

## *Cerveau et maladies mentales*

---

Edouard ZARIFIAN

Je voudrais relever une toute petite inexactitude. Je ne suis pas responsable du titre de l'exposé de ce soir «Cerveau et maladies mentales». Ce trait d'union entre cerveau et maladies mentales va être justement l'objet de mon exposé. Y a-t-il un trait d'union entre cerveau et maladies mentales et, si oui, comment peut-on essayer de l'aborder ? Vous avez entendu, au cours des conférences précédentes, des savants, des scientifiques, dont l'objet d'étude était le cerveau. Mon objet d'étude, c'est l'homme, ce sont mes malades, et le cerveau est bien difficile à atteindre. Vous allez voir que toute la difficulté de la psychiatrie dite biologique c'est que ce que l'on voudrait étudier est inaccessible.

«Maladies mentales», c'est la psychiatrie, et mon exposé portera autant sur les maladies mentales et la psychiatrie que sur le cerveau lui-même, la manière dont on peut

l'aborder, dont on peut l'étudier chez l'homme vivant atteint d'une maladie mentale. La psychiatrie est récente. Il faut être imprégné de cette idée. Si Hippocrate a décrit dès l'Antiquité une maladie qui est la mélancolie (la forme la plus sévère des dépressions), jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle les maladies mentales sont restées dans le flou, étiquetées d'une manière tout à fait inexacte. Au fil des siècles, les maladies mentales étaient confondues avec la délinquance. Un certain nombre de malades étaient pris pour des possédés du démon et on les brûlait. Quelques dates marquent l'histoire de la psychiatrie ; je les ai choisies un peu arbitrairement et vous allez en comprendre la signification.

### *Quelques dates dans l'histoire de la psychiatrie \**

Pour moi, la première date, c'est l'aube du XIX<sup>ème</sup> siècle, c'est 1801, c'est Pinel. Ce n'est pas lui qui a tout fait, mais il incarne un renouveau dans le regard que l'on peut jeter sur les maladies mentales. Il a dit «Attention, dans ces lieux où vous enfermez les délinquants, les gens de mauvaise vie, il y a des malades ; vous ne pouvez pas les enchaîner comme on enchaîne les délinquants». Le rôle de Pinel a été déterminant et a permis tout au long du XIX<sup>ème</sup> siècle la véritable clinique des maladies mentales. Des médecins, appelés aliénistes en France, en Allemagne et en Angleterre essentiellement, ont décrit minutieusement tous les troubles du comportement qu'ils étaient amenés à voir. Il y a donc une psychiatrie clinique qui s'est élaborée au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle, une psychiatrie descriptive.

L'autre date que je voudrais mettre en exergue, c'est l'aube du XX<sup>ème</sup> siècle, c'est 1900, c'est Freud. Freud, neurologue de formation (on dirait de nos jours neurobiologiste car il était authentiquement neurophysiologiste), séduit par des phénomènes intéressants qui se passaient en France chez Bernheim à Nancy, avec l'hypnose, chez Charcot à la Salpêtrière, avec des descriptions de l'hystérie, est donc venu voir ces grands maîtres et ces malades. Il a eu une révélation et a bâti ce qu'on a appelé une métapsychologie

---

\* *Note de la rédaction. Quelques sous-titres ont été introduits dans le texte original pour servir de repères au lecteur.*

qui a débouché sur la psychanalyse et quelque chose de fondamental pour les psychiatres cliniciens : la description de l'inconscient. En effet, jusqu'alors avant Freud, c'était notre pensée consciente qui paraissait gouverner nos actes et nos comportements. Freud a démontré qu'il existait un inconscient qui avait un rôle au moins aussi important que la pensée consciente dans le déterminisme de nos comportements.

Une autre date importante : c'est l'introduction des premiers médicaments agissant sur le cerveau et modifiant profondément la symptomatologie des maladies mentales qui, jusqu'alors, n'étaient pas accessibles à des thérapeutiques médicamenteuses en dehors du sirop de chloral et des barbituriques. 1952 : c'est l'introduction de la chlorpromazine (commercialisée sous le nom de Largactil<sup>®</sup>), substance chimique synthétisée par un groupe français, Rhône-Poulenc, et décrite dans le détail de ses performances thérapeutiques par des psychiatres de l'Hôpital Sainte-Anne, mes anciens maîtres Jean Delay et Pierre Deniker. 1952 : c'est le premier psychotrope, le premier médicament du cerveau, un médicament actif sur les délires. Il est étonnant qu'en une période de temps extrêmement courte, entre 1952 et 1960 le hasard, un hasard préparé bien sûr, a fait découvrir quasi-simultanément les grandes classes de médicaments du cerveau.

