctionnement du système immunitaire". L'immunologie est devenue la science d'une nouvelle fonction physiologique et l'idée de système immunitaire articule les recherches isolées en un tout cohérent. Le terme de système immunitaire apparaît dans l'intitulé de la commission spécialisée à l'INSERM.

Un bilan est-il possible ?

En dépit de la langue de bois, il est permis d'appréhender certaines lacunes. L'immunologie s'est "cellularisée" rapidement, peut-être sur la base de la tradition de l'histologie et des cultures cellulaires. Elle s'est beaucoup plus lentement molécularisée ; dans la chasse au "récepteur" des cellules T54, aucune équipe française n'a joué un rôle. L'étude des facteurs sécrétés par les lymphocytes, les lymphokines dont plusieurs laboratoires poursuivent actuellement la longue et difficile étude (55) a également stagné pendant longtemps. Elle nécessitait un équipement lourd et une collaboration avec l'industrie pharmaceutique qui n'était pas dans la tradition et les moeurs du CNRS. Le complément, jadis étudié par Jules Bordet (la réaction de Bordet-Wassermann était une réaction de fixation du complément !) est resté une spécialité américaine. L'immunologie parasitaire a pris un retard paradoxal dans un pays où la tradition de la médecine tropicale a été si forte. Jusqu'à la réforme Debré, la parasitologie est restée l'apanage des universitaires qui s'en tiennent à la tradition zoologique. Dans les hôpitaux, la sérologie parasitaire se limitait à peu de choses près à la réaction de fixation du complément, celle qu'inventa Jules Bordet! Après 1968, il n'existe pas dans les C.H.U. de laboratoire d'immunologie de référence, formé de chercheurs susceptibles d'interagir avec des médecins confrontés aux énigmes de la pratique quotidienne. Les propositions de Seligmann d'un laboratoire central d'immunologie dans chaque CHU se sont heurtées aux féodalités des services, satisfaites du partage des spécialités.

A partir de 1958, l'équipe de l'Institut Pasteur de Lille commence à travailler sur l'immunologie des bilharzioses. Capron obtient du CNRS une unité autonome, une ERA de "biologie expérimentale" (qui porte encore ce nom) qui travaille à la production de vaccins tout en cherchant à élucider les stratégies des parasites. Les biologistes moléculaires découvrent le modèle hôte-parasite, avec l'arrogante certitude d'obtenir rapidement des percées intéressantes, et le CNRS participe à l'aventure, mais l'entreprise se révèle plus difficile que prévu.

Dans la plupart des domaines immunologiques, il faut noter la faiblesse des liens organiques des chercheurs français avec les pays ayant pris de l'avance dans le domaine de l'immunité, les Etats-Unis et, plus surprenant, l'Angleterre. Dans tous les rapports de commission, on agite la question de la formation des élites à l'étranger : quand faut-il qu'ils partent ? combien de temps, et dans quelle direction? Les positions s'affrontent : séjour court ou long, départ précoce plus formateur contre séjour tardif plus fructueux, etc. Le débat dissimule la réalité. Jusque dans les années 60, peu de biologistes français tentent l'aventure ; la quasi totalité des

agrégés en médecine n'a jamais séjourné dans un service de valeur au-delà des frontières. Ceux qui tentent l'expérience font figure d'originaux. Il est vrai que les boursiers de l'Amérique, l'exemple de l'Institut Pasteur le montre, sont ensuite avantagés, en termes de relations internationales et d'accès aux "grants".

(Oudin est une notable exception, lui qui n'a guère bougé de son institut).

Pour affiner ce bilan, l'étude quantitative pourrait rendre service en précisant la part du CNRS dans le financement, tant salaires qu'équipement, dans les recherches engagées en Immunologie. Le caractère lacunaire de la documentation rend cette étude provisoirement impossible. Une des grandes difficultés pour l'évaluation provient de l'extrême enchevêtrement des responsabilités, elle ressort des pages précédentes. Il n'est pas rare de voir un pasteurien à la tête d'une unité CNRS, un directeur CNRS à la tête d'un service pastorien, à moins que, comme dans le cas de Dausset, il ne s'agisse d'un directeur INSERM d'une unité mixte CNRS-Université. Faut-il par ailleurs proportionner l'influence à l'argent versé et n'est-il pas légitime de tenir compte de l'action incitative qui s'exerce par d'autres canaux (récompenses, promotions, honneurs, etc) tous facteurs difficiles à pondérer ?

