



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

C. R. Biologies 327 (2004) 481–492



Immunologie / Immunology

Analyse critique du modèle immunologique du soi et du non-soi et de ses fondements métaphysiques implicites

Thomas Pradeu^{a,b,*}, Edgardo D. Carosella^c

^a Agrégé de philosophie, département de philosophie de l'École normale supérieure Ulm–Paris, France

^b Visiting Fellow at Harvard University, History of Science Department, Science Center, 1 Oxford Street, Cambridge, MA 02138, USA

^c Commissariat à l'énergie atomique & Service de recherches en hématologie-immunologie (DSV/CEA) à l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, CEA, 1, av. Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

Reçu le 16 janvier 2004 ; accepté le 26 avril 2004

Présenté par Edgardo D. Carosella

Résumé

Un examen des concepts utilisés par l'immunologie conduit à s'interroger sur l'origine et la légitimité des notions de *soi* et de *non-soi*, situées au cœur du modèle théorique dominant dans cette science. Toute réflexion théorique sur l'immunologie doit se donner pour fin la détermination d'un *critère d'immunogénicité*, c'est-à-dire la définition opératoire des conditions dans lesquelles une réaction immunitaire a lieu ou n'a pas lieu. Or, une double critique, conceptuelle d'une part et fondée sur des résultats expérimentaux d'autre part, du vocabulaire du soi et du non-soi, permet de montrer l'imprécision et même l'inadéquation de la dichotomie soi/non-soi. Il apparaît alors que le modèle du soi et du non-soi doit être revu, voire rejeté. À partir de cette critique, on peut proposer une autre hypothèse théorique pour l'immunologie, fondée sur la notion de *continuité*. L'« hypothèse de la continuité » présentée ici s'efforce de suggérer un critère d'immunogénicité échappant aux reproches précédemment adressés au modèle du soi. **Pour citer cet article : T. Pradeu, E.D. Carosella, C. R. Biologies 327 (2004).**

© 2004 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Critical analysis of the immunological self/non-self model and of its implicit metaphysical foundations. An examination of the concepts used in immunology prompts us to wonder about the origins and the legitimacy of the notions of *self* and *non-self*, which constitute the core of the dominant theoretical model in this science. All theoretical reflection concerning immunology must aim at determining a criterion of immunogenicity, that is, an operational definition of the conditions in which an immune reaction occurs or does not occur. By criticizing both conceptually and experimentally the self/non-self vocabulary, we can demonstrate the inaccuracy and even the inadequacy of the dichotomy of self/non-self. Accordingly, the self/non-self model must be reexamined, or even rejected. On the basis of this critique, we can suggest an alternative theoretical hypothesis for immunology, based on the notion of *continuity*. The 'continuity hypothesis' developed here attempts to give a criterion of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thomas.pradeu@ens.fr (T. Pradeu).

immunogenicity that avoids the reproaches leveled at the self model. **To cite this article:** T. Pradeu, E.D. Carosella, C. R. *Biologies 327 (2004)*.

© 2004 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : soi ; autoimmunité ; tolérance ; système immunitaire ; philosophie de l'immunologie ; continuité

Keywords : self; autoimmunity; tolerance; immune system; philosophy of immunology; continuity

Abridged English version

Since it was suggested by Burnet in the 1940s, the self/non-self model has formed the theoretical backdrop to all immunology. This model answers the question of giving a criterion of immunogenicity by tendering two propositions: (1) the immune system does not react against the self, and (2) the immune system reacts against the non-self. But what exactly does the use of such metaphysical notions as *self* and *non-self* mean in an experimental field of biology? Why should there be a relation between the issue of identity (the self) and the system of defense of an organism (immunity)?

Herein lies the inherent tension in the self/non-self model. Biological identity is not merely, but is predominantly, genetic: we are all unique because we are distinguishable by our genomes, understood in their relations to the cellular and general environment, and not by the specificity of our immune cells, which is simply a phenotypic manifestation of the individuality of our genes. Thus, the question remains: why did immunologists elect to use the term *self* to describe organismal defense? We can give two reasons for this choice. The first is the extraordinary phenotypic diversity of immune components. The second is the implicit conceptual shift from *identity* to *defense of integrity*: relying on the definition of immune cells as 'defensive' cells, immunologists postulated that the issue faced by the immune 'self' was not properly the question of identity (*who am I?*), but the question of maintaining the integrity of the organism throughout its changes (*how am I protected?*, that is against which foreign entities do I have to be protected to remain *myself?*). As we will show, this tension and this conceptual shift have metaphysically and inappropriately burdened the immune 'self', which is not the synonym of 'identity' that it pretends to be. Burnet introduced a dynamic vision of the self as something *acquired*. Following in his wake,

immunologists have tried to understand the self not as a fixed and determined thing, but on the basis of the processes by which the immune system *learns* not to attack the self in its embryogenic or immediately post-natal periods.

Under close examination, the immunological model of self/non-self proves to be false. The starting point of our criticism is an examination of the negation in the notion *non-self*: what does the 'non-' mean in the phrase 'non-self'? As Aristotle's philosophy of logic shows, there are only four meanings of *opposition*: things can be opposed as affirmation and negation, as privation and possession, as contraries, and as relatives. To take the first meaning, the non-self cannot be the *negation* of the self, since affirmation and negation characterize propositions, not notions. It cannot be the *privation* of the self either, because for an organism the self and the non-self *coexist*. But it is equally impossible to say that the self is the *contrary* of the non-self because, as Aristotle explains, the individual substance (which is precisely what the notion of *self* aims to represent) has no contrary. Since all the other meanings have been ruled out, only opposition as relatives remains conceivable. One may think this is an adequate meaning: the 'non-self' is everything which does not belong to the 'self', so it is defined *in relation* to the 'self'. However, an opposition as relatives must be founded on a trenchant distinction between the two relative parts. The second part of our criticism uses arguments derived from experiments to show the inexistence of such a clear-cut distinction, from which we conclude that the notion of 'non-self' is meaningless.

Three elements show the inaccuracy of the first fundamental proposition of the self/non-self model (*the immune system does not react against the self*).

- (1) Non-pathological autoreactivity of immune cells after selection in the thymus: cells are selected when they react *weakly* to the endogenous antigens, and not when they *do not* react. Lympho-

cytes can be understood on the model of NK cells, which do not go through the selection process by generation of diversity, but play, nonetheless, a key role in the body. Everything in the thymus is a question of *activatory* and *inhibitory* signals.

