

## **Immunologie moléculaire**

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

### **COURS : IMMUNITÉ : LE HASARD ET LA SPÉCIFICITÉ**

Le cours de 2011-2012 a porté sur le thème : « Immunité : le hasard et la spécificité ». Sa transversalité était adaptée à une dernière année d'enseignement et a permis de couvrir et de synthétiser plusieurs champs de l'immunologie traités au cours des années précédentes. Hasard et spécificité sont omniprésents dans les sciences de la vie. Les hasards sont de toutes sortes : hasards liés à l'environnement, aux infections par des microbes par exemple ; hasards dans le fonctionnement des organismes, comme les mutations responsables de nombreux cancers chez l'homme ; hasards du temps long et évolution. La spécificité, pour sa part, est une signature des processus biologiques, enzymatiques par exemple. Elle pose des questions particulières dans les systèmes complexes et notamment dans le système immunitaire. Elle doit alors être étudiée aux différents niveaux d'organisation, puis dans leur articulation et dans l'architecture globale du système. Dans la pratique, comme il sera montré, ni le hasard, ni la spécificité ne sont « absolus ». Le hasard est souvent « canalisé » et la spécificité, ayant un coût biologique, est limitée. De plus, elle est souvent le fruit d'une combinaison de processus dont chacun a une spécificité médiocre. Hasard et spécificité sont aussi à comprendre dans le cadre cognitif qui se développe de façon ontologique et contextuelle, et qui se trouve inscrit dans la mémoire immunitaire de chaque individu.

Au niveau d'organisation moléculaire, on peut commencer par s'intéresser à la problématique de la reconnaissance des antigènes par les anticorps, qui est exemplaire sur plusieurs points. La synthèse des anticorps est le fruit d'une longue chaîne d'événements qui fait intervenir le hasard à plusieurs niveaux, notamment ceux de la recombinaison somatique et de la maturation d'affinité. Le résultat est remarquable en ceci que les millions d'anticorps différents synthétisés par un seul être humain couvrent l'ensemble de l'espace des formes, notamment l'espace des protéines absentes du corps (mais pas de tous leur motifs structuraux). Le hasard en vient donc à épuiser le hasard, puisque l'être humain est ainsi potentiellement défendu contre n'importe quel agent infectieux, même s'il n'a pas encore, évolutivement, vu le jour. Mais qu'en est-il de la spécificité ? Contrairement à ce

que l'on a longtemps cru, la multi-spécificité et l'auto-réactivité sont fréquentes. De nombreux anticorps reconnaissent plusieurs antigènes, y compris des antigènes du soi. On s'éloigne ainsi de la conception clé-serrure qui prévaut en enzymologie. Beaucoup d'anticorps peuvent adopter plusieurs conformations dont certaines sont induites par l'antigène. La poly-spécificité permet de comprendre des phénomènes hétérodoxes comme celui de l'hétéroligation. La discrimination entre soi et non-soi ne peut donc reposer uniquement sur l'élimination des anticorps qui reconnaissent le soi. Plusieurs mécanismes sont à l'œuvre.

