

Immunologie moléculaire

M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

I. Résumé du cours

L'ensemble du cours est disponible sur le site internet du Collège de France dans la section dévolue à la Chaire d'Immunologie Moléculaire.

Le cours 2002-2003 « Autoimmunité et cancers » fait suite au cours « Autoimmunité et maladies autoimmunes » et, comme ce dernier, traite de la question fondamentale de la discrimination entre le soi et le non soi, mais à fronts en quelque sorte renversés. Dans les pathologies autoimmunes, le système immunitaire en arrive à attaquer des parties saines de l'organisme, alors que dans les cancers qui progressent, il ne parvient pas à détruire des zones malsaines, qui mettent en péril la survie de l'individu.

Le présupposé, bien évidemment, est que le système immunitaire est capable de réagir à la présence des tumeurs, ce qui est bien démontré. En revanche, l'ampleur et la généralité des réactions immunitaires vis-à-vis des cellules tumorales sont encore débattues. La théorie de la surveillance immunitaire, émise en 1970, selon laquelle les cellules tumorales portent des néo-antigènes qui les désignent à la destruction quasi automatique par le système immunitaire, a connu de sérieux avatars. De plus, les espoirs placés depuis 20 ans dans l'immunothérapie des cancers tardent à se concrétiser. En 1971, Richard Nixon avait déclaré la guerre aux cancers. Trente ans plus tard, à tort, certains jugeaient la guerre perdue. N'y a-t-il pas quelque raison d'être aujourd'hui désillusionné ?

En vérité, l'ampleur du problème a été sous-estimée. Les cancers sont de même ordre de complexité biologique que la physiologie même de l'organisme, puisqu'ils constituent une catégorie majeure de dérèglements cellulaires et systémiques. Les cancers sont, de fait, la classe principale des maladies génétiques acquises. Il s'agit de maladies multigéniques. De nombreuses combinaisons de mutations ou d'altérations épigénétiques dans des oncogènes et/ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent conduire aux dérèglements qui signent l'émer-

gence des pathologies cancéreuses. Celles-ci supposent non seulement un dérèglement du cycle cellulaire des cellules tumorales, mais aussi l'altération d'autres propriétés souvent associés à la progression tumorale, comme des modifications de propriétés d'adhésion des cellules propices à la survenue des métastases. Dans le vaste tableau de la biologie cellulaire de l'organisme — aujourd'hui révolutionné par la connaissance du génome et par un ensemble d'approches moléculaires qui en fournissent une description infiniment plus détaillée qu'il y a vingt ans — les cellules souches devront être étudiées avec attention, car leurs propriétés permettent d'imaginer qu'elles jouent un rôle important dans l'émergence des cancers, hématopoïétiques notamment. Au total, les défenses premières de l'organisme contre les cancers ne sont pas d'ordre immunologique : elles s'appuient avant tout sur des mécanismes comme ceux de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Mais lorsque ces derniers ont été débordés, le système immunitaire peut jouer un rôle important, et des manipulations du système immunitaire doivent pouvoir être efficaces.

