



HAL
open science

Le Self: question d'immunité ou énigme du corps ?

Derek Humphreys, Monique David-Ménard

► **To cite this version:**

Derek Humphreys, Monique David-Ménard. Le Self: question d'immunité ou énigme du corps ? .
L'Évolution Psychiatrique, 2006, 71 (4), pp.759-771. hal-01431072

HAL Id: hal-01431072

<https://hal.science/hal-01431072>

Submitted on 10 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le Self : question d'immunité ou énigme du corps ?

Self: immune matter or body enigma ?

Derek Humphreys

Monique David-Ménard

Introduction.

A partir de l'introduction, par Claude Bernard, d'une méthode d'objectivation du vivant, la médecine commence un mouvement de rapprochement du modèle scientifique dont les conséquences sont nettement identifiables vers la fin du 19^{ème} siècle par la présence croissante des disciplines biologiques dans l'enseignement et la recherche médicales. Ces conditions d'observation, exprimables dans les langages de la physique et de la chimie, permirent l'établissement de lois générales et de modèles physiopathologiques d'expérimentation qui ont rendu possible une meilleure compréhension des altérations de la physiologie et d'importantes avancées thérapeutiques.

Ce regard scientifique sur le vivant n'eut pas seulement des conséquences sur la compréhension des phénomènes normaux et pathologiques, mais modifia aussi le rapport du médecin à son objet de recherche. Le concept du vivant, l'approche de l'individu en souffrance et le concept de maladie se sont trouvés bouleversés. Si le terme *maladie* faisait originellement référence au *malaise* et donc à une certaine subjectivité de la plainte, la maladie n'est désormais reconnue qu'une fois objectivée à l'examen –on fait même le diagnostic d'un « trouble » à partir des *tests* de laboratoire, sans que le moindre malaise soit nécessaire ! La quête de davantage d'objectivité et d'efficacité met ainsi le regard médical sous l'emprise de l'anomalie et de sa correction, imposant un modèle général qui situe la particularité

¹ En Anglais deux termes définissent l'altération de l'état de santé : *disease*, qui signale l'inconfort, l'*un-ease*, mal-être ; et *illness*, qui fait référence à l'état d'altération ou trouble. Cependant, on trouvera souvent la définition de *disease* comme « *malfunctioning of cells and tissues* » ou « *abnormal condition of body structure and function* ». Le terme *illness*, parfois accepté comme synonyme de *disease*, indique la perception subjective de cette altération de la fonction. On voit comment toute approche à la maladie est désormais comprise comme altération ou une entrave à la fonction normale.

du cas au second plan ; qui oriente le clinicien à la reconnaissance des signes adaptés aux critères nosologiques tout en détournant de son regard la subjectivité de la souffrance. La maladie est ainsi devenue l'effet d'une entrave présumée apportée à la fonction vitale, ce qui suppose à la fois un concept de vie normatif, normalisant et idéal. L'efficacité de la démarche scientifique réside, certes, dans sa capacité d'intervention sur tout empêchement physiologique, mais la maladie, excédant la matérialité du critère nosographique, ne saurait se limiter à cette qualité fonctionnelle. (**psychosom**)

Le « dévoilement » des simulatrices, par Charcot, s'inscrirait dans cette même logique d'adéquation de la maladie à l'altération physiologique, dont l'assignation nosographique est nette. Cette exclusion de toute manifestation corporelle d'une souffrance psychique n'est pas sans rapport avec la naissance de la psychanalyse. Celle-ci implique le dépassement de la logique de séparation entre le corps et l'esprit à partir de l'idée que le corps humain ne se limite pas à l'usine physiologique mais est aussi une surface d'échange et de représentation dont le principal moteur est la pulsion. Si la physiologie permet l'observation de l'organe, ici la fonction prend un sens individuel, en jeu dans l'échange avec autrui. L'idée d'une fonction de préservation de l'individualité est tributaire de cette construction du vivant en tant qu'entité individuelle différenciée de l'environnement.

Contemporaine de la psychanalyse, l'immunologie prendrait le relais scientifique à la question de l'individualité, définissant un *Self* dynamiquement stable, constitué dans un échange permanent avec le milieu. Or, concernée plus par les processus que par ses liens intrinsèques à l'individualité, l'immunologie délaisse le concept du *Self* et bâtit un corps théorique fort complexe, souvent énigmatique pour le clinicien. Ce fait ne se reflète pas seulement dans l'écart entre clinique et théorie

mais a induit récemment l'ouverture de quelques questions fondamentales. Car en effet, cette imprécision conceptuelle a créé une zone de convergence entre médecine et psychanalyse autour des questions concernant le domaine de la psychosomatique. C'est, par exemple, le cas des allergies, greffes, réactions idiosyncrasiques ou maladies auto-immunes, pour lesquelles le facteur émotionnel est toujours accepté et mis en cause. Cette imprécision, nécessaire dans une première approche, risque cependant d'établir des réductionnismes qui n'aident en rien au traitement ni à la compréhension des malades.

L'immunité, définie comme la capacité de reconnaître et détruire ce qui ne fait pas partie du *Self*, serait fondée sur l'existence d'un ensemble organique individuel et singulier qui n'est pas reconnu par l'individu. Cette définition, proposée par Burnet et qui suppose l'existence d'une entité organique stable soutenue par la représentation que cette instance est capable de faire de soi-même, est héritière de concept de *Self* proposé par David Hume, pour qui l'identité individuelle est l'effet de la progression ininterrompue d'une pensée capable d'établir le lien de continuité causale entre les différents instants perceptuels de l'individu. Idée qui n'est pas sans rapport avec le concept introduit dans la psychanalyse par Heinz Hartmann — qu'inclut l'ensemble des instances susceptibles de devenir objet de la pulsion narcissique— ni de celui proposé par Mélanie Klein —qui sert à nommer l'ensemble pulsionnel, établissant une différence entre le « monde intérieur » et le Moi.