Les récepteurs de l'immunité innée sont très divers. L'immunité innée, distincte de l'adaptative, résulte de la superposition d'un grand nombre de strates plus ou moins spécialisées, impliquant de nombreux acteurs moléculaires et cellulaires différents, agissant souvent dans des combinaisons complexes. Comment l'immunité innée peut-elle contrôler, en première ligne de défense, mais aussi, souvent, dans un temps plus long, le plus grand nombre possible de pathogènes, qui, par ailleurs, évoluent eux-mêmes ? La solution « économique » est que les récepteurs de l'immunité innée reconnaissent des motifs moléculaires communs à plusieurs pathogènes. Certaines bactéries pathogènes, par exemple, se meuvent grâce à des flagelles, qui ont une structure plus ou moins conservée que l'on retrouve dans l'un de leurs éléments constitutifs, la flagelline. Celle-ci constitue une cible de reconnaissance commune à plusieurs microbes. Une combinatoire de motifs engendre une certaine spécificité de reconnaissance de classes et sous-classes de pathogènes et oriente la réponse immunitaire innée, mais aussi adaptative. Avec une dizaine d'acteurs cellulaires, et des milliers d'acteurs moléculaires (complément, défensines, pentraxines, récepteurs de type CLR, RLR, NLR et TLR, etc.), l'immunité innée est très efficace. En témoigne le fait qu'elle opère seule dans les très nombreux organismes « inférieurs » (insectes par exemple) qui sont dépourvus d'immunité adaptative. Mais comment s'effectue la discrimination entre soi et non-soi avec des TLR qui, par exemple, reconnaissent l'ARN ou l'ADN ? Ici intervient la notion de « spécificité topologique ». Les TLR sont localisés intra-cellulairement de telle sorte qu'ils perçoivent la présence d'acides nucléiques au mauvais endroit, là où, physiologiquement, il ne doit pas y en avoir, jalonnant ainsi les voies d'entrée des agents infectieux dans les cellules. Ceci étant, les récepteurs de l'immunité sont eux aussi multi-spécifiques. Il existe dans le monde vivant au moins deux grandes catégories de « colles » moléculaires universelles, de type immunoglobuline (cf. anticorps et TCR) et de type LRR (= *Leucine Rich Repeat*). On connaît plusieurs centaines de molécules à LRR chez l'homme, et une trentaine ont été impliquées dans des pathologies telles que la maladie de Crohn. L'existence des colles moléculaires universelles vient rappeler que l'agrégation intracellulaire non contrôlée des protéines est souvent pathologique (ex : maladie d'Alzheimer) et qu'à l'inverse le contrôle de l'agrégation *via* des interactions faibles joue un rôle majeur dans la structuration et le fonctionnement des superstructures moléculaires fonctionnelles (telles que le RNA-polymérase II, le myddosome, etc.).

À un autre niveau d'organisation, l'interaction spécifique entre deux cellules fait intervenir des récepteurs et des ligands dans les surfaces de contact. C'est le cas, notamment, lors de l'activation des cellules B et T naïves et de la coopération entre cellules B et T, toutes deux dépendantes de l'antigène. À côté de la reconnaissance des formes par les BCR et les anticorps, il existe un système de reconnaissance de motifs (peptides ou lipides) par les cellules T et leur TCR. La reconnaissance du même antigène par deux mécanismes distincts constitue un dispositif de contrôle de qualité. L'activation d'une cellule T naïve par une cellule dendritique présentant un

peptide étranger par le biais des molécules du CMH est maintenant bien comprise. Le complexe CMH-peptide est reconnu de façon spécifique par un ou plusieurs TCR avec une finesse de discrimination très élevée. Si le peptide et le CMH sont dotés d'une certaine flexibilité, les TCR sont plus rigides que les anticorps. Ils s'accommodent néanmoins du polymorphisme du CMH. Les TCR sont eux aussi polyréactifs. L'extrême sensibilité de la reconnaissance (les peptides étrangers sont noyés dans un océan de peptides du soi eux-mêmes présentés par le CMH) suppose qu'un signal faible est efficacement extrait d'un bruit important, ce que plusieurs corécepteurs aident à réaliser. La polyréactivité de TCR implique que des réactions croisées entre des agents infectieux différents, virus par exemple, ne sont pas improbables. Les hasards de l'immunité hétérologue, enregistrés de surcroît dans la mémoire immunitaire, soulèvent d'importantes questions d'épidémiologie (ex : virus de l'influenza et virus d'Epstein-Ban). L'allo-réactivité est une facette importante de la réactivité croisée. Les phénomènes qui accompagnent la reconnaissance spécifique à la surface des cellules comprennent des réorganisations topologiques au niveau de « synapses immunologiques » de différents types, l'agrégation des TCR étant un des signaux importants de l'activation de la cellule T. Il se pourrait aussi que la force mécanique de la reconnaissance exerce un effet de piston à l'intérieur du cytoplasme. En tout état de cause, la reconnaissance par le TCR, plus encore que par les anticorps, est très éloignée d'un mécanisme « clé-serrure ».