- (2) Peripheral autoreactivity: lymphocytes survive *only if* they are regularly stimulated by endogenous antigens.
- (3) Autoimmune diseases, if understood in linkage with normal autoreactivity.

The second proposition of the self/non-self model (*the immune system reacts against the non-self*) is also inadequate, as three experimental remarks, encapsulated by the notion of immune *tolerance*, prove:

- (i) tolerance of exogenous and potentially pathogenic entities (for example, bacteria on the skin or in the gut);
- (ii) tolerance of grafts, especially the foeto-maternal tolerance;
- (iii) chimerism.

From all these observations, we can conclude that, contrary to what the self model asserts, the categories of ‘immunogen’ and ‘exogenous’ are actually not equivalent. Thus, the only remaining possibility, that is the opposition as *relative*, cannot define the immune *non-self*. The opposition in the term ‘*non-self*’ is therefore *meaningless*. The self model fails to define the limit of self and non-self, and so the dialectic of self and non-self initiated by Burnet seems inadequate as a whole.

However, to show the inadequacy of the immunological self/non-self model is not enough. We must suggest another hypothesis for immunology. The rival hypothesis we develop here can be called the *continuity hypothesis*. According to this hypothesis, the immune system does not respond to ‘non-self’ but to every break of spatio-temporal continuity between the immune receptors and the antigens to which they react (whether these antigens are endogenous or exogenous). The continuity hypothesis is based on two main ideas. First, immunity has a *beginning*, since organisms have a period of immune tolerance (whether embryonic period or immediately post-natal period); thus, immunity is not an innate characteristic of an organism. Everything that is *present* when the selec-

tion of lymphocytes occurs will not trigger an immune reaction later. Secondly, autoreactivity is inherent to normal immunity: the immune system demands a *continuous selection*, since a lymphocyte must be stimulated regularly by *endogenous* antigens to survive.

Why is the continuity hypothesis better than the self/non-self model? Mainly because it is more explicative, that is it provides a single, comprehensive explanation for the triggering of immune reaction, whereas the self/non-self model is obliged to define a multiplicity of exceptions to its general rule. We think that at least five domains display the superiority of the continuity model: (1) autoimmunity; (2) cancers; (3) uninterruptedness between immunity and global regulation of the organism; (4) immune tolerance; (5) induction of tolerance (desensitization; provisory tolerance for paternal antigens after pregnancy; tolerance for some pathogens with which we have had a long contact; greater graft tolerance after a blood transfusion from the organ donor; etc.)

Two philosophical conceptions of identity underlie the self model and the continuity hypothesis. The self model understands identity as a *substance* (the preservation of a metaphysical core throughout changes, that is defense of integrity: only the changes originating from the ‘inside’ are tolerable), on the model of Leibniz’s philosophy. The continuity hypothesis, on the other hand, leans on the definition of identity as spatio-temporal continuity, on the model of the philosophies of Locke and Hume. Since their philosophies represent a metaphysical deflation of the substantialist conception, we think that it is time for immunology to reproduce this deflation in its own domain.

Is the continuity hypothesis a simple reformulation of the self model, the only difference being that we define identity by continuity instead of substance? We think not: the continuity hypothesis explains phenomena that cannot be explained by the self model, and, moreover, if we assimilate the continuity hypothesis and the self model we risk repeating the confusion between the two meanings and ‘substantializing’ everything in immunology.

The continuity hypothesis has one feature in common with the network theories of immunity, initiated by N. Jerne: immune reactions are conceived of as *perturbations* of the system. However, the continuity hypothesis differs from these theories on a fundamental issue: while network theories describe the immune

system as closed and self-defining, the continuity hypothesis aims at *opening* the system, mainly with the idea of induction of tolerance (a supposedly ‘foreign’ element can be integrated into an organism and tolerated).

Thus, immune identity is defined not by defensive reactions towards all exogenous entities, but in a ‘continuist’ way, that is, as the spatio-temporal continuity of the reactions between the immune receptors and the antigenic sites (whether endogenous or exogenous). We can then conceive of the biological identity as an *open* identity that deals with both endogenous and exogenous elements in order to determine eventually the combined (‘impure’), and always precarious, nature of a given organism.

1. Introduction

Depuis sa formulation par Burnet à partir des années 1940 [1], le modèle du soi et du non-soi – qu’il soit implicitement accepté (pour ne citer qu’un seul exemple, mais dont le titre est particulièrement évocateur, voir [2]), clairement revendiqué [3], ou critiqué [4] – constitue l’arrière-plan théorique de toute la production scientifique en immunologie [5]. L’utilisation des termes métaphysiques de *soi* et de *non-soi* dans une science expérimentale comme l’immunologie est étonnante, d’où l’idée d’une évaluation critique de ce modèle (nous écrirons les mots *soi* et *non-soi* en italiques lorsqu’il s’agit des termes ou notions, entre guillemets lorsqu’il s’agit des concepts utilisés par le modèle du soi et dont nous critiquons l’usage, et sans signe particulier dans tous les autres cas). La visée d’ensemble de notre examen est la mise en évidence d’un *critère d’immunogénicité*, c’est-à-dire la détermination de ce qui déclenche ou non une réaction immunitaire dans un même organisme. À ce titre, l’objectif de cet article est triple. D’abord, il s’agit de comprendre quel est le sens spécifique des termes *soi* et *non-soi* en immunologie. Ensuite, de montrer pourquoi le modèle immunologique du soi et du non-soi devrait être revu, voire abandonné, à partir d’une double critique, conceptuelle et fondée sur des résultats expérimentaux, des termes *soi* et *non-soi*. Enfin, nous proposerons une hypothèse explicative différente, mettant en avant la continuité spatio-temporelle des réactions entre les récepteurs et les ligands.