L'autoimmunité n'est pas, en soi, pathologique, et l'autoréactivité au sein du système immunitaire est parfaitement physiologique. C'est même une condition *sine qua non* de son développement et de « l'apprentissage » (par sélection) du soi et, dans une certaine mesure, du non soi. Penser le système immunitaire en tant que système amène à réfléchir à des analogies intéressantes avec d'autres types de systèmes. Dans le domaine de l'ingénierie, des notions telles que celles de « modules », de « protocoles », de « fonctions minimales » et de « robustesse » sont communément utilisées. Elles trouvent un écho en biologie, où la robustesse des systèmes vivants renvoie à la question des contrôles de qualité dans des dispositifs moléculaires et cellulaires qui, bien évidemment, sont sujets à erreurs, à des taux parfois très importants (un tiers environ des protéines naissantes est voué à la dégradation). Tout dysfonctionnement doit donc être analysé avec un double regard : il convient de s'interroger non seulement sur l'erreur primaire, mais sur une éventuelle défaillance du ou des contrôle(s) de qualité qui ont pour vocation de la corriger. Pour ce qui est du système immunitaire, il a été proposé, dans le cours, de considérer que le soi est défini par un ensemble de règles (ou protocoles) plutôt que par les éléments constitutifs (ou modules, tels que les peptides du soi présentés par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ou CMH). On peut, en effet, considérer que le système est bâti à partir de règles telles qu'il est capable de faire face au polymorphisme considérable des antigènes du CMH, et au polymorphisme encore plus considérable des peptides du soi présentés par ces derniers. Dans cette perspective, les contrôles de qualité qui vérifient la discrimination entre le soi et le non soi doivent jouer un rôle considérable — bien qu'ils soient aujourd'hui peu étudiés, surtout sous cet angle, et mal compris. Les cellules T régulatrices, récemment re-découvertes, pourraient, dans ce cadre, avoir une fonction majeure.

Avant de l'apprécier, il faut faire retour sur la nature des antigènes spécifiques de tumeurs, ou associés à des tumeurs, de façon moins spécifique parce que

partagés avec des tissus sains (antigènes de différenciation par exemple). Il en existe plusieurs catégories qui ont été détaillées dans le cours comme les manières de les identifier. On se gardera de minimiser la problématique de la glycosylation et des antigènes tumoraux glycosylés, puisque dans la quasi-totalité des tumeurs humaines, on observe des glycosylations aberrantes. Ce domaine, d'un abord analytique difficile, mériterait plus d'attention qu'il n'en reçoit aujourd'hui. De même, la popularité justifiée dont ont joui récemment les antigènes tumoraux peptidiques et les cellules tueuses spécifiques (CTL) ne devrait éclipser ni le rôle des anticorps, dirigés notamment contre les structures glycosidiques, ni celui de l'immunité innée dont on découvre chaque jour de nouvelles vertus.

C'est d'ailleurs par le biais de l'immunité innée, et de ses interfaces avec l'immunité adaptative, que la théorie de la surveillance immunitaire renaît aujourd'hui de ses cendres. Ses détracteurs se fondaient notamment sur le fait que des souris « nude » dépourvues de thymus et par là de cellules $T\alpha\beta$ conventionnelles et d'immunité adaptative ne font pas plus de tumeurs spontanées que d'autres. Mais il apparaît que, probablement, la première ligne de défense immunitaire contre les tumeurs réside dans des segments de l'immunité innée, tels que ceux constitués par les cellules NK (natural killer) et dans des cellules $T\gamma\delta$, (qui sont présentes chez les souris nude). La découverte de nouvelles molécules exprimées par diverses cellules en réponse au « stress » (choc thermique, certaines infections virales, mais aussi exposition à des carcinogènes) et d'un ligand (NKG2D) présent sur les cellules NK et certaines cellules T, rend compte d'un nouveau type de surveillance immunitaire, et élargit le rôle des cellules NK, capables de détruire des cellules exprimant le CMH-I dans ces conditions. Par ailleurs, le rôle des macrophages doit être ré-évalué. De plus, il reste à bien comprendre les signaux de l'immunité innée qui activent les cellules dendritiques dans le sens des réponses antitumorales, tout comme le rôle des nombreuses cytokines et chemokines qui sont susceptibles d'intervenir.

Qu'en est-il alors de la surveillance immunitaire adaptative, dont on peut penser que, comme dans les infections, elle est activée pleinement lorsque les défenses primaires de l'immunité innée sont débordées ? Une indication convaincante de son intervention réside dans l'observation qu'un très grand nombre de tumeurs perdent l'expression d'un ou plusieurs antigènes HLA de classe I, ce qui leur permet d'échapper à des CTL spécifiques — mais peut être aussi aux cellules NK. Plusieurs outils performants (Immunoscope, tétramères, elispots, anticorps restreints) permettent aujourd'hui de détecter les CTL plus facilement. Ceci a conduit à établir, dans plusieurs cas, une corrélation directe entre régression tumorale et présence de CTL antitumorales spécifiques. Néanmoins, cette corrélation n'est pas générale, ce qui renvoie au problème central de la tolérance immunologique, et ce sous plusieurs angles convergents. D'une part, il est clair que les tumeurs — dont l'émergence au sein de l'organisme obéit à des mécanismes de sélection « darwinienne » — sont capables d'engendrer un environnement immunosuppressif en fabriquant elles-mêmes des molécules immuno-