L'inflammation (i.e. l'accumulation locale de fluides, protéines plasmatiques et cellules « blanches ») est un phénomène clé de l'immunité innée, qui peut aussi participer à l'immunité adaptative. Cette manifestation locale, concentrée, d'acteurs et de réactions systémiques, est exemplaire des phénomènes de migration sélective qui jouent un rôle fondamental dans la spécificité des réponses immunitaires. La découverte récente de capacités de « mémoire » de certaines cellules de l'immunité innées (cellules NK) ajoute un élément de convergence supplémentaire entre immunité innée et adaptative. Cette convergence fonctionnelle est manifeste dans les mécanismes effecteurs (destruction des agents étrangers et des cellules infectées ou « anormales »). L'inflammation peut être aussi dangereuse (par ses dommages collatéraux) que bénéfique (dans la lutte contre les agents infectieux, mais aussi dans la réparation des tissus) (cf. l'ostéo-immunologie). L'inflammation chronique est associée à un nombre croissant de pathologies (cf. le diabète de type 2, les maladies intestinales, cancers, etc.) Elle peut être provoquée par des stimuli non-infectieux (cf. acide urique). Elle est aussi liée à la composition du microbiome intestinal et à celle du bol alimentaire. L'inflammation est un phénomène essentiel et très complexe qui mériterait d'être étudié avec les approches et les outils de la biologie et de l'immunologie systémiques.

La circulation de milliards de lymphocytes dans le sang et la lymphe pose d'intéressants problèmes, par exemple celui de la probabilité de rencontre des lymphocytes B et T naïfs lors du démarrage d'une réponse immunitaire primaire. Ainsi, les quelques cellules T naïves spécifiques de l'antigène (proportion chez l'homme : environ  $10^{-5}$ - $10^{-6}$ ) doivent entrer en contact avec le petit nombre de cellules dendritiques, qui ont elles-mêmes capté l'antigène provenant d'un agent étranger. Si la probabilité de non-rencontre était trop élevée, l'efficacité du système immunitaire serait mise à mal. Si cette probabilité de rencontre répondait aux seules règles de la diffusion libre, elle serait sans doute beaucoup trop basse. Mais la circulation est organisée. Les ganglions jouent un rôle majeur. C'est dans le ganglion drainant le site d'infection que l'antigène est transporté par et/ou aux cellules dendritiques. L'architecture interne des ganglions force les lymphocytes T naïfs en circulation à suivre des voies de transit qui

optimisent les contacts avec les cellules dendritiques dans une zone particulière de cet organe. Il en va de même, dans une autre zone pour les cellules B. On peut aussi évaluer à environ une journée en moyenne, ou moins, le temps que met une cellule dendritique à migrer de la surface du corps (peau, muqueuses), où sont concentrées toutes sortes de sentinelles, dans le ganglion. Le temps de résidence des lymphocytes naïfs dans ce dernier est du même ordre. Chaque cellule dendritique interagit de façon exploratoire avec 500 à 5000 lymphocytes T par heure. Ainsi, en environ une journée, un millier de cellules dendritiques chargées d'antigènes vont explorer un total d'environ  $25 \times 10^6$  à  $100 \times 10^6$  lymphocytes naïfs pour enclencher la réponse dans un délai « raisonnable », au demeurant autorisé par l'efficacité quasi immédiate de l'immunité innée. Le relais sera pris, mais environ une semaine plus tard, par l'immunité adaptative spécifique pleinement développée, puisque celle-ci requiert l'expansion des quelques lymphocytes spécifiques de départ jusqu'à ce que l'organisme en compte des millions. C'est donc ainsi que le hasard des rencontres est « canalisé ». Il existe toutes sortes de perfectionnement à ces mécanismes essentiels et encore assez peu étudiés, qui opèrent non seulement dans les ganglions, mais dans la rate et le thymus, et dans beaucoup d'autres circonstances que le démarrage de la réponse immune. Le phénomène d'invasion par les cellules T et B spécifiques du site où elles sont censées agir est une composante de leur spécificité. Ainsi, pour un lymphocyte, se trouver activé (plutôt que non activé), au bon endroit, au bon moment, est une des conditions de sa spécificité. Toute dérogation à ce principe est susceptible d'avoir des effets pathologiques.