Il est intéressant à cet égard d'analyser le cas d'Oudin, cas prestigieux s'il en fut. Jacques Oudin, médecin, travaille dans le service de Grabar à l'Institut Pasteur après la guerre. C'est un très grand expérimentateur ; c'est aussi un fils de notaire normand, attaché à la propriété intellectuelle, étranger au travail en équipe à l'américaine, autoritaire et jaloux de ses découvertes. Les rapports avec son patron, Pierre Grabar, sont très tôt tendus et leur détérioration conduit à une véritable sécession d'Oudin qui s'isole au sein même du laboratoire, situation difficile pour tous les membres du groupe ! Elle contrarie la carrière d'Oudin, en dépit de son éminence intellectuelle. Le différend initial avec Grabar porte précisément sur la propriété intellectuelle de la première découverte d'Oudin, la mise au point de "l'analyse immuno-chimique par précipitation spécifique en milieu gélatiné", en 1946. Cette analyse conduira Oudin à la découverte des "groupes" sériques ou allotypie en 1953 et à celle des spécificités individuelles des anticorps ou idiotypie en 1964. La description d'une diversité inédite des anticorps amène les biologistes à reformuler la régulation de la réponse immunitaire, elle est à la source des théories modernes du système immunitaire, notamment de celle du réseau idiotypique de Niels Jerne, publiée dans les Annales de l'Institut Pasteur (56). En dépit de ses brillantes découvertes (57), Oudin n'obtient une unité de recherche autonome à l'Institut Pasteur qu'en 1961. Il ne compte pas véritablement d'élèves avant cette date (58). C'est la DGRST, disposant de fonds propres pour stimuler des recherches et développer des actions prioritaires aux interfaces (interdisciplinaires, public/privé, international etc) qui "singularise" le cas d'Oudin. En 1961, Oudin, chargé d'une unité d'immuno-chimie analytique à l'IP, signe une convention avec la DGRST portant sur "l'analyse chimique des globulines du sérum sanguin et l'étude de la transmission héréditaire de leurs spécificités allotypiques" (59). Cette convention est de trois ans, renouvelée ensuite jusqu'en 1970. Entre temps, l'idiotypie est venue s'ajouter aux découvertes d'Oudin, et le prix Gairdner a enrichi son palmarès. Qu'a fait le CNRS pour Oudin ? Il l'a nommé directeur de recherches en 1964. En 1967, il lui rétribue deux techniciennes dont celle attachée aux publications "historiques" d'Oudin, Mauricette Michel, et la DGRST finance un chercheur, Bordenave. Il s'agit d'une toute petite équipe. En 1968, Oudin demande la transformation de son unité pastoriennne en équipe de recherche CNRS60. D'une façon assez abrupte et bien dans son naturel, il rappelle ses travaux et définit un programme d'extension et d'exploration de l'idiotypie en refusant de caractériser a priori sa méthodologie comme "structurelle" ou "cellulaire" (61) : "Il n'est guère possible de préciser une chronologie dans un programme de travail comme celui qui précède. Il serait particulièrement difficile de prévoir une date à laquelle se termineraient des

travaux qui sont essentiellement des travaux d'exploration, parce qu'... on ne sait pas exactement en quoi ces résultats consisteront, ni même où cette exploration mènera." (62) Le CNRS lui accorde son unité en 69 et lui décerne la médaille d'or en 1972 (63). Mais c'est la DGRST qui a pris l'initiative et permis de transformer la modeste unité de l'Institut Pasteur en un véritable laboratoire doté de moyens suffisants. Le directeur de l'Institut, Mercier, à Pierre Aigrain⁶⁴ : " Le service dirigé par Monsieur Oudin était jusqu'à une date récente logé dans des conditions extrêmement précaires." C'est à cette date que Mercier demande la création d'un Centre d'immunologie à inscrire dans le VI^o plan. En 1970, Cazenave vient se joindre à l'équipe qui prend alors sa physionomie définitive. A qui rapporter le mérite des découvertes d'Oudin, qui fut tout à la fois un pastorien, un favori de la DGRST et un lauréat du CNRS? La question est à la fois absurde et significative. Le témoignage de l'intéressé importe au même titre que la chronologie des largesses. Oudin se considérait avant tout comme un pastorien et le soutien de la DGRST en le singularisant au sein de sa propre institution a certainement eu un impact qui dépassait l'aide matérielle proprement dite.