suppressives (TGF- β , IL-10, récepteurs solubles, etc.) ou en induisant les cellules normales avoisinantes à en synthétiser. D'autre part, la question reste posée de savoir si certains antigènes tumoraux ne sont pas inducteurs de tolérance, le système immunitaire les assimilant au soi plutôt qu'au non soi. Enfin, le rôle des cellules T régulatrices demande à être étudié de près (on notera qu'il existe aussi des cellules B régulatrices). Plusieurs observations indiquent en effet leur présence à l'intérieur ou à proximité de tumeurs humaines, alors que, chez la souris, dans plusieurs modèles, leur abrogation facilite l'éradication immunologique des tumeurs. Ce qui pourrait ici être en cause, comme le suggèrent diverses observations dans des situations de lymphopénie provoquée (i.e. de déplétion des cellules T), est l'homéostasie générale du système immunitaire, et son réglage par un dispositif de contrôle de qualité. Ce dernier serait constitué, en l'occurrence, d'un compartiment régulateur qui fournirait une boucle de rétro-action indispensable à la stabilité de l'ensemble. On peut imaginer que, dans certaines conditions internes (développement d'une tumeur) et externes (environnement, agents infectieux), l'équilibre soit déplacé pour favoriser la croissance tumorale, ou, à l'inverse, le développement de pathologies autoimmunes.

Il eut été inapproprié de clore le cours sans évoquer un certain nombre d'approches thérapeutiques dont certaines ont produit, en clinique, des résultats intéressants. Après plus de vingt ans de développements cliniques, plusieurs anticorps monoclonaux (herceptine, etc.) ont atteint ou sont en voie d'atteindre le stade du médicament. Les techniques de production d'anticorps « humanisés » ont beaucoup progressé de même que la compréhension des contraintes de leur utilisation. L'emploi, *a priori* séduisant, d'anticorps « armés » avec des agents toxiques, est encore limité par leur toxicité (elle-même liée à un défaut de spécificité et/ou de localisation). Les stratégies de vaccination thérapeutique sont le plus souvent orientées vers la stimulation de CTL spécifiques ou l'infusion de CTL pré-activées *ex vivo*. Dans ce cadre, la vaccination avec des cellules dendritiques chargées *ex vivo* avec des antigènes tumoraux, ou fusionnées avec des cellules tumorales ouvre des perspectives intéressantes. D'autres voies sont activement suivies, le ciblage de l'angiogenèse (fabrication des vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur) étant considéré comme très prometteur. Dans l'ensemble, la logique des essais cliniques, comme les stratégies raisonnées d'intervention, poussent à la recherche de traitements combinés dont on peut penser qu'ils seront de mieux en mieux adaptés à chaque type de tumeurs, et, peut-être, à chaque individu. De ce point de vue, il faut rappeler que l'application à la cancérologie des techniques les plus récentes de la génomique et de la postgénomique (biopuces, transcriptome, protéome...) est en voie de remanier et de diversifier les classifications classiques des tumeurs, et de produire de nouveaux instruments de diagnostic et de prédiction.