Cela amène à penser, fort justement, que le contrôle topologique des réponses immunes, innées comme adaptatives, joue un rôle important dans la discrimination entre le soi et le non-soi. Cette question clé de l'immunologie peut être posée ainsi. Le non-soi est une figure dynamique du hasard, intimement liée aux agents infectieux et à certains dysfonctionnements internes de l'organisme. La tolérance au soi n'est qu'en partie seulement réalisée par l'élimination physique des agents immunitaires qui reconnaissent le soi. De fait, l'auto-réactivité est banale dans l'immunité adaptative, mais elle existe aussi dans l'immunité innée. En outre, il existe des problèmes de frontière entre le soi et le non-soi (ex : flores intestinales et musocales) et des problèmes de ressemblance (mimiques moléculaires) dont jouent certains agents infectieux. Ceux-ci co-évoluent avec le système immunitaire de l'hôte, qui lui-même évolue dans le temps (mémoire de l'histoire de l'individu, vieillissement). Toutes sortes de mécanismes sont donc à l'œuvre. Certains sont stables, « figés » dans l'évolution, lorsqu'ils touchent à des éléments invariants des agents infectieux. D'autres sont flexibles et dynamiques dans le temps court (réponse adaptative) comme dans le temps moins court (évolution au sein même de l'espèce humaine). Certains mécanismes de discrimination entre soi et non-soi sont ainsi fondés sur la taille et/ou la structure. Par exemple, la dimension même de certains micro-organismes les signale comme étrangers, et oriente leur circulation dans l'organisme. Leur géométrie est essentielle. L'organisme comprend peu de structures répétitives et lorsqu'elles existent, elles sont souvent pathologiques (ex : maladies neuro-dégénératives). La densité et l'espacement des épitopes reconnues par les anticorps à la surface des pathogènes, notamment des virus, ne sont pas neutres. Dans les dispositifs topologiques, il a été mentionné plus haut que certains récepteurs de l'immunité innée ne sont spécifiques qu'en raison de leur localisation intracellulaire. Ces considérations sont importantes pour la recherche de nouveaux adjuvants et vaccins, qui jouent souvent sur les aspects particuliers (virosoles, VLP, etc.).

La discrimination entre soi et non-soi dans l'immunité adaptative s'exerce de façon particulière lors de l'ontogénie des cellules T. Celles-ci, s'agissant de la reconnaissance des molécules du CMH du soi associées à des peptides du soi, subissent une sélection positive (un signal de survie qui contribue à « l'apprentissage » du CMH du soi) et une sélection négative qui élimine les cellules fortement autoréactives contre des peptides du soi. L'efficacité du processus est augmentée par un dispositif de présentation stochastique de peptides provenant de protéines exprimées dans des tissus différenciés, améliorant ainsi la couverture de la tolérance périphérique. Le deuxième grand système de surveillance T dans l'organisme, encore trop peu connu, est celui des lipides, présentés chez l'homme par les molécules CDI, non polymorphes mais membres du CMH. Le troisième est celui des cellules T régulatrices. Leur sélection a aussi lieu dans le thymus. Toutefois, il existe d'autres voies qui génèrent ces cellules à la périphérie. Très largement distribuées dans l'organisme, elles ont une certaine spécificité, au moins tissulaire. Elles sont essentielles pour l'établissement et le maintien de la tolérance au soi. Elles contrôlent encore l'ampleur des réponses effectrices anti-infectieuses, dont elles limitent ainsi les dommages collatéraux. Elles jouent un rôle important, y compris dans l'inflammation, et participent à de nombreuses pathologies (asthme, maladies auto-immunes et certains cancers). Il existe, de même, des cellules B régulatrices.

La robustesse de la réponse adaptative est remarquable et le terme même de robustesse invite à traiter le système immunitaire comme un système complexe. Dans cette perspective, la discrimination entre soi et non-soi peut être considérée comme une affaire de règles d'affinité/avidité des cellules T pour leurs cibles. Lorsque les seuils sont établis, le système peut évoluer, et le polymorphisme du CMH est autorisé plutôt que déterminant.

Mais quelles sont les limites du système immunitaire dans l'organisme ? C'est l'organisme, et pas seulement le système immunitaire, qui est exposé aux agents infectieux et aux dysfonctionnements internes. De fait, on doit prendre en compte le fait que, dans les organes et tissus, c'est leur fonction première qui domine. Le système immunitaire s'y adapte – comme certains agents infectieux le font. Il existe donc une immunologie du foie, du sang, de la peau, du colon, du poumon, des os, etc., ainsi que des organes dits « privilégiés ». On découvre ainsi des liens particuliers avec les microbiomes (peau, muqueuses, intestins), mais on est aussi rappelé à la réalité des liens nécessaires entre le système immunitaire et le métabolisme - apports d'oxygène, d'acides aminés, rôle majeur du tryptophane, de l'ATP, etc. On est aussi amené à s'interroger plus avant sur la chrono-immunologie, ainsi que sur les liens entre système immunitaire et système nerveux. Les effets immunologiques du stress peuvent être, dans certains cas, objectivés expérimentalement, et la psycho-neuro-immunologie pourrait bientôt prendre forme.

