

STRESS ET SOCIETE

DOCTEUR HENRI LABORIT.

Je me trouvais, il y a quelques mois à Montréal Madame Hans Selye réalisant un ensemble vidéo à la mémoire de son mari en enregistrant les souvenirs de ses principaux amis, m'invita à déjeuner pour que l'équipe s'occupant de fixer ces souvenirs, puisse recueillir les miens. Je rappelais qu'à l'occasion du soixantième anniversaire, ses élèves avaient invité une trentaine de personnalités à passer quelques jours avec lui au Mont Tremblant dans les Laurentides. Il y avait là une quinzaine de Prix Nobel et quelques autres personnes de moindre importance dont j'étais. Madame Hans Selye me confirma que son mari m'aimait beaucoup et je pus lui dire que cette affection était réciproque, bien que nous ne soyons pas toujours d'un avis concordant. Tout cela pour dire que parmi les nombreux souvenirs que j'ai gardés de mes fréquentes rencontres avec le père du "Stress" (Selye, 1936), les premières remontent au début des années cinquante, quand Selye commença à parcourir le monde pour y présenter, dans les sept langues différentes qu'il parlait couramment, la notion de stress et de syndrome général d'adaptation. Après ses premières conférences à Paris, le milieu médical parisien exprima l'opinion fort juste, que le terme de stress était intraduisible en français avec le contenu sémantique qu'y voyait Selye, à savoir l'agression et la réaction organique à l'agression. C'est pourquoi l'un de mes premiers livres paru chez Masson s'intitulait "Réaction organique à l'agression et choc (Laborit, 1952) et que ce n'est que beaucoup plus récemment, lorsque je devins capable

de faire la distinction entre "*Choc et Stress*", que je me suis hasardé à réutiliser le terme de stress (Laborit, 1989). Il faut d'ailleurs observer que dans l'utilisation courante qui en est faite par le grand public, le sens du terme s'est rétréci souvent à celui d'"*agression*", sens que ce dernier mot est bien suffisant à exprimer en français semble-t-il.

Les moyens dits "de défense".

Mon origine chirurgicale fit que pendant et après la dernière guerre, je me suis intéressé au syndrome de "choc", traumatique ou opératoire. Il me paraissait révoltant que, lorsque l'action opératoire et l'hémostase rigoureuse, combinées à la transfusion, avaient réparé les "lésions", dans certains cas la mort n'en survenait pas moins inexorablement. Très influencé par les travaux de René Leriche, j'acceptais son opinion que les syndromes de choc, sous leurs causalités variées, étaient en définitive l'aboutissement d'une réaction dite "*neurovégétative*" non contrôlée et de phénomènes vasomoteurs artériolocapillaires. Hans Selye sans ignorer cet aspect du syndrome mais du fait de son origine endocrinologique y voyait un processus surtout endocrinien. Dans tous les cas pour ces deux maîtres, la mort était le résultat d'une faillite des "*moyens de défense*" trop violemment et trop longtemps sollicités, aboutissant à ce que Selye, dans la description de sa réaction d'alarme, définissait comme la phase "*d'épuisement*" endocrino-végétative.

La conséquence thérapeutique découlant de cette conception des moyens de défense était de tenter de les réanimer ou du moins de compenser leur défaillance par l'administration avant tout des agents à

action vasomotrice que l'on possédait à l'époque: adrénaline, norépinéphrine. Cette conclusion paraissait parfaitement logique et je m'y conformais. Je ne fus pas séduit à vrai dire par les résultats, ayant souvent même l'impression de hâter la mort de mes choqués malgré une restauration très fugace d'une pression artérielle effondrée.

C'est alors que je me posais la question de savoir ce que défendaient ces moyens de défense, attitude qui me fut longtemps reprochée comme purement philosophique et loin des faits concrets. Mais n'était-ce pas une attitude aussi philosophique que de considérer que les moyens de défense, prévus par la bonne nature, défendait directement notre vie ? En réalité dès la décennie 1920-1930, Cannon avait déjà proposé la notion que la réaction neuro-végétative à l'agression permettait la fuite ou la lutte. Mon raisonnement, dit philosophique, fut de supposer que dans ce cas, si la fuite ou la lutte devenaient impossibles, si l'autonomie motrice par rapport au milieu, en d'autres termes, était inefficace à faire disparaître le processus agressif, donc à assurer la survie, les moyens de défense devenaient inutiles et peut-être même dangereux en prolongeant l'anoxie, due à la vasoconstriction des organes splanchniques. La conséquence thérapeutique était dans ce cas à l'opposé de celle utilisée jusqu'alors: au lieu de favoriser, de maintenir ou de remplacer des moyens de défense défaillants, il était peut-être préférable de les tempérer, voire de les inhiber (Laborit, 1952).

Suivant l'exemple de René Leriche, je pratiquais toute ma grosse chirurgie d'exérèse abdominale sous anesthésie locale, avec infiltration des mésos à la procaine. J'en appréciais bien entendu les résultats. Mais on commençait à savoir que le système nerveux fonc-

tionnait grâce à un médiation chimique des influx nerveux. Les médiateurs chimiques connus étaient encore fort peu nombreux: acétylcholine, adrénaline et de façon plus ou moins discutée l'histamine. Il fallut attendre 1948 avec Von Euler pour que l'on distinguât la noradrénaline. La pharmacologie cependant montrait que l'activité de certaines molécules faisait appel à un blocage de l'influx nerveux en s'opposant à l'action de ces médiateurs chimiques déjà connus: atropine et scopolamine, inhibiteurs de l'activité du parasympathique, sympatholytiques comme le prosympal ou anti-histaminiques comme ceux récemment découverts en France et utilisés dans les affections allergiques comme la prométhazine ou phénergan (Laborit et Léger, 1950). Enfin tout récemment, on avait mis en évidence l'action de certaines substances bloquant le passage de l'influx nerveux au niveau des relais ganglionnaires: c'étaient les ganglioplégiques comme le tétraéthylammonium.

Je réalisais alors une expérimentation sur le cobaye soumis à une infiltration des splanchniques, avec de la chrysalbine par exemple, suivant la technique de J. Reilly. Aucun des antagonistes utilisés isolément ne se montra capable d'éviter l'apparition des infarctus viscéraux multiples caractérisant le syndrome d'irritation splanchnique de J. Reilly. Par contre la combinaison de plusieurs d'entre eux en particulier un sympatholytique, une parasympatholytique, un antihistaminique combinés y parvinrent. J'appelais ces mélanges "cocktails lytiques" et les molécules utilisées étant déjà employées en clinique, je décidais de les administrer à mes malades en préopératoire. Deux faits m'apparurent: le premier est que je pouvais opérer avec un minimum d'anesthésiques classiques puissants mais toxiques. Je publiais

en 1949 chez Masson et Compagnie un petit livre intitulé: "L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses". Ce type d'anesthésie devint par la suite la "neuroleptanalgesie" combinant ce qui devint un neuroleptique et un analgésique qui, pour moi au début, fut la péthidine. Elle fut aussi dénommée "anesthésie sans anesthésique". Un deuxième fait retint mon attention: la simplicité des suites opératoires.

Or parmi les éléments des cocktails lytiques se trouvaient des dérivés de la phénothiazine dont la prométhazine (phénergan) et un antiparkinsonien, la diétazine (diparcol) (Laborit, 1950). Or ces deux produits provoquaient un état d'"*indifférence du malade pour son environnement*", tel que nous l'avons décrit et qui fut appelé par la suite "ataraxie".

