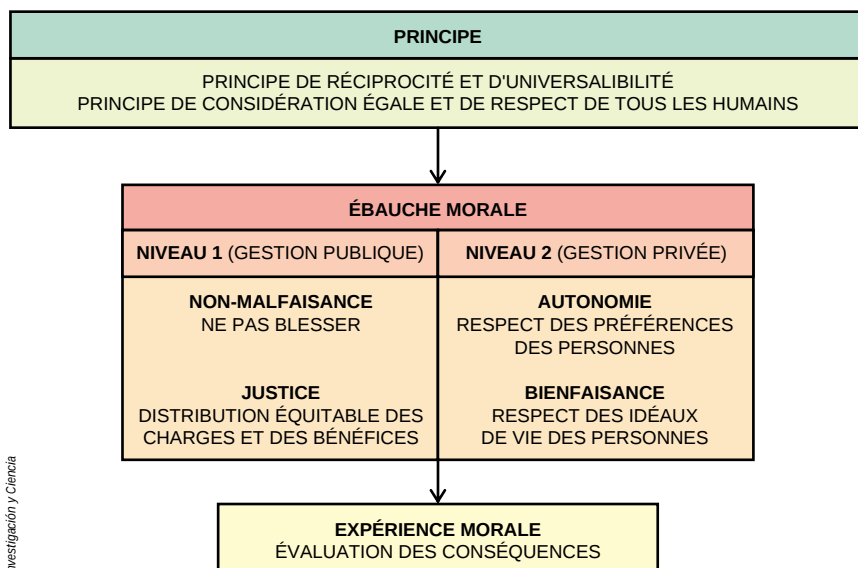




Investigación y Ciencia

7. LES TROIS ÉTAPES DU RAISONNEMENT MORAL. Une décision se justifie lorsqu'elle a été adoptée conformément au principe, à l'ébauche et aux maximes. Le principe décrit les principes moraux généraux. En revanche, l'ébauche contient les conditions ou maximes que doivent suivre les normes morales. L'ébauche morale, comme les hypothèses scientifiques, est confrontée à la réalité au travers de l'expérience. Si les conséquences de l'application de l'ébauche morale, jugées d'après le principe, se révèlent pires que celles de sa non-application, il est justifié de faire une exception à l'ébauche jusqu'à ce qu'il soit possible d'en élaborer une meilleure.

l'efficacité de nouveaux traitements du SIDA, d'antidépresseurs, d'anti-hypertenseurs ou d'anti-ulcéreux, alors qu'il existe des traitements efficaces pour ces maux ? Et lorsqu'aucun traitement ne permet de lutter contre une maladie mortelle, est-il éthique de comparer l'efficacité d'un nouveau traitement à celle d'un placebo ?

Le cas le plus simple est celui de l'indétermination clinique, c'est-à-dire lorsqu'on ne dispose d'aucun autre traitement que celui qui est testé. La communauté scientifique doit identifier clairement ces cas, et l'on accepte alors le recours au placebo, car il ne désavantage pas *a priori* les personnes qui le reçoivent. Lors d'essais de longue durée, toutefois, on effectue des analyses intermédiaires tout au long de l'essai, afin d'évaluer si la situation d'indétermination clinique initiale perdure. On doit déterminer, avant le début de l'étude, le moment auquel les analyses intermédiaires seront effectuées, ainsi que les critères qui seront employés pour décider la poursuite ou l'arrêt de l'étude.

En revanche, quand on connaît des traitements efficaces autres que celui qui est testé ou quand le traitement censément expérimental a prouvé son efficacité, l'utilisation du placebo

est contraire à l'éthique (voir l'encadré page 151).

Deux exemples précisent les problèmes. Imaginons, d'une part, un essai qui comparerait un placebo et un nouveau médicament potentiellement analgésique. Pour mener à bien cette étude, les médecins sélectionnent des personnes auxquelles on doit extraire une molaire. Imaginons, d'autre part, l'évaluation d'un nouvel anti-ulcéreux dont le mécanisme d'action serait similaire à celui d'autres médicaments déjà commercialisés. Les avantages de l'emploi du placebo, au lieu d'un traitement actif, seraient ici la réduction de la taille de l'échantillon nécessaire et l'estimation des effets non spécifiques qui, dans des situations cliniques telles que celles évoquées, peuvent être importants. La question est la suivante : quel est l'excès de risque encouru par les patients auxquels un placebo est administré ?

Dans le cas de l'analgésique, l'excès de risque prévu se réduit à un inconfort qui peut être réduit si l'on utilise un traitement de secours (un analgésique dont l'efficacité est connue) quand l'état du patient ne s'améliore pas après deux heures. De surcroît, comme le placebo soulage la douleur chez 40 pour cent des

sujets, le risque supplémentaire que les sujets encourront en raison de la privation de l'analgésique testé sont minimes. En revanche, dans le cas de l'anti-ulcéreux, le risque excédentaire pourrait être celui d'une hémorragie, d'une perforation de l'ulcère, voire d'un décès par les complications de cette perforation.

Quand le risque est excessif, on peut utiliser une autre technique, telle la mesure de l'acidité gastrique, qui constitue un bon indicateur de guérison. De la sorte, on minimise le risque. Si, finalement, l'excès de risque reste supérieur au minimum, la seule justification possible serait d'invoquer une exception pour d'importantes raisons de justice (intérêt social de la recherche), après avoir pondéré la validité des solutions parallèles et leur faisabilité.

Le problème de l'interruption d'un traitement bénéfique se pose surtout lorsque le placebo est employé durant les périodes de préinclusion, de purge intermédiaire ou de sevrage. L'évaluation du risque doit tenir compte des complications possibles de la maladie non traitée et de l'effet de sevrage possible. À cet égard, l'un des facteurs clés est le temps d'observation.

L'utilisation du placebo comme moyen de contrôle a joué un rôle important dans le développement de nouveaux outils thérapeutiques. Toutefois, à mesure que le nombre de traitements validés augmente, les limites éthiques de son utilisation se resserrent. Les avantages méthodologiques qu'apporte le placebo doivent être évalués en fonction de l'excès de risque qu'il implique pour les patients auquel il est administré.

Francisco de ABAJO et Diego GRACIA étudient l'éthique des essais cliniques à l'Université de Madrid.

B. LACHAUX et P. LEMOINE, *Placebo, un médicament qui cherche sa vérité*, Meds/McGraw-Hill, 1988.

J. BERNARD, *De la biologie à l'éthique*, Hachette, 1991.

S.J. PROCOCK, *Clinical Trials, a Practical Approach*, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.

J.-F. MATTEI, *Les droits de la vie*, Odile Jacob, 1996.

B. FEUILLET-LE MINTIER, D. FOLSCHEID et J.-F. MATTEI, *Philosophie et droit de l'éthique médicale*, PUF, 1997.

Le corps, l'esprit et la maladie

ESTHER STERNBERG • PHILIP GOLD

Le cerveau et le système immunitaire communiquent en permanence. C'est sans doute pourquoi l'état d'esprit influe sur l'état de santé.

Le médecin a toujours supposé que l'état d'esprit joue un rôle primordial dans l'évolution d'une maladie. De l'Antiquité grecque jusqu'au début du XX^e siècle, les médecins et leurs patients ont admis que l'esprit influe sur l'évolution des maladies, mais, avec la découverte des antibiotiques, l'idée a été délaissée : on a cru que, pour traiter une maladie infectieuse ou inflammatoire, il suffisait d'éliminer l'agent pathogène. Dans la course aux nouveaux antibiotiques et aux médicaments, les médecins et les biologistes ont fini par oublier que la susceptibilité aux maladies et leur déroulement dépendent de l'organisme.