La leçon de clôture a traité de l'avenir de l'immunologie et de ses applications aux niveaux scientifique et technique, mais aussi sociétal. Elle est disponible sous forme de publication (Kourilsky P., *Immunol. Res.*, 2012).

SÉMINAIRE : *FROM MICE TO MEN AND BENCH TO BED*

Un symposium international « From mice to men and bench to bed » a été organisé les 2 et 3 mai 2012 dans le grand amphithéâtre Marguerite de Navarre. Un compte-rendu a été publié dans la *Lettre du Collège de France* de juillet 2012.

Introduction, Philippe Kourilsky

Session I, modérateur : David Ojcius

- Jean-Pierre Levrard : From riverside to bedside? Modelling viral diseases in zebrafish.
- Ana Cumano : Fetal liver stromal compartment that sustains hematopoietic stem cell expansion and differentiation.
- Max Cooper : How did our adaptive immune system evolve ?

Session II, modérateur : Gabriel Gachelin

- Paola Castagnoli : Interleukin-2 production by dendritic cells and its immuno-regulatory functions.
- Sebastien Amigorena : Functional specialization of dendritic cell subsets in mice and humans.
- Philippe Bousso : T cell activation and function : lessons from in vivo imaging.

Session III, modérateur : Dominique Buzoni-Gatel

- Alain Israel : NF-kappaB, from cells to men and bench to bed.
- Chin Keh Chuang : Transcriptional regulation and inflammation in human monocytes.
- Wong Siew Cheng : Characterisation of human blood monocyte subsets.
- Florent Ginhoux : Identification of the human cross-presenting migratory dendritic cell and harmonization of the functional classification of human and mouse dendritic cells.

Table ronde, modérateur : Hervé Fridman

- John Connolly, Marc Bonneville, Matthew Albert : How can we best transfer from bench to bed?

Session IV, modérateur : Christophe Pannetier

- Lisa Ng : New insights in the immuno-biology of Chikungunya from bed to bench and back.
- Laurent Renia : Plasmodium vivax : the patient approach.
- Jean-Laurent Casanova : Toward a genetic theory of infectious diseases.

Session V, modérateur : Jean Kanellopoulos

- Gennaro de Libero : How the immune system recognizes lipids.
- Eric Vivier : Natural Killers and Innate Immunity.
- Klas Karre : NK cell adaptation and recognition in relation to host MHC class I molecules.

Session VI, Chair : Philippe Musette

- Sebastien Calbo : Severe drug eruptions revisited.
- Jean-Pierre Abastado : Cancer and the Immune system : dangerous liaisons.
- Olaf Rotzschke : The subtle traits of regulation : from SNP networks to genetic quantum states.

Table ronde, modérateur : Philippe Kourilsky

- Paola Castagnoli, Catherine Fridman, Jean-Michel Claverie : What should we teach to the young people?

## CONFÉRENCES ET COLLOQUES, INTERVENTIONS PUBLIQUES

15 juin 2011, Table ronde : « Les Français et la science 2011 », *La Recherche et Le Monde*, Collège de France, Paris.

27 juin 2011 : « Concilier lutte contre la pauvreté et qualité de l'environnement : quelles solutions innovantes », Maison de la chimie, Paris.

13 octobre 2011 : « L'éthique, dans la recherche et ailleurs », CIML, Centre Immunologie, Marseille-Lumigny

18 octobre 2011 : « Le Manifeste de l'Altruisme ; comment prolonger la philosophie politique libérale issue des Lumières », Conférence inaugurale du Centre Gulbenkian, Paris.

25 octobre 2011 : « Coopération Scientifique et Technique avec les pays développés d'Asie », Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, Paris.

18 novembre 2011 : « Le génie génétique », 100 ans d'histoire de l'APBG, Université Paris Descartes, Paris.

24-25 novembre 2011 : « L'évolution de la recherche sur les maladies infectieuses dans le monde », Université de La Réunion.

28 janvier 2012 : Conférence TEDx 2012 : « L'initiative Facts », Espace Pierre Cardin, Paris.

17 janvier 2012, Atelier de recherche : « Altruisme », HEC Paris 1, Jouy-en-Josas.