En arrivant à Paris en 1951, attaché au Laboratoire de Physiologie du Val de Grâce, je pris contact avec la maison Rhone-Poulenc-Specia qui suivait l'évolution de notre recherche depuis la Tunisie (Sidi-Abdallah-Bizerte) où j'avais été en service jusque là et j'exprimais l'intérêt que je pouvais trouver, en anesthésie-réanimation, dans la possibilité d'utiliser un dérivé de la phénothiazine pouvant présenter les propriétés centrales des précédents, de façon plus intense et plus spécifique. C'est ainsi qu'en 1951 me fut donnée à expérimenter la chlorpromazine, sous le sigle de "*potentialisateur 4560 RP*", ce qui montrait le rôle pris par notre recherche dans cette découverte.

C'est là que l'influence conceptuelle de Hans Selye intervint. En effet, dès le premier article que nous publiâmes sur la chlorpromazine (CPZ) en collaboration avec P. Huguenard et R. Alluaume (1952), nous indiquions qu'elle nous semblait devoir être utilisée aussi en

psychiatrie, seule ou en combinaison dans des cocktails lytiques. Cette opinion était soutenue par le fait que le syndrome d'alarme décrit par Hans Selye pouvait être provoqué, pour son auteur, aussi bien par une agression physique que psycho-sociale. Il s'agissait pour lui d'un syndrome "aspécifique", mettant dans tous les cas en jeu l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) (hypothalamus-pituitary-adrenal). La première observation psychiatrique fut publiée d'ailleurs par les psychiatres du Val de Grâce, Hamon, Paraire et Velluz (1952) que j'avais réussi à persuader de tenter son emploi. Nous avons cependant dès Octobre 1951 convaincu une psychiatre, Cornelia Quarti, de se laisser perfuser du CPZ en présence de deux psychiatres, Chertok et Montassu, d'un anesthésiologiste Lassner et de moi-même, de façon à nous fournir une auto-observation de l'action de la drogue sur le psychisme (Chertok, 1982). Par la suite, l'important travail de Delay et Deniker (1952) donna à la drogue sa réputation internationale en psychiatrie.

Je n'ai résumé ce long historique que pour montrer comment j'étais passé progressivement de la thérapeutique des états de choc à la clinique psychiatrique. Ce fut l'origine d'ailleurs d'un formidable développement de la neuro-psycho-pharmacologie et de ce qu'on appelle aujourd'hui les "Neurosciences".

On voit qu'à l'époque dans une vue un peu simpliste de la réaction de l'individu à son environnement, je proposais de réduire l'intensité de ces réactions quand elles ne pouvaient plus permettre la fuite et la lutte. Cette conception trouva sa prolongation dans ce que j'appelais "*l'hibernation artificielle*" combinant un blocage neuro-végétatif de la réaction au froid à une hypothermie provoquée diminuant l'intensité des processus oxydatifs par le froid lorsque les différents systèmes

n'étaient plus capables d'en assurer un fonctionnement harmonieux. La chirurgie intracardiaque et la neurochirurgie en bénéficient encore.

CHOC VS STRESS.

Dans les travaux de ces dernières années, la différence entre choc et stress ne nous a pas paru nettement définie. Nous reconnaissons qu'il n'y a qu'une vingtaine d'années que cette distinction nous est apparue clairement. On pourra lire à ce sujet notre chapitre de l'Encyclopédie des Sciences Italiennes où il nous fut demandé justement de rédiger un travail sous le titre "Choc et Stress".

Nous avons reconnu cependant dès 1952 que dans le choc nous pouvions distinguer un syndrome "*lésionnel*", du à l'action locale d'un agent agresseur, provoquant des désordres tissulaires et un syndrome "réactionnel" lié à la réaction organique à l'agression. Mais dans l'agression dite "psycho-sociale", le syndrome lésionnel (somatique) lorsqu'il existe, n'est que secondaire à une réaction organique d'une certaine durée et n'est pas directement en rapport avec un agent d'agression.

Nous avons donc admis pendant longtemps et le fait est encore admis aujourd'hui par la plupart, que les syndromes de choc et de stress résulteraient du fait que le système permettant la fuite ou la lutte restait fonctionnel tout en devenant inefficace dans les circonstances complexes de la vie moderne.

Mais au début de la décennie 1970, nous nous sommes aperçus que les désordres somatiques liés à l'agression psycho-sociale résultaient de la mise en jeu non de ce système, mais d'un autre système que nous

avons appelé de "l'inhibition de l'action" (Laborit, 1974). Quand un organisme ne peut contrôler son environnement par son autonomie motrice de telle façon que l'équilibre de son milieu intérieur suivant C. Bernard, de son homéostasie suivant Cannon, de son principe du plaisir suivant S. Freud, il fait appel à un ensemble d'aires nerveuses inhibant son activité locomotrice dans une "attente en tension" du moment où il pourra agir efficacement au mieux de cet équilibre. Nous avons appelé ce système "système inhibiteur de l'action" (SIA). Les anglosaxons l'appellent aujourd'hui BIS (Behavioural inhibitory system). Mais un comportement (behaviour) peut être d'inhibition et dans ce cas un système l'inhibant serait activateur de l'action. Il est favorable à la survie quand le contrôle de l'agression est impossible mais seulement si cette agression ne dure pas (Laborit, 1979, 1986). Mais si l'agression persiste, le maintien du fonctionnement du SIA commande à pratiquement toute la pathologie par la mobilisation de l'HPA et d'une réaction neuro-végétative où domine la libération de noradrénaline. Nous verrons comment.

Mémoires, stress et inhibition de l'action.

Nous avons pu mettre en évidence dès 1974 (Kunz et Laborit, 1974; Laborit et Kunz, 1974) le rôle des mémoires dans les désordres résultant de l'inhibition de l'action. Ce que l'individu mémorise, c'est l'inefficacité de son action. L'expérimentation conduite sur le rat consiste à placer l'animal dans une cage à plancher grillagé et séparée en deux compartiments par une cloison, dans laquelle se trouve une porte qui peut être ouverte ou fermée. Au dessus de la cage se trouve un dispositif comprenant un signal sonore et un flash lumineux.

Ces signaux sont mis en jeu de façon programmée quatre secondes avant le passage d'un courant électrique dans le plancher grillagé. La porte étant ouverte, l'animal apprend très vite la relation temporelle entre les signaux sonores et lumineux et la décharge électrique qu'il reçoit dans les pattes. Il ne tarde pas à éviter cette punition en passant dans le compartiment adjacent. Le plancher basculant, il est momentanément à l'abri des décharges, mais le même processus reprend en sens inverse quelques instants plus tard et l'animal, pour éviter la punition, doit cette fois parcourir le chemin inverse. Il apprend ainsi par ce qu'il est convenu d'appeler un "évitement actif à deux voies" à ne subir aucune punition en fuyant à chaque apparition des signaux, pendant les quatre secondes disponibles entre cette apparition et la décharge électrique. Après une expérimentation de 10 minutes par jour pendant huit jours consécutifs, son état biologique est excellent: sa courbe de poids est identique à celle des témoins; la pression artérielle mesurée par méthode non sanglante, reste normale, il ne présente, si on en fait l'autopsie, aucune lésion ulcéreuse gastrique.

Si dans le même appareillage on place maintenant deux animaux et que l'on ferme la porte de communication entre les deux compartiments, ils ne peuvent donc fuir et subissent toutes les punitions sans possibilité d'évitement. Ils se mettent alors en position de combat. Après une expérimentation analogue à la précédente de dix minutes par jour pendant huit jours consécutifs, ces animaux sont aussi en excellent état, la lutte paraissant leur avoir évité les accidents pathologiques que nous allons découvrir dans le troisième cas.

Dans ce dernier cas en effet, l'animal est placé seul dans l'appareil, porte de communication fermée, sans possibilité de fuite ou

de lutte. Après un protocole identique aux précédents, on constate au huitième jour, une chute de poids très importante, une hypertension artérielle qui persistera plusieurs semaines après l'arrêt de l'expérimentation et à l'autopsie, on découvre de multiples lésions ulcéreuses sur l'estomac.