Le CNRS, une science sans visage

Le CNRS ne s'est que tardivement engagé dans la voie des unités propres. Il a d'abord choisi la voie du mécénat, puis celle du partenariat avec des institutions diverses, dont certaines bénéficiaient d'une tradition, d'un prestige historique. Le CNRS, par définition, n'était pas spécialisé et devait oeuvrer au renouvellement de la science française, des mathématiques aux sciences humaines. Ses partenaires pouvaient plus facilement se définir en se liant à une science ou un domaine déterminé. Face à ses associés, il est à gager que le CNRS a souffert d'une absence d'image de marque et d'un manque de tradition. Il n'existe pas de néologisme qualifiant les sciences "CNRSiennes" comme on dit "pastorien" ou "sorbonnard".

Aux yeux du public, et non plus seulement de ses membres, le CNRS a souffert de son caractère insaisissable. Il ne suffit pas d'être bailleur de fonds, il faut faire prévaloir une politique cohérente. En matière d'immunologie, cette politique n'a pas nécessairement manqué, mais elle entend. Dans l'"action concertée", c'est l'institution la plus prestigieuse qui récolte les lauriers et auprès des bailleurs de fonds. Le CNRS entrait en compétition avec l'Institut Pasteur, au moment où celui-ci, sortant d'une grave crise financière et successorale, avec l'aide de ses lauréats, Monod, Lwoff et Jacob, amorçait une reprise fulgurante. L'Université, de son côté, cultivait volontiers l'ambiguïté dans ses rapports avec le CNRS (qu'on a pu appeler une "université parallèle" ou une "université manquée"), et le statut du chercheur non universitaire était mal défini. Enfin, l'INSERM, création gaulliste succédant à l'Institut national d'hygiène en 1964, a privé le CNRS de médecins de valeur et empiété sur son domaine biologique. Ces généralités constituent la toile de fond de l'histoire d'une discipline particulière, l'immunologie. Si l'on compare le devenir de l'immunologie française avec le modèle international, on s'aperçoit que le cours de son développement au CNRS a été infléchi par deux facteurs :

- d'une part, le caractère médical longtemps prédominant de l'immunologie, "sa ligne privée", comme disait Jerne (65) ; dans les années soixante, il a amené les hommes du CNRS à s'avancer sur un terrain difficile et à s'exposer au mandarinat médical ;
- d'autre part, la compétition entre biologie moléculaire et immunologie.

En 1945, à l'Institut Pasteur, il s'est dégagé une élite intellectuelle différente de la génération précédente. Les "hommes du grenier" (66) représentaient un courant moderniste, ambitieux, ouvert aux progrès de la technique biologique et aux impératifs de la chasse au crédit,

misant sur la collaboration internationale et l'aide de l'Amérique. Ils étaient assez distants de la bourgeoisie universitaire et du mandarinat médical traditionnel, ayant acquis par leur participation à la Résistance des appuis politiques non négligeables. A la fin des années 50, Monod a tenté dans ses généralisations théoriques d'intégrer l'immunologie comme une sous-discipline de la biologie moléculaire. Son échec dans sa tentative d'interpréter la formation des anticorps à l'aide de son modèle favori des enzymes adaptatives (67), ne l'a pas rendu enclin à l'indulgence envers cette discipline maîtresse d'erreurs. A l'Institut Pasteur, pendant la période d'essor sous l'égide des Nobel, l'immunologie ne bénéficie pas immédiatement du redressement de la situation. Si Monod respecte Grabar, il démantèle le laboratoire de Marcel Raynaud et fait des coupes sombres dans l'équipe de Garches. La création du Bâtiment d'immunologie à l'Institut suivra d'assez loin, en 1982 ! celle du Bâtiment de biologie moléculaire baptisé Jacques Monod. Le bâtiment d'immunologie s'appelle Metchnikoff, c'est suggérer l'absence de héros contemporains incontestés dans cette branche des sciences pastoriennes. Les biologistes moléculaires de l'Institut ont été les premiers à oublier que Grabar avait lui aussi logé au "grenier" et qu'il y disposait d'un laboratoire comparable à celui de Monod (68). Le "grenier" a été confisqué par l'hagiographie pastorienn de la biologie moléculaire.