C'est, certes, avec Winnicott que le concept de *Self* trouve sa plus large utilisation dans le domaine de la constitution de l'individu. Winnicott attribue au *Self* la capacité de créer le sentiment de réalité et de continuité de la vie psychique grâce à un travail de pensée capable de relier une expérience perceptuelle du corps propre. Or, cette idée du *Self* ne manque pas de présenter des difficultés conceptuelles : son

utilisation est souvent vague, étant présent surtout dans une forme négative. En effet, plus important que le « Self authentique », toujours protégé afin d'échapper à l'environnement, est le faux Self. Le Self demeure ici une construction évasive et complexe.

Le discours scientifique, à partir des idées apportées par la théorie de la communication, accepte aujourd'hui que tout système vivant se structure par séparation de son entourage dans un processus constitutif d'une identité ; tout vivant a besoin de se structurer en termes d'identité. Pourtant, la biologie continue aujourd'hui à éviter des termes tels qu'identité ou soi-même. Qu'en est-il alors du *Self* ?

Pour quoi l'immunologie ?

Le savoir médical s'approprie ces 100 dernières années de la méthodologie génétique, du principe normalisateur de la statistique et du langage bio-moléculaire. Cela eut certes bien des avantages, mais laisse une partie de la question sur la maladie dans une négligence dont les effets sont encore à évaluer. Dans ce contexte, l'intérêt spécifique qui porte ce regard sur l'évolution de l'immunologie et sur ses rapports à la médecine pendant les 100 dernières années est :

1. Une approche de l'individualité. L'immunologie fait de la fonction de préservation de l'identité individuelle un modèle physiologique. L'identité biologique prend ainsi le relais de toute subjectivité liée à l'identité, inadéquate au nouveau discours scientifique de la médecine. Le corps de savoir sur les mécanismes immunitaires se constitue cependant plus dans l'analyse des interactions cellulaires

que dans un contexte clinique, devenant fort complexe. Cette complexité a créé un gouffre entre chercheur et clinicien, ce dernier se voyant souvent contraint d'accepter les hypothèses de travail du chercheur comme des vérités incontestables malgré, parfois, le manque d'accord constatable entre l'observation de laboratoire et l'évidence clinique. L'introduction d'un concept philosophique, le *Self*, a servi à surmonter ce gouffre. Mais c'est une utilisation ambiguë du terme ce qui permet cette association, menant récemment à une mise en question du fondement même de la fonction de préservation d'une identité biologique.

2. L'immunologie comme métaphore, stratégie et langage. La métaphore guerrière de l'immunologie –défense, invasion, barrière– est parfaitement adéquate au modèle de lutte pour la survie de l'organisme dans un milieu agressif. Or, une fois surmonté le problème des maladies infectieuses grâce au développement des vaccins et des antibiotiques, la question de la variation individuelle de la maladie selon le sexe, la race, l'âge, la profession et même les habitudes ethniques et religieuses émerge (1). Le point de vue « écologique » de l'immunologie, qui considère la maladie dans l'interaction entre l'hôte et son milieu, continue à fournir un modèle valable en médecine. Elle vient même renforcer le modèle du stress, qui fait son apparition dans les décennies de 1950-60. Avec la biologie moléculaire à l'avant-garde scientifique ces dernières décennies, le flou conceptuel concernant les fondements de l'immunologie rend possible une articulation de l'individualité à la généralisation implicite dans l'idée de programme génétique. L'immunologie a été capable, tout au long du 20^{ème} siècle, non seulement d'intégrer des modèles théoriques différents et même divergents, mais aussi d'établir une continuité entre le chevet du malade et les tests de laboratoire. Cependant, c'est le gouffre même qu'elle crée entre clinicien et chercheur qui permet une approche scientifique du

cas, ouvrant une possibilité de penser la particularité tout en respectant la logique réductionniste.

3. L'unité d'un corps touché par la compartimentation. L'explication scientifique construit une linéarité gène-molécule-cellule-organe dans l'interprétation des processus vitaux. Le spécialiste, confronté à la complexité de l'univers biomoléculaire de son système fonctionnel de référence, se voit contraint à développer un jargon qui l'isole et morcelle le corps. La découverte des « facteurs solubles » partagés par ses systèmes est un bon exemple de cette complexité croissante. Tel est le cas des cytokines, molécules de communication du système immunitaire pour lesquelles des interactions sur le système de neurotransmission, ainsi qu'avec des facteurs neuro-endocrines ont été démontrés. Face à cette compartimentation, l'idée d'une identité fournit le fantasme de ré-intégration dans un corps unique. Concrètement, quand le travail du spécialiste butte contre les limites de son savoir, l'immunologie devient la supra-spécialité d'interlocution. Et pourtant, la démarche hyper-spécialisée de l'immunologie est loin d'établir un lien réel entre les différentes spécialités qui partagent le corps. De manière générale, les systèmes biologiques de communication semblent intégrer ce corps éclaté par les spécialités. Cependant, l'analyse intégrative, qui voit dans chaque système organique un réseau de communication, n'aboutit qu'au développement des super-spécialités – neuro-immunologie, neuro-endocrinologie– qui rendent l'intégration de plus en plus difficile, car leur compréhension et traduction clinique n'en reste pas moins complexe. Le meilleur exemple en est peut-être le modèle qui associe la dépression majeure à un dysfonctionnement de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire (2-4) –notamment à travers le Facteur Libérateur de Corticotropine– articulant ainsi clinique, réponse thérapeutique et modèle de stress ; reliant la souffrance

psychique du dépressif aux situations de stress physique. Ce modèle n'a fait qu'immerger les chercheurs dans la complexité des récepteurs, effets et molécules participant à chaque niveau, sans que, pour autant, cela ait changé notre compréhension de la dépression. On est encore loin d'établir une convergence entre ces domaines de recherche, vue la complexité des effets de ces molécules pour chaque système particulier. Plus qu'une intégration du corps, les systèmes de communication ont dessinée une espèce de « triangle des Bermudes » où le savoir médical, divisé par spécialités, s'effondre.