Néanmoins l'histoire des sciences est pleine de surprises : progressivement, les biologistes redécouvrent les interactions de l'esprit et du corps, et les nouveaux outils moléculaires identifient le réseau par lequel le cerveau et le système immunitaire communiquent en permanence, très rapidement. Les composés produits par les cellules immunitaires transmettent des informations au cerveau, et ce dernier, en retour, émet des signaux de régulation vers le système immunitaire. Les mêmes molécules déterminent le comportement et les réactions face au stress. Toute perturbation de ce réseau de communication, innée ou due à des médicaments, à des substances toxiques ou à une intervention chirurgicale, renforce les symptômes des maladies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes, et des troubles de l'humeur associés.

L'exploration des relations entre le corps et l'esprit devrait avoir pour

conséquence d'élargir l'éventail des médicaments disponibles, puisque des substances connues pour agir sur le système nerveux se sont révélées efficaces contre certaines maladies immunes, et inversement. Elles devraient confirmer l'ancienne idée médicale et, de ce fait, fournir un moyen nouveau(!) de lutter contre les maladies.

Les réactions de stress se déclenchent dans le cerveau en cas de danger, tandis que le système immunitaire réagit automatiquement à la présence d'agents pathogènes ou de molécules étrangères. Ces deux systèmes de réaction servent à maintenir l'équilibre, ou homéostasie, dans l'organisme. Lorsque l'homéostasie est perturbée, diverses réactions moléculaires, cellulaires ou comportementales s'opposent à la perturbation et visent à rétablir un état stable. Certaines sont spécifiques de l'agent pathogène ou du stress, mais une réaction générale a lieu lorsque l'équilibre est particulièrement menacé. Parfois ces réactions sont elles-mêmes un stress suffisant pour déclencher une maladie. Nous commençons tout juste à comprendre les interactions normales et pathogènes du cerveau et du système immunitaire.

D'une part, les réactions de stress sont des modifications physiologiques et comportementales qui augmentent les chances de survie dans des situations d'urgence. Ainsi, face à une situation grave, le stress augmente la vigilance, la peur ou les réactions de résistance ou de fuite, tout en inhibant des comportements tels que la prise de nourriture, l'activité sexuelle ou le sommeil, inutiles à la survie

immédiate. Toutefois, les réactions de stress ne doivent être ni excessives ni insuffisantes, sinon des troubles de la vigilance, de la pensée ou de l'humeur apparaissent.

Le système immunitaire, d'autre part, empêche les agents pathogènes de pénétrer dans l'organisme et détruit ceux qui ont réussi à franchir les premières lignes de défense. Il neutralise les toxines, participe à la réparation des tissus endommagés et élimine les cellules anormales. Ses réactions sont si puissantes qu'elles doivent être sans cesse modulées pour être efficaces, sans être excessives. Des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires ou encore des syndromes d'immuno-déficience apparaissent quand le système immunitaire est mal réglé.

Un réseau dense de communications

Comment ces deux systèmes interagiraient-ils ? Apparemment, l'organisation du système immunitaire et celle du système nerveux central semblent très différentes. Le cerveau est souvent assimilé à un poste central de commande, qui envoie et reçoit des signaux électriques transmis par des circuits qui ressemblent à un réseau téléphonique. Au contraire, le système immunitaire est décentralisé : la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus et la moelle osseuse, essentiels à son fonctionnement, sont répartis dans tout l'organisme. Il libère dans le sang des cellules immunitaires qui délivrent leurs messages et agissent sur les sites menacés.

Pourtant, le système nerveux central et le système immunitaire se res-

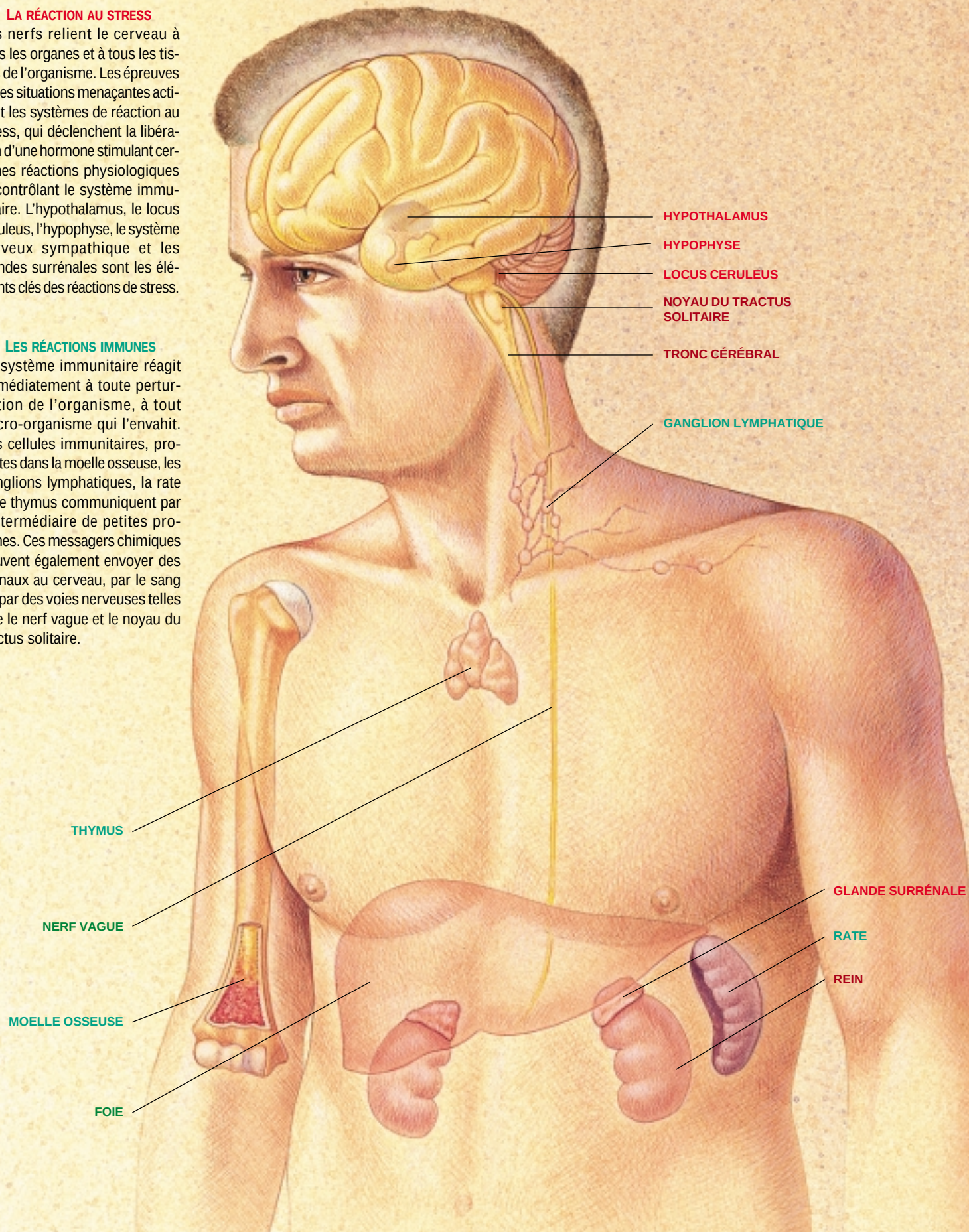
Anatomie du système de stress et du système immunitaire

LA RÉACTION AU STRESS

Les nerfs relient le cerveau à tous les organes et à tous les tissus de l'organisme. Les épreuves ou les situations menaçantes activent les systèmes de réaction au stress, qui déclenchent la libération d'une hormone stimulant certaines réactions physiologiques et contrôlant le système immunitaire. L'hypothalamus, le locus ceruleus, l'hypophyse, le système nerveux sympathique et les glandes surrénales sont les éléments clés des réactions de stress.