Or ce qui nous a montré le rôle de la mémoire, celle de l'inefficacité de l'action à l'égard de chocs électriques plantaires inévitables, est le fait que si l'on soumet cet animal immédiatement après chaque séance expérimentale à un électrochoc convulsivant avec coma, malgré l'intensité de cette dernière agression et de ses conséquences, au huitième jour l'animal est toujours en excellent état et ne présente aucun des accidents pathologiques observés chez le précédent. En effet l'électrochoc convulsivant interdit le passage de la mémoire immédiate, à court terme, à la mémoire à long terme (Dawson et McCaugh, 1969). D'un jour sur l'autre, l'animal ne se souvient pas de l'inefficacité de son action et tentera chaque jour de fuir la punition bien qu'il n'y parvienne pas (Tableau 1).

Distinction entre choc et stress.

Il est à noter que les protocoles les plus variés utilisés pour provoquer un état de stress n'aboutissent généralement pas à un état de choc. Ils se réalisent sur un animal vigile, alors que les protocoles utilisés pour provoquer un état de choc se réalisent sur animal sous anesthésie générale. Ce fait tend déjà à nous suggérer que le cerveau antérieur, en particulier système limbique et cortex cérébral nécessaires à l'établissement d'une mémoire à long terme, sont indispensables à l'apparition d'un état de stress et non à celui des états de choc.

Pour ce dernier, la réaction organique périphérique à l'agression ne fait appel qu'à la partie caudale du cerveau, hypothalamus, tronc cérébral, bulbe et protubérance, alors que celle qui apparait dans les états de stress mobilise le cerveau antérieur, celui de l'affectivité et de la mémoire. Dans le choc la lésion tissulaire est primitive, la réaction secondaire. Dans le stress la réaction est primitive et les lésions secondaires.

L'un et l'autre syndrome fait appel à l'axe HPA et à la stimulation du système neuro-végétatif. Cette dernière commande d'une part à la cardio et vaso-motricité et d'autre part à la stimulation de la médullo-surrénale. Une expérimentation récente nous a permis cependant de préciser, dans l'un et l'autre cas, les modalités d'expression de ces réactions. Nous étudions depuis plusieurs années l'activité pharmacologique d'une molécule imaginée par notre groupe, synthétisée à notre demande par C. Wermuth, qui est un analogue de l'adénosine substituée par une molécule de GABA en N⁶. Comme l'adénosine, mais du fait d'une stabilité plus grande et d'une non pénétration intracellulaire, cette molécule (Agr 529) inhibe la libération des médiateurs chimiques et la pénétration calcique intracellulaire. Elle passe à travers la barrière hémato-encéphalique et son action centrale est puissante en se fixant sur les récepteurs A₁ et A₂ à l'adénosine. Or nous avons été surpris de constater qu'administrée de façon systémique, alors que son action est puissamment dépressive sur les principales fonctions organiques, elle déclenche une libération importante d'adrénaline, un peu moindre de noradrénaline et parallèlement une augmentation considérable de la corticostéronémie. Injectée par voie intracérébroventriculaire (icv) par contre, elle ne provoque plus ces variations des catécholamines et

des glucocorticoïdes plasmatiques, mais elle demeure toujours bradycardisante et hypotensive.

Sans entrer dans le détail de notre expérimentation, on pouvait déjà penser que l'action de l'Agr 529 était périphérique dans ses conséquences endocriniennes et neurovégétatives, alors que son action cardio-vasculaire constamment hypotensive et bradycardisante était centrale ou bien s'exerçait directement sur les fibres musculaires lisses du système cardiaque et vasomoteur. Mais pour des raisons que nous ne pouvons développer ici, l'action sur la médullo-surrénale était difficilement acceptable. Par contre sur l'animal hypophysectomisé, on ne constatait évidemment plus d'hypercorticostéronémie. Or il faut rappeler que la synthèse et la libération d'adrénaline par la médullo-surrénale résulte d'une activation de la phénylétanolamine-N-méthyltransférase, transformant la noradrénaline en adrénaline et que cette enzyme est puissamment activée par les glucocorticoïdes (Wurtman et Axelrod, 1966). Il existe en effet un système porte cortico-médullo-surrénalien qui est responsable d'une concentration des glucocorticoïdes considérablement plus élevée dans la médullo-surrénale que dans le sang circulant.

Mais la méthylation de la noradrénaline fait appel à la S-adénosine-méthionine comme donneur de méthyle. Celle-ci, déméthylée, donne de la S-adénosine-homocystéine qui est l'inhibiteur spécifique des méthylations. On peut supposer et nous sommes en cours de vérifier le fait expérimental que, lorsque la méthylation de la noradrénaline en adrénaline aura été puissante ou de longue durée, cette méthylation sera inhibée secondairement par l'accumulation de S-adénosyl-homocystéine. On assistera donc au cours de la chronicité des états de

stress à une augmentation du rapport plasmatique NA/A.

La commande de la réaction endocrino-végétative aura son origine dans la région caudale du cerveau en cas de choc. Par contre elle aura son origine dans le cerveau antérieur en cas de stress. Elle mettra en jeu les voies cérébrales cholinergiques et sérotoninergiques. Alors que nous avons vu que l'Agr 529 par administration icv demeure hypotenseur et bradycardisant, en inhibant cette commande cérébrale antérieure, l'injection icv concomitant de carbachol, cholinomimétique non attaqué par la cholinestérase restitue la libération des catécholamines plasmatiques et l'élévation de la corticostéronémie, comme le fait est d'ailleurs bien connu sur l'animal normal, de même qu'il rétablit la pression artérielle et la fréquence cardiaque à la normale.

Schématisation des aires cérébrales supportant les principaux comportements (fig. 1).

Le système nerveux ayant essentiellement pour fonction de permettre à un organisme d'agir et de contrôler son environnement au mieux du maintien ou du rétablissement de l'homéostasie, il lui faut, pour accomplir cette fonction, être averti de l'état de bien être ou de mal être de la société cellulaire à laquelle il participe. Une région primitive du cerveau qui n'est pas séparée du reste de l'organisme par la barrière hémato-encéphalique, contiendra des groupes neuronaux sensibles aux variations physico-chimiques du milieu intérieur, lui-même expression de la vie cellulaire globale. Dans cette même région d'autres groupes neuronaux participeront aux stimulations venant du milieu extérieur et pénétrant dans le système nerveux par les voies sensorielles pour montrer vers le thalamus et le cortex cérébral. Cette

région, hypothalamus et tronc cérébral, recevra donc deux sources d'information, les unes les plus importantes venant de l'organisme et que l'on peut appeler stimuli internes, les autres venant du milieu extérieur. Elle pourra en conséquence informer, par l'intermédiaire du système neuromoteur, des muscles qui en se contractant permettront l'autonomie motrice de l'organisme dans son environnement. Cette région primitive, appelée par Mc Lean "*cerveau reptilien*" exprime les pulsions répondant aux besoins fondamentaux: boire, manger, copuler. Elle est incapable d'orienter une stratégie complexe.

Celle-ci ne deviendra possible qu'avec les mammifères qui ajouteront à cette région des formations appelées système limbique, placé en dérivation sur la voie sensori-motrice. L'influx en pénétrant dans cette région et en y parcourant de nombreuses boucles répondra classiquement à ce qu'il est convenu d'appeler l'affectivité. En réalité nous préférons dire que cette région cérébrale est indispensable à l'établissement des processus de mémoire car pour nous, il ne peut y avoir d'affectivité sans mémoire, mémoire des expériences agréables et désagréables, les premières que l'on tentera de reproduire, les secondes qu'on essaiera d'éviter, de fuir ou de combattre.