Au total, de très nombreuses inconnues demeurent, et certains peuvent penser que les espoirs placés dans l'immunothérapie des cancers ont été démesurés. Il faut noter que ceci vaut pour l'ensemble de la problématique des cancers, et pas

seulement pour l'immunothérapie : les améliorations arrivent, mais à petits pas et de façon cumulative, là où on attendait des progrès rapides et spectaculaires. Pourrait-il en être autrement ? Rien n'est moins sûr, tant que la complexité du champ n'est pas appréhendée par un savoir et un savoir-faire de même dimension. L'explosion de la génomique et de la post-génomique date de moins de dix ans. D'ores et déjà, l'impression est forte d'une organisation et d'une rationalisation très rapidement croissantes du champ de la cancérologie. De même, la structuration de l'immunologie progresse de façon remarquable. Il n'y a pas lieu d'être optimiste à l'excès, mais il n'y a aucune raison d'être délibérément pessimiste.

Allocutions et conférences prononcées par Philippe Kourilsky

25/01/2002	Séminaire Nobel (Paris)	Le Sida, un enjeu de sécurité globale
08/04/2002	Académie des Sciences (Paris)	La vie et l'œuvre de Pierre Douzou
19/04/2002	Réunion de l'Union Européenne (Barcelone)	Une plate-forme européenne d'essais cliniques pour les pays en développement
22/04/2002	Conférence organisée par la Mairie de Barcelone	Le Principe de Précaution
22/05/2002	Colloque Pasteur-Weissman (Paris)	Genome variability and quality control in the immune system
29/05/2002	Ambassade d'Angleterre (Paris)	Le Principe de Précaution
07/10/2002	Colloque OCDE (Lisbonne)	Infections diseases in the developing world
16/10/2002	Séminaire CNAM (Paris)	Le Principe de Précaution : Pour qui ? pour quoi ?
25/10/2002	Colloque Schering (Lyon)	Quality control in the immune system
15/11/2002	Académie de Médecine (Rome)	Discours de réception des insignes du Docteur Honoris Causa
25/11/2002	Colloque Koerber (Paris)	Quality control in the immune system
07/01/2003	Université de Hong-Kong	Institut Pasteur and the international network of related institutes
03/02/2003	Séminaire École des Mines (Paris)	Le Principe de Précaution
21/02/2003	Conférence organisée par l'Ambassade de France à Tunis	Défenses immunitaires et vaccinations
07/03/2003	Séminaire Palais de Justice (Paris)	Cancer et recherche : aspects éthiques, scientifiques et juridiques
21/03/2003	Séminaire organisé par l'Ambassade de France à Athènes	L'Institut Pasteur et le Réseau International des Instituts Pasteur

11/04/2003	Colloque sur la variabilité en biologie (Paris)	Genetic variability in the Immune system
02/05/2003	Lycée Lyautey (Casablanca)	Les biotechnologies et leur avenir
02/05/2003	Colloque sur la procréation médicalement assistée (Casablanca)	De l'internationalisation de l'éthique et des normes dans le domaine de la science et de la technologie
21/05/2003	Fogarty Conference (Washington)	The historical and international role of the Institut Pasteur in the developing countries

II. Activité de recherche

Les recherches menées dans le cadre de l'Unité de Biologie Moléculaire du Gène à l'Institut Pasteur, U277 de l'Inserm, ont porté sur les thèmes suivants :

1. *L'analyse du répertoire des cellules B chez l'homme (F. Huetz, A. Lim)*

Le répertoire des cellules B naïves chez l'homme est réputé être très abondant et diversifié, mais sa dimension n'avait jamais été directement mesurée. Pour ce faire, nous avons suivi la même démarche expérimentale que celle que nous avons utilisée pour analyser le répertoire des cellules T. La méthodologie connue sous le nom d'Immunoscope, développée et perfectionnée depuis une dizaine d'années dans l'Unité pour les cellules T, a donc été étendue aux cellules B. Ceci a requis des aménagements méthodologiques significatifs, qui autorisent aujourd'hui l'analyse des cellules B porteuses d'IgM. Deux observations majeures ont été faites. Tout d'abord, la dimension du répertoire est à peu près égale au nombre des cellules dans l'échantillon sanguin étudié. Ceci implique qu'en général les cellules B IgM⁺ naïves qui sortent de la rate ne se divisent pas. En deuxième lieu, une proportion élevée (entre 25 et 40 %) de ces cellules sont porteuses de mutations somatiques, qui signent probablement leur appartenance au compartiment mémoire et fournissent une empreinte de l'histoire immunologique de l'individu. Il est maintenant possible d'étendre l'analyse à d'autres isotypes, notamment aux cellules B IgE⁺.