2. L’équivoque située au cœur du modèle du soi et du non-soi

À titre provisoire, nous pouvons considérer que le terme de *soi* biologique est un synonyme du terme d’*identité* biologique, qui désigne l’ensemble des déterminants qui font qu’un organisme est différent des autres organismes. Un tel «soi» désigne à la fois l’*unicité* de chaque individu (qui est le seul à être tel qu’il est, à l’exception d’individus génétiquement identiques), et sa *distinction spatiale et environnementale* (même des jumeaux vrais, par exemple, sont différents en ce qu’ils occupent des lieux distincts et interagissent de manières dissemblables avec leur environnement). Or, puisque l’immunologie, depuis Burnet, se définit elle-même comme la «science du soi et du non-soi» [6], la question se pose de savoir quel est le rapport entre l’*identité*, telle que nous venons de la définir, et l’*immunité*. L’immunité, qui désigne étymologiquement une exemption (*immunitas*), a été définie comme la capacité qu’a un organisme de réagir face à des agents pathogènes afin d’échapper à la maladie, et donc comme sa réaction de *défense* contre de tels agents. L’équivoque du modèle du «soi» tient à ce rapprochement implicite entre *identité* (unicité et distinction) et *système de défense* de l’organisme. En effet, si, d’une part, le terme *soi* désigne simplement *un* organisme, et le fait que chaque organisme est différent des autres, alors on ne voit pas en quoi ce terme relèverait de l’immunologie (nous verrons qu’il relèverait plutôt de la génétique); si, d’autre part, le terme *soi* fait référence à une *intégrité* de l’individu qu’il s’agirait de *défendre*, de maintenir (contre des agents pathogènes), alors il dissimule une confusion implicite entre l’*exogène* et le *dangereux*, puisque l’on postule alors que tout ce qui est extérieur à l’organisme est susceptible de lui nuire.

3. Soi biologique et soi immunitaire

Le soi biologique est principalement *génétique*, même s’il n’est pas uniquement génétique [7]. L’unicité de l’individu repose sur l’unicité de son patrimoine génétique, comprise en relation avec l’environnement cellulaire et avec le milieu de l’organisme en général, et non sur la spécificité de ses cellules immunitaires. Les récepteurs immunitaires, ainsi que les

molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ne sont qu'une manifestation phénotypique d'une diversité fondamentalement génétique, reposant sur la combinatoire de l'hérédité (brassages interchromosomique et intrachromosomique). L'*identité* biologique de chaque être vivant, autrement dit la *diversité* des organismes, y compris au sein d'une même espèce, relève prioritairement de l'hérédité, qui se situe en amont de la spécificité immunitaire.

Deux raisons, cependant, expliquent que, à la suite de Burnet, les immunologistes aient placé les notions de *soi* et de *non-soi* au cœur de leur discipline, alors même que rien ne laisse penser a priori que l'*immunité* renvoie à l'*identité*. La première raison repose sur un fait clairement établi : les récepteurs immunitaires et les molécules du CMH appartiennent certes au phénotype, mais leur diversité est de très loin la plus importante de l'organisme, à tel point qu'on les définit parfois comme sa « carte d'identité ». La deuxième raison, en revanche, se fonde sur un glissement conceptuel, implicite et non démontré, de l'idée d'*identité* à l'idée de *défense de l'intégrité* et enfin à l'idée de lutte contre tout ce qui est *exogène* : une fois l'immunité définie comme la *défense* contre tout agent pathogène, son rôle a été pensé comme le *maintien dans le temps* de l'identité de l'organisme, c'est-à-dire l'absence d'une quelconque *modification* de l'individu par des entités *exogènes* (seules les modifications *endogènes* étant considérées comme acceptables pour l'organisme). Or, le modèle du soi et du non-soi est à l'origine de ce glissement, présent de manière évidente chez Burnet [8], alors qu'il est absent chez un prédecesseur de Burnet comme Metchnikoff [9]. Un tel *maintien* de l'identité, qui fait du « soi » une *forteresse* à défendre perpétuellement, a un point de départ dans le temps, à savoir la fin de la tolérance embryonnaire ou immédiatement post-natale : le « soi » immunitaire est *acquis* (par la sélection des cellules immunocompétentes) et non inné [10]. Dès lors que l'on prend conscience de ce glissement conceptuel, on comprend que le « soi » immunitaire ne répond pas à la question « qui suis-je ? » (dans mon unicité d'être vivant), mais « comment suis-je protégé ? » (c'est-à-dire : à l'abri de quelles entités étrangères dois-je rester pour continuer à être *moi-même* ?) et, en ce sens, il *n'est pas* le synonyme de l'identité biologique qu'il prétend être.

Nous voudrions à présent montrer pourquoi le modèle du soi et du non-soi doit être revu, voire

rejeté [11]. Nous emprunterons deux voies de critique, la première philosophique (conceptuelle), la seconde fondée sur des résultats expérimentaux.

4. Rejet philosophique du modèle du soi et du non-soi

L'examen conceptuel du modèle du soi et du non-soi conduit à la remise en question de la notion même de *non-soi*. Le problème est le suivant : quel est le sens de la négation dans l'expression « *non-soi* » ? Pour répondre à cette question, il est utile de comprendre quelles sont les différentes significations philosophiques de l'idée d'*opposition*. Comme le montre Aristote [12], on peut en logique distinguer seulement quatre types d'oppositions : (1) la négation ; (2) la privation ; (3) la contrariété ; (4) l'opposition relative. Or, nous allons prouver à présent qu'aucun de ces sens ne peut s'appliquer à l'expression « *non-soi* immunitaire ». Pour ce faire, nous allons procéder par exclusion : nous allons montrer par l'examen conceptuel que seul le quatrième sens est envisageable, puis nous montrerons par l'examen expérimental que même ce quatrième sens est inapplicable.