Puis une dernière date, une date qui m'est chère en tant que français : 1968. C'est la séparation de la neurologie et de la psychiatrie qui deviennent des disciplines autonomes. Tout à loisir au cours de cet exposé vous verrez que je suis parfaitement convaincu qu'il est nécessaire que la neurologie et la psychiatrie compagnonnent, qu'elles aient des échanges extrêmement denses ; mais c'est en 1968 que l'on a reconnu au sein des disciplines médicales que la psychiatrie pouvait avoir une autonomie. Cela a changé beaucoup de choses dans la prise en charge des malades.

### *Maladies, neurologie et psychiatrie*

Cerveau et maladies mentales : si on m'avait dit «maladies du cerveau», les choses auraient été simples. Les maladies du cerveau, c'est la neurologie. Les maladies

neurologiques, d'une manière schématique, obéissent à deux grands ordres de vérité. Les maladies neurologiques ont des étiologies, des causes que l'on connaît, qu'elles soient vasculaire, infectieuse, tumorale, traumatique, et quand on ne connaît pas les causes on dit que c'est dégénératif. Lorsque la science progresse, les maladies dégénératives deviennent moins nombreuses ; on peut alors mettre un nom sur la cause de la maladie qui, jusqu'alors, cachait son étiologie.

Le deuxième ordre de vérité, c'est que la neurologie s'est bâtie sur deux notions, la notion de lésion et la notion de topographie. Lésion veut dire que le trouble clinique que le neurologue était capable de décrire, d'observer, d'appréhender, était en relation directe avec une lésion du tissu cérébral. Cette lésion avait une topographie particulière, c'est-à-dire qu'elle ne se situait pas n'importe où dans le cerveau, mais qu'il y avait une filiation logique entre une destruction du tissu cérébral en une partie précise du cerveau et l'expression des troubles sous forme d'une maladie neurologique.

Cerveau et maladies mentales, cerveau et psychiatrie. De quoi s'agit-il ? Il s'agit de savoir s'il existe des rapports entre « anomalie » du cerveau et les troubles du comportement que les psychiatres décrivent sous le nom de maladie mentale. Le cerveau est-il impliqué ? A-t-on des arguments forts pour penser que le cerveau est impliqué dans la genèse totale ou partielle de certaines maladies mentales et, si oui, comment ? Si l'on pose comme hypothèse qu'il existe des relations entre cerveau et maladies mentales, il faut dans une perspective de recherche, utiliser un modèle. Tous les chercheurs ont besoin de modèles et un modèle, c'est une simplification de la réalité qui permet de travailler. Le modèle est pertinent dans la mesure où l'on ne perd jamais de vue qu'il s'agit d'une simplification et qu'il ne peut pas représenter la réalité. Alors, en l'espèce, vers quel modèle va-t-on se tourner ? Vers un modèle médical du type lésion entraînant un trouble ? Plus précisément encore du type neurologique selon la grande méthode anatomo-clinique de Broca qui a quand même bâti la neurologie moderne avec une anomalie topographique dans le cerveau qui est responsable d'une expression clinique particulière ? Pour le moment, il faut bien le dire, nous n'avons pas de modèle. Ce qui est grave, c'est que certains psychiatres qui font de la recherche dans le domaine de la psychiatrie biologique, à leur corps défendant

quelquefois, sont influencés par le modèle neurologique, localisationniste, topographique, et qu'en ayant présent à l'esprit ce modèle, on ne peut pas trouver grand chose. La réalité montre que l'on n'a pas trouvé grand chose.