Le dernier étage cérébral sera le cortex. Il est dit associatif, car le monde extérieur pénètre notre système nerveux par des canaux sensoriels séparés, aboutissant à des aires corticales différentes. Des neurones associatifs seront nécessaires pour réaliser la notion d'objet qui ne peut être innée mais acquise par expérience, de la couleur, de la forme, du poids, du goût ou de l'odeur d'un objet. Une action sur lui nous permet d'en prendre connaissance, en pièces détachées sensorielles, peut-on dire réunies ensemble par les neurones associatifs.

Le premier objet dont le nouveau né devra progressivement prendre connaissance est lui-même. Il devra bâtir son schéma corporel, apprendre à sortir de son "moi-tout", à se savoir limité dans l'espace. C'est pourquoi nous ne nous souvenons pas de nos premières années, car on doit apprendre à se distinguer du monde environnant. A cette période le cerveau de l'homme est encore immature. Tous les contacts synaptiques entre neurones ne sont pas encore établis. Ils le seront d'autant mieux, de façon plus abondante et variée que les stimuli externes seront eux-mêmes plus nombreux et plus variés. On comprend l'importance de ces premières années chez le petit de l'homme, car l'apprentissage pendant cette période constructive qui correspond à ce que les éthologistes appellent la période de l'"*empreinte*" est indélébile.

Mais le cortex humain se différencie encore de celui des autres mammifères par l'abondance toute particulière des neurones associatifs dans la région orbito-frontale, derrière son front droit et non fuyant. Ces zones associatives permettront avec les "*pièces détachées*" dont nous avons parlé, fournies par l'expérience du milieu en les mettant en relation d'une façon différente de celle qui nous a été imposée par ce milieu, de construire un objet n'existant pas dans celui-ci, un objet imaginaire (fig. 2). Les zones de Wernicke et de Broca permettront le langage et passant ainsi du signe au symbole, grâce à son système associatif orbito-frontal, l'homme pourra créer des structures imaginaires qui pourront être des hypothèses dont il devra ensuite contrôler la cohérence avec le monde qui l'entoure par l'expérimentation.

Nous devons ajouter pour compléter ce schéma caricatural du cerveau humain que ces trois étages que nous venons de décrire sont

réunis par des faisceaux nerveux. L'un fut décrit en 1954 par Olds et Milner. C'est le "*medial forebrain bundle*" (MFB). Désignons le comme le faisceau de la récompense. Si l'on y place une électrode reliée à une source de courant électrique de faible intensité et que l'animal implanté peut fermer le circuit sur lui-même en appuyant sur une manette, il appuiera sur elle plusieurs milliers de fois en 24 heures en demeurant auprès d'elle. Ni le rat ni le singe ne vous diront que ça leur fait plaisir, mais si ce n'était pas le cas, ils ne recommenceraient pas. Les médiateurs chimiques mis en jeu par l'activité du MFB sont des catécholamines, dopamine et noradrénaline en particulier.

Un autre faisceau est plus profondément situé. C'est le "*periventricular system*" (PVS) décrit par de Molina et Hunsperger en 1962. On peut le dénommer "*faisceau de la punition*". Sa stimulation par l'intermédiaire d'une électrode comme dans le cas précédent provoquera une agitation désordonnée, des cris, puis des essais de fuite et si celle-ci est impossible, de lutte.

Mais si ni la récompense, ni la fuite, ni la lutte ne sont possibles, un ensemble d'aires cérébrales auxquelles nous nous sommes intéressés depuis le début des années 1970 sera mis en jeu qui inhibera l'activité motrice. C'est ce que nous avons appelé le "*système inhibiteur de l'action*". C'est lui le responsable des états de stress.

Cadres schématiques dans lesquels s'inscrit l'inhibition de l'action.

Quand une pulsion hypothalamique pousse à agir pour assouvir un besoin fondamental, si l'apprentissage culturel qui vous indique ce qui peut être fait et ce qui ne doit pas être fait sous peine de punition

s'y oppose, on voit apparaître le mécanisme le plus banal d'inhibition de l'action. Mais l'apprentissage culturel peut donner naissance à des besoins non plus fondamentaux mais acquis. Ces besoins deviennent aussi exigeants que les premiers et si l'environnement social ne permet pas de les assouvir, le conflit entre la pulsion et l'interdit aboutira au même résultat.

Le déficit informationnel concernant un événement dont on redoute les conséquences sans les avoir expérimentées est également une raison d'inhibition dans l'incertitude où l'on se trouve concernant une action improvisée. Inversement, la surabondance des informations que l'on ne peut classer suivant le niveau d'organisation auquel elles appartiennent interdit aussi d'agir efficacement. Par contre la survenue d'un danger connu comme tel déclenchera la peur initiatrice de la fuite ou de la lutte, et non l'angoisse qui caractérise l'inhibition de l'action.

Enfin un mécanisme propre à l'homme parce qu'il résulte du fonctionnement de son cerveau associatif est celui où se construit un scénario imaginaire, qui peut ne jamais survenir, mais que l'on redoute et pour lequel on ne peut agir, puisqu'il ne s'est pas encore produit. Voici les grands cadres dans lesquels s'inscrit l'inhibition de l'action et son expression, l'angoisse. Angoisse aussi longtemps que l'espoir subsiste, dans l'attente de pouvoir agir. Lorsqu'il n'y a plus d'espoir d'action efficace, l'angoisse fait place à la dépression. Dans le conflit neuronal entre les voies poussant à l'action et celles commandant à l'inhibition, ce sont alors ces dernières qui s'imposent seules.

Les mémoires de l'inhibition et le stress.

Nous supposons depuis longtemps que la mémoire d'une action gratifiante n'utilisant pas les mêmes voies centrales, ni les mêmes médiateurs que celles d'une punition, il devait être possible de différencier pharmacologiquement les mécanismes biochimiques des processus qu'elles commandent. Nous schématiserons l'essentiel de nos expérimentations avec R. Zerbib (1987, 1988) sur ce sujet.

Puisque nous constatons que l'inhibition de l'action dépendait du système cholinergique central (nous n'envisagerons pas ici le rôle de la sérotonine), on pouvait supposer que les récepteurs M₁ et M₂ à l'acétylcholine étaient stimulés (fig. 3). Or les récepteurs M₁ sont en relation avec le cycle des phosphoinositides (PI) dont la stimulation aboutit en particulier à celle de la protéine kinase C (PKC). Celle-ci est responsable de nombreux processus métaboliques et génomiques, réglant l'ouverture des canaux ioniques ou la synthèse protéique. Les récepteurs M₂ sont couplés à une G protéine inhibitrice de l'adénylate cyclase et de plus s'oppose à la libération de l'acétylcholine (ACh) en agissant sur des autorécepteurs présynaptiques. Pharmacologiquement il est possible de court-circuiter les récepteurs à l'ACh pour agir sur la PKC en utilisant les esters du phorbol (PMA) qui la stimulent directement.

Nous avons expérimentalement fait appel à un test classique d'évitement passif. Le matériel comprend une caisse à deux compartiments, l'un obscur, l'autre violemment éclairé par des ampoules électriques. On sait que les rongeurs fuient la lumière et qu'un comportement inné les pousse à rechercher l'obscurité. Si une souris est placée dans le compartiment illuminé, elle passera par la porte de communication immé-

diatement pour gagner le compartiment obscur. Mais si le plancher grillagé de celui-ci est électrifié, elle sera punie d'avoir tenté d'assouvir sa pulsion par une décharge électrique plantaire. Elle évitera dès lors de se rendre dans le compartiment obscur et l'on peut considérer qu'elle est dans ce cas inhibée dans son action (évitement passif). Notons qu'en évitant la punition, elle est aussi partiellement récompensée de son inhibition.