"L'école française d'immunologie"

S'il existe une école française d'immunologie, elle est de l'essence du mixte, des êtres mal définis dont parle le Banquet de Platon. Elle est plus cellulaire que moléculaire, plus théorique que technologique. Parmi toutes les idées lancées après 1960, l'idée de régulation idiotypique du système immunitaire a germé dans plusieurs petits groupes très actifs soutenus par le CNRS (69) L'année 1975, à laquelle nos recherches se sont globalement arrêtées, avec le lancement de l'Institut d'Immunologie de Marseille-Luminy, marque une nouvelle ère dans l'histoire de l'immunologie. Cet institut se présente comme un Institut d'immunologie "intégrale", explorant, par exemple, les systèmes d'histocompatibilité en raison de leur rôle fondamental dans la réponse immunitaire et aussi de leur intérêt comme marqueurs en génétique des populations (thème de la corrélation entre HLA et maladies). Le CNRS inaugure en même temps l'ère technologique de l'immunologie. Pendant longtemps, il avait manqué d'intérêt pour les techniques originales et les possibilités de brevets. Stratis Avrameas, faute de soutien, n'a jamais breveté sa technique d'immuno-enzymologie, qui a connu un grand essor industriel après 1973 (test "ELISA"). En 1975, l'obtention des premiers anticorps monoclonaux (Köhler et Milstein) ouvre un fabuleux marché à tous ceux qui s'initient à la nouvelle technique et modifie notablement l'échelle de la communauté des immunologistes (7000 personnes au congrès international de Berlin en 1989) ainsi que le poids des multinationales dans la recherche. Cette évolution coïncide avec le rapprochement du CNRS et de l'industrie qui s'amorce au début des années 1980.

Avant l'ère technologique, l'événement le plus important pour la discipline a été sa transformation interne. C'est vers 1960 que l'immunologie a cessé d'être perçue non plus principalement comme un outil, mais comme une "vision du monde" (70) , et comme un nouveau langage à la disposition des médecins. Si l'Institut Pasteur a été historiquement le garant d'une certaine présence de l'immunologie, le CNRS lui a donné incontestablement droit de cité au cours des trois dernières décennies.

NOTES

1. A. Wurmser , Rapport pour le plan Monnet, 1951, Archives du CNRS, Fontainebleau, 800284/102.
2. Cf. R.M. Burian, J Gayon and D Zallen, The singular fate of genetics in the history of French Biology, 1900-1940, *Journal of the History of Biology*, 1988, 21, p 357-402.
3. Expression de J.-F. Bach, interview Septembre 89.
4. Voir l'histoire de la sérologie syphilitique et de sa fonction épistémologique et politique dans A. M. Moulin, Fleck' style dans *Cognition and Style, Materials on Ludvik Fleck*, T. Schnelle and R.S. Cohen éd., Reidel, Boston 1988, p 157-163.
5. Théorie attribuant les propriétés des anticorps à des phénomènes physico-chimiques dans le sérum, ne nécessitant pas le recours à de véritables substances chimiques dans le sérum. Cette théorie a été soutenue dans les années trente.
6. Voir H. Jamous, *Sociologie de la décision. La réforme des études médicales et des structures hospitalières*, Editions du CNRS, Paris, 1969 ; voir aussi *Professions or self-perpetuating systems?* dans J.A. Jackson éd., *Professions and Professionalization*, Cambridge University Press, London, 1970, p. 109-152.
7. M. Heidelberger, Congrès des sciences pastoriennes, Comité du cinquantenaire, Paris, 1946, p 142.
8. J .Bordet, Congrès des sciences pastoriennes, 1946, p 142.
9. Au débat participent Marguerite Faure, Anne-Marie Staub, de l'Institut Pasteur de Paris, André Boivin, de Garches.
10. Grabar aimait à se définir : "Je suis un spécialiste de l'ultrafiltration", Entrevue personnelle, Janvier 1982.
11. "Les seuls laboratoires qui fonctionnent correctement sont ceux de sérologie", Raoul Kourilsky, Rapport à la Section de Bactériologie et Pathologie, Association des travailleurs scientifiques, 6 Mars 45 Archives du CNRS, 800204/205, p 5.
12. E Lagrange, Monsieur Roux, Goemaere, Bruxelles 1954.
13. A.-M. Moulin, *Death and Resurrection of Immunology at the Pasteur Institute (1917-1940)* dans *Immunology : Pasteur's Inheritance*, P. A. Cazenave et P. Talwa eds, Wiley Eastern Publishers (sous presse).
14. Commission composée d'Aubel, Boivin, Fromageot, Joliot-Curie, Lemoigne, Lwoff, Magrou, Teissier et Trefouel. Elle est présidée successivement par Joliot-Curie et Teissier.
15. Procès-verbal de la commission de microbiologie, 26 Octobre 1944, Archives du CNRS, Paris, 800284/55, p 2.
16. Membres : Trefouel, Lwoff, Grabar, Boivin, Magrou, Lemoigne, Prévost, Aubel.
17. Procès-verbal de la commission de microbiologie, 25 Novembre 44, Archives du CNRS, Paris, 800284/55.
- 18 . Membres: Champy (histologie), Lwoff, Ephrussi (génétique), Policard (histologie), Turchini (histologie), Lacassagne, Thomas, Benoi (physiologie), Couteaux (histologie), Fauré-Frémiet.
19. Rapport Fauré-Frémiet pour le plan Monnet, Quelques remarques à propos de la biologie cellulaire, 1951, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/102, 6 p.
20. Voir la biographie de Machebeuf par son discipl Tayeau.
21. Rapport Machebeuf, 15 Juin 1953, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/104, p 3.
22. A la demande de Bugnard, qui est alors directeur de l'Institut national d'hygiène.
23. Archives CNRS, Paris, 800284/104.
24. Astrid Fagraeus, Ouchterlony, Kabat, Gowans....
- 25 Archives de la fondation Rockefeller, R.G.6, 1. Field Office, Series 2.1, Box 7, f. 54, dossier Institut Pasteur 1945-1959 ; *Journal de Pomerat*, officier de la Fondation en France 12 Mai 1949 ; 1 juillet 1950.
26. P. Grabar and C.A. Williams, *Biochemica et biophysica*, 1953, 10, p 193.
27. Cf. A.-M. Moulin et I. Liwy, *La double nature de la transplantation*, *Fundamenta scientiae*, 1983, 3, p 201-218.