Avant de vous expliquer les recherches que l'on peut faire, je voudrais donner une idée de ce que sont les maladies mentales. Schématiquement, quels sont les grands cadres des maladies mentales ? Bien entendu, je n'aurai pas la prétention, même si on m'a gentiment dit que les pendules pouvaient parfois s'arrêter pour moi, d'énumérer, de décrire la totalité des maladies mentales et il y a toute une série de domaines que je n'évoquerai même pas. Maladie mentale, psychiatrie, je n'ai pas encore prononcé le mot folie. Le mot folie n'existe pas dans le vocabulaire des psychiatres. Pourtant, c'est celui que le grand public et les media utilisent. Qui d'entre-vous n'a pas vu il y a trois semaines, quinze jours, et même verra demain, un titre «Nouveau drame de la folie» ? Ce mot, qui n'est pas utilisé par les médecins, est un mot qui véhicule une charge particulière, qui est la représentation de la maladie mentale dans notre société, et qui est extrêmement préjudiciable au malade, et même préjudiciable au développement de la psychiatrie. En effet, la folie c'est quelque chose qui engendre la peur et donc engendre le rejet. On en arrive à se demander si toute société n'a pas besoin de temps en temps de grands objets porteurs de peur. Ces objets porteurs de peur, c'est tout ce qui est inconnu dans son déterminisme (je parle de maladie bien sûr) et tout ce qui ne peut pas se soigner. Cela a été la peste à une époque ; cela a été la tuberculose avant les antibiotiques antituberculeux où l'on reléguait les tuberculeux dans des sanatorium ; c'est aujourd'hui le sida avec des propositions que l'on connaît.

La maladie mentale, lorsqu'on l'appelle folie, a encore un peu trop ce statut au grand détriment des malades. Pourquoi ? Parce que les maladies mentales ne comportent pas de signes objectifs. En médecine, il existe des signes objectifs : soit que l'on voie des symptômes, soit que l'on puisse par des artifices divers accéder à une anomalie, par des moyens radiologiques, par des moyens biologiques, qui vont venir signer l'existence de la maladie au-delà des plaintes du malade. Les maladies mentales ne ressortent pas de ce type de diagnostic. La symptomatologie est subjective et l'on parle de «l'anormal» par rapport à une norme sur laquelle il serait intéressant de s'arrêter quelques instants. En effet, qu'est-ce que la norme ? La norme c'est une convention d'une société qui a

établi un consensus sur l'acceptation d'une règle. C'est également une norme culturelle. Ce qui est la norme pour beaucoup d'entre nous, n'est à l'évidence pas la norme dans une autre culture à trois mille kilomètres d'ici. C'est pourtant de cette manière là que l'on va évaluer et apprécier les maladies mentales. Vous voyez le grand danger qu'il y a à n'avoir que cet étalon référence qui est la norme ; vous voyez combien on peut encore avoir tendance, aujourd'hui en 1987, à confondre maladie mentale et marginalité, originalité, ou même tout ce qui dérange et qui est hors norme. On fait trop souvent jouer aux psychiatres (à leur corps défendant) des rôles qu'ils n'ont pas du tout envie de jouer. Les psychiatres ont envie (je parle pour moi) d'être des médecins qui soignent et qui ont un champ d'observation. Il y a des choses qui sont en-dehors de leur champ d'observation et qui regardent d'autres personnes plus compétentes dans la société, en particulier la justice. Il y a des délinquants, à l'inverse de ce qui existait avant Pinel, que l'on voudrait faire entrer dans la psychiatrie mais qui ne sont pas porteurs de maladies mentales, même s'ils commettent des actes «anormaux».

### *Les deux grands volets des troubles mentaux*

Venons en à la nosologie. Je resterai volontairement simplificateur et schématique il y a deux grands volets de troubles mentaux, ceux qu'on appelle les psychoses et ceux qu'on appelle les névroses. Ces mots sont parfois un peu abscons, et les définitions dans les dictionnaires ne se rapprochent pas tellement de la réalité. Je vais essayer de vous donner une idée de la réalité.

Les psychoses, qu'il s'agisse de moments aigus, qui durent quelques jours mais qui vont se résoudre et permettent une vie tout à fait normale, ou qu'il s'agisse de longues périodes durant des années de la vie d'un individu, sont un état mental dont le sujet n'est pas conscient du caractère pathologique et qui le met à côté de la réalité. C'est un état mental qui est caractérisé par le délire.