4. La cause nosologique. Pour nombre de maladies, la linéarité de l'explication causale est insuffisante. Les maladies dites idiopathiques, primaires ou fonctionnelles en constituent le paradigme, mais c'est aussi le cas des maladies systémiques et auto-immunes, dont la causalité et les événements associés au déclenchement des crises demeurent inconnus. Dans les maladies auto-immunes, on dit qu'une défaillance des mécanismes de distinction entre *Soi/non-Soi* serait responsable de la destruction des tissus normaux. Pour leur part, l'identification des maladies dites systémiques ou connectivites, où l'organisme est atteint de façon diffuse et les symptômes sont variés et non spécifiques, est basée sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques déterminés à partir de grandes séries de dossiers médicaux. Puisque les désordres auto-immuns se manifestent de manière diffuse et qu'on trouve des auto-anticorps dans la plupart des connectivites, ces deux ensembles nosologiques se superposent souvent. L'exacerbation de l'approche technologique du diagnostic mène à associer nombre de pathologies insuffisamment connues –polymyosites, sclérose en plaques, syndrome anti-phospholipides, fibro-myalgie, fatigue chronique– à la présence d'auto-anticorps, sans que son rôle soit encore connu, complexifiant la catégorie des maladies auto-

immunes. Le flou de l'immunologie crée ainsi des glissements nosologiques qui touchent même la psychosomatique. En effet, quand l'étiologie reste incertaine, l'immunologie est souvent invoquée. Or, reste à savoir si le manque de précision conceptuelle de l'immunologie reflété dans ces glissements nosologiques est nécessaire pour récupérer l'aspect non fonctionnel du corps et de la maladie.

5. La question du *Self*. Les aspects énoncés ci-dessus sont tous en rapport avec un problème fondamental touchant l'immunologie. Si l'immunité préserve l'identité individuelle en s'attaquant à toute molécule étrangère, qu'est ce qu'on entend par identité, *soi*, étranger ? Si le corps de connaissances en immunologie s'est construit sur une ambiguïté concernant ces termes, l'évolution de la recherche à partir de l'ère du SIDA a fait revenir les chercheurs sur la question concernant la finalité de la réponse immune, ébranlant l'idée d'un « noyau dur » de *soi* et dévoilant l'ambiguïté du concept du *Self*, au centre de cet enjeu. Ceci est l'intérêt principal de cet article, qui veut, à partir de cette question, analyser la place de cette construction dans l'histoire récente de la maladie.

L'organisation générale du système.

On distingue de façon générale une immunité et une immunité acquise ou spécifique. La réponse immune innée constitue la première *barrière de défense* contre l'*agression*, telle l'inflammation. La fonction du macrophage, cellule qui agit de façon non spécifique, est dépendante, *grosso modo*, de 3 mécanismes de reconnaissance :

1. Non-*Self* infectieux. Molécules associées au métabolisme des bactéries, invariables, et jamais présentes dans l'individu normal
2. *Self* manquant. Absence de substances produites par l'individu normal ; sa présence inhibe la réponse immune
3. La transformation de cellules peut agir comme signe d'activation

Les aspects concernant la réponse immune innée ne sont pas au centre du débat ; c'est la réponse immune acquise qui occupe les chercheurs. Les lymphocytes, responsables de l'immunité spécifique, se caractérisent par leur grande mobilité —ils circulent et s'installent temporairement dans tous les organes du corps— et par leur spécificité de reconnaissance antigénique. Ils sont capables de mémoriser un antigène afin de produire une réponse plus rapide et plus efficace face à une nouvelle *invasion*. Cette fonction de reconnaissance antigénique spécifique leur permettrait de sauvegarder une constitution somatique stable. Le macrophage participe de l'immunité spécifique en tant que cellule présentatrice d'antigènes.

L'immunologie, la science et la médecine.

L'immunité —du latin *immunis*, libre de...— désignait originellement la résistance à l'infection. Cette définition fut bientôt élargie à l'ensemble des réactions visant l'élimination des antigènes étrangers ; sa fonction comprend la reconnaissance et la mémorisation de ce qui caractérise chaque individu dans le but de préserver l'individualité. L'idée d'une fonction de préservation de l'individualité fut introduite par Elie Metchnikoff qui, influencé par la conception darwinienne du vivant —les espèces ne sont point statiques, l'individu doit toujours s'adapter aux

circonstances du milieu– proposa que la préservation de l'individualité est une réponse nécessaire face à la dysharmonie intrinsèque au vivant ; la protection contre l'étranger constituant un effet secondaire de cette fonction homéostatique.

