

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 psychosomaticiens 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.

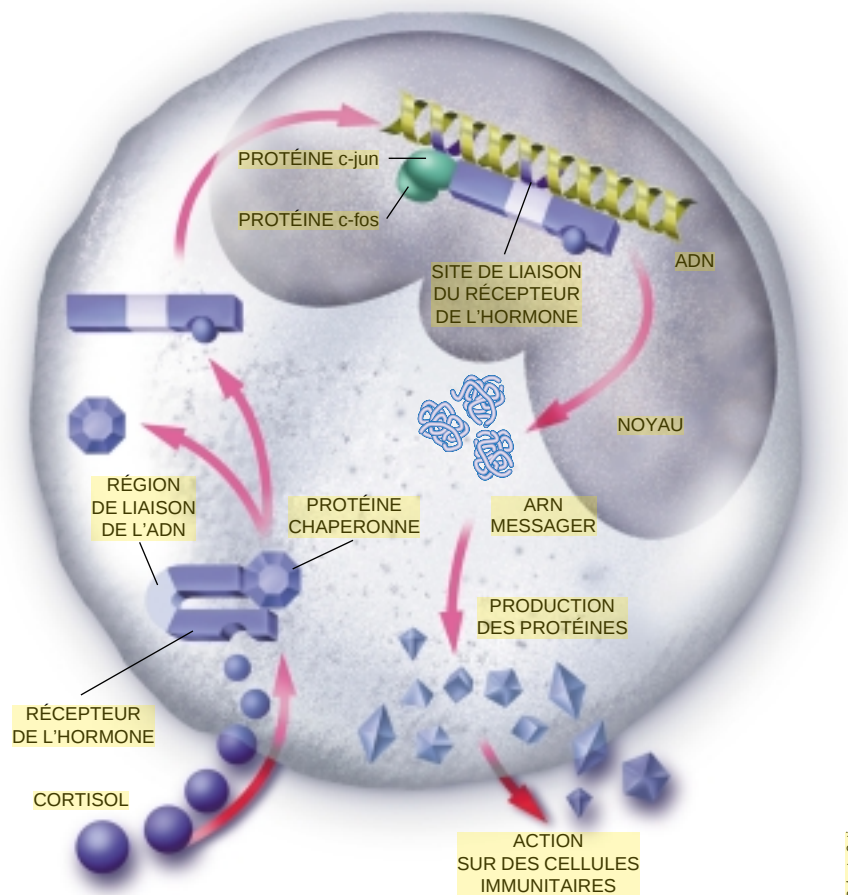
Inhibition du stress et réactions immunes

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



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. BREIDER, *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