Etymologiquement, de lira signifie être hors du sillon. On distingue trois grands groupes de psychoses : les psychoses thymiques sont celles concernant l'humeur. La

représentation la plus caractéristique de ces psychoses thymiques est une maladie appelée la psychose maniaco-dépressive qui touche 1% de la population. C'est une fréquence considérable. Dans cette forme de maladie, il y a alternance chez un même individu, en l'absence de traitement bien évidemment, de périodes de normalité absolue, de périodes où il est profondément déprimé et où il présente un «état mélancolique» avec des idées d'indignité, de culpabilité, et surtout des idées de suicide, ce qui fait la gravité de cet état. A d'autres moments, c'est l'image en miroir de cette mélancolie que l'on appelle un «état d'excitation maniaque» où le sujet, au contraire, va être d'une euphorie extraordinaire avec une agitation motrice, une rapidité de la pensée. Il existe des traitements (et je les évoquerai plus loin) préventifs, prophylactiques des rechutes qui permettent aux gens atteints de cette maladie de mener une vie strictement normale.

Ce n'est pas la même chose pour ce que l'on appelle les psychoses délirantes dont le «modèle» est la schizophrénie ; je devrais dire les schizophrénies. Je suis toujours mal à l'aise quand je parle de la schizophrénie parce qu'en fait sous ce vocable on réunit des malades qui n'ont rien à voir entre eux. Néanmoins, pris dans son ensemble, il s'agit d'un groupe d'affections qui touchent, là aussi, 1% de la population. Quand je dis que je suis mal à l'aise avec le terme de schizophrénie, c'est parce que, à point de départ identique, un jeune homme de 18 ans ou une jeune fille en post-puberté vont faire un épisode délirant et, à partir de là, deux destins totalement différents peuvent se développer avec le même diagnostic. Il y a des malades qui répondront bien aux traitements (c'est une conjonction de traitements), qui vont être malades pendant un certain nombre d'années certes et qui vont avoir ensuite une stabilité, une socialisation tout-à-fait possible et qui mèneront une vie quasi-normale, à tel point que l'on dit qu'ils n'étaient pas schizophrènes, que c'était une erreur de diagnostic. A l'opposé, il y a des gens dont l'état va évoluer d'un seul tenant vers une asilisation, une institutionnalisation, sans que nous soyons capables actuellement de dire aux familles, qui bien entendu voudraient le savoir, comment va évoluer le malade. On n'est même pas capables de leur faire savoir quelle va être la réponse aux traitements, car il peut y avoir de très bonnes réactions aux traitements ou, à l'inverse, des gens qui sont résistants à ceux-ci. C'est pourtant sous le même terme que l'on englobe ces différentes formes de psychoses délirantes.

Il y a d'autres formes de psychoses délirantes que je laisserai de côté pour n'en retenir qu'un élément : le délire paranoïaque qui est totalement différent. C'est un

délires qui survient chez quelqu'un qui, bien entendu comme tous les psychotiques, n'est pas du tout conscient d'être malade. Il a, au contraire, conscience d'être entièrement dans son bon droit et le délire paranoïaque va se développer dans une pseudo-logique et pseudo-clarté, c'est-à-dire que tout le reste des activités du sujet va être parfaitement normal et adapté, mais qu'il aura de manière délirante un thème de revendications et de préjugés qui va le conduire à des procès incessants et à une existence extrêmement pénible pour lui et surtout pour son entourage. Voilà le domaine des psychoses.

Le domaine des névroses est totalement différent. Vu de l'intérieur, le névrosé est quelqu'un qui sait qu'il est malade, qui présente des symptômes et qui en souffre, qui vient voir le médecin pour lui demander une aide. Le terme «névrose» dans son sens actuel est un terme introduit par Freud. Autrefois, névrose c'était les maladies des nerfs, c'était des maladies neurologiques ; le sens actuel du mot névrose a vraiment été rapporté par Freud qui a bâti une description psychanalytique à partir d'une analyse de l'inconscient des grands types de névrose. C'est la névrose hystérique, avec le théâtralisme et, autrefois du temps de Charcot, les accidents dits de conversion, c'est-à-dire des pseudo-paralysies sans lésion neurologique et une régression des troubles. C'est la névrose obsessionnelle où les gens horriblement malheureux sont assiégés (obsidérés) par des idées qui s'imposent à eux, les obligeant à faire des actes qu'ils jugent stupides comme de vérifier 25 fois qu'ils ont bien fermé leur porte. Je viens de vous décrire des symptômes névrotiques mais nous avons tous ces petits symptômes d'une manière insidieuse ou d'une manière discrète. Qui n'a pas dans un moment d'angoisse été particulièrement vérificateur, soulignant sur les textes, quand on prépare un examen, les mots importants ?