La tradition descriptive en biologie, représentée par Metchnikoff, perd néanmoins rapidement en importance et se voit remplacée par la stratégie réductionniste, qui explique les phénomènes biologiques en termes physico-chimiques. Capable de présenter une structure fonctionnelle simplifiée mais complète, elle devint le paradigme de la recherche en immunologie, tout au long du 20^{ème} siècle (5). Dans cette logique réductionniste et concerné davantage par la description des processus, Paul Ehrlich escamote en 1906 toute question concernant l'identité avec la théorie de *l'horror autotoxicus*, qui propose qu'une loi naturelle d'autoconservation empêche l'organisme d'agir contre ses propres constituants. Grâce à cette solution dogmatique, l'immunologie se concentra dans la détermination des mécanismes physiologiques responsables de la réponse immune pendant la première moitié du 20^{ème} siècle. Le problème de l'individualité resurgit lorsque l'expérience des greffes d'organes montre une acceptation variable au cas par cas. L'anaphylaxie et les allergies –susceptibilité constitutionnelle innée aux influences du milieu, particulière à chaque individu– ouvrent d'autre part la question de l'idiosyncrasie. Les réactions aux antigènes sanguins lors des transfusions semblent, finalement, démontrer une association héréditaire des antigènes. L'immunité apparaît ainsi incontestablement liée à une différence entre individus. C'est dans cet enjeu que Frank Macfarland Burnet soutiendra que le système immunitaire est capable d'apprendre à tolérer les molécules qui caractérisent un individu, et que l'immunité est l'effet de la reconnaissance de toute molécule étrangère (6). Cet apprentissage serait possible grâce à la destruction, pendant la période embryonnaire, de toutes

les cellules capables de réagir contre les antigènes présents durant cette fenêtre de temps. L'individu immunologiquement mûr posséderait ainsi d'un répertoire antigénique du *SOI*², le rendant capable de reconnaître et de s'attaquer uniquement aux éléments qui ne font pas partie de son économie, et qui deviennent ainsi étrangers (7, 8).

Contestant les interactions mécaniques simplifiées de Burnet, Niels Jerne fait converger communication et biologie dans la décennie de 1950, à travers la constitution d'un réseau cognitif complexe. Dans ce réseau, toute molécule spécifique est en rapport avec une structure de communication organisée. Il évite ainsi des concepts tels que singularité ou altérité. La « *Théorie de Réseau Idiotypique* », fait de l'idiotypie la référence à la spécificité individuelle. Si l'anticorps est capable de reconnaître un antigène, ce qu'il reconnaît peut être aussi appelé, fonctionnellement, anti-idiotype. Perdant tout privilège épistémologique et ontologique, l'antigène n'est plus extérieur ni intérieur : le système est compréhensible à partir de sa propre organisation. Plus de *Self* ou de *non-Self* dans ce réseau qui n'a pas d'image de l'étranger, qui ne connaît que des idiotypes capables de signaler un accord ou non-accord ; l'étranger change de statut pour devenir, selon le contexte, anticorps ou antigène ; communication du système ou sa perturbation.

L'organisation l'emportant sur l'anatomie pour une première fois dans ce modèle du système immunitaire, ce système deviendra un paradigme biologique de l'organisation du vivant où les réseaux d'interaction sont fondamentaux pour l'unité organique. Communication et organisation deviennent des éléments foncièrement déterminants de l'intégration nécessaire à la vie (9). Cette logique exigerait

² La traduction de *self* pour *soi* n'est pas évidente et n'est pas toujours acceptée en français. Si *Soi*, forme réfléchie du *Moi* cartésien, était une traduction juste du mot *SELF*, ce dernier souligne la substantialité dans sa forme extérieurement reconnaissable.

cependant l'existence d'un répertoire prédéterminé d'anticorps capable d'anticiper tout antigène. L'incapacité d'un tel répertoire à inclure les caractères individuels variables à l'infini fut temporairement dissimulée sous les plis de l'évolution avec l'argument des variations historiques et des vicissitudes de la sélection naturelle des protéines et leurs propriétés antigéniques. Du même coup, ceci expliquerait l'individualité et l'existence d'auto-anticorps (10). Jerne ne prévoit pourtant pas une raison pour l'existence de la fonction immunitaire.

La découverte des caractéristiques antigéniques des globules rouges –invariables au cours de la vie, avec une transmission mendélienne– qui aboutit à la détermination d'un ensemble de gènes responsables de la production des antigènes spécifiques à chaque individu, le *Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)*, vint appuyer momentanément l'idée d'un noyau d'identité biologique stable. Ces antigènes, dont la série est particulière à chaque individu, seraient présents dans tous les tissus comme une espèce de « code barre » d'identification du *soi*. Classés selon leur fonction et leur distribution, les molécules du CMH classe I, présents dans la surface de toute cellule ayant un noyau, ils indiquent qu'il s'agit d'une cellule propre à l'individu ; les molécules de classe II, présentes uniquement dans la surface des cellules présentatrices d'antigène, servent à signaler la présence d'une particule étrangère. Ainsi, le lymphocyte T *Helper* (auxiliaire) sera activé seulement lorsque l'antigène étranger présenté s'associe à un antigène de classe II. La réponse immune spécifique n'est donc déclenchée que par l'intermédiaire des cellules du *Self*. Activé, le TH produit le signal d'induction des clones de lymphocytes B et cytotoxiques spécifiques contre l'antigène reconnu. Le lymphocyte cytotoxique s'attaquera seulement aux cellules présentant un CMH classe I en association à l'antigène, soit une cellule infectée ou anormale de l'organisme. Les critères

d'immunogénicité ne sont cependant pas aussi réguliers : certaines substances étrangères ne sont pas immunogéniques ; les commensales sont ignorées. D'autre part, si la diversité antigénique était codée dans le génome, il ne serait pas seulement inconcevable qu'un individu connaisse toute combinaison antigénique existant dans l'univers, mais cela représenterait une rigidité incompatible avec les conditions de variabilité et du hasard de la vie. Le CMH, au lieu de renforcer l'idée du Self, prouve qu'il a été une simplification. Il sert néanmoins à ouvrir la recherche immunogénétique, outil d'importance majeure dans l'évolution de la recherche en immunologie à partir de la décennie de 1980.