LES RÉACTIONS IMMUNES

Le système immunitaire réagit immédiatement à toute perturbation de l'organisme, à tout micro-organisme qui l'envahit. Les cellules immunitaires, produites dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus communiquent par l'intermédiaire de petites protéines. Ces messagers chimiques peuvent également envoyer des signaux au cerveau, par le sang ou par des voies nerveuses telles que le nerf vague et le noyau du tractus solitaire.



semblent plus qu'il n'y paraît *a priori*. Ils reconnaissent tous deux des signaux provenant de l'extérieur et ils agissent un peu de la même façon. Ils disposent tous deux de «capteurs» qui reçoivent les informations de l'environnement et de l'organisme lui-même, et des éléments «moteurs» qui transmettent les réactions appropriées.

Les deux systèmes communiquent aussi par l'intermédiaire de médiateurs chimiques. D'une part, les signaux électriques qui se propagent dans les nerfs déclenchent la libération de signaux chimiques aux synapses, les zones de contact entre les neurones. D'autre part, les messagers chimiques produits par les cellules immunitaires ne communiquent pas seulement avec les autres éléments du système immunitaire, mais aussi avec le cerveau et avec les nerfs, et les substances chimiques libérées par les neurones sont aussi des si-

gnaux pour les cellules immunitaires. Les hormones sont véhiculées par le sang jusqu'au cerveau qui, lui-même, en fabrique. Le cerveau est peut-être l'organe producteur d'hormones le plus actif de l'organisme ; les hormones sont destinées autant au cerveau qu'au reste de l'organisme.

Ainsi l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) agit aussi bien sur le système nerveux central que sur le système immunitaire ; produite par l'hypothalamus et par d'autres régions du cerveau, elle assure le lien entre les réactions de stress et les réactions immunes. Ainsi, transportée jusqu'à l'hypophyse, la CRH lui fait libérer l'hormone adrénocorticotropine (ACTH), qui stimule la production de cortisol par les glandes surrénales.

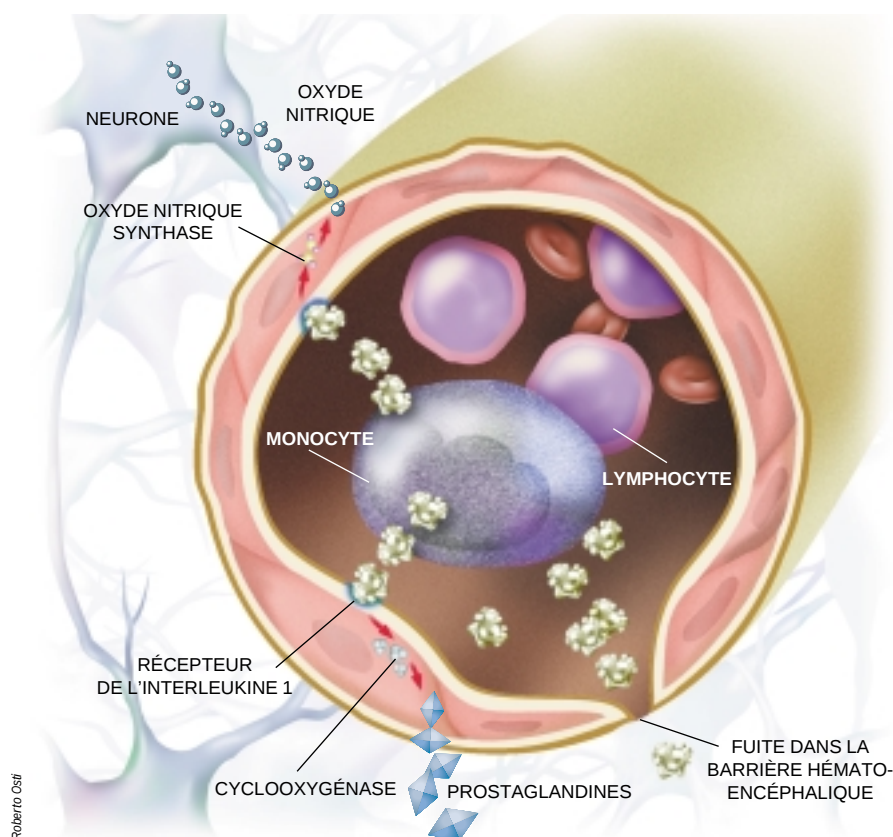
Le cortisol est une hormone stéroïde qui augmente la fréquence et la puissance des contractions du cœur, ainsi que la sensibilité des vaisseaux

sanguins à la noradrénaline (une hormone proche de l'adrénaline), et qui modifie diverses fonctions métaboliques, ce qui aide l'organisme à affronter le stress. De plus, le cortisol est un agent immunorégulateur et anti-inflammatoire puissant. Il évite que le système immunitaire ne réagisse trop violemment en cas de blessure, et qu'il n'endommage les tissus ; il inhibe la libération de la CRH par l'hypothalamus. Ainsi, la CRH et le cortisol relient directement les réactions de stress commandées par le cerveau aux réactions immunes.

Les hormones du cerveau

Les neurones de l'hypothalamus qui libèrent la CRH sont reliés à des régions du tronc cérébral qui commandent le système nerveux sympathique et à une autre région du tronc cérébral, le locus ceruleus. Le système nerveux sympathique, qui assure la mobilisation de l'organisme au cours du stress, innerve aussi les organes immunitaires, tels le thymus, les ganglions lymphatiques et la rate, et il participe à la régulation des réactions inflammatoires dans l'organisme. La stimulation du locus ceruleus augmente l'éveil comportemental, la peur et la vigilance.

Le noyau amygdalien est une structure peut-être encore plus importante pour le déclenchement des réactions de stress : c'est elle qui reconnaît si un signal issu des régions sensorielles du cerveau est un signal de stress ou non. Les neurones amygdaliens qui libèrent la CRH (dits neurones à CRH) ont des prolongements qui atteignent l'hypothalamus, le locus ceruleus et d'autres régions du tronc cérébral. En activant ces neurones, les messagers libérés au cours des réactions immunes déclenchent la régulation de la réaction immune assurée par le cortisol, et des comportements qui favorisent la guérison. Les neurones qui sécrètent la CRH sont également connectés avec les régions hypothalamiques qui contrôlent les comportements alimentaires et sexuels. Enfin, la thyroïde, l'hormone de croissance et les hormones sexuelles féminines, ou encore les circuits sympathiques et médullo-surrénaux, influent sur les interactions du système nerveux et du système immunitaire.



1. LES SIGNAUX IMMUNITAIRES qui atteignent le cerveau, véhiculés par le sang, sont directs ou indirects. Ainsi, certains globules blancs, les monocytes, produisent un messager chimique nommé interleukine 1, qui, normalement, ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, certains vaisseaux sanguins cérébraux ne sont pas parfaitement étanches et laissent pénétrer des molécules d'interleukine 1 dans le cerveau. Ces dernières activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et d'autres systèmes neuronaux. L'interleukine 1 se lie aussi à des récepteurs présents sur les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins cérébraux. Des enzymes cellulaires produisent alors de l'oxyde nitrique ou des seconds messagers, les prostaglandines, qui diffusent dans le cerveau et agissent sur les neurones.