2. *L'analyse du répertoire des cellules mémoire T chez l'homme (C. Bouneaud, C. Pannetier)*

Chez l'homme, des cellules mémoires peuvent être isolées à partir du sang grâce à un anticorps qui reconnaît la molécule CD45RO, puis divisées en deux sous-populations selon qu'elles expriment ou non le marqueur d'activation CD62L. Ceci fonde la distinction entre cellules mémoire « centrales » et cellules mémoire « effectrices », un modèle couramment répandu voulant que les secondes dérivent des premières. Grâce à l'Immunoscope nous avons procédé à une analyse clonale détaillée de ces deux sous-ensembles. Les résultats vont à l'encontre

de ce modèle, les deux sous populations étant très largement distinctes, et les chevauchements clonotypiques ne concernent qu'un petit nombre de clones T généralement très abondants. On n'observe d'ailleurs pratiquement pas, dans des études portant sur plusieurs mois, de transition temporelle d'un clonotype d'un compartiment dans l'autre, y compris lorsque l'on étudie des clones spécifiques (en l'occurrence du virus de la grippe). Au total, il apparaît donc que les deux sous-compartiments T mémoire se développent de façon largement indépendante. Une étude en cours chez la souris suggère que la distinction pourrait ne pas être aussi tranchée que chez l'homme.

3. Immunoscope et suivi clinique (V. Baron, A. Lim, L. Ferradini, C. Pannetier)

Depuis sa conception (1992), l'Immunoscope a été amélioré sans relâche, afin de le rendre apte au suivi clinique des réponses T chez l'homme, dans diverses situations pathologiques, ou dans des essais d'immunothérapie. Parmi les additions les plus importantes qui ont été réalisées figurent : (a) l'inclusion des méthodes réellement quantitatives ; (b) l'adjonction d'un module de séquençage à haut débit ; (c) la combinaison de l'Immunoscope et du tri de cellules T spécifiques grâce à des tétramères de molécules HLA de classe I chargés avec des peptides définis ; (d) la définition de protocoles adaptés à un suivi clinique prospectif et rétrospectif, pouvant utiliser épisodiquement des prélèvements sanguins de petit volume congelés. C'est ainsi qu'avec le Dr. J.P. Abastado (IDM) l'émergence de CTL spécifiques en réponse au traitement a été recherchée et suivie dans un essai clinique d'immunothérapie anti-cancéreuse

L'évolution des technologies et des instruments apporte son lot d'innovation et permet des gains de performance qu'une robotisation peut encore accroître. Le développement de l'Immunoscope pour les cellules B devrait étendre le champ d'intervention de l'Immunoscope à d'autres situations cliniques et au suivi d'essais vaccinaux.

4. Étude immunologique du mélanome (L. Ferradini)

Les réponses immunologiques aux tumeurs, en dépit d'un effort de recherche considérable, restent mal comprises, qu'il s'agisse de réponses spontanées ou stimulées dans des protocoles de vaccination ou d'immunothérapie. En particulier, contrairement aux espoirs que beaucoup nourrissaient, il n'y a pas de corrélation stricte entre régressions tumorales et développement de réponses de cellules T cytolytiques (CTL) spécifiques. Ceci vaut pour le mélanome comme pour d'autres cancers généralement moins bien documentés au plan immunologique. Deux approches ont été suivies. D'une part, la recherche des cellules T régulatrices dans les prélèvements humains montre que ces dernières sont effectivement présentes, en quantités variables selon les individus. Comme ces cellules sont inhibitrices, il est possible qu'il faille à la fois stimuler les CTL et contrôler les