Melvin Cohn établit en 1980, à l'âge de la biologie moléculaire et des seconds messagers, une adaptation du *Self* d'influence cybernétique. A partir du fait que certaines molécules ne sont immunogéniques que si elles ont un support ou « protéine porteuse », il a affirmé que les cellules immunocompétentes doivent reconnaître à la fois l'antigène et la molécule du CMH présente sur la surface de la cellule cible (11). Toute réponse immunitaire dépend de l'association de deux signaux fournis par des récepteurs différents (haptène et *carrier*). Dans le modèle de double signal, déjà utilisé par Bretscher-Cohn (12) pour expliquer la tolérance et par Lafferty et Cunningham (13) dans l'explication du modèle d'histocompatibilité (14,15), le premier signal est l'effet de l'union des particules antigéniques aux récepteurs des lymphocytes spécifiques pour l'antigène, étant le second signal nécessaire pour l'activation complète de la réponse immune. La présence d'un signal isolé indique que la molécule en question soit tolérée tandis que la présence des deux détermine sa destruction. Dans l'hypothèse de Cohn, les cellules qui repèrent l'antigène par interaction avec l'épitope antigénique qui fait office de premier signal sont activées en présence d'un deuxième signal. Si le premier signal est permanent, le bilan sera

toujours vers l'inactivation. Les antigènes de l'individu, toujours présentes, sont ainsi responsables de l'inactivation. Or, le modèle de « reconnaissance associative » de Cohn n'explique pas toujours l'immunogénicité de certains antigènes.

Cette question est reprise par d'autres lignes de recherche soutenant la théorie d'une tolérance qui continue à se développer tout au long de la vie dans le thymus, où les lymphocytes T capables de réagir contre les antigènes du *Self* sont détruits (16). Cette élimination assurerait que tout signal 1 sera le produit d'un antigène étranger, faisant de ce signal un bon discriminateur *Self/non-Self*. Un second signal est cependant nécessaire pour assurer la tolérance si une cellule T auto-réactive arrivait à l'état de maturité fonctionnelle (17). Mais encore, tout antigène du *Self* n'est pas présent dans le thymus (18). Et cette théorie continue à exclure les lymphocytes B.

La descendance conceptuelle de Jerne continue à affirmer, pour sa part, qu'un antigène n'est ni *Self* ni autre, sauf par rapport à ce qui a été appelé sa « signification ». Ce sont les théories « contextualistes », pour lesquelles le contexte de la présentation de l'antigène –et non le fait d'être inconnu– détermine son caractère pathogénique. L'étranger n'est donc pas défini par des différences de structure moléculaire mais par la présence des structures hors « norme », par exemple, lors de l'infection. Dans cette ligne, Irwin Cohen explique la diversité de réponse antigénique à partir de l'aspect évolutif et interprète les phénomènes d'auto-immunité comme un mécanisme fonctionnel d'équilibre (19). Suivant cette idée, Charles Janeway proposa en 1992 (20) que la réponse immunitaire est activée quand un antigène est présenté en association à une molécule philogénétiquement étrangère, par exemple une bactérie (21). Or, toute molécule étrangère est capable d'activer la réponse immune. D'ailleurs, si ce modèle explique la tolérance maternelle

au foetus —étranger en termes antigéniques mais qui ne présente pas des bactéries— il n'expliquerait pas le rejet des greffes, les phénomènes d'auto-immunité, ou le rejet spontané de certaines tumeurs, où les bactéries ne jouent aucun rôle.

Polly Matzinger propose la théorie du « Danger » en 1994 dans le but d'écarter radicalement la question du *Self/non-Self* (22). Succinctement, elle propose que les cellules présentatrices d'antigène sont activées par une alarme interne, produite par des cellules stressées ou endommagées de l'organisme: toute structure se trouvant normalement à l'intérieur des cellules, et jamais dans le milieu extracellulaire, sert de signal d'alarme —ADN, ARN, mitochondries, etc. Seul un « danger réel » serait capable d'activer la réponse immune, la mort *apoptotique* ou programmée n'ayant pas cet effet (23). Le signal de présence d'un antigène étranger est ainsi substitué par ce second signal, constitué par des protéines de *stress* produites par les tissus nécrotiques ou infectés. Tout signe d'infection exogène serait ainsi exclu —même des immunostimulateurs reconnus tels les lipopolysaccharides ou le DNA bactérien !— n'ayant pas à produire un dommage capable d'induire la réponse immune. Face à ce problème, Matzinger prend recours à Janeway, soutenant que certaines molécules sont évolutivement préservées dans le génome comme signes d'infection. On peut cependant affirmer qu'en acceptant l'importance d'un premier signal dépendant de l'immunité innée, qui n'est qu'un signe de discrimination soi/autre, cette hypothèse demeure dans la logique du *Self*. Ayant fait la une au tournant du siècle, elle n'a fait que resurgir l'ancien modèle de l'inflammation tout en supposant un finalisme aux réactions de l'organisme (24).

Le Self comme Joker.

Claude Bernard n'a pas seulement fourni à la médecine un outil d'observation et une distance objectivante ; il a envisagé l'organisme tout autrement : autonome comme la monade, il est en quête des conditions de stabilité de son milieu intérieur. La radicalité de cette séparation d'autrui par une barrière en équilibre dynamique qui place l'intérieur dans une position à la fois fondamentale et énigmatique, a permis l'hypothèse d'une base d'identité en provenance de l'intérieur. La lutte même pour l'autonomie et l'identité se situe ainsi dans cette démarcation intérieur/extérieur, soi/autre. La jeunesse épistémologique et l'indétermination des fondements théoriques de l'immunologie favorisent l'influence de cette notion d'organisme sur l'interprétation des phénomènes de défense. Pour sa part, en quête d'un langage, la médecine s'approprie le terrain empirique et le modèle immunitaire dans l'organisation de cette nouvelle conception du vivant. L'immunologie, initialement associée à l'infection, devint ainsi signe d'individualité.