Si en s'inhibant elle met en jeu son système cholinergique central, la scopolamine, acétylcholinolytique, devait s'opposer à l'établissement de la mémoire de l'inhibition et replacé dans les mêmes conditions expérimentales le lendemain, n'ayant pas mémorisé la punition, elle devait retourner dans le compartiment obscur, ce que la souris non traitée ne ferait pas. C'est en effet ce qui se passe; ce qui confirme le rôle du système cholinergique dans l'inhibition de l'action (fig.4). Mais si nous injectons à la souris recevant de la scopolamine du PMA, nous lui restituons la mémoire de son inhibition. Par contre si nous injectons de l'oxotrémorine M stimulant les récepteurs M_2 , qui inhibent la libération d'acétylcholine, nous diminuons également l'efficacité de l'apprentissage de l'évitement passif.

Cette expérimentation montre de plus à l'évidence le rôle de la PKC et de ses conséquences métaboliques dans l'établissement de la mémoire à long terme d'un évitement passif (comportement inhibé).

Par ailleurs si le système activateur de l'action fait appel à des voies catécholaminergiques, les catécholamines (CA) stimulant l'adénylate cyclase et la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) par leur action sur des récepteurs β (fig. 5), il était intéressant de voir si l'administration d'un bloquant des β -récepteurs

interdisait l'apprentissage d'un évitement actif. Nous avons utilisé le protocole expérimental décrit plus haut pour l'apprentissage d'un évitement actif à deux voies. Dans ce cas on constate que la scopolamine, qui interdit l'établissement de la mémoire de l'évitement passif, facilite celui d'un évitement actif, alors que le propranolol, β -bloquant l'interdit (fig. 5). Il en est de même de l'oxotrémorine, inhibitrice aussi de l'adénylate cyclase et du PMA stimulant de la PKC qui, dans ce cas paraît s'opposer au système de l'adénylate cyclase.

Mais compte tenu du fait que l'évitement passif comporte également la récompense de l'évitement de la punition, il était intéressant de s'adresser au protocole d'inhibition décrit antérieurement dans lequel l'animal ne peut éviter la punition, ne peut ni fuir ni lutter. Dans ce cas si l'on soumet l'animal à des chocs plantaires inévitables quotidiens de dix minutes par jour pendant dix jours consécutifs, on constate que la scopolamine, injectée ensuite à l'animal avant un test d'évitement passif, comme celui décrit précédemment, devient inefficace (fig. 6), ce qui montre que la stimulation par la situation environnementale du système cholinergique provoque une régulation en plus des récepteurs cholinergiques, qui, devenus plus nombreux, ne sont plus tous bloqués par la même quantité de scopolamine. Mais si au lieu de soumettre l'animal pendant dix jours aux chocs plantaires inévitables, on le soumet pendant trente jours consécutifs, c'est l'inverse que l'on constate, à savoir que le blocage de l'apprentissage de l'inhibition devient efficace sans scopolamine ou pour une dose beaucoup plus faible de scopolamine. Il y a régulation en moins des récepteurs cholinergiques (fig. 7). Cette expérimentation nous paraît intéressante car elle est la première à notre connaissance à montrer que la réaction

comportementale à une agression est capable, suivant sa durée, de faciliter ou de s'opposer à une activité pharmacologique intervenant sur les processus de mémorisation. Ceci veut dire qu'une situation environnementale est capable de transformer la structure moléculaire du cerveau de façon stable et que la durée du "stress" est importante à considérer dans ses conséquences biochimiques au niveau central.

Conséquences de l'inhibition sur les membranes neuronales.

Puisque l'activité motrice sur l'environnement semble dépendre des systèmes catécholaminergiques centraux (dopamine, noradrénaline), on pouvait supposer qu'en inhibition de l'action les CA ne seraient plus libérées au niveau de la synapse, mais demeureraient intraneuronales. Avec C. Ferran, C. Baron et H. Hasni, nous avons pu mettre en évidence que dans les situations d'inhibition comportementales, la concentration cérébrale du dérivé méthylé de la dopamine (HVA) diminuait, alors que son dérivé aminooxydé (DOPAC) augmentait (Tableau 2). Stolk et al. (1974) avaient d'ailleurs fait la même constatation concernant la noradrénaline et ses métabolites. Au cours de l'évitement actif ou de la lutte au contraire ce sont les concentrations de dérivés méthylés qui deviennent plus importantes. Or nous savons que les méthylations au niveau de la synapse font appel à catécholamine-O-méthyl transférase (COMT) alors que l'amino-oxydation intraneuronale dépend des monoamines oxydases. Comme toujours, ces méthylations font appel à la S-adénosyl-méthionine comme donneur de méthyle qui sera transformée en S-adénosyl-homocystéine. Inversement en inhibition de l'action, la concentration cérébrale en S-adénosyl-méthionine augmentera et celle en S-adénosyl-homocystéine diminuera; ce que nous avons pu constater avec B.

Guattari. En activation de l'action (évitement actif, lutte), le rapport SAM/SAH diminuant les méthylations membranaires seront déprimées, moins de phosphatidyléthanolamine (PE) étant transformée en phosphatidylcholine (PC) (fig. 8). Or Hirata et Axelrod ont montré que ces méthylations membranaires gouvernent la fluidité des membranes, la rentrée calcique, laquelle stimule la phospholipase A₂. Celle-ci en agissant sur la PC membranaire donnera naissance à la cascade de l'acide arachidonique aboutissant à la formation d'endopéroxydes, de prostaglandines et des leukotriènes, puissants agents oxydants et favorisant la naissance de radicaux libres.

On peut concevoir qu'en inhibition de l'action, les méthylations membranaires étant accrues par l'augmentation de la concentration en SAM, cette cascade d'évènements biochimiques membranaires puisse être à l'origine d'altérations stables de la structure moléculaire du cerveau. C'est peut-être là un mécanisme important de la sénescence cérébrale du type Alzheimer où les troubles de la mémoire sont précoces. De plus les catécholamines n'étant plus méthylées, elles subiront préférentiellement l'aminooxydation intraneuronale. Or cette amino-oxydation donnera naissance à de l'H₂O₂ fournissant également des radicaux libres. De tels mécanismes interviennent peut-être dans les résultats de notre expérimentation que nous venons de rapporter sur l'inhibition de la mémoire d'un évitement passif provoquée par un état d'inhibition de longue durée (30 jours). La nialamide (IMAO) interdit dans ce cas l'apparition de l'hypertension artérielle (tableau 3).

Stress, système nerveux central et système endocrinien.

Un certain nombre de faits semblent ainsi s'organiser pour la

compréhension des phénomènes de stress.

1° Il s'agit d'un syndrome dont la commande est haut située dans l'architecture cérébrale. Le cerveau antérieur en est responsable, comme il est responsable des processus de mémoire de l'inefficacité de l'action. L'inhibition de l'action et l'angoisse sont donc liées à un apprentissage, l'angoisse pouvant être considérée comme la sensation confuse de phénomènes vasomoteurs périphériques.

2° Les mécanismes centraux résumés précédemment aboutissent à des perturbations endocriniennes et vasomotrices, qui, lorsqu'elles durent provoquent des lésions somatiques dont nous envisagerons les mécanismes dans un instant.

Nous ne pouvons ici signaler tous les remaniements endocriniens qui en découlent (thyroïde, glandes sexuelles, prolactine, etc.) ni ceux des multiples médiateurs centraux et périphériques (opioïdes endogènes, substance P, sérotonine, GABA, etc.). Nous nous sommes limités à l'axe HPA et au rôle des glucocorticoïdes pour les premiers, de la noradrénaline pour les seconds.