T régulatrices pour obtenir une réponse anti-tumorale efficace. D'autre part, un modèle murin de mélanome inductible a été mis en place. Il s'agit d'un travail de longue haleine qui a consisté à construire des souris transgéniques chez lesquelles des oncogènes sont induits préférentiellement chez les mélanocytes lorsque l'inducteur est inclus dans l'alimentation de l'animal. Ce type de modèle reflète beaucoup plus fidèlement l'apparition du mélanome chez l'homme que le système expérimental habituel qui consiste à greffer la tumeur sur l'animal syngénique. Il est désormais possible de poser, avec ce modèle, des questions très fondamentales, telles que le suivi de l'émergence conjointe de CTL et de cellules T régulatrices lors du développement de la tumeur induite.

5. *Répertoire et réponse immunitaires T chez les souris déficientes en Terminal — deoxynucleotidyl — Transférase (N. Fazilleau, J. Kannelopoulos)*

Chez les souris TdT KO, la diversité des répertoires des cellules T est réduite de 10 à 20 fois, comme il a été démontré par une énumération des chaînes β et α du récepteur T à l'aide de l'Immunoscope. Cette mesure a permis d'apprécier l'importance de la Terminal deoxynucleotidyl Transférase dans la génération de la diversité du récepteur T $\alpha\beta$. Les souris TdT KO sont apparemment saines. Elles contiennent un nombre normal de lymphocytes T totaux, même si leur diversité est moindre, et ne manifestent — du moins en laboratoire — aucune pathologie spontanée facilement observable. Peut-on néanmoins associer le déficit de diversité à une quelconque pathologie ? Une observation importante a été faite en ce sens : les souris mutantes et non mutantes pour la TdT se comportent différemment lorsque l'on induit une encéphalite autoimmune expérimentale (EAE) de type cyclique, les rechutes étant largement absentes chez les souris mutantes. Ce modèle expérimental permet maintenant de rechercher la cause du phénomène, où diversité du répertoire T et pathologie autoimmune sont clairement associés.

6. *Étude de la muqueuse intestinale (D. Guy-Grand, S. Celli)*

Les lymphocytes de tout l'organisme sont concentrés pour moitié dans et autour de la muqueuse intestinale. S'y trouvent notamment les lymphocytes intraépithéliaux de l'intestin qui sont caractérisés par leur distribution remarquablement oligoclonale. Un élégant travail, proche de son terme, suggère que cette distribution est très stable dans le temps comme dans l'espace (i.e. dans divers secteurs de l'intestin).

Une deuxième étude a apporté une clarification importante sur une question débattue depuis des années : celle de l'existence ou de la non-existence d'un site de différenciation extrathymique des cellules T. De fait, il a été montré que dans les souris dépourvues de thymus, il se produit une lymphopoïèse T dans les ganglions mésentériques et, à un moindre degré, dans les plaques de Peyer. Ce processus diffère de la thymopoïèse par le fait qu'il produit préférentiellement

des lymphocytes T ayant un récepteur $\gamma\delta$. Il est totalement réprimé chez les souris pourvues d'un thymus actif, sauf lorsque les lymphocytes sont artificiellement déplétés. Ainsi, chez les animaux normaux et dans des conditions normales, tous les lymphocytes T intraépithéliaux de l'intestin sont d'origine thymique, mais il existe une voie alterne qui ne fonctionne que dans des conditions très particulières.

PUBLICATIONS DE L'UNITÉ, ANNÉES 2002-2003

1. OJCIUS D.M., DELARBRE C., KOURILSKY P., GACHELIN G. : MHC And MHC-Related Proteins As Pleiotropic Signal Molecules. *Faseb J.* (2002) 16 : 202-206.

2. MEMPEL M., RONET C., SUAREZ F., GILLERON M., PUZO G., VAN KAER L., LEHUEN A., KOURILSKY P., GACHELIN G. : Natural Killer T Cells Restricted By The Monomorphic Major Histocompatibility Complex Class 1b Cd1 Molecules Behave As Inflammatory Cells *J. Immunol.* (2002) 168 : 365-371.