Dans le contexte de cette même jeunesse d'une discipline scientifique et dans la constitution d'un corps de savoir, la préoccupation des chercheurs en immunologie fut initialement la biologie lymphocytaire, le fonctionnement de ce système qui, sans organe, s'organise de façon complexe, à partir des interactions établies par cet ensemble de cellules spécialisées distribuées dans tout l'organisme. Les questions concernant le sens de la fonction immunitaire, ainsi que les concepts de *Self*, de mémoire, d'étranger, d'antigène et d'anticorps demeurèrent des décennies durant sans réponse ou formulées comme une tautologie.

Lorsque Burnet introduisit le concept de *Self* dans le but d'expliquer l'existence de la tolérance immune, il s'inspira du même organisme que Claude

Bernard, dont l'identité se trouve dans un noyau intérieur, qui se protège à travers ses échanges avec l'extérieur. Le *Self*, donné organique stable et essence transcendante d'identité par différenciation d'autrui «... définie d'un point de vue extérieur comme la totalité des molécules constituant l'organisme et qui sera méconnue par le système immunitaire... »(25) se présente comme radicalement séparé d'autrui, indépendamment des liens de phylogenèse ou de parenté ; il n'a pas la moindre possibilité de dialogue avec l'étranger, ni pour faire une comparaison ni pour établir une distance ontologique.

Même si la naïveté de ce modèle qui présente les lymphocytes comme des soldats capables de protéger le château fort du *Self* ne tenait pas face à la variabilité de constatations cliniques —comme la production d'auto-anticorps ou l'existence de cellules T périphériques spécifiques contre antigènes propres— cette théorie fut largement acceptée, établissant une unité autour de l'idée d'identité immunitaire. Question qui n'est sûrement pas sans rapport avec l'ambivalence qu'introduit le terme même de *Self* : sans fondement biologique, l'individualité trouvait une métaphore dans ce concept philosophique. Cette entente fut néanmoins éphémère, car Burnet ne réalisait pas que cette superposition théorique introduisait les enjeux épistémologiques et métaphysiques touchant la problématique du *Self*. Les rebondissements de l'ouverture de cette « boîte de Pandore » par la science, qui ne se contente pas de cette solution non-scientifique et ambiguë, concernent les notions de vie et d'individuation mais aussi le rapport de la philosophie à la médecine ainsi qu'à la science.

Le suivi des phénomènes d'auto-immunité dessine ces flirts entre science et *Self* : méconnus lors de la formulation de la théorie de *l'horror autotoxicus* et simplement négligés dans la conception théorique de Burnet, ils deviennent une

réalité inéluctable qui met en péril la validité du modèle théorique à partir de la découverte des auto-anticorps dans la décennie de 1960. Associés à une altération de la fonction de défense du *Self* dans un premier temps, ils trouvent une place dans la théorie de Burnet en tant que auto agression pathologique. Les immunologistes passèrent pourtant plus de 30 ans à essayer de comprendre comment quelques lymphocytes auto-réactifs échappaient à la règle d'élimination établie par Burnet. Mais au-delà de tout effort d'adéquation, l'évidence concernant l'auto-immunité rendait inacceptable la simple dichotomie *Self/non-Self*. Mise en question qui permit d'envisager la réactivité de l'individu contre ses propres composants comme un phénomène normal à partir des années 80. Position qui représente un retour à Metchnikoff, pour qui l'immunité sert à maintenir un certain équilibre entre les composantes intrinsèquement hétérogènes de tout individu. Tout organisme complexe serait ainsi contraint à rassembler des éléments d'origine phylogénétique diverse. Dans ce but, le phagocyte conserve une fonction digestive phylogénétiquement très reculée afin de détruire toute particule menaçant l'identité organique.

Dans l'impératif d'adéquation au discours scientifique le *Self*, concept insaisissable et complexe, est substitué de nos jours par une explication cybernétique proposant que la réponse immunitaire serait l'effet d'un équilibre instable déterminé par un échange constant entre le vivant et son milieu. Plus de définition génétique du soi fixe et capable de déterminer quelques antigènes comme appartenant au soi et d'autres étrangers. C'est ce qu'on a appelé *Danger*. Or, la substitution du *Self* par le *Danger* n'évite pas le passage par les fonctions humaines d'apprentissage, mémoire et perception ; elle ne fait que changer la métaphore du self par celle de cognition. Et si l'individualité biologique avec Burnet s'habillait chez

Self, cette position nouvelle ne fait que la déguiser sous l'uniforme de l'inflammation. Mais au delà des critiques à un ou autre modèle théorique, la question se pose sur la nécessité de rester toujours près de ces notions, ou si l'immunologie peut définitivement les exclure pour construire un nouveau champ théorique. R. Vance ouvre récemment une question : l'immunologie a-t-elle vraiment besoin d'une théorie capable d'expliquer quel est son but, sa fonction?(26). Pour certains chercheurs, aucun modèle ne saurait expliquer un ensemble aussi large et complexe de processus et fonctions mais il faudrait se contenter de la partialité de chaque hypothèse, avec une superposition de plusieurs modèles. Après le long détour du positivisme, qui permit la recherche fondamentale sur les processus immunitaires, le sens même de la fonction immunitaire cherche encore à être expliquée.