3° Les mécanismes centraux qui stimulent l'axe HPA, la sécrétion des glucocorticoïdes et la libération de noradrénaline par le système nerveux sympathique périphérique ont été envisagés plus haut. Nous savons qu'ils font appel essentiellement à une médiation cholinergique. On peut ajouter qu'il a été montré que la médiation catécholaminergique centrale s'accompagne d'effets opposés: diminution ou inhibition de la sécrétion hypophysaire et donc surrénalienne. La récompense, la gratification provoquent une mise au repos de l'axe HPA.

Le tableau 4 établi avec J.F. Bonifacj, confirme que la mise en inhibition de l'action par chocs plantaires inévitables provoque une

augmentation considérable de la corticostéronémie.

Conséquences somatiques de l'inhibition de l'action.

Les plus importantes sans doute sont celles qui résultent de l'accroissement de la cortisolémie chez l'homme, de la corticostéronémie chez le rat. En effet on sait depuis de nombreuses années que les glucocorticoïdes inhibent le système immunitaire et nous n'avons eu aucun mérite, il y a déjà longtemps, à imaginer que l'inhibition de l'action, telle que nous venons d'en schématiser les principaux éléments aboutissait à une inhibition du système immunitaire.

Mais depuis quelques années, nos connaissances concernant le fonctionnement de ce dernier ont considérablement augmenté. Il ne peut être question de schématiser l'essentiel de cette discipline complexe qui représente l'immunologie.

Nous nous limiterons à rappeler que les cellules mères de la moelle osseuse donneront naissance, d'une part à des cellules souches non lymphoïdes qui se convertiront en monocytes, puis en macrophages, d'autre part en cellules souches lymphoïdes. Celles-ci passeront en partie dans le thymus où elles seront transformées en lymphocytes T. Ceux-ci fourniront des formes cellulaires à fonctions variées dont les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T suppresseurs. Les lymphocytes T auxiliaires seront à l'origine de la différenciation en lymphocytes T effecteurs cytotoxiques ou en cellules tueuses naturelles par exemple (Fig. 9). Les cellules souches lymphoïdes ne passant pas par le thymus fourniront les lymphocytes B qui, après passage dans les ganglions lymphatiques, donneront naissance aux plasmocytes à l'origine de la synthèse des anticorps. On peut donc distinguer une immunité

cellulaire dans le premier cas, une immunité humorale dans le second.

Or il est important pour notre sujet de savoir que d'abord, par l'intermédiaire de molécules sécrétées par ces différents agents cellulaires, les interleukines en particulier, une stimulation de ces agents immunitaires eux-mêmes se réalisera. Les macrophages en sécrétant une interleukine 1, stimuleront les lymphocytes T auxiliaires et ceux-ci en retour en sécrétant un facteur activateur des macrophages (MAF) et un facteur inhibiteur de ces derniers (MIF) régleront leur activité. Les lymphocytes T auxiliaires en sécrétant une interleukine 1 stimuleront l'activité des lymphocytes T effecteurs cytotoxiques et des cellules tueuses naturelles. Ceci pour ne citer que quelques exemples. Important de savoir ensuite que les Gcs inhibent la sécrétion par les macrophages d'interleukines 1, de MAF et d'interleukines 2. Autrement dit ils inhibent l'ensemble de l'activité immunitaire (fig. 10). Mais une régulation en constance remarquable existe par ailleurs puisque l'interleukine 1 stimule la sécrétion par l'hypothalamus de CRF et anime donc l'axe HPA, tandis que les cellules du système immunitaire elles-mêmes, véritable système endocrinien sécrètent de l'ACTH, des β -endorphines, du VIP et du SRIF. Or l'ACTH provoquera la libération de Gcs par les corticosurrénales, Gcs qui inhiberont en retour l'activité du système immunitaire. On peut se demander à quoi un système aussi parfaitement régulé peut servir. Il faut qu'il existe une commande extérieur au système, ce que nous avons appelé généralement commande de "*servo-mécanisme*" et celle-ci résulte du fonctionnement du système nerveux et de ses variations d'activité par rapport à l'environnement (fig. 11). C'est ce que depuis quelques années, il est convenu d'appeler la "*neuroimmunomodulation*". On connaissait d'ailleurs depuis déjà

longtemps la rétroaction négative des Gcs sur la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse et du CRF par l'hypothalamus, et celle de l'ACTH sur le CRF. L'introduction dans ces boucles rétroactives du système immunitaire lui-même fait penser que celui-ci peut être considéré comme un système d'information supplémentaire sensible à des stimulus ne passant pas par ou laissant insensibles les systèmes sensoriels habituels.

Il faut ajouter à cette neuroimmunomodulation une action plus directe encore du système nerveux sur le système immunitaire, puisque les cellules de ce dernier sont pourvues de récepteurs membranaires aux neuromédiateurs. On a pu montrer que les β -agonistes en stimulant la formation du cAMP diminuent l'activité chimiotactique et phagocytaire et que les Gcs augmentaient la densité des β -récepteurs. Inversement les récepteurs muscariniques et l'acide ascorbique stimulent la formation du cGMP et la prolifération lymphocytaire. La libération des CA par le système sympathique périphérique doit donc diminuer l'intensité des réponses immunitaires, la stimulation du système cholinergique au contraire l'augmenter (fig. 12).

A côté de ces rapports neuro-endocrino-immunitaires, l'augmentation des Gcs plasmatiques a encore d'autres conséquences. On s'est aperçu qu'il existait des récepteurs cérébraux aux Gcs. Les uns sont à forte affinité et se concentrent principalement dans l'hippocampe dont ils diminuent l'excitabilité neuronale. Les autres sont à faible affinité largement répartis dans les aires cérébrales et sensibles à des concentrations plus élevées de Gcs. Ce sont ceux qui seront impliqués dans les agressions aiguës et chroniques où la concentration plasmatique des Gcs est élevée, alors que les premiers le seront dans une régulation homéostatique plus fine. Mais si l'agression persiste et que

Le taux de Gcs plasmatiques reste élevé, on note une régulation en moins de ces récepteurs aux Gcs. Or nous avons dit le rôle du système limbique et particulièrement de l'hippocampe dans la stimulation de l'hypothalamus et de l'axe HPA. La chronicité d'une agression risque de libérer ce contrôle positif et c'est peut-être là un des facteurs de l'échappement au test de la dexaméthazone. Plus gravement encore, on a pu montrer la destruction des neurones de l'hippocampe par une concentration élevée et chronique en Gcs. C'est une explication qui semble à ne pas négliger dans l'interprétation du mécanisme des destructions neuronales constatées dans la sénescence cérébrale à type Alzheimer. Dans ce cas le rôle de l'environnement s'avèrerait important. Rappelons l'action synergique de la scopolamine que nous avons mise en évidence chez le rat après des ECP inévitables pendant trente jours.

A la périphérie, les Gcs retiennent de l'eau et des sels. La masse liquidienne extracellulaire et sanguine sera augmentée. Comme leur libération est accompagnée, nous l'avons vu, de celle de noradrénaline dont l'action vasoconstrictrice s'exerce sur tous les vaisseaux, le contenant devenant trop étroit pour un contenu accru, une hypertension artérielle s'établira, avec ses conséquences: hémorragies cérébrales, infarctus viscéraux. D'autant plus que sur le métabolisme lipidique, les deux facteurs précédents favoriseront l'établissement de processus athérosclérotiques

dans le mécanisme desquels nous n'entrerons pas ici.

Enfin parmi les nombreuses lésions provoquées par une élévation chronique du taux des Gcs nous rappellerons aussi l'apparition d'ulcères gastriques sur la pathogénèse neuro-endocrinienne desquels nous ne pouvons non plus nous étendre. On a montré aussi la suppression du

sommeil paradoxal par l'administration de Gcs. Les troubles du sommeil font partie de la symptomatologie des états dépressifs et de stress.