28. A.-M. Moulin, The immune system, a key-concept for the history of immunology, *History and Philosophy of the Life Sciences*, 1989, 11, p 13-28.
29. B. Halpern, Système réticulo-endothélial, *Archives CNRS, Fontainebleau*, 800284/156.
30. Du temps où il travaillait chez Rhône-Poulenc.
31. A. Policard, Présentation du colloque, *Archives du CNRS, Fontainebleau*, 800284/156.
32. Voir par exemple la communication de Biozzi intitulée Opsonines et fonction phagocytaire id. Avant 1914, Wright avait essayé d'imposer l'"inde opsonique" pour le contrôle de s "vaccinothérapie".
33. A.-M. Moulin et I. Lôwy, Voir note 27.
34. Alain Bussard est rentré comme stagiaire CNRS en 1941 dans le laboratoire de Courrier au Collège de France ; de 45 à 57, il passe dans le service Grabar comme attaché, puis chargé de recherche. En 1954, il entre a laboratoire de Biochimie cellulaire de Monod, son laboratoire d'immunologie cellulaire devient autonome en 1963, il est nommé directeur de recherche du CNRS la même année.
35. Convention également avec Panijel (66-69) sur l'immunochimie de l'ARN et de la reconnaissance antigénique, enfin avec Anne-Marie Staub, sur "les antigènes bactériens, modifications au cours des infections par les phages" (67-70).
36. cf. interview de J.-M. Dubert, Septembre 89.
37. Membre de la commission de biologie cellulaire de 1953 à 1968.
38. Vérification de la théorie clonale par la culture de cellules isolées produisant des anticorps ; mise au point d'un système permettant d'étudier in vitro la production d'anticorps par ces cellules isolées par Bussard et Ingraham, anticipant de peu sur la méthode publiée par Jerne et qui est aussi largement diffusée dans le petit monde des immunologistes ; description de l'allotypie (Oudin).
39. J. Senez, Rapport de la commission, Section 17, 1967-1968, *Archives CNRS, Fontainebleau*, 800284/110, p 7.
40. Il est également question des recherches sur les facteurs sécrétés par les macrophages, premier pas vers les lymphokines, et de l'identification d'antigènes embryonnaires comme facteurs tumoraux.
41. C Gernez-Rieux, Rapport de la commission, Section 22, *Archives CNRS, Fontainebleau*, 800284/109, p 3.
42. I. Löwy et A.-M. Moulin, Les institutions de transplantation : du don à l'Échange, *Culture Technique*, 1985, 15, p 157-163 ; I. Löwy, Th impact of medical practice on biomedical research : the case of Human Leucocyte Antigen Studies, *Minerva*, 1987, 27, p 171-200.
43. C. Gernez-Rieux, note 40, p 3.
44. Exemple classique du rhumatisme articulaire aigu, où on explique à l'époque l'atteinte cardiaque par une parenté antigénique entre le streptocoque et le tissu myocardique.
45. Un groupe CNRS à Gustave Roussy explore les anticorps antinoyau caractéristiques du lupus.
46. cf. les travaux sur l'auto-immunité de Paul Berthaux et son Équipe à la Salpêtrière : P. Berthaux, *Titres et travaux*, 1969.
47. Utilisation du test de transformation lymphoblastique pour prédire le rejet ou diagnostiquer les sensibilisations allergiques, entrée en vigueur de la culture mixte de lymphocytes pour tester la compatibilité receveur-donneur.
48. R.A. Good, *Advances in Bio-sciences*, Pergamon Vieweg, New York, 1972, p 125.
49. Premier manuel à l'usage des étudiants publié, F. Merklen et P. Berthaux, *Immunologie générale et immunologie médicale*, Heures de France, 1964.
50. Rapport de la commission de recherche médicale (l'intitulé de la commission a changé), 1971, *Archives du CNRS*.
51. Voir la monographie éditée par le C.N.R.S., Institut de recherches scientifiques sur le cancer du CNRS, Paris 1985.
52. cf J. Austoker, *The History of the Imperial Cancer Research Fund 1902-1986*, Oxford University Press, Oxford 1987.
53. Rapport de la commission CNRS 1977-1978.
54. La bipartition des lymphocytes en cellules T et B correspond, en gros, à la distinction entre immunité "cellulaire" et "humorale"; le récepteur des cellules T, qui n'est pas un anticorps comme celui des cellules B, a été décrit en 1984 par Davis et Tak.
55. A.-M. Moulin and A. M. Silverstein, *History of Immunophysiology*, Immunophysiology, J J Oppenheim ed., Oxford University Press, Oxford, 1989.
56. N.K. Jerne, Towards a Network Theory of the Immune System, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1974, 125 C, p 373-389.