Jusqu'à présent, l'ambiguïté qui entoure le *Self* a créé les conditions de souplesse nécessaires à la constitution d'une plaque tournante capable d'adapter le discours immuno logique aux exigences de plusieurs programmes de recherche et modèles théoriques parfois contradictoires. Cette souplesse, nécessaire en sciences, crée une place pour la particularité de l'humain, son manque d'adéquation qui le fait irréductible à une loi. Cette souplesse a situé l'immunologie dans un pont reliant clinique et recherche scientifique, médecine et psychologie.

Conclusion

L'immunologie a eu une place importante dans l'évolution de l'approche médicale du corps et de l'individu, permettant parfois une position qui, restant scientifique, semblerait ouvrir une place à la souffrance subjective. Le concept de

Self a joué un rôle fort important en ce sens. Interprété de plusieurs manières pendant les 60 dernières années, il a représenté les antigènes codés dans le génome, le corps, l'ensemble des MHC... Pas clairement défini, présentant trop d'exceptions empiriques pour constituer une règle et insuffisant pour l'explication de maints phénomènes immunitaires, le concept de *Self*, toujours au centre du débat sur l'immunité, a un avenir incertain. Tout comme le fondement de la fonction immunitaire, il demeure une question complexe, encore loin d'être tranchée. En effet, pour le clinicien l'immunité est la discrimination *Self/non-Self* (27) ; le *Self* n'étant pas un paradigme mais une réalité permettant l'établissement d'une perspective intégrative, avec un but clairement défini, capable de créer des catégories diagnostiques, de corrélérer les trouvailles de laboratoire avec la pathologie.

Cet article souligne cependant un autre aspect du concept de l'immunologie : elle semble avoir créé les possibilités pour se saisir d'un certain malaise associé au penchant scientifique de la médecine. Et ceci grâce justement au caractère presque métaphysique du *Self*, ainsi qu'à la nature ambiguë du savoir immunologique, excessivement scientifique pour le clinicien, trop médical pour le biologiste. Car si l'absence d'un organe fixe et la diversité fonctionnelle exigeaient la construction d'un nouveau modèle compréhensif en biologie complexifie l'intégration du système immunitaire à la dynamique générale de la physiopathologie humaine, le statut ambigu du *Self* aura favorisé une situation d'interface entre science et discours mythique, créant du même coup l'illusion du corps individuel, nettement délimité et différencié d'autrui –question qui n'est pas forcément une affaire biologique. L'immunologie utilise un langage qui reste scientifique sans pourtant s'accorder à une souche conceptuelle dure. Cette situation particulière rétablit d'ailleurs le mythe de l'unité psyché-soma, permettant à la médecine de réinvestir nombre de

« maladies frontière » ou de troubles inclassables abandonnés au profit de la psychanalyse au début du vingtième siècle. « ...Dans la théorie psychanalytique, le moi jouait un grand rôle et assurait des fonctions de suppression des affects, expliquant nombre de déplacements et de refoulements. Par opposition, l'idée de la maladie se faisait en médecine plus réductionniste et plus positiviste. Le travail du négatif, l'autodestruction, devenait l'apanage de la psyché. La fonction régulatrice du moi était ainsi perdue pour la biologie... » (28). Car ce décalage entre clinique et théorie permit au chercheur de proposer un artifice qui ne correspond pas toujours à la constatation empirique mais qui s'adapte à celle-ci. La théorie psychosomatique fait souvent référence aux troubles de l'immunité pour illustrer le clivage entre psyché et soma. D'autre part, la médecine fait aisément le lien entre troubles immunitaires et affects. On est cependant loin de comprendre de quelle manière les maladies auto-immunitaires ou les chutes de la barrière immunitaire s'associent aux problèmes d'individuation ou à une atteinte à la fonction de préservation de l'intégrité de soi. Si le Moi n'est pas le *Self*, l'imprécision de ce dernier fait qu'ils soient souvent mises en continuité ; indistinctement utilisés en médecine comme en psychanalyse, il aurait favorisé une certaine perméabilité conceptuelle et un rapprochement compréhensif à certaines maladies d'une partie et d'autre au prix d'une réduction valable seulement dans une première approche. D'une partie parce que la penchante scientifique de la médecine contemporaine semble vouloir s'éloigner de ce type de concepts. Face à ce désinvestissement, la psychanalyse aurait le plus grand intérêt à établir certaines précisions conceptuelles afin de maintenir le dialogue avec les structures de santé. Mais d'autre part, parce que la construction complexe du corps de la psychosomatique, demeurant souvent dualiste tout en voulant surmonter cette difficulté épistémologique, fait de l'auto-immunité une métaphore ambivalente des

liens qu'un sujet établit à son corps propre. Ce n'est pas, cependant, le moi qui méconnaît le corps.

C'est dans ce contexte qu'elle a pu s'adapter aux exigences de plusieurs programmes de recherche et modèles théoriques parfois contradictoires. Adéquation fort importante, par exemple, dans l'approche de certains troubles cliniques autrement exclus de la pureté objectivante de la nouvelle médecine, ainsi que pour la création d'un champ de discussion et d'échange entre disciplines diverses. Elle introduit le brin de souplesse nécessaire à l'échange, la mis en question, la place de l'individuel dans une clinique qui impose la réduction à l'universel.

Voilà comment l'immunologie, plaque tournante qui articule deux approches du corps qui ne partagent pas le même discours, établit un lien possible entre la contingence du chevet du malade et l'avant-garde de la recherche ; entre physiopathologie et psychosomatique. Le *Self*, espèce de joker capable de glisser entre les discours, aurait tenu une orthopédie d'intégration d'un corps éclaté par la spécialisation, supporté le besoin d'individualité d'un corps contraint à s'accorder à la norme, tout en expliquant les circonstances particulières du malade dans les termes scientifiques de la génétique et de la biologie moléculaire.