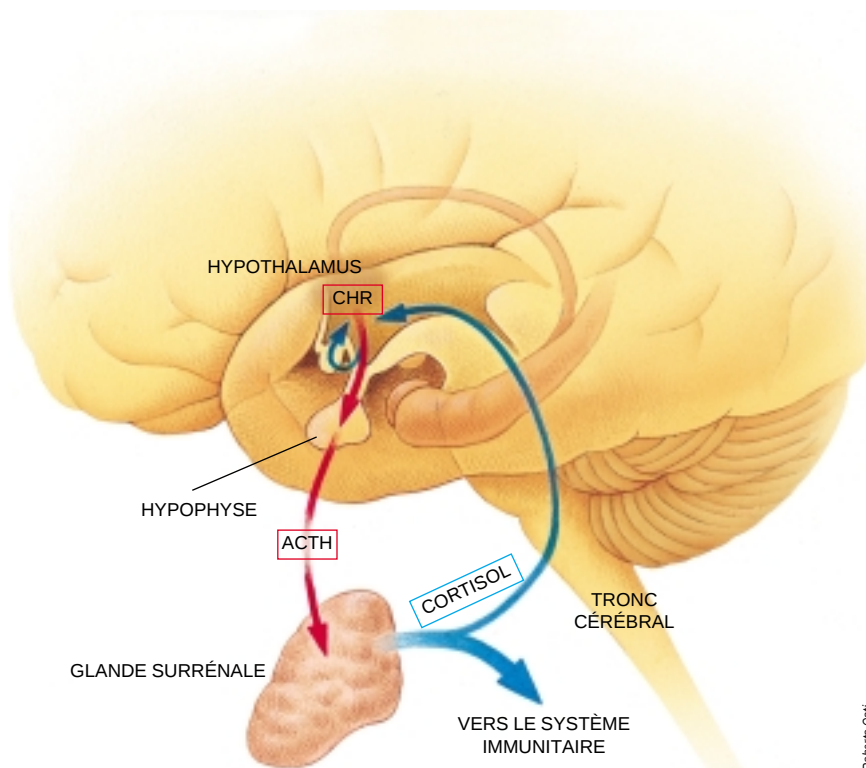
Une réaction immune est une cascade parfaitement réglée d'événements cellulaires visant à débarrasser l'organisme de toute substance étrangère.

Les globules blancs, notamment, produisent de petites protéines qui coordonnent les réactions d'autres constituants du système immunitaire. Par exemple, des globules blancs nommés monocytes, ou macrophages, sécrètent l'interleukine 1, qui stimule d'autres globules blancs, les lymphocytes ; ces derniers produisent de l'interleukine 2, qui déclenche la différenciation des lymphocytes en cellules immunitaires matures. Certains lymphocytes, les lymphocytes B, fabriquent des anticorps qui luttent contre l'infection, tandis que d'autres, les lymphocytes cytotoxiques, tuent les virus. D'autres interleukines participent à l'activation des cellules immunitaires qui interviennent dans les réactions allergiques.

Lorsque les biologistes ont découvert les interleukines, ils ont cru que ces molécules assuraient la communication (inter-) entre les globules blancs (leukines). Aujourd'hui, on sait que les interleukines ne sont pas confinées aux globules blancs : comme les cellules immunitaires, d'autres types de cellules et divers organes communiquent grâce aux interleukines ; on les a alors nommées cytokines. Chaque cytokine est spécifique d'une cible cellulaire. Certaines stimulent les réactions immunes, d'autres les inhibent, selon les autres cytokines ou stimulus présents et selon l'activité métabolique des cellules en cause.

Les signaux du système immunitaire

Les cytokines du système immunitaire envoient des signaux variés au cerveau. Normalement, la barrière hémato-encéphalique protège le système nerveux central des molécules potentiellement dangereuses qui circulent dans le sang. Toutefois, au cours des inflammations ou des maladies, cette barrière cesse d'être totalement imperméable et laisse des cytokines atteindre le cerveau (voir la figure 1). La barrière hémato-encéphalique est d'ailleurs naturellement perméable à certaines cytokines. En outre, les cytokines peuvent même agir sans traverser cette barrière. Certaines cytokines, synthé-



2. LES RÉACTIONS DE STRESS neuro-endocriniennes sont essentiellement régulaées par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Quand l'hypothalamus est stimulé, l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) est libérée dans le système porte hypophysaire, qui irrigue l'hypophyse antérieure. La CRH fait sécréter à l'hypophyse l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (les flèches rouges indiquent les circuits de stimulation). Sous l'action de l'ACTH, les glandes surrénales libèrent du cortisol, une hormone de stress qui prépare l'organisme à affronter les difficultés. En retour, le cortisol contrôle les réactions de stress en inhibant la libération de CRH par l'hypothalamus (les flèches bleues indiquent les circuits inhibiteurs). Le cortisol, qui est aussi un puissant régulateur du système immunitaire, agit sur ce système pour prévenir toute hyperactivation qui finirait par léser les cellules et les tissus sains.

tisées dans l'endothélium des vaisseaux sanguins cérébraux, stimulent la libération de signaux chimiques secondaires dans le tissu cérébral qui entoure les vaisseaux.

Les cytokines agissent aussi sur le cerveau par l'intermédiaire des voies nerveuses, par exemple par le nerf vague, qui innerve le cœur, l'estomac, l'intestin grêle et d'autres organes de la cavité abdominale. L'injection d'interleukine 1 dans la cavité abdominale active le noyau du tractus solitaire, la principale structure du tronc cérébral, spécialisée dans la réception des signaux sensoriels viscéraux. La section du nerf vague empêche l'interleukine 1 d'activer ce noyau. La transmission de signaux par l'intermédiaire des nerfs est un moyen très rapide pour les cytokines de communiquer avec le cerveau.

L'activation du cerveau par les cytokines émises par les régions périphériques de l'organisme déclenche des réactions de stress telles qu'anxiété et

somnolence excessive, un ensemble de réactions qui caractérisent le «comportement du malade».

Les neurones et les autres cellules du cerveau produisent aussi des cytokines, qui règlent la croissance et la mort des neurones, et peuvent stimuler la libération de l'hormone CRH. On connaît notamment bien le fonctionnement du système cérébral à interleukine 1 : toutes ses composantes ont été identifiées, notamment les récepteurs de l'interleukine 1 et un antagoniste naturel qui se lie à ces récepteurs sans les activer. Ce circuit a été en partie cartographié et les types de cellules concernées ont été déterminés. Ces nouvelles données permettront aux biologistes de concevoir des substances qui bloqueront ou potentialiseront ces circuits et les fonctions qu'ils contrôlent.

On espère ainsi comprendre pourquoi des quantités excessives de cytokines endommagent le système nerveux. Chez les souris modifiées

génétiqnement, une production excessive de cytokines a des effets neurotoxiques. Chez l'homme, certains des symptômes neurologiques associés au SIDA seraient dus à une surproduction de cytokines dans le cerveau : l'interleukine 1 et d'autres cytokines semblent concentrées autour des macrophages qui envahissent le cerveau des malades.

Plus généralement, toute perturbation des communications entre le cerveau et le système immunitaire augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires et, souvent, la gravité des symptômes. Par des expérimentations sur des animaux, on a ainsi observé que, lorsque les communications entre le cerveau et le système immunitaire sont perturbées (par une intervention chirurgicale ou par l'administration de substances chimiques), les maladies inflammatoires ou infectieuses ont souvent des conséquences graves.