Premièrement, on ne peut pas comprendre le « non-soi » comme l'opposé *négatif* du « soi », car, dans la logique aristotélicienne, la négation consiste à nier une *proposition* (ce qui veut dire très simplement ceci : si la proposition « il est assis » est vraie, alors sa négation, à savoir la proposition « il n'est pas assis », est nécessairement fausse). Or, le « soi » et le « non-soi » sont des *notions*, et non des *propositions*. Deuxièmement, le « non-soi » n'est pas la *privation* du « soi », au sens par exemple où la cécité est la privation de la vue, puisque l'on constate que le « soi » et le « non-soi », pour un individu donné, *coexistent*. Troisièmement, l'opposition comme *contrariété* doit-elle aussi être rejetée, car, comme le montre Aristote, la *substance première* – qui désigne tel individu particulier, le support permanent des changements qui affectent cet individu, c'est-à-dire très exactement ce que vise le « soi » – *n'a pas de contraire* [13]. En effet, *rien n'est le contraire de l'individualité* : on ne peut pas dire, par exemple, que Protagoras est le « contraire » de Socrate. L'individu se comprend à partir de l'altérité (des autres individus) – sans quoi il ne pourrait précisément pas s'individualiser – mais il n'a pas pour autant

de *contraire*. Seul reste possible, par conséquent, le quatrième sens, l'opposition *relative* : le « non-soi » est, au sens mathématique, le *complément* du « soi », car tout élément qui n'appartient pas au « soi » appartient nécessairement au « non-soi », et réciproquement. Cependant, l'opposition des relatifs doit pouvoir s'appuyer sur un critère de distinction clair entre les deux ensembles complémentaires ainsi définis. Or, nous allons montrer à présent, grâce à l'examen expérimental, que le « soi » et le « non-soi » immunitaires ne peuvent précisément pas être considérés comme des ensembles exclusifs, tout ce qui n'appartient pas à l'un appartenant nécessairement à l'autre. Dès lors, on pourra rejeter l'idée selon laquelle l'opposition entre le « soi » et le « non-soi » est d'ordre *relatif* (seul sens retenu après l'examen conceptuel), et donc affirmer que le terme même de « non-soi » immunitaire est dénué de fondement.

5. Rejet expérimental du modèle du soi et du non-soi

Les deux propositions fondamentales du modèle du soi et du non-soi sont (a) « le système immunitaire ne déclenche pas de réaction contre le soi », et (b) « le système immunitaire déclenche une réaction contre le non-soi ». Or, toute une série de données expérimentales prouvent que ces deux propositions fondamentales sont erronées. Commençons par mettre en évidence l'inexactitude de la première proposition.

5.1. Inexactitude de la proposition : « le système immunitaire ne déclenche pas de réaction contre soi »

5.1.1. Sélection thymique : la nécessaire autoréactivité non-pathologique et la notion de « fenêtre de réactivité »

La sélection thymique se situe au cœur de l'argumentation en faveur du modèle du soi. Pour les cellules T, seul importe le « soi peptidique », c'est-à-dire l'ensemble des peptides sélectionnés et présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité [14]. Or, les lymphocytes ne sont que l'un des acteurs de l'immunité. Dès lors, est-on certain que le modèle du soi et du non-soi vaut, au-delà du cas des lymphocytes, pour tous les acteurs de l'immunité, et

même qu'il convient pour comprendre la sélection thymique en tant que telle ? Les cellules *natural killers* (NK), par exemple, n'ont pas de récepteurs spécifiques d'un antigène précis, elles n'ont pas subi le processus de sélection par génération de diversité caractéristique des lymphocytes, et pourtant elles assurent parfaitement des fonctions immunitaires indispensables à l'organisme, sans déclencher de réaction contre lui [15]. Peut-être avons-nous eu, jusqu'à présent, une interprétation abusive de la sélection lymphocytaire en parlant de « soi » et de « non-soi », alors qu'avancer une explication en termes d'intégration de signaux activateurs et inhibiteurs permettrait de ne pas opposer cellules NK et lymphocytes B et T. L'idée selon laquelle la sélection lymphocytaire assurerait la suppression de toute autoréactivité est erronée, non seulement parce qu'environ 4 à 6 % des lymphocytes fortement autoréactifs échappent à l'élimination dans le thymus, mais aussi et surtout parce que seuls les lymphocytes *faiblement autoréactifs* sont sélectionnés. Contrairement à ce qu'avance le modèle du soi et du non-soi, et même en conservant sa propre terminologie, un lymphocyte, pour être sélectionné, doit, non pas ne pas réagir au « soi », mais réagir faiblement au « soi ». L'enjeu est donc la définition d'une *fenêtre de réactivité*. La sélection des lymphocytes pose en effet un problème décisif : comment, dans le thymus, l'interaction entre un récepteur de lymphocyte T et un complexe peptide + molécule du CMH peut-elle conduire à la maturation des thymocytes durant la sélection positive, et à la mort cellulaire durant la sélection négative ? La réponse tient sans doute en ceci : l'*affinité* et l'*intensité* des signaux doivent être différentes dans le cas de la sélection négative et dans le cas de la sélection positive [16]. Par conséquent, non seulement on *peut* ramener les notions de « soi » et de « non-soi » à des données plus claires relatives à des *signaux* activateurs ou inhibiteurs (possibilité largement suggérée par les cellules NK), mais même on *doit* le faire, sans quoi l'on ne pourrait pas comprendre que la sélection négative ne vienne pas tout simplement annuler la sélection positive en détruisant toutes les cellules T. D'où l'idée de « fenêtre de réactivité » : une réaction *faible* induit la sélection *positive* (survie), alors qu'une réaction *forte* a pour conséquence la sélection *négative* (mort par apoptose).

5.1.2. L'autoréactivité des lymphocytes dans le système périphérique

Récemment, il a été montré que les interactions entre les récepteurs des lymphocytes T et les complexes CMH + peptide sont aussi fondamentales pour le *maintien* des cellules T dans les organes lymphoïdes périphériques que pour leur *sélection* dans le thymus [17]. Loin donc d'être seulement essentielles pour la sélection initiale des lymphocytes T, seules ces interactions peuvent garantir leur survie à la périphérie. Le maintien des cellules T naïves à la périphérie nécessite un contact *continu* entre leurs récepteurs et les complexes CMH-peptide. Ces interactions qui se produisent dans le système périphérique, tout comme celles qui ont lieu dans le thymus, engagent les récepteurs T et des constituants *endogènes* (du « soi ») : il n'y a rien d'exogène dans la molécule du CMH de l'individu et dans ses propres peptides qui sont présentés à la surface des cellules de l'organisme. En définitive, un lymphocyte T ne se maintient en vie que s'il réagit continûment au « soi ». Ainsi, non seulement les cellules lymphocytaires *peuvent* réagir au « soi », mais en outre elles ne peuvent survivre *qu'en* réagissant continûment au « soi ». L'autoréactivité est une condition sine qua non de la survie des cellules immunitaires, et donc elle se situe au cœur de l'immunité, loin d'en constituer, comme on l'a cru pendant longtemps, un essentiel dysfonctionnement. À ce titre, les recherches récentes sur la genèse et le fonctionnement des cellules T régulatrices (T_{Reg}) CD4⁺CD25⁺, qui inhibent l'activité des autres cellules immunitaires, permettant de mettre fin à une réponse immune et d'éviter que les tissus de l'organisme ne subissent des dommages consécutifs à une réponse inflammatoire incontrôlée, sont venues confirmer les idées d'autoréactivité normale (non pathologique) et de maintien de la tolérance périphérique. En effet, d'une part, les cellules T_{Reg} requièrent, pour être sélectionnées, un récepteur T ayant une forte affinité pour un peptide du « soi » [18], et, d'autre part, on constate que des souris privées de cellules T_{Reg} meurent de maladies auto-immunes, ce qui indique que la génération systématique de cellules T_{Reg} est indispensable pour maintenir la tolérance immunitaire à la périphérie [19].