Il est clair que soit qu'on parle de la particularité de la clinique, soit d'individualité ou même de nosologie, la place du subjectif, résistant toujours à l'inc lusion dans une loi générale, a profité particulièrement de l'indéfinition conceptuelle qui entoure l'immunologie. Or la tendance à l'explication biomoléculaire des dernières années vint ébranler cette situation, faisant de l'immunologie un système physiologique indifférente à l'individualité du corps. L'identité organique perd ses repères biologiques quand le *Self* est mis en question (29). La détermination d'une hypothèse capable de donner une unité conceptuelle à

l'ensemble des processus immunitaires occupe de nos jours la recherche, mais la question pour le rôle fondamentale de la fonction immunitaire demeure énigmatique. Le corps habité, qui a lui aussi une dimension énigmatique, trouve peut-être ainsi l'espace de désir nécessaire à la vie ainsi que la zone de décharge qui permet la *jouissance* du corps. Car la vie ne saurait s'accorder aux conditions d'un système physiologique mais demeure insaisissable, dans un interstice qui échappe à toute description.

Bibliographie

1. Ormel J, von Korff M, Ustun B et cols. Common mental disorders and disability across cultures. JAMA 1994; 272: 1741-1748
2. Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Mueller OA. Blunted aldosterone and ACTH release after human CRH administration in depressed patients. Am J Psychiatry 1987 ; 144: 229-231
3. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. Journal of Endocrinology 1999; 160: 1-12
4. Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and Depression. Psychosomatic Medicine 2005; 67: S26-S28
5. Moulin AM. Le dernier langage de la médecine. Paris : PUF 1991, p. 67
6. Burnet FM. The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Nashville: Vanderbilt University Press 1959
7. Talmage DW. Allergy and Immunology. Annu Rev Med 1957; 8: 238
8. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Nature 1953; 172: 603
9. Jacob F. La logique du vivant. Paris : Gallimard 1976, p. 267
10. Jerne N. Idiotypic networks and other preconceived ideas. Immunol. Rev 1984 ; 79 : 5-24
11. Cohn M. The self-nonsel self discrimination in the context of function. Theoretical Medicine and Bioethics 1998; 19: 475-495
12. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonsel self discrimination. Science 1970; 169:1042

13. Lafferty K, Cunningham A. A new analysis of allogeneic interactions. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences* 1975; 53:2742
14. Tauber A. Conceptual shifts in immunology: comments on the 'two-way paradigm'[Review]. *Theor Med Bioeth* 1998; 19: 457-473
15. Podolsky SH, Tauber A. Darwinism and antibody diversity: a historical perspective[Review]. *Res Immunol* 1996; 147: 199-202
16. Kappler JW, Roehm N, Murrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 1987; 49: 273
17. Burnet FM. A modification of Jerne's Theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci* 1957; 20: 67
18. Klein L, Kyewski B. Self-antigen presentation by thymic stromal cells: a subtle division of labor. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 179
19. Cohen IR. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunology Today* 1992; 13: 490-494
20. Janeway Jr C. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992; 13: 11-16
21. Medzhitov R, Janeway Jr C. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4-9
22. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology* 1994; 12:991-1045
23. Matzinger P. The Danger Model in Its Historical Context. *Scandinavian Journal of Immunology* 2001; 54: 4
24. Moulin AM. *Immunologie. Dictionnaire d'histoire et philosophie des sciences* (Paris, PUF) 1999. p. 499

25. Tauber A. The Immune Self: Theory or Metaphor. Cambridge: Cambridge University Press, 1994, p.173 (Traduction libre)
26. Vance R. Cutting Edge Commentary: A Copernican Revolution? Doubts About the Danger Theory. The Journal of Immunology 2000; 165: 1725-1728
27. Tauber A. Moving beyond the immune self? Seminars in Immunology 2000; 12: 241-48
28. Moulin AM. Le dernier langage de la médecine. Paris : PUF 1991, p. 239
29. Klein J. Immunology. Boston, Oxford: Blackwell Scientific Publications 1990, p. 335

Abstract

Immunology, through its accomplishment of several different research agendas, became a nexus between pathology, clinical medicine and basic biology. The concept of Self is although a fecund metaphore that integrated a complex approach of the body that excludes any possible subjective effect. Scientists started assessing the state of immunological theory to ask whether a discipline as increasingly complex as immunology can have a unifying theory, threatening this space for subjectivity.

The situation of immunology offers, in this context, a historical analysis of how medicine, nosology and the complex relationships to subjectivity evolved throughout the last century. The present analysis considers the concept of Self as a major matter, important not only as a concept but also as a representation of a limit zone corresponding to the specificity of life, imposible to reduce to any physiological law.

Key words : Immunology, psychosomatics, auto-immunity, Self

Résumé

Le rôle de l'immunologie a été fondamental à l'établissement d'un lien entre la physiopathologie, la clinique et la recherche biologique dans un temps qui a vu des grandes transformations de la médecine. Mais la versatilité de ce programme de recherche scientifique, capable d'articuler physiologie, génétique, cybernétique, biologie

moléculaire, clinique, histologie et psychosomatique reste difficile à encadrer dans un ensemble théorique unitaire. Seule la métaphore du *Self* intègre la diversité de cette discipline. La quête d'une théorie de base bio-moléculaire capable de donner une unité formelle à l'immunologie vient néanmoins ébranler l'équilibre fragile qui permettait, à travers cette métaphore, un lien entre clinique et science, créant également un mythe d'intégration et d'individualité sur un corps arraché au sujet pour des fins thérapeutiques. Cet article analyse met ainsi dans une perspective historique les liens complexes de la médecine à la science et à l'énigmatique du corps.

Mots-clés: immunologie, psychanalyse, psychosomatique, maladies auto-immunitaires, self