Plusieurs espèces animales (le rat, la souris, le poulet) sont très sensibles aux maladies inflammatoires quand leurs réactions de stress sont inadaptées, en raison d'une anomalie génétique (les études sont moins probantes chez l'homme). Par exemple, chez les rats de souche Lewis qui sont naturellement sensibles à diverses maladies inflammatoires, les relations entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales sont anormales : l'hormone CRH est insuffisamment sécrétée en cas de stress. Au contraire, chez les rats de souche Fischer, l'hormone CRH est synthétisée en quantité excessive, et les animaux sont très résistants aux maladies inflammatoires.

Diverses études pharmacologiques ont éclairé les relations entre l'inadaptation des réactions de stress et la sensibilité aux maladies inflammatoires. Ainsi, des traitements par des substances qui bloquent les récepteurs du cor-

tisol aggravent les maladies auto-immunes inflammatoires. Inversement, l'injection de faibles doses de cortisol à des rats prédisposés aux maladies inflammatoires augmente leur résistance, et l'ablation de l'hypophyse ou des glandes surrénales rend des rats normalement résistants très sensibles aux maladies inflammatoires ; des rats prédisposés deviennent plus résistants quand on greffe dans leur cerveau du tissu hypothalamique provenant de rats résistants.

Ces études sur l'animal démontrent qu'une perturbation des systèmes cérébraux de réaction au stress augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires, tandis qu'un renforcement de ces réactions diminue la susceptibilité. Ne peut-on alors supposer que les réactions du système immunitaire, au cours des maladies inflammatoires, ne sont pas toujours

les mêmes, parce qu'elles dépendent de l'état des communications entre le cerveau et le système immunitaire (éventuellement perturbées par un agent toxique ou infectieux)?

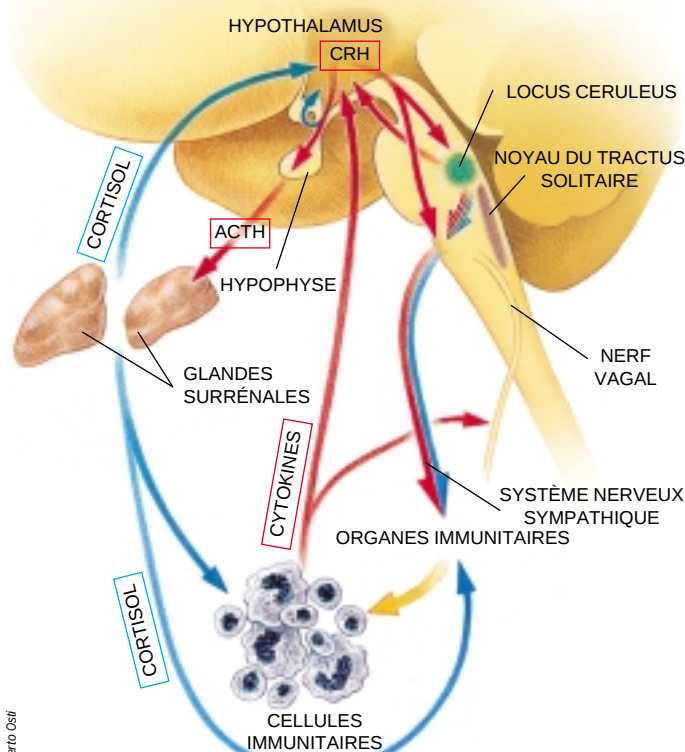
Hormones et dépression

Le rôle des réactions de stress dans les maladies inflammatoires est plus difficile à prouver chez l'homme. Pourtant, on sait aujourd'hui que ces maladies sont souvent associées à des communications anormales le long de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (voir la figure 2) et à une concentration insuffisante de l'hormone CRH (le système immunitaire est alors hyperactif). De plus, certaines personnes souffrant de dépression atypique ont des réactions de stress insuffisantes et ne synthétisent pas assez d'hormone CRH : elles sont

léthargiques, fatiguées, dorment beaucoup et mangent trop, de sorte qu'elles grossissent.

Le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et les troubles saisonniers de l'humeur se caractérisent par une grande fatigue, une dépression et une hyperactivité immunitaire. Le syndrome de fatigue chronique, par exemple, est caractérisé par une léthargie qui dure plusieurs mois, sans raison médicale identifiable, par des accès de fièvre, des douleurs dans les articulations et dans les muscles, par des symptômes allergiques et par des concentrations élevées en divers anticorps (notamment des anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr).

Les personnes atteintes de fibromyalgie, d'autre part, ont des douleurs musculaires et articulaires ainsi que des troubles du sommeil, comme au début des polyarthrites rhumatoïdes. Ces deux maladies sont associées à une grande fatigue, comme dans la dépression atypique. Lors des troubles saisonniers de l'humeur, qui surviennent généralement en hiver, les



Roberto Ossi

3. LE CERVEAU ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE communiquent par des interactions activatrices (flèches rouges) ou inhibitrices (flèches bleues). Les cellules immunitaires produisent des cytokines (des signaux chimiques) véhiculées par le sang ou par les nerfs périphériques. Certaines cytokines stimulent l'hypothalamus. L'hormone CRH, produite lors de cette stimulation, active l'axe hypophyso-cortico-surrénalien. Le cortisol diminue l'activité du système immunitaire. Dans le tronc cérébral, l'hormone CRH stimule le système nerveux sympathique, qui innerve les organes du système immunitaire et règle les réactions inflammatoires. Toute perturbation de ces communications augmente la sensibilité aux maladies.

malades se sentent très fatigués, mangent beaucoup et dorment davantage. Ce sont à nouveau les symptômes de la dépression atypique.

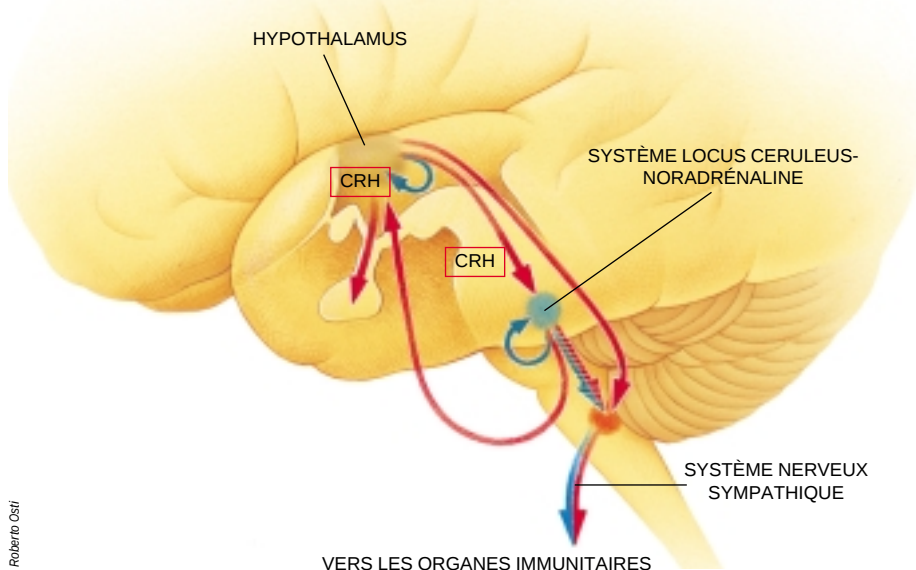
Une diminution de la concentration en hormone CRH participerait à la léthargie des personnes atteintes d'un syndrome de fatigue chronique : quand on leur injecte l'hormone CRH, la libération de l'hormone ACTH est inférieure à la normale, comme chez les personnes qui ont une lésion de l'hypothalamus (ou une tumeur). Fatigue et hyperactivité immunitaires sont associées à un manque de cortisol, résultant d'une diminution de la sécrétion de l'hormone CRH. Chez les patients atteints d'un syndrome de fatigue chronique, les fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien seraient perturbées, de sorte que la libération de l'hormone CRH et du cortisol diminuerait et que l'activité immunitaire augmenterait. On suppose donc que l'on pourrait traiter les maladies caractérisées par une grande fatigue et une hyperactivité immunitaire par des médicaments qui agiraient comme l'hormone CRH dans le cerveau (voir la figure 3).