La névrose d'angoisse fait référence à une expérience que l'on connaît. L'anxiété est physiologique, mais la névrose d'angoisse est une névrose invalidante dans ce sens que le sujet qui en est atteint connaît des états de panique aiguës où il a le sentiment qu'il va mourir. Lorsque ces états de panique se répètent, la vie sociale est gravement perturbée. Il en est de même pour la névrose phobique, qui est une peur sans objet, où le sujet sait très bien qu'il n'y a pas de risque à traverser la cour ou à aller dans un grand magasin, mais cela engendre une telle angoisse chez lui qu'il ne peut le faire et va utiliser des comportements dit «contra-phobiques», c'est-à-dire qu'il va éviter les situations qui sont susceptibles de déclencher son angoisse.

Si j'ai décrit les névroses d'une manière qui ferait sourire les psychiatres, c'est parce que je veux montrer aux non psychiatres que chez tous les gens qui ne sont pas qualifiés de névrosés, il y a tout ces symptômes. Ce que je veux montrer c'est qu'il y a probablement dans l'esprit un continuum entre le normal et le pathologique. Il n'y a pas les fous d'un côté et les normaux de l'autre. Il y a des cas-type et toutes les formes intermédiaires, et chacun d'entre-nous a au moins une ou deux phobies, quelques petites obsessions, surtout quand on est anxieux. D'une manière humoristique qui n'est pas de moi, pour schématiser le monde du psychotique, le monde du névrosé, on a pu dire que *«le névrosé construit des châteaux en Espagne, (il est toujours à la recherche de quelque chose qu'il ne pourra pas atteindre, c'est-à-dire le bonheur, parce que son angoisse fondamentale l'empêche d'y arriver), que le psychotique les habite (parce que grâce à son délire, il peut le faire) et que le psychiatre en perçoit les loyers»*.

### ***Psychopathies. Troubles de la personnalité et du caractère***

A côté des psychoses et des névroses, sans vouloir passer en revue la totalité de la psychiatrie, et pour vous montrer la difficulté de faire des recherches dans le domaine des maladies mentales, il y a des malades qu'on appelle les psychopathes. Dans le langage psychiatrique, et non dans le langage grand public, les psychopathes ou déséquilibrés psychiques sont des gens qui n'ont aucun symptôme. Vous avez un psychopathe en face de vous, c'est généralement quelqu'un de particulièrement agréable, de bon contact, facile à vivre pendant une heure. La pathologie du psychopathe est une pathologie d'existence, c'est-à-dire que si l'on considère sa trajectoire vitale, on s'aperçoit que ce monsieur (il s'agit beaucoup plus souvent d'un homme que d'une femme) est habité par un certain nombre de caractéristiques personnelles qui vont rendre son existence complètement cahotique. Il est intolérant à la frustration, il n'est pas capable de supporter le délai entre la survenue d'un désir et la réalisation de celui-ci, il a une facilité de passage à l'acte, ne tient pas compte de ce que l'expérience devrait lui apporter. Il se lance dans des histoires qui auront un jour ou l'autre des incidences médico-légales, des spéculations dans le domaine commercial, il a une notion un peu élastique des conventions sociales, il fait des chèques sans provision, etc... Un type de maladie mentale dans lequel il n'y a aucun symptôme et qui est inscrit simplement dans la trajectoire existentielle d'un individu.