5.1.3. Les maladies auto-immunes

L'existence de maladies auto-immunes ne saurait être en soi un argument contre le modèle du soi,

puisque celui-ci a précisément été élaboré pour rendre compte de la possibilité et indissociablement du caractère exceptionnel de telles maladies. Cependant, les maladies auto-immunes montrent la faiblesse initiale de la formulation du modèle : dès le départ, il s'est donné pour objectif de démontrer la *rareté* extrême de l'auto-immunité, et non son *impossibilité*, admettant la possibilité des réactions immunitaires dirigées contre le « soi », mais la considérant comme une exception pathologique. Or, comme nous l'avons souligné, l'autoréactivité est en fait l'un des fondements essentiels d'un fonctionnement normal de l'immunité. Dès lors, nous pouvons dire que l'argument de l'existence des maladies auto-immunes peut servir de critique du modèle du soi et du non-soi à condition d'être inclus dans une réflexion d'ensemble sur l'autoréactivité. Les maladies auto-immunes ne sont pas en rupture radicale de principe avec l'immunité normale, mais au contraire elles sont un dysfonctionnement qui se situe dans le prolongement de l'immunité normale (on comprend alors l'autoréactivité comme *surveillance* et non plus comme *agression*).

5.2. Inexactitude de la proposition : « le système immunitaire déclenche une réaction contre le non-soi »

Pour comprendre à présent pourquoi la seconde proposition fondamentale du modèle du soi et du non-soi doit être remise en cause, nous devons partir du concept-clé de *tolérance immunitaire*. La tolérance désigne un état dans lequel un élément exogène se trouve dans un organisme sans pour autant déclencher une réaction immunitaire. Il s'agit donc de « non-soi » à l'origine d'une acceptation par le système immunitaire, ce qui va à l'encontre de la proposition fondamentale énoncée ci-dessus. Trois éléments prouvent ainsi que la deuxième proposition du modèle du soi est erronée.

5.2.1. La tolérance d'agents exogènes potentiellement pathogènes

C'est le cas par exemple des bactéries situées sur la peau ou dans l'intestin.

5.2.2. La tolérance des greffes

Dans certaines conditions non-pathologiques, par exemple la *tolérance fœto-maternelle*, on constate

une absence de rejet de greffe [20]. Le modèle du soi et du non-soi, ainsi, n'est pas en mesure de rendre compte du cas de greffe à la fois le plus fréquent et le plus important, celui du fœtus porté par la mère. Le fœtus, en effet, est une greffe semi-allogénique, qui est tolérée bien que la moitié du patrimoine génétique de l'enfant soit issue du père et donc soit étrangère à la mère. En outre, le modèle du soi est incapable d'expliquer pourquoi certains organes – dits « immunoprivilégiés » (la cornée par exemple) – sont tolérés, ni pourquoi d'autres organes, comme le foie, sont d'autant mieux tolérés que la différence HLA entre donneur et receveur est forte.

5.2.3. Le chimérisme

Le chimérisme désigne le fait qu'un individu porte en lui, en faibles quantités, des cellules issues d'un autre individu. Le cas le plus significatif est celui de la femme enceinte : des cellules du fœtus peuvent être détectées chez la mère au bout d'à peine cinq semaines de gestation, et jusqu'à plusieurs décennies après l'accouchement [21]. Le chimérisme désigne également le cas des enfants qui portent des cellules de leur mère, et le cas d'un faux jumeau portant des cellules de son frère. Le chimérisme prouve la possibilité d'un « partage » du « soi », voire la possibilité pour le « non-soi » d'être constitutif du « soi ». Les cellules chimériques, au lieu de rester « endormies » dans l'organisme, peuvent même se différencier en cellules tumorales [22], voire peut-être *fonctionnelles* (devenant, par exemple, des cellules du foie, des cellules de la peau, etc.).

De l'ensemble de ces observations, nous pouvons conclure ceci : contrairement à ce que postule le modèle du « soi », les catégories d'*immunogène* et d'*exogène* ne sont pas confondues. Dès lors, le « non-soi » n'est pas le complément du « soi », et donc l'opposition dans le terme « non-soi » est dénuée de sens. C'est, par conséquent, l'ensemble de la dialectique du soi et du non-soi, au cœur du modèle initié par Burnet, qui s'avère inadéquate, puisque ce modèle échoue à définir la limitation de chacun des deux concepts. Si ce raisonnement est exact, nous pouvons en déduire que le modèle du soi et du non-soi est impropre à rendre compte du fonctionnement de l'immunité.

6. Pour un autre modèle théorique en immunologie : la continuité spatio-temporelle

Nous tentons ici de proposer une autre orientation théorique – imparfaite et provisoire – pour l'immunologie. Le critère d'immunogénicité que nous mettons en avant est celui de la *continuité spatio-temporelle*, qui s'appuie sur la définition de l'immunité comme *système en équilibre*. La proposition fondamentale de l'hypothèse de la continuité est la suivante : le système immunitaire réagit à ce qui *rompt la continuité* entre les récepteurs des acteurs de l'immunité d'une part, et les motifs antigéniques d'autre part (que cet antigène soit endogène ou exogène). Seule importe, autrement dit, la continuité spatio-temporelle entre les composants immunitaires et leurs cibles, le critère déterminant n'étant pas de savoir si ces cibles sont du « soi » ou du « non-soi ». Ainsi, selon cette hypothèse, le système immunitaire ne réagit pas à ce avec quoi il est *en contact continu* (et à partir de quoi il a été sélectionné), alors qu'il réagit à ce qui vient *briser la continuité* (un motif antigénique jamais rencontré : bactérie ; virus ; organe, comme dans le cas d'une allo-greffe ; etc.), et donc la distinction pertinente est celle entre *continuité* et *rupture de continuité*, et non la distinction entre « soi » et « non-soi ». Ce critère de la continuité demande à être pensé en corrélation avec le concept de *ressemblance*. Il s'agit d'une continuité à la fois spatiale et temporelle : tant que les récepteurs immunitaires continuent de réagir aussi faiblement qu'ils l'ont fait jusqu'ici avec les antigènes présents dans l'organisme, aucune réaction immunitaire forte n'est déclenchée. Ce qui provoque une réaction forte, c'est la nouveauté, c'est-à-dire le « jamais vu » pour les récepteurs de l'immunité, et c'est dans ce cas-là qu'il y a rupture de continuité.