57. Voir A. Bussard, Jacques Oudin et son oeuvre, *Annales d'Immunologie (Institut Pasteur)*, 1979, 130 C, p 101-104 ; *Molecular Immunology*, 1979, 16, p 979-981.
58. Voir Également *Archives de la Fondation Rockefeller*, R.G. 1.1. Box 33, f. 309, dossier Oudin (1949-1955) et R.G. 1.1. Box 33, f. 316, dossier Institut Pasteur, 1947-1950 ,1955-1956.
59. Dossier Oudin, *Archives de l'institut Pasteur*, 7 H n1-3.
60. *Archives CNRS, Fontainebleau*, 78356 10/3014.
61. J. Oudin, id, p 3.
62. J. Oudin, id, p 4.
63. Voir *Courrier du CNRS*, Janvier 73, n°7.
64. DGRST, 17-1-69, *Archives Institut Pasteur*, 7 H, n°1-3.
65. N.K. Jerne, *Waiting for the End*, *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology*, 1967, 32, p 591-601.
66. Cf B Fantini, Jacques Monod. *Pour une Éthique de la connaissance*, La Découverte, Paris, p 14-17.
67. J. Monod, *Antibodies and induced enzymes. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states*, *New York Academy of Medicine*, 1959, 9, p 628-650.
68. Voir *Les origines de la biologie moléculaire. Hommage à Jacques Monod*, A Lwoff et A Ullmann, *Etudes vivantes*, Paris-Montréal 1980; François Jacob, *La statue intérieure*, Editions Odile Jacob, Paris 1987.
69. A.L. Coutinho and coll., *From an antigen-centered, clonal perspective on immune responses to an organism-centered Network perspective of autonomous activity in a self-referential system*, *Immunological Reviews*, 1984, 79, p 151-168.
70. J-M Dubert, interview, Septembre 1989.