Pour terminer avec ce tableau hyper-schématisé des maladies mentales, il y a les troubles de la personnalité et du caractère. Tout le monde en a. Encore une fois, je voudrais signaler qu'entre le normal et le pathologique, il y a un continuum. Nous avons à gérer en permanence dans notre existence des conflits mineurs ou majeurs. Le conflit mineur, c'est la petite déception, c'est la désillusion. Le conflit majeur, c'est lorsqu'il nous arrive vraiment une catastrophe quelqu'en soit la nature : une perte par exemple, perte d'un être cher, comme dans le cas d'un deuil, perte d'une illusion, perte d'une situation, etc... On va avoir à s'adapter et ce qui caractérise l'homme, c'est qu'il est en principe un animal adaptable aux situations. Il doit trouver la bonne réponse à ce dérangement de l'homéostasie externe dans son milieu où tout était bien tranquille jusqu'à maintenant. Quelque chose de dérangeant survient et il trouve une réponse. Mais, dans certains cas, il ne trouve pas de réponse. Il va être inadapté, il va se décompenser selon trois grands modes de symptômes qui apparaissent : l'anxiété qui ne va plus être la petite anxiété strictement liée à une situation telle que nous la connaissons quand on passe un examen, quand on attend une échéance importante, mais une anxiété permanente qui va l'envahir. Le deuxième mode de décompensation c'est l'insomnie qui est très souvent liée à l'anxiété et qui, là encore, est une expérience existentielle bien banale chez tout le monde. Le dernier domaine de décompensation, c'est la dépression. L'intérêt des médias pour la dépression a donné l'impression que la dépression était beaucoup plus fréquente qu'autrefois. En fait elle a droit de cité aujourd'hui car, autrefois, on n'osait pas dire qu'on était déprimé. Je vis depuis trois ans proche d'un milieu rural, puisque je suis professeur de psychiatrie à Caen, et je suis très proche du bocage normand. Je vois des situations que je ne rencontrais jamais. A Paris ou dans un grand milieu urbain, lorsqu'on est déprimé on a un entourage qui est averti de ces choses là, qui lit des journaux et des magazines et va prévenir un médecin ; tout un circuit se trouvera déclenché qui permettra de donner des soins. En milieu rural, lorsque quelqu'un fait un épisode mélancolique, l'entourage n'a pas la culture nécessaire pour repérer qu'il s'agit de maladie, et trop souvent malheureusement, c'est rétrospectivement qu'on reconstruit l'état mélancolique après le suicide réussi du sujet qui en était atteint.

En terminant sur la clinique je voudrais vous montrer que, d'une part entre le normal et le pathologique, il y a des graduations rendant très difficiles pour les psychiatres de décrire avec exactitude les maladies mentales et que, d'autre part, le contexte socio-

culturel joue un rôle sur la manière dont on peut apprécier les maladies mentales.

Comment font les psychiatres pour établir des diagnostics ? Lorsque vous avez un ulcère gastrique, actuellement, on vous descend un fibroscope dans l'estomac et on a le diagnostic. Comment fait-on pour faire le diagnostic de la mélancolie, par exemple ? On essaie de recueillir un certain nombre de symptômes (cela a été les descriptions du XIXème siècle) qui n'existent que dans la mélancolie et pas ailleurs. On bâtit ainsi une nosologie qui aboutit à des systèmes diagnostiques. Les systèmes d'évaluation de diagnostics sont des descriptions qui doivent permettre, si on les suit à la lettre en examinant le malade, un diagnostic et un seul. Si on avait à faire à des signes objectifs, il n'y aurait pas de problème. Mais on a à faire à des signes subjectifs, d'où la multiplicité des systèmes diagnostiques et la difficulté pour les psychiatres de s'entendre entre-eux, non seulement d'un pays à l'autre, mais même au sein d'un pays, d'une école à une autre. Je vais peut-être vous paraître un médecin de piètre envergure, mais c'est la vérité. Tout mon discours sera un discours de vérité. Je ne vous dirai pas que la psychiatrie est à la pointe du domaine médical. On a tout à apprendre, on a encore tout à découvrir et, pour faire simplement un diagnostic, on a déjà beaucoup de difficultés. Un exemple : un des systèmes diagnostiques le plus couramment utilisé dans le monde vient d'Amérique du Nord. Il a donc un poids culturel important. Il s'appelle le D.S.M. III : c'est le manuel diagnostique et statistique, troisième version. Il est utilisé en particulier en recherche par tout le monde parce que le poids de la recherche Nord-Américaine est tel qu'elle a imposé ses outils. Mais, si l'on compare ce système diagnostique qui est tout à fait valable, mais sur lequel on ne peut pas réunir un consensus total, à un autre système diagnostique plus proche de l'Europe, élaboré sous l'égide de l'O.M.S : l'I.C.D. 10 (classification des maladies dite dixième version), on s'aperçoit qu'il n'y a pas un recoupement complet. Un de mes amis le professeur Charles Pull, qui est un grand méthodologiste en psychiatrie au Luxembourg, a voulu utiliser une dizaine de systèmes diagnostiques dans le diagnostic de la dépression. Il a examiné cinquante de ses patients avec ces dix systèmes en les superposant. Il a voulu voir quel était le pourcentage de malades qui était reconnu par les dix systèmes. Il n'y a que 30% de malades qui ont été reconnus par les dix systèmes. C'est vous dire s'il est difficile en psychiatrie de savoir de quoi on parle quand on fait de la recherche. Cela vous explique pourquoi, trop souvent, les recherches en psychiatrie se terminent par «...d'autres études sont nécessaires...» parce qu'on ne retrouve pas les mêmes résultats que l'équipe d'Angleterre ou de Scandinavie, tout simplement parce qu'on n'examine peut-être pas les mêmes malades. Il y a donc une difficulté fondamentale en psychiatrie qui est de s'accorder sur un diagnostic et il n'y a aucune raison de le dissimuler.