Le point de départ de cette hypothèse est double : il repose sur l'idée de *commencement* de l'immunité et sur l'idée d'*autoréactivité* comme auto-reconnaissance. Premièrement, il existe initialement (soit pendant la période fœtale, soit pendant la période post-natale), pour chaque organisme, une période de tolérance immunitaire, ce qui indique que l'immunité a un *commencement*. Ce qui est *présent* au moment de cette sélection fondatrice *ne déclenchera pas de réponse immune*. Deuxièmement, l'autoréactivité est au cœur de l'immunité normale : le bon fonctionnement du système immunitaire repose sur une *sélection conti-*

nue, puisque pour survivre, un lymphocyte doit être régulièrement stimulé par des antigènes endogènes (a priori non pathogènes). L'organisme doit en permanence assurer pour lui-même une auto-immunité contenue et continue.

En quoi un modèle insistant sur la continuité est-il plus satisfaisant que le modèle du soi et du non-soi ? Là où le modèle du soi est contraint de définir de multiples exceptions, l'hypothèse de la continuité se veut unificatrice, capable de rassembler toutes les observations connues sous une même explication. Nous considérons ainsi qu'il y a pour l'essentiel cinq domaines qui montrent la supériorité d'une conception de ce type.

- (1) *L'auto-immunité.* L'hypothèse de la continuité affirme qu'il n'y a pas de différence de principe entre une réaction auto-immune et une réaction immunitaire visant un antigène exogène : dans les deux cas, il se produit une rupture de continuité liée à une modification de ce avec quoi les cellules immunitaires se trouvent en contact. Dans le cas des maladies auto-immunes, il y a modification des peptides présentés à la surface des cellules de l'organisme, ce qui aboutit à une rupture de continuité, alors même que les peptides ainsi modifiés restent du « soi », précisément parce qu'ils sont issus du matériel génétique de l'organisme considéré.
- (2) *Les cancers.* Les cellules cancéreuses, elles aussi, sont issues du matériel génétique de l'organisme, et donc sont du « soi », mais les motifs antigéniques à leur surface brisent la continuité par rapport à des tissus sains.
- (3) *Le prolongement entre immunité et régulation d'ensemble de l'organisme.* Contrairement à ce que l'immunologie contemporaine a fait jusqu'ici, l'hypothèse de la continuité permet de ne pas isoler, dans l'organisme, les agents assurant des fonctions de défense, des agents responsables d'autres fonctions. L'immunité est, selon l'hypothèse de la continuité, seulement l'une des activités de régulation de l'organisme. Ainsi, l'activité d'un macrophage, par exemple, est déterminée par la rupture de continuité entre ses récepteurs et les motifs avec lesquels il réagit, que ceux-ci soient exogènes (bactérie par exemple) ou endogènes (par exemple dans le cas d'une cellule morte que le

macrophage doit ingérer), donc il n'y a pas à envisager pour le macrophage deux tâches distinctes comme le fait le modèle du soi (fonction d'« éboueur » de l'organisme d'une part, fonction immune d'autre part). De même, les cellules T_{Reg} ne sont pas stimulées par la présence de « non-soi », puisqu'elles réagissent à des cellules immunitaires endogènes, mais par la rupture de continuité exprimée, précisément, par les récepteurs des cellules immunitaires qui constituent leur cible.

- (4) *Les cas de tolérance immunitaire.* La continuité rend compte de l'état d'équilibre qui s'établit entre l'individu et des agents pathogènes, comme les bactéries sur la peau. On constate que dès qu'apparaît un déficit immunitaire, ces bactéries, qui jusque-là étaient sans effet négatif sur l'individu concerné, provoquent des dommages à son encontre. Le critère n'est donc pas celui du « soi » et du « non-soi », puisque les bactéries concernées sont tout autant du « non-soi » avant qu'après le déficit immunitaire, mais bien la rupture de continuité dans les interactions récepteurs-motifs antigéniques.
- (5) *Les mécanismes d'induction d'une tolérance.* Même dans le système immunitaire mature, on constate parfois une absence de réaction à des antigènes avec lesquels l'individu est en contact prolongé. Il est difficile de déterminer les critères de cette induction de tolérance, puisque, dans la majorité des cas, après le premier contact avec l'antigène, une réponse immunitaire rapide et efficace se déclenche au deuxième contact. Néanmoins, il existe plusieurs mécanismes d'induction de la tolérance dont seule l'hypothèse de la continuité semble pouvoir rendre compte : désensibilisation dans le cas des allergies, tolérance provisoire pour certains antigènes du père après la grossesse [21], tolérance pour certains pathogènes avec lesquels on est en contact prolongé (bactéries de la peau, de l'intestin), tolérance plus probable d'une greffe d'organe après transfusion sanguine provenant du même donneur d'organe, etc. Cela permet notamment d'articuler la continuité avec les états de symbiose : les nombreuses bactéries situées dans notre intestin facilitent la digestion, et de même les bactéries sur notre peau assurent l'élimination

d'autres pathogènes qui, pour leur part, causeraient des dommages à l'organisme.