3. GUINET F., RONET C., MEMPEL M., HUERRE M., CARNIEL E., GACHELIN G. : NKT Cells-Containing Inflammatory Lesions Induced By *Yersinia Pseudotuberculosis* Glycolipids *Immunol. Letters* (2002) 80 : 113-118.

4. DELARBRE C., GALLUT C., BARRIEL V., JANVIER P., GACHELIN G. : Complete Mitochondrial DNA Of The Hagfish *Eptatretus Burgeri* : The Comparative Analysis Of Mitochondrial DNA Sequences Strongly Supports The Cyclostome Monophyly. *Mol. Phylogenetics. & Evol.* (2002) 22 : 184-192.

5. GUY-GRAND D., VASSALLI P. : Gut Intraepithelial Lymphocyte Development. *Current Opinion In Immunology* (2002) 14 : 255-259.

6. LALOUX V., BEAUDOIN L., RONET C., LEHUEN A. : Phenotypic And Functional Differences Between NKT Cells Colonizing Splanchnic And Peripheral Lymph Nodes. *The Journal Of Immunology* (2002) 168 : (7) 3251.

7. CASROUGE A., FAZILLEAU N., CABANIOLS J.-P., KOURILSKY P., KANELLOPOULOS J. : Méthodes D'étude Des Répertoires Des Lymphocytes T. *Pathol Biol.* (2002) 50 : 151-6.

8. LIM A., BARON V., FERRADINI L., BONNEVILLE M., KOURILSKY P., PANNETIER C. : Combination Of MHC-Peptide Multimer-Based T Cell Sorting With The Immunoscope Permits Sensitive Ex Vivo Quantitation And Follow-Up Of Human CD8+ T Cell Immune Responses. *Journal Of Immunological Methods.* (2002) 261 : 177.

9. FOUCRAS G., GALLARD A., COUREAU C., KANELLOPOULOS J.M., GUERY J.C. : Chronic Soluble Antigen Sensitization Primes A Unique Memory/Effector T Cell Repertoire Associated With Th2 Phenotype Acquisition In Vivo. *J. Immunol.* (2002) 168 (1) : 179-187.

10. MOTTA I., GISSOT M., KANELLOPOULOS J.M., OJCIUS D.M. : Absence Of Weight Loss During Cryptosporidium Infection In Susceptible Mice Deficient In Fas-Mediated Apoptosis. *Microbes Infect.* (2002) 4 : 821-827.

11. RÖSSLE S.C., BISCH P.M., LONE Y.C., ABASTADO J.P., KOURILSKY P., BELLIO M. : Mutational Analysis And Molecular Modeling Of The Binding Of Staphylococcus Aureus Enterotoxin C2 To A Murine T Cell Receptor V β 10 Chain *Eur. J. Immunol.* (2002) 32 : 2172-2178.

12. KOURILSKY P. : « Quality Control Of Immune Self Non-Self Discrimination », *The Biology Of Complex Organisms — Creation And Protection Of Integrity* — Ed. By K. Eichmman, (2003) p. 53-59.

13. BARON V., BOUNEAUD C., CUMANO A., LIM A., PETTERI ARSTILA T., KOURILSKY P., FERRADINI L., PANNETIER C. : The Repertoires Of Circulating Human CD8+ Central And Effector Memory T Cell Subsets Are Largely Distinct. *Immunity*, (2003) 18 : 193-204.

14. GUY-GRAND D., AZOGUI O., CELLI S., DARCHE S., NUSSENZWEIG M.C., KOURILSKY P., VASSALI P. : Extrathymic T Cell Lymphopoiesis : Ontogeny and Contribution to Gut Intraepithelial Lymphocytes in Athymic and Euthymic Mice. *J. Exp. Med.*, (2003) 197 : 333-41.

AUTRE PUBLICATION

P. Kourilsky est aussi l'auteur d'un ouvrage intitulé : *Du bon usage du Principe de Précaution*, Éd. Odile Jacob, 2002.