Au contraire, la mélancolie, une forme classique de la dépression, ne se traduit pas par des troubles de la pensée et des sentiments, mais plutôt par un état d'insécurité. Les patients mélancoliques se sentent dévalorisés, ne font aucun projet, ni personnel ni professionnel. Ils sont vulnérables et interprètent souvent comme des mauvais présages des indices anodins.

Les personnes mélancoliques ont des modifications du comportement : elles souffrent d'insomnie (se réveillant généralement très tôt), manquent d'appétit, n'ont plus d'activité sexuelle ni, pour les femmes, de menstruations. Une de leurs principales anomalies biologiques est une hypersécrétion durable de cortisol.

On a cherché si les concentrations excessives en cortisol, chez des personnes déprimées, sont associées à une diminution des réactions immunes. Les résultats n'ont pas été concluants, peut-être parce que seuls certains patients sont immunodéprimés, les dépressions pouvant avoir des causes diverses, mentales ou biochimiques.

La sécrétion excessive de cortisol chez les patients mélancoliques résulte d'une hypersécrétion de l'hormone CRH, elle-même déclenchée par



4. L'HORMONE CRH produite par l'hypothalamus agit sur l'adaptation au stress et aux maladies inflammatoires par l'intermédiaire du cortisol libéré par les glandes surrénales, mais aussi par d'autres voies. Les neurones qui sécrètent la CRH dans l'hypothalamus ont des prolongements jusque dans le locus ceruleus, situé dans le tronc cérébral. D'autres circuits, reliant d'autres neurones hypothalamiques au tronc cérébral, règlent l'activité du système nerveux sympathique, qui module les réactions inflammatoires ainsi que les activités métabolique et cardio-vasculaire. La stimulation du locus ceruleus par l'hormone CRH déclenche des comportements d'excitation et de peur (les activations sont en rouge, les inhibitions en bleu). Par un mécanisme de rétroaction positive, le locus ceruleus stimule l'hypothalamus pour qu'il continue à libérer de l'hormone CRH, et il agit aussi sur le système nerveux sympathique. Un mécanisme de rétroaction négative contrôle l'activité du locus ceruleus et la libération de l'hormone CRH.

un trouble dans l'hypothalamus (ou en amont). Les manifestations cliniques et biochimiques de la mélancolie reflètent une réaction de stress généralisée qui, échappant aux mécanismes de rétroaction normaux, ne cesserait jamais.

L'étude et l'action des antidépresseurs tricycliques sur les réactions de stress étayent l'hypothèse d'une association de la mélancolie et d'une réaction de stress chronique : chez le rat, l'administration chronique d'un antidépresseur tricyclique (l'imipramine) diminue la concentration en précurseurs de l'hormone CRH dans l'hypothalamus. Administrée pendant deux mois à des personnes saines dont les concentrations en cortisol sont normales, l'imipramine réduit durablement la sécrétion de CRH et d'autres fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (l'imipramine inhibe certaines composantes du stress).

La dépression est également associée aux maladies inflammatoires : environ 20 pour cent des patients

ayant une polyarthrite rhumatoïde souffrent d'épisodes dépressifs (voir la figure 4). Longtemps les médecins ont considéré que les maladies inflammatoires déclenchaient un état dépressif en raison de la souffrance chronique et des handicaps associés.

Stress et maladie

En fait, les réseaux communs au système immunitaire et au système de réaction au stress expliqueraient pourquoi certaines personnes sont sensibles à la fois aux maladies inflammatoires et à la dépression. Le dérèglement hormonal sous-jacent aux maladies inflammatoires et à la dépression déclencherait l'un ou l'autre des troubles, selon la nature du stimulus, inflammatoire ou psychologiquement stressant. Cela expliquerait pourquoi les phases de dépression, chez les personnes arthritiques, ne coïncide par toujours avec les poussées inflammatoires : le stress aggraverait les maladies inflammatoires, et sa suppression les soula-

gerait. En raison des interactions entre le stress et le système immunitaire, et de leurs réactions hormonales communes, les tentatives visant à mieux résister au stress devraient améliorer les réactions immunes.

On ignore à quel point la réactivité au stress est instinctive ou maîtrisable consciemment. Si le déclenchement des réactions au stress est partiellement instinctif, un événement stressant pour quelqu'un peut l'être beaucoup moins pour quelqu'un d'autre ; l'intensité des réactions dépend du patrimoine génétique de chacun, et notamment des gènes qui commandent la production des hormones de stress. Un stress déclenche ou accélère une maladie inflammatoire différemment selon l'intensité du stimulus et selon la résistance individuelle au stress.

Ainsi un stress psychologique influe sur la sensibilité aux maladies

infectieuses, et le système neuro-hormonal de réaction au stress en serait le fondement biologique. Le stress modulerait aussi les réactions immunes face aux virus et aux bactéries : l'étude de volontaires auxquels on a administré une dose du virus de la grippe (rhinovirus) a montré que les personnes simultanément exposées à un stress ont davantage de particules virales et produisent plus de mucus que les sujets non stressés. De surcroît, les personnes vaccinées pendant des périodes de stress produiraient moins d'anticorps et seraient donc moins bien protégées que les autres.

Des études sur l'animal ont également montré que le stress modifie l'évolution et la gravité des maladies virales et bactériennes. Chez la souris, le stress aggrave les infections grippales, et il perturbe l'axe hypothalamo-cortico-surrénalien et le système nerveux sympathique.

De surcroît, le stress augmente la sensibilité des souris aux mycobactéries, responsables de la tuberculose ; inversement, un axe hypothalamo-cortico-surrénalien intact protège les rats contre les salmonelles. Enfin, des biologistes ont montré que le conditionnement psychologique des animaux agit sur leurs réactions immunes : à l'Université de Rochester, Robert Ader et Nicholas Cohen ont fait absorber à des rats de l'eau sucrée contenant un agent immunosuppresseur. Une fois les animaux conditionnés, l'eau sucrée seule inhibait les réactions immunes, comme l'agent immunosuppresseur administré précédemment.