Une autogreffe ou une greffe entre jumeaux vrais, bien qu'elles semblent rompre la continuité entre récepteurs et motifs antigéniques, puisque l'on greffe par exemple un tissu à la place d'un autre tissu, sont tolérées, ce qui paraît constituer une objection à l'hypothèse de la continuité. Cependant, cette tolérance s'explique par le fait que, pour le système immunitaire receveur, il n'y a pas de rupture de continuité, puisque les réactions récepteurs–antigènes restent les mêmes, étant donné qu'il n'y a aucune différence dans les motifs antigéniques et donc dans les signaux émis avant et après la greffe. De façon similaire, on peut émettre l'hypothèse que ce qui fait que certaines greffes sont mieux tolérées que d'autres, ce n'est pas la distinction soi/non-soi (conformément à ce que nous avons dit, certains organes, comme le foie, sont d'autant mieux tolérés qu'ils sont différents de l'organe hôte), mais la plus grande continuité dans l'activité de stimulation des agents immunitaires. Ce qui importe, c'est bien entendu la continuité *pour les cellules immunitaires*, et non la continuité *pour nous*.

Les avantages de l'hypothèse de la continuité sur le modèle du soi tels que nous venons de les présenter nous permettent de préciser quelle est la place de cette hypothèse au sein des théories immunologiques proposées au cours des trente dernières années. Elle s'appuie incontestablement sur la théorie du « réseau » immunitaire, apparue chez Jerne [23], puis développée sous la forme de la régulation de l'auto-immunité naturelle ou *immunological homunculus* [24], ainsi que sous le terme controversé d'*autopoiesis* [25]. L'hypothèse de la continuité a en commun avec les théories du réseau l'idée qu'une réaction immune est en fait une *perturbation du système* [26], c'est-à-dire une modification du comportement que le système immunitaire a eu jusqu'ici (« rupture de continuité » dans le cadre de notre hypothèse). Cependant, les théories du réseau immunitaire proposent une conception *close* de l'immunité : selon ses promoteurs, si la distinction soi/non-soi est insatisfaisante, c'est parce que le système immunitaire n'a jamais affaire qu'à lui-même [24]. À l'opposé, l'hypothèse de la continuité se donne pour objectif d'*ouvrir* le système, comme nous l'avons vu avec les cas d'induction d'une tolérance immunitaire. L'hypothèse de la continuité, autrement

dit, s'efforce de comprendre comment des entités a priori distinctes de l'organisme peuvent *s'intégrer* à lui (processus d'ouverture et de tolérance), alors que les théories du réseau insistent sur la clôture et l'auto-définition de l'immunité.

7. Identité immunitaire et identité philosophique

L'hypothèse de la continuité nous éloigne considérablement du modèle du soi, mais elle ne nous éloigne pas pour autant de la question de l'*identité*. Notre conviction est qu'il est possible de penser l'identité biologique sans la définir comme un « soi ». Le concept philosophique d'identité repose sur les termes latins *idem* (fait d'être identique à soi : idée de *permanence* dans le temps) et *ipse* (fait de demeurer le même tout en changeant partiellement : il y a *évolution* dans le temps) : d'un côté nous avons l'identité immuable dans le temps, et de l'autre l'idée que tout être reste le même tout en accueillant en lui le changement. Cette distinction rejoint la problématique philosophique de la *substance* : la substance est un *invariant* susceptible d'être, pour chaque individu, le *support* de toutes les *variations* [27]. Deux grandes thèses philosophiques s'affrontent sur la question de l'identité : la première définit l'identité par la *substance*, tandis que la seconde définit l'identité par la *continuité*. Selon la première thèse, ce qui fait l'identité d'un individu, c'est la substance, c'est-à-dire le support métaphysique de toutes ses déterminations et variations. Selon la deuxième thèse, à l'opposé, rien ne permet de présupposer qu'il existe une telle « substance », car cette substance est par définition inaccessible, et donc l'identité repose seulement sur la *continuité* dans le temps : continuité des changements physiques, ou encore, concernant l'identité psychologique, continuité des états de conscience. Le débat entre ces deux thèses philosophiques pourrait être illustré par les figures de Locke [28] et de Leibniz [29]. La conception substantialiste de l'identité consiste à *supposer* plus que la conception fondée sur la continuité (ce que l'on suppose en plus, c'est précisément un « noyau » de substantialité). Or, on peut à bon droit être d'accord avec le soupçon de Locke, renforcé par Hume [30] : puisque la *substance* est en elle-même un noyau métaphysique inatteignable, pourquoi la présupposer ? Autrement dit, si on peut se passer de la substance pour com-

prendre l'identité, pourquoi y ferait-on appel ? La démarche de Locke relève alors de la *déflation métaphysique* : si un même phénomène peut être expliqué par deux modèles dont l'un repose sur moins d'hypothèses que l'autre, alors c'est le modèle minimal qu'il vaut mieux adopter. L'immunologie est, au moins depuis les années 1940, pétrée de concepts philosophiques. Notre rôle devrait être, dans ces conditions, d'essayer d'accorder à ces concepts leur juste place. Le modèle du soi se situe du côté de l'identité-substance, car il tente de définir l'identité de l'organisme comme un noyau substantiel dont l'intégrité doit être défendue, tandis que l'hypothèse de la continuité se range du côté de l'identité-continuité. L'hypothèse de la continuité, par conséquent, constitue une proposition *philosophique* pour limiter l'usage des concepts philosophiques en immunologie : elle s'efforce de réitérer dans le domaine propre de l'immunologie la déflation métaphysique que l'identité-continuité représente par rapport à l'identité-substance.

Une question, cependant, surgit ici : l'hypothèse de la continuité n'est-elle pas finalement qu'une simple reformulation du modèle du soi ? Ne dit-elle pas ce que les immunologistes ont toujours dit ? Nous ne le pensons pas. Rien, bien entendu, n'empêche de voir l'hypothèse de la continuité simplement comme une conception renouvelée du « soi ». On affirmerait alors seulement qu'il s'agit dans ce cas du *soi* compris comme continuité (comme chez Locke ou Hume), et non du *soi* compris comme substance (comme chez Leibniz). Cette suggestion est séduisante, car elle permettrait, une fois encore, de « sauver » le modèle du soi et du non-soi. Néanmoins, premièrement, l'hypothèse de la continuité explique des phénomènes qui étaient mal expliqués par le modèle du soi. Deuxièmement, et surtout, faire de l'identité-continuité une conception renouvelée du « soi » serait précisément retomber dans l'erreur qui consiste, en ayant recours au terme trop large de *soi*, à recouvrir deux significations bien distinctes : la *substance* et la *continuité*. Parler de « soi », c'est se condamner à ne pas distinguer les deux sens, à passer de l'un à l'autre sans justification, avec le risque de tout « substantialiser » en immunologie. On pourrait donc accepter l'objection selon laquelle ce que l'on propose n'est qu'une redéfinition du soi en immunologie, mais ce que l'on ne peut accepter, c'est l'idée que le terme de *soi* doit être conservé.