Cette schématisation des réactions entre système nerveux central, système endocrinien, système immunitaire, système vasomoteur périphérique permet de comprendre du moins que pratiquement l'essentiel des accidents physiopathologiques sont sous la dépendance des rapports entre l'individu et son environnement particulièrement social.

S'il existe des facteurs multiples, microbiens, viraux, génétiques à l'origine des infections et des processus tumoraux en particulier, un système immunitaire efficace est généralement capable d'empêcher leur développement. Sinon on entre dans la pathologie. C'est le cas lorsqu'un individu n'est plus capable de contrôler son environnement au mieux de son équilibre biologique global lorsqu'il est en inhibition de l'action.

Du biologique au sociologique.

Nous avons tracé un schéma rapide de l'individu réagissant à son environnement en essayant de montrer, par niveaux d'organisation, comment l'inhibition de l'action gratifiante pouvait être à l'origine de l'essentiel de la pathologie, somatique et mentale, accompagnant ce que nous avons défini être le "stress" pour nous. Cet individu est situé dans un espace. Si ce dernier était vide, il n'aurait pas de raison d'agir. Il agit donc sur des objets et des êtres dans ce qu'il est convenu d'appeler un "territoire" (fig. 13). Le contact avec ces objets et ces êtres peut être dangereux pour son équilibre biologique, son plaisir. Il tentera de fuir et s'il ne peut, de faire disparaître la cause de son affliction par la lutte. Si l'un de ces attitudes est

efficace et le soustrait à l'agent nociceptif, il mémorisera la stratégie favorable et la répétera pour éviter la punition. S'il ne peut ni fuir, ni lutter, nous savons que l'inhibition de son action gratifiante sera à l'origine de ses ennuis biologiques.

Par contre si le contact avec les objets ou les êtres est gratifiant, la mémoire qu'il acquiert de la stratégie lui ayant permis la gratification lui fera la répéter. Mais pour cela il faut que les objets et les êtres gratifiants demeurent à sa disposition. Or si dans le même espace, un autre individu veut également se gratifier avec les mêmes objets ou les mêmes êtres, le premier dira "*Non ils sont à moi!*" On conçoit ainsi qu'il n'y a pas d'"*instinct*" de propriété, mais seulement l'apprentissage par un individu du plaisir qu'il peut éprouver au contact de certains objets ou de certains êtres. Il n'y a pas d'"*instinct*" de défense du territoire, car si le territoire était vide, il ne serait pas défendu.

Dans le cas présent, il apparaît donc une compétition pour l'utilisation gratifiante des objets et des êtres. Chez l'animal c'est le plus fort ou le plus rusé qui se les "*approprie*". En réalité cette dyade simpliste prend souvent un aspect plus compliqué que les éthologistes ont longuement étudié et dont nous n'avons fourni qu'un aspect squelettique pour montrer comment l'on peut passer du biologique au sociologique, sans faire d'analogie grossière, par une simple interprétation des faits. Dans cette description le vainqueur, le "*dominant*" assouvir ses envies, le "*dominé*" sera frustré, en inhibition de l'action gratifiante. Toutes les expérimentations montrent qu'il peut en crever.

Il faudrait décrire toute l'évolution historique de l'espèce

humaine depuis le paléolithique pour montrer comment les dominances se sont établies, surtout à partir du néolithique, c'est-à-dire à partir du moment où l'invention de l'agriculture et de l'élevage a fourni des biens gratifiants et où naquit sans doute la notion de propriété du groupe. La fixation au sol fut à l'origine d'un bond démographique important et les territoires primitifs devinrent insuffisants pour nourrir le groupe. Celui-ci alla chercher ailleurs et se heurta aux autres groupes, ce qui fut vraisemblablement à l'origine des premières guerres, alors que les préhistoriens nous disent que les premières peuplades mésolithiques, il y a huit à dix mille ans paraissent avoir été des groupes égalitaires matrilineaires et sans armes. La force guerrière fut à l'origine de l'établissement des dominances. Mais le cortex orbito-frontal de l'homme et le langage lui permettant de transmettre à travers les générations, l'expérience acquise au cours des siècles, permit l'invention d'objets nouveaux et leur échange commercial, de même que celui de la production particulière à chaque espace géoclimatique.

Nous ne pouvons nous attarder sur l'évolution de la féodalité, puis d'une aristocratie décadente remplacée dans la dominance par une bourgeoisie possédant la richesse issue des échanges commerciaux pour aboutir à la dominance des technocrates et bureaucrates à l'époque moderne. La dominance aujourd'hui étant en effet basée sur la production de marchandises, en progrès constant qualitatif et quantitatif, les promoteurs de cette évolution sont les ingénieurs de haut niveau, maniant, non plus la force thermodynamique des gros bras de l'ouvrier et du manoeuvre, ni même l'habileté manuelle de l'artisan, mais des formules abstraites, de physique, de chimie, de mathématiques et de

toutes choses en "ique", électronique, informatique, bureautique, et j'en passe! C'est avec celles-ci que l'on peut imaginer des machines plus performantes produisant plus d'objets en moins de temps, organiser les règles de production dans un monde où tout est devenu un "produit" et donc ainsi établir la dominance entre individus, entre groupes, entre états, entre blocs d'états. Cette abstraction de plus en plus grande dans l'activité professionnelle permettra également la construction d'armes de plus en plus redoutables et efficaces, ce qui fut toujours aussi un moyen d'établissement des dominances.

Mais nous avons essayé dans plusieurs ouvrages de grande diffusion de décrire cette évolution de façon plus détaillée que celle que nous venons de schématiser. Nous avons essayé d'en montrer les conséquences désastreuses à tous les niveaux d'organisation depuis celui entre les individus, entre les groupes sociaux et les classes sociales, entre les états. Les conséquences tant sur la destruction de la biosphère qu'on ne met jamais sur le compte de cette recherche planétaire de la dominance par la production de marchandises, que sur le plan économique entre les nations pauvres et les nations industrialisées et surtout maintenant "informatisées". On ne met jamais cette recherche de la dominance à l'origine des discriminations sociales, de l'échec de l'enseignement qui pour les états n'est plus que l'enseignement le plus élaboré dans la seule orientation de la production des marchandises et son incidence évidente sur le chômage. Après avoir parlé du "modèle américain", on parle maintenant du "modèle japonais". En d'autres termes, tous les problèmes, sociologiques, économiques et politiques, nous paraissent avoir leur source dans cette finalité envahissante de l'espèce humaine: la domination par la production des marchandises.

Tout un discours prétendument logique fournit de bonnes raisons à un tel comportement. On parle d'égalité... des chances... à devenir inégal! Ce qui, avouons le, constitue le comble de l'absurdité. Les états ont leur soleil et leurs satellites.

Je ne puis dans le cadre de cet exposé poursuivre cette description plus en profondeur. Puisque le sujet était la notion de "stress", on conçoit cependant que l'inhibition de l'action qui est à son origine, n'est jamais plus grande, malgré les progrès de l'hygiène et de la thérapeutique, que dans nos sociétés modernes où l'individu est emprisonné dans les cloisons des systèmes hiérarchiques, des jugements de valeur et des préjugés conformes au système du progrès de la croissance et de la production, considérés comme un bien en soi, sans voir les motivations dominatrices qui à tous les niveaux d'organisation, constituent l'essentiel du comportement humain.

La biologie des comportements n'est pas prête à être enseignée dans les écoles, la généralisation de ses connaissances, autrement qu'à travers un discours humaniste, de bon aloi, risquant de faire s'effondrer l'édifice des hiérarchies sociales et des valeurs qui les établissent.