Chez l'homme, le stress met aussi en jeu les interactions sociales, qui le soulagent ou, au contraire, le renforcent et, par là même, modifient les réactions hormonales et immunes associées. Des études ont montré que des personnes exposées à un stress social

Du bon usage de la psycho-neuro-immunologie

L'article d'E. Sternberg et P. Gold résume les résultats obtenus au cours des dix dernières années par un nombre croissant de chercheurs spécialisés dans l'étude des interactions entre le système immunitaire et le cerveau au cours du stress. Claude Bernard vantait les avantages de la «constance du milieu intérieur», «la condition d'une vie libre et indépendante». Ces avantages ont un coût. Le maintien de l'homéostasie face à des agressions qui risquent sans cesse de déborder les défenses de l'organisme enferme ce dernier dans un schéma réactionnel dont le pivot est la corticotropine, la CRH. C'est cette molécule qui, au travers de ses multiples actions dans le cerveau, organise la réaction de stress dans sa triple composante métabolique, comportementale et psychique. Or, les neurones à CRH sont activés à la fois par les agressions externes et par les variations de l'état interne (y compris l'activation du système immunitaire) et, inversement, le produit final des réactions de stress, le cortisol, sert à la fois à nourrir les réactions aux agressions extérieures et à calmer les désordres du milieu intérieur ! Le physiologiste Hans Selye, le «père du stress» l'avait déjà affirmé dès 1936, et les neurobiologistes modernes ne font qu'en détailler les mécanismes moléculaires.

Peut-on pour autant épouser cette logique du tout moléculaire ? Adhérer au tout biologique des chercheurs en psycho-neuro-immunologie ? La question vaut d'autant plus la peine d'être posée que l'enjeu final est celui de l'inscription de la psychosomatique dans le giron des neurosciences. Nombre de psychosomatiques d'inspiration psychanalytique ont déjà réagi à cette prétention.

La psychosomatique étant dominée par la quête du sens, il ne sert à rien de bâtir sur des animaux qui, à l'instar du Rat de laboratoire, n'y ont point accès. Première cause de disqualification.

De surcroît, s'il est bien établi que le système immunitaire et le cerveau communiquent par un réseau d'interactions cellulaires et moléculaires, les avis divergent sur l'importance de ce réseau sur les plans physiologique et pathologique. Entre les effets du stress sur l'immunité et les conséquences d'une réaction immunitaire sur le cerveau (par l'intermédiaire, notamment, des cytokines et de leurs récepteurs), il est possible d'égrener le chapelet stress-cerveau-système neuroendocrinien-immunité dans n'importe quel sens. Peut-on prétendre que le stress va favoriser l'apparition d'une maladie ou en modifier le déroulement ? À l'inverse, qu'une réaction immunitaire va entraîner une dépression ? N'oublions pas que le stress intervient d'abord en modifiant la façon dont le malade ressent sa maladie et perçoit son corps, dont il a du mal à se détacher ; sa vie relationnelle est profondément perturbée, il a tendance à abuser de drogues (tabac, alcool, notamment).

S'il est nécessaire de percer les secrets moléculaires des interactions des organismes exposés aux stimulus extérieurs, la gestion du stress ne doit pas se limiter à l'administration de médicaments si tant est qu'ils soient efficaces. On dispose, et pour longtemps encore, d'autres moyens pour lutter contre le stress : les thérapies cognitives et comportementales, par exemple, qui aident le malade ou la personne stressée à maîtriser son mal-être.

Robert DANTZER

Neurobiologie intégrative, INSERM U394, Bordeaux

5. L'ACTIVITÉ DES GÈNES est perturbée par le cortisol dans les cellules immunitaires : les récepteurs du cortisol sont repliés et liés à de grosses protéines de stress (des protéines qui protègent d'autres protéines contre le stress, notamment contre les chocs thermiques, pour éviter toute dénaturation des protéines qui les inactive-rait). Lorsque le cortisol pénètre dans une cellule et se lie à son récepteur, la protéine de stress se dissocie et le récepteur change de conformation. Il se lie alors à l'ADN du noyau, modifiant la production d'ARN messager et la synthèse des protéines (les protéines c-fos et c-jun se lient au récepteur, rendant son action plus spécifique). Les protéines synthétisées quittent la cellule et modulent la production des cytokines et des lymphocytes.

chronique, pendant plus de deux mois, sont très sensibles à la grippe.

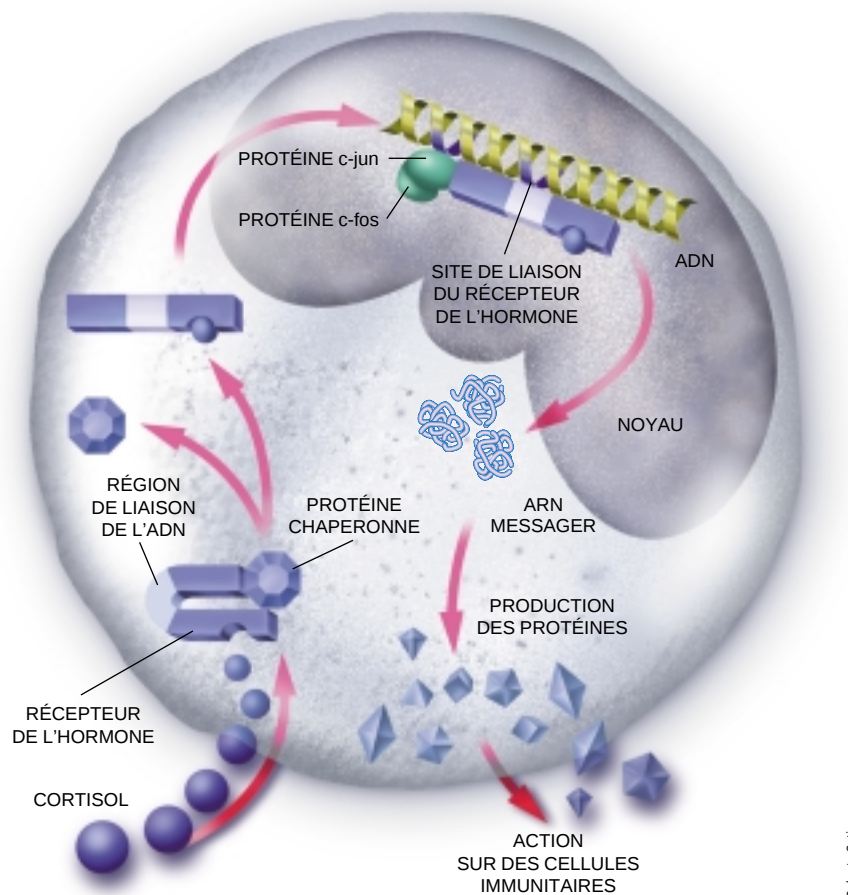
Inhibition du stress et réactions immunes

De même, les réactions immunes diminuent chez les personnes qui soignent leur conjoint malade, atteint par exemple de la maladie d'Alzheimer. Les réactions immunes des couples désunis ou qui divorcent sont affaiblies. Souvent, la femme a un sentiment d'impuissance et subit un plus grand stress que le mari : ses concentrations en hormones de stress augmentent davantage, et ses réactions immunes diminuent plus que chez le mari.

Inversement, un soutien affectif familial ou social, voire une psychothérapie de groupe, peut stimuler les réactions immunes et augmenter la résistance aux maladies. Par exemple, les femmes victimes d'un cancer du sein qui bénéficient d'un soutien pendant leur maladie ont une espérance de vie supérieure à celle des autres femmes.

Pendant des siècles, une cure dans un sanatorium de montagne ou dans une station thermale était le seul traitement de nombreuses maladies chroniques. Nos nouvelles connaissances sur les relations entre le cerveau et le système immunitaire expliquent pourquoi ces cures étaient parfois efficaces : le système de communication entre le cerveau et le système immunitaire était normalisé par la relaxation dans une station thermale, premier pas vers la guérison.