*Comportements : cerveau, appareil psychique et environnement social*

Les maladies mentales, ce sont des troubles du comportement. Par quoi nos comportements sont-ils régis ? Ils sont régis par trois grandes instances dont la psychiatrie biologique ne prend en compte qu'un élément : le cerveau. Je dirai un mot de ces trois grandes instances qui sont le cerveau, l'appareil psychique et l'environnement social. L'interaction de ces trois grandes instances va déterminer nos comportements. Le cerveau, de quelle manière ? On aimerait bien le savoir. Lorsqu'on est dans le domaine de la neurologie, on peut tabler sur la notion de topographie fonctionnelle. C'est-à-dire que la population de neurones qui se trouve dans telle partie du cerveau va avoir sous sa dépendance telle fonction : la fonction motrice, la fonction sensitive, les fonctions sensorielles. Pour des fonctions plus élaborées, on peut encore conserver ce schéma. Il y a une zone du langage et, lorsqu'elle est lésée, on aura des troubles du langage. Un certain nombre de fonctions supérieures obéissent également à des topographies de cet ordre. Mais, pour ce qui est des affects, des sentiments, pour ce qui est des émotions et tout simplement pour ce qui est de la pensée, on n'a pas encore trouvé de zone topographique et je doute qu'on en trouve jamais parce qu'on se trouve, à ce moment-là, dans un registre qui implique le fonctionnement de la totalité du cerveau.

Je crois qu'il est dommage que des travaux se développent encore dans le monde avec ce que cela implique : temps, énergie et finances perdus, à la recherche d'un hypothétique centre de l'humeur auquel beaucoup croient actuellement, à fortiori d'un centre ou résiderait la pensée. Mais on verra, puisque c'est spécifiquement ce dont je dois vous parler, comment le cerveau peut être impliqué dans les comportements qui nous intéressent. Il n'y a pas que le cerveau. Il y a le psychisme, l'appareil psychique, et en particulier l'inconscient que Freud a décrit dans son élaboration au cours de l'existence avec des stades, bien connus des psychanalystes, dès la naissance et pour certains même in-utéro. Cet inconscient se structure ; il comprend des instances que l'on peut schématiser d'une manière qui, là aussi, ferait sourire les psychanalystes avec le «ça» qui est le domaine des pulsions, c'est-à-dire ce qui nous pousse à satisfaire nos désirs, et le «Sur-Moi» qui, au contraire, est l'acquis des contraintes sociales et va empêcher la réalisation du désir. Un sujet dit normal est quelqu'un qui est obligé de faire un compromis en permanence pour rester adapté à la société entre sa tendance à satisfaire ses désirs et les interdits sociaux. Le ça, le Sur-Moi et le Moi sont donc les grands éléments qui structurent l'inconscient. Freud

a également montré que l'inconscient existait parce qu'il se manifestait. Il se manifeste sous forme de résurgences de ce que nous refoulons dans notre inconscient . Ces résurgences ont été popularisées par les média : ce sont les lapsus, les rêves, les actes manqués qui permettent de donner un sens à des choses qui apparemment n'en n'ont pas. Le sens de l'inconscient peut être identifié au prix d'une technique particulière qui est la psychanalyse. D'ailleurs, la théorie psychanalytique fait jouer un rôle dans le génèse d'un certain nombre de maladies mentales à des conflits inconscients qui n'auraient pas été résolus.