8. Conclusion : philosophie de l'identité biologique

Quelles questions pose l'analyse du modèle du soi et du non-soi pour une compréhension philosophique de la définition biologique de l'identité ? L'identité biologique, pour tout être vivant, désigne *ce qu'il est* biologiquement, c'est-à-dire son unicité et sa différenciation spatiale. Nous avons montré que le système immunitaire constituait bien une sorte de carte d'identité de l'organisme, mais que cette identité n'était pas close à toute influence extérieure : l'identité immunitaire n'est pas définie à partir d'un ensemble de réactions de défense à toutes les entités exogènes, mais de manière continuiste, c'est-à-dire comme la continuité spatio-temporelle des réactions entre récepteurs de l'immunité et motifs antigéniques (qu'ils soient endogènes ou exogènes). Dès lors peut se dessiner, en particulier à partir de l'idée d'induction de la tolérance immunitaire, une réflexion élargie sur la possibilité de définir l'identité biologique (à la fois phénotypique et, en amont, génétique ou para-génétique) comme une identité *ouverte*, articulant à la fois des éléments endogènes et des éléments exogènes pour déterminer en dernière instance le propre toujours précaire et toujours combiné (« impur ») d'un organisme vivant donné.

Remerciements

Nous remercions pour leur aide et leur soutien Anouk Barberousse, Claude Debru, Michel Morange, Jean Gayon, Cédric Brun et Hannah-Louise Clark.

Références

- [1] F.M. Burnet, F. Fenner, *The Production of Antibodies*, Macmillan, Melbourne, 1941, 2^e édition en 1949.
- [2] M.S. Anderson, E.S. Venanzi, L. Klein, Z. Chen, S.P. Berzins, S.J. Turley, H. von Boehmer, R. Bronson, A. Dierich, C. Benoist, D. Mathis, *Projection of an Immunological Self Shadow Within the Thymus by the Aire Protein*, *Science* 298 (2002) 1395–1401.
- [3] R.E. Langman, M. Cohn, *A minimal model for the self-nonsel self discrimination: a return to the basics*, *Semin. Immunol.* 12 (2000) 189–195.

- [4] P. Matzinger, The danger model: a renewed sense of self, *Science* 296 (2002) 301–305.
- [5] J. Bernard, M. Bessis, C. Debru (dir.), *Soi et non-soi*, Seuil, Paris, 1990.
- [6] F.M. Burnet, *Changing Patterns. An Atypical Autobiography*, Heinemann, Melbourne, 1968.
- [7] M. Morange, *La part des gènes*, Odile Jacob, Paris, 1998.
- [8] F.M. Burnet, *The Integrity of the Body*, Harvard University Press, Cambridge, 1962.
- [9] A.I. Tauber, L. Chernyak, Metchnikoff and the Origins of Immunology, Oxford University Press, New York, Oxford, 1991.
- [10] A.-M. Moulin, *Le dernier langage de la médecine – histoire de l’immunologie de Pasteur au Sida*, PUF, Paris, 1991.
- [11] A.I. Tauber, *The Immune Self: Theory or metaphor?*, Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- [12] Aristote, *Catégories*, Vrin, Paris, 1994, chapitres 10 et 11.
- [13] Aristote, *Catégories*, chapitre 5, 3b22–33.
- [14] P. Kourilsky, J.-M. Claverie, The peptidic self model: a hypothesis on the molecular nature of the immunological self, *Ann. Immunol.* 137 (1986) 3–21.
- [15] D.H. Raulet, R.E. Vance, C.W. McMahon, Regulation of the natural killer cell receptor repertoire, *Annu. Rev. Immunol.* 19 (2001) 291–330.
- [16] P.G. Ashton-Rickardt, A. Bandeira, J.R. Delaney, L. Van Kaer, H.P. Pircher, R.M. Zinkernagel, S. Tonegawa, Evidence for a differential avidity model of T-cell selection in the thymus, *Cell* 76 (1994) 651–663.
- [17] C. Tanchot, B. Lemonnier, A. Perarnau, A. Freitas, B. Rocha, Differential requirements for survival and proliferation of CD8 naive or memory T cells, *Science* 276 (1997) 2057–2062.
- [18] M.S. Jordan, A. Boesteanu, A.J. Reed, A.L. Petrone, A.E. Hokenbeck, M.A. Lerman, A. Naji, A.J. Caton, Thymic selection of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide, *Nat. Immunol.* 2 (2001) 301–306.
- [19] Z. Fehérvári, S. Sakaguchi, Development and function of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells, *Curr. Opin. Immunol.* 16 (2004) 203–208.
- [20] E.D. Carosella, N. Rouas-Freiss, P. Paul, J. Dausset, HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex, *Immunol. Today* 20 (1999) 60–62.
- [21] D.W. Bianchi, G.K. Zickwolf, G.J. Weil, S. Sylvester, M.A. DeMaria, Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93 (1996) 705–708.
- [22] D. Cha, K. Khosrotehrani, Y. Kim, H. Stroh, D.W. Bianchi, K.L. Johnson, Cervical cancer and microchimerism, *Obstet. Gynecol.* 102 (2003) 774–781.
- [23] N.K. Jerne, Towards a network theory of the immune system, *Ann. Immunol.* 125 C (1974) 373–389.
- [24] I.R. Cohen, The cognitive paradigm and the immunological homunculus, *Immunol. Today* 13 (1992) 490–494.
- [25] H.R. Maturana, F.J. Varela, *Autopoiesis and cognition*, D. Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1980.
- [26] A.I. Tauber, Moving beyond the immune self?, *Semin. Immunol.* 12 (2000) 241–248.
- [27] Aristote, *Catégories*, chapitre 5.
- [28] J. Locke, *Essai sur l’entendement humain*, 1690.
- [29] G.W. Leibniz, *Nouveaux Essais sur l’entendement humain*, 1765.
- [30] D. Hume, *Traité de la nature humaine*, 1739.