En terminant, n'ayant pas l'intention de jouer au prophète et de proposer des solutions que seul l'ensemble humain sur la planète peut découvrir, et qu'il découvrira peut-être un jour à travers le sang et les larmes, je voudrais simplement signaler que sur le plan individuel, l'approche biocomportementale de l'individu en situation sociale, permet de mieux comprendre certains de ces comportements.

L'inhibition de l'action et le "stress" qu'elle commande permet de comprendre, nous l'avons vu, la majorité des états pathologiques. Si

j'avais une pneumonie, j'aimerais qu'on me fît de la pénicilline sans doute, thérapeutique d'urgence seulement. En effet si le pneumocoque m'a rendu malade, c'est sans doute que momentanément mon système immunitaire a été insuffisant à me défendre. Il fut insuffisant car bloqué en particulier par une cortisolémie élevée vraisemblablement. Cette cortisolémie élevée a résulté d'un état d'inhibition de l'action, conscient ou le plus souvent inconscient. En effet je négocie mon quotidien avec tout mon acquis mémorisé et inconscient, mon vécu antérieur, mes apprentissages et mes mémoires. Or sans une lucidité bien rare envers soi-même, il est bien difficile, même après cinq ou dix ans de divan chez un psychanalyste de faire revivre ce vécu antérieur inconscient. Dans ce cas il faut prendre, semble-t-il, le système à l'envers et chercher le moyen de rendre l'environnement social plus vivable pour la majorité des hommes peut-être en leur apprenant d'abord ce qu'ils sont et non ce qu'ils devraient être.

Sinon il ne faut pas s'étonner des moyens de fuite souvent utilisés. Le suicide en est un, définitif quand il est réussi. C'est l'expression d'une agressivité envers soi-même, quand elle ne peut être dirigé contre les autres. Mais l'agressivité du délinquant, du terroriste n'est le plus souvent qu'une thérapeutique empirique et inefficace de l'inhibition de l'action. De même que les scènes de carnage qui se multiplient à la fin des matchs de football. L'agressivité a des moyens cependant moins meurtriers pour lutter contre l'inhibition et les défilés dans les rues, avec pancartes, remplacent souvent aujourd'hui les extravagances hors hiérarchies des carnivals d'autrefois. Mais les psychothérapies modernes ont empiriquement aussi tenté de restituer à l'action et au fonctionnement de l'hémisphère

droit la part que l'utilisation croissante de l'hémisphère gauche analytique et productiviste lui soustrait.

Le névrosé tente par son comportement, par le langage du corps comme l'a dit P. Janet, d'exprimer ce qu'il ne peut exprimer par le langage parlé, son inconscient et d'y faire s'y intéresser les autres. Mais les autres ne l'écoutent que rarement, ayant leur tâche productive à accomplir pour survivre.

L'individu stressé, s'il en a le temps peut aussi évoluer douloureusement vers la psychose. Il y trouvera parfois, en s'isolant de son environnement social, un royaume imaginaire où il pourra survivre et retrouver un équilibre biologique précaire à la recherche de son moi-tout originel. Avec un peu de chance (mais qu'est-ce que la chance?), il peut aussi, à travers la créativité artistique ou scientifique, se créer un monde où l'action imaginaire sera une thérapeutique temporaire de l'inhibition. Mais combien d'entre ces derniers mourront fous ou suicidaires, n'ayant pu accepter le conformisme social dans lequel ils étaient enfermés.

Ainsi les classes dites défavorisées font le plus appel, on le comprend, à la sécurité sociale, car ce sont celles qui sont le plus inhibées dans leurs actions gratifiantes. Mais on voit que le stress ne se limite pas à une classe sociale. Les désirs peuvent varier avec les classes, mais le conformisme est aussi aliénant pour chacune d'elles, et le président directeur général dont la dominance est contestée par les jeunes loups, cadres dynamiques à noeud papillon et attaché-case, fera son infarctus du myocarde.

Ce que nous avons voulu exprimer dans cet exposé sur le stress, c'est que de la molécule à la vie de l'homme sur la planète, il n'y a

pas de fossé à franchir. Il ne s'agit donc pas de trouver la drogue psychotrope ou tranquillisante qui supprimera le stress et ses conséquences, dans une confiance absolue envers la Science contemporaine, Science qui ne peut répondre qu'à l'urgence comme un garrot peut empêcher une mort par hémorragie. Il s'agit de comprendre que ce que nous désirons corriger par une meilleure connaissance de ses mécanismes est un problème global qui ne peut être traité que par une transformation de la compréhension que l'homme a de lui-même à la surface de cette planète.

Mais en fournissant ce travail schématique de rédaction, je sais par avance qu'il ne servira à rien.

BIBLIOGRAPHIE

- Chertok L. 30 ans après la petite histoire des neuroleptiques. Ann. Méd. Psychol. 1982, 140, 9: 971-976.
- Dawson R.G. et Mc Caugh J.L. Electroconvulsive shock effects on a reactivated memory trace: further examination. Science 1969, 166: 525-527.
- Delay J. et Deniker P. Le traitement des psychoses par une méthode dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue). C.R. Congrès Méd. Alien. Neurol. France 1952, 50: 497-502.
- Hamon J., Paraire J. et Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. Ann. méd. Psychol. 1952, 1: 331-335.
- Laborit H. La phénothiazinyl-éthyl-diéthylamine (2987 RP) en anesthésie. La Presse Médicale 1950, 47: 851 (note de chirurgie pratique).
- Laborit H. Proposition d'un modèle intégré des comportements normaux et anormaux à partir de données biochimiques, neurophysiologiques, éthologiques, cliniques et sociologiques. Ann. Méd. Psychol. 1974, 1: 47-60.
- Laborit H. L'inhibition de l'action. Masson et Cie, Paris et Presses Universitaires de Montréal, 1ère éd. 1979, 2ème éd. 1986.
- Laborit H. Shock e stress. Enciclopedia Italiana, vol. VIII, 1989.
- Laborit H., Huguenard P. et Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). La Presse Médicale, 1952, 60: 206-208.
- Laborit H., Kunz E. et Valette N. Rôle antagoniste de l'activité motrice d'évitement ou de lutte à l'égard de l'hypertension artérielle chronique provoquée chez le rat par l'application jour-

- nalière d'un choc électrique plantaire. *Agressologie* 1974, 15, 5: 335-339.
- Laborit H., Kunz E. et Valette N. Rôle de l'apprentissage dans le mécanisme d'inhibition comportementale et de l'hypertension artérielle consécutive à l'application de stimulus aversifs sans possibilité de fuite ou de lutte. *Agressologie* 1974, 15, 6: 381-385.
- Laborit H. et Léger L. Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en périodes pré et postopératoires. *La Presse Médicale*, 1950, 27: 492.
- Laborit H. et Zerbib R. Phorbol esters antagonize scopolamine-induced amnesia of a passive avoidance. *Res. Commun. Chem. Psych. Psychiat. Behav.* 1987, 12, 2: 105-117.
- Laborit H. et Zerbib R. Role of various second messengers in the memorization of a passive or active avoidance. *Res. Commun. Chem. Psych. Psychiat. Behav.* 1987, 12, 4: 193-205.
- Molina (de) A.F. et Hunsperger R.W. Organisation of subcortical system governing defence and flight reactions in the cat. *J. Physiol.* London 1962, 160: 200-213.
- Olds J. et Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1954, 47: 419-427.
- Seyle H. A syndrome produced by diverser noxious agents. *Nature.* London 1936, 138: 32.
- Stolk J.M., Robert R.L., Levine S. et Barchas J.D. Brain norepinephrine metabolism and shock-induced fighting behavior in rats: differential effects of shock and fighting on the neurochemical response to a common footshock stimulus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1974, 190: 193-209.
- Wurtman R.J. et Axelrod. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal corticosteroids. *J. Biol. Chem.* 1966, 241: 2301-2305.