On déduit des études résumées ici que certaines drogues psychoactives pourraient être utilisées contre les



Roberto Osti

maladies inflammatoires et que des substances agissant sur le système immunitaire seraient utiles pour lutter contre certains troubles psychiatriques. Ainsi la perception que nous avons de nous-mêmes et des autres, notre emprise sur le stress et notre capital génétique influeraient sur le

fonctionnement de notre système immunitaire. De même, les maladies associées à une inflammation chronique influeraient sur notre humeur ou sur notre anxiété. Les frontières entre maladies organiques et troubles nerveux, ou entre le corps et l'esprit, semblent bien ténues.

Esther STERNBERG dirige le Département neuro-endocrinologie et comportement de l'Institut américain de la santé mentale, où Philip GOLD dirige le service de neuro-endocrinologie clinique.

R. DANTZER, *L'illusion psychosomatique*, Odile Jacob, Paris, 1989.

G.P. CHROUSOS et P.W. GOLD, *The Concepts of Stress and Stress System Disorders*, in *Journal of the American Medical Association*, vol. 267, n° 9, pp. 1244-1252, 4 mars 1992.

M. BRUCHON-SCHWEITZER et R. DANTZER, *Introduction à la psychologie de la santé*, Presses Universitaires de France, Paris, 1994.

J.K. KIECOLT-GLASER, W. MALARKEY, J.T. CACIOPPO et R. GLASER, *Endocrine and Immune Function*, in *Handbook of*

Human Stress and Immunity, sous la direction de R. Glaser et J.K. Kiecolt-Glaser, Academic Press, 1994.

G.P. CHROUSOS, R. MCCARTY, K. PACAK, G. CIZZA, Esther M. STERNBERG, Philip W. GOLD et R. KVETNANSKY, *Stress : Mechanisms and Clinical Implications*, in *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 771, 1995.

P.H. KELLER, *La médecine psychosomatique en question*, Odile Jacob, Paris, 1997.

Esther M. STERNBERG, *Emotions and Disease. From Balance of Humors to Balance of Molecules*, in *Nature Medicine*, vol. 3, n° 3, pp. 264-267, mars 1997.

Clifford B. SAPER et Christopher D. BREDDER, *The Neurologic Basis of Fever*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 26, pp. 1880-1886, 30 juin 1997.



Statut mathématique des contradictions

JEAN-PAUL DELAHAYE

Comme les physiciens, les mathématiciens proposent des théories provisoires, infirmées par des contradictions. Celles-ci ne menacent pas les mathématiques, mais sont sources d'inspiration.

Un étudiant demanda au logicien anglais Bertrand Russell : «Pré-tendez-vous que de $2 + 2 = 5$, on peut déduire que vous êtes le pape?» «Certainement, répliqua le grand logicien... Réfléchissez un peu. Supposons que $2 + 2 = 5$. En soustrayant 2 de chaque côté du signe égal, on obtient que $2 = 3$. Par symétrie, on a aussi que $3 = 2$ et, en soustrayant un de chaque côté, $2 = 1$. Maintenant le pape et moi nous sommes deux, mais, puisque $2 = 1$, le pape et moi ne sommes qu'un, et donc je suis le pape.»

Cette propriété de la logique classique, appelée *ex-falso quodlibet*, énonce que, si une proposition est à la fois fausse et vraie, alors tout autre énoncé est vrai ; dans l'exemple, Russell est le pape...

Donc, si vous prouvez que $0 = 1$, comme vous savez que $0 \neq 1$, vous pouvez en déduire, généralement en raisonnant par l'absurde, que n'importe quel théorème mathématique est vrai, et, par exemple, qu'il existe une infinité de nombres premiers pairs ! Une seule contradiction détruirait-elle l'édifice mathématique, une montagne de merveilles édiflée par 40 siècles de travail ?

Heureusement, les mathématiciens n'envisagent pas sérieusement qu'une affirmation soit à la fois vraie et fausse : la contradiction leur est insupportable, et ils font tout pour l'éviter. Ils classent les énoncés mathématiques en deux catégories, les vrais et les faux, et tentent de savoir à quelle catégorie chacun appartient. Ils ne réussissent pas toujours, et certains problèmes restent ouverts des années, voire des siècles.

De surcroît, certaines questions sont si délicates que les mathématiciens ne

savent pas s'ils pourront jamais trancher : ces propositions sont indécidables, ni vraies ni fausses.

Dans une théorie possédant une contradiction, pour éviter que tout ne s'effondre dans le non-sens, il faudrait s'interdire de raisonner par l'absurde. Impossible, car tout le monde accepte ce principe de raisonnement, l'instrument de travail quotidien du mathématicien. Même les mathématiciens intuitionnistes (lesquels, par peur des contradictions dont l'infini pourrait être responsable, choisissent d'utiliser une logique moins puissante que la logique classique) conservent le raisonnement par l'absurde.

THÉORIES CONTRADICTOIRES À JETER

Plusieurs fois dans l'histoire des mathématiques, des contradictions ont provoqué de graves inquiétudes.

Les Grecs ressentirent la découverte de l'irrationalité de la diagonale du carré (autrement dit, que $\sqrt{2}$ n'est pas le quotient de deux entiers) comme une contradiction, car ils pensaient implicitement que toute grandeur pouvait être exprimée par une fraction. La diagonale du carré existait géométriquement, mais pas en tant que nombre ! Il fallait définir un autre type de nombre. Cela n'était pas aisé, et pendant des siècles les mathématiciens se méfièrent des extensions de la notion de nombres : ils se replièrent sur la géométrie, et il a fallu plus d'un millénaire pour qu'ils s'en dégagent.

Au XVIII^e siècle, les premières présentations du calcul infinitésimal de Newton et de Leibniz permettaient d'obtenir sans mal une démonstration de $0 = 1$ (c'est-à-dire une contradiction). C'est d'ailleurs pour cela que l'évêque Berkeley, fondateur de la doctrine idéaliste, refusait de prendre au sérieux ce nouveau calcul, et disait, non sans humour, que,

lorsqu'on croit au calcul des fluxions (nom donné par Newton à sa théorie), il n'est pas difficile de croire aux mystères de la religion. Curieux argument de la part d'un évêque !

Plus tard encore, à la fin du XIX^e siècle, la première version de la théorie des ensembles, formalisée par Frege, permettait de mener un raisonnement analogue à celui concernant le barbier qui rase tous les barbiers qui ne se rasent pas eux-mêmes (se rase-t-il lui-même ?). Craignant une contamination de toutes les mathématiques, le grand Henri Poincaré avait proposé de renoncer complètement à la très prometteuse théorie des ensembles.

Plus récemment, certains physiciens utilisaient dans leurs calculs ce qu'ils appellent la fonction d'Heaviside ; cette fonction n'est pas conforme avec ce que l'on considère habituellement comme une fonction. Les calculs auraient amené des contradictions si on les avait pris au pied de la lettre.

Pourtant jamais, au grand jamais, ces absurdités apparentes n'ont entraîné de catastrophes majeures : elles ont, au contraire, été bénéfiques.

GUÉRISONS DES THÉORIES MALADES

Circonscrire une contradiction revient souvent à renoncer à un principe qu'on croyait évident. Dans le cas des irrationnels, il a fallu renoncer à l'idée que deux grandeurs sont toujours commensurables. Ce renoncement élimine la contradiction et, bien loin d'en être irrémédiablement perturbée, la théorie des nombres s'est nourrie des irrationnels.

Le calcul infinitésimal a été établi sur des fondements solides, d'abord au XVIII^e et au XIX^e siècle par la mise au point de bonnes règles de calcul et l'introduction d'une notion rigoureuse