2 février 2012 : « Systèmes Complexes », EDF, Clamart.

10 février 2012 : « La Complexité : des avancées scientifiques aux applications », Veolia Environnement, Paris.

6 mars 2012, table ronde : « L'initiative FACTS », animée par Erik Izraelewicz, directeur de la publication du *Monde*, Cité de l'Architecture, Paris.

7 mars 2012 : « The future of Immunology », Université d'Anvers.

8 mars 2012 : « Le manifeste de l'Altruisme », Université d'Anvers.

22-25 avril 2012 : « Vaccines in focus : The elusive "Golden Age" BioVision Alexandria 2012 », Bibliotheca Alexandrina, Égypte.

14 mai 2012 : « L'initiative FACTS », HEC Paris 1, Jouy-en-Josas.

15 mai 2012 : « Immunité innée : de la découverte révolutionnaire à la révolution thérapeutique », Institut d'océanographie, Paris.

22 mai 2012, « Le Manifeste de l'altruisme », Turin, Italie.

14 juin 2012, « Le manifeste de l'altruisme : Comment prolonger la philosophie politique libérale issue des Lumières? », Journées nationales de formation MAIS, Orléans

La publication de l'ouvrage « Le Manifeste de l'altruisme » (O. Jacob) a par ailleurs donné lieu à une douzaine d'émission de radio et d'articles.

## RECHERCHE

**1<sup>er</sup> thème : analyse des répertoires des cellules immunitaires chez l'homme, le singe et la souris**

Ce thème « historique » fondé sur la méthodologie « Immunoscope » est désormais pris en charge par M<sup>me</sup> Annick Lim à l'Institut Pasteur. La méthodologie a déjà été décrite. Elle est applicable à de nombreuses situations expérimentales et cliniques.

## 2<sup>e</sup> thème : les recherches dans le Singapore Immunology Network

SiGN comprend désormais 25 groupes de recherche et 250 chercheurs d'une vingtaine de nationalités. La stratégie scientifique n'a pas varié depuis la création de ce nouvel institut en 2006-2007. Elle est centrée sur l'immunologie humaine, qui recouvre environ les deux tiers de l'activité scientifique. Le reste est dévolu à des approches expérimentales chez la souris, qui préparent des recherches chez l'homme. Les plateaux techniques ont encore été fortement renforcés, particulièrement dans les domaines de l'imagerie, des anticorps monoclonaux humains et de l'immuno-monitorage, avec introduction de nouvelles technologies comme le Cytof.

L'intégration de l'ensemble des données produites par différentes approches autour d'objectifs médicaux permet d'étendre l'immuno-monitorage à de nombreux problèmes de recherche clinique, avec une puissance d'investigation peu commune.

### AUTRES ACTIVITÉS ET NOUVELLES DE LA CHAIRE

#### L'initiative FACTS (FIELD Action Science)

Cette initiative, détaillée l'an dernier, est activement poursuivie. Plus d'une centaine d'articles décrivant des actions de terrain ont été mis en ligne, après revue par les pairs, les pairs étant des acteurs de terrain eux-mêmes. Ces publications peuvent être consultées en accès libre sur le site de la revue FACTS Reports. Plusieurs numéros spéciaux ont également été publiés, dont un sur « Lutte contre la pauvreté, entre don et marché » (site internet : [www.factsreports.org](http://www.factsreports.org)).

### PUBLICATIONS 2010-2012

Zhao C., Tan Y.C., Wong W.C., Sem X., Zhang H., Han H., Ong S.M., Wong K.L., Yeap W.H., Sze S.K., Kourilsky P., Wong S.C., « The CD14+lowCD16+ monocyte subset is more susceptible to spontaneous and oxidant-induced apoptosis than the CD14+CD16-subset », *Cell Death and Disease*, 1, 2010, e95.

Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Hao H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C., « Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate and nonclassical human monocyte subsets », *Blood*, 118(5), 2011, e16-31.

Kourilsky P., « Selfish cellular networks and the evolution of complex organisms », *C R Biol.*, 335(3), 2012, 169-79.

Kourilsky P., « Systematic and systemic immunology : on the future of research and its applications », *Immunol. Res.*, 2012.

Kourilsky P., « Altruity : Key to the Fight Against Poverty », *Field Actions Science Reports. Special Issue*, Institut Veolia Environnement, 4, 2012 [URL : <http://factsreports.revues.org/1606>].