Le troisième domaine qui joue un rôle dans le comportement, c'est l'environnement. Un être humain a un cerveau qui va lui permettre d'être en interaction perpétuelle avec son environnement. Nous agissons sur notre milieu, mais le milieu agit sur nous et en particulier sur notre cerveau. Cette notion n'est pas suffisamment présente, y compris dans l'esprit d'un grand nombre de médecins. Je prends trois exemples : lorsqu'un enfant arrive au monde, son cerveau commence à être façonné par les expériences qu'il va vivre. On sait très bien qu'à potentiel strictement analogue, deux enfants n'auront pas la même trajectoire d'existence si l'un est mis dans un milieu riche en stimuli sur son cerveau et que l'autre se trouve dans un milieu où les stimuli vont être nuls ou quasi-inexistants. On va élaborer au cours des premières années de la vie les outils qui vont nous servir à fonctionner plus tard ; si l'on permet à un enfant de s'éveiller à de nombreux domaines de l'existence, si on le sensibilise à la musique, aux arts plastiques, etc... il n'aura à l'évidence pas la même existence qu'un enfant qui est resté dans un milieu où les contacts inter-personnels et affectifs étaient pauvres. Le cerveau et donc la vie sont façonnés par le milieu dans lequel on se développe.

Deuxième exemple, c'est l'autre extrémité de l'existence, c'est la vieillesse. Le meilleur moyen de conserver un cerveau en bon état lorsqu'on est âgé, c'est de le stimuler. Il faut bien reconnaître que les travailleurs manuels sont défavorisés par rapport aux intellectuels qui ont conservé l'habitude de faire fonctionner leur cerveau. Il faut prendre garde à tout ce qui peut empêcher le cerveau d'une personne âgée de fonctionner et d'être stimulé par l'environnement. Par exemple, l'altération des appareils sensoriels. Lorsqu'on voit moins bien, on ne lit plus ; lorsqu'on entend moins bien, on n'écoute

plus de musique ; mais si l'on a aussi des troubles locomoteurs, on ne va plus discuter avec les voisins et on ne se déplace plus pour aller voir sa famille. C'est crucial de pouvoir continuer à stimuler son cerveau. Je ne veux pas généraliser, mais je suis persuadé que l'entretien du cerveau prolonge la vie cérébrale très longtemps, à condition de ne pas avoir une maladie organique intercurrente.

Le troisième exemple que je voulais donner est un exemple qui fait bondir un certain nombre de mes amis psychothérapeutes ; c'est la modification du cerveau de l'autre par la situation «duelle». On me dit : «Vous parlez de la psychiatrie biologique, vous vous occupez de pharmacologie et on sait que vous faites aussi des psychothérapies ; vous croyez alors aux psychothérapies ? Comment ça marche ?». Je crois aux psychothérapies parce que j'en vois les effets. Je ne sais pas comment ça marche, mais ce que je sais, c'est que le malade qui est en face de moi, je vais modifier son cerveau par mes silences, par mon écoute ou par ma parole, par la capacité que j'ai à lui faire revivre des scènes antérieures. Il n'y a pas de mystère dans l'efficacité d'une psychothérapie ; ça passe sûrement par le cerveau. Le milieu, c'est-à-dire d'abord l'interaction duelle, l'interaction entre deux personnes, puis avec la famille, le groupe professionnel dans lequel on vit, la société dans son ensemble, ont donc un rôle dans la genèse des maladies mentales puisque ces interactions jouent un rôle dans nos comportements. Cela a donné lieu à un excès qui mériterait qu'on en tire quelque chose : c'était le mouvement antipsychiatrique. Le mouvement antipsychiatrique a connu une certaine faveur il y a environ une vingtaine d'années maintenant et a conduit ses leaders, en particulier les deux anglais Laing et Cooper, à postuler que c'était la société qui rendait fou et qu'on était toujours le fou de quelqu'un d'autre. Je laisse de côté l'antipsychiatrie qui a été perdue par ses propres excès pour en retirer quelque chose qui a des applications actuelles et qui est connu sous le nom de théories de la communication ou théories systémiques.

Les thérapies familiales systémiques ont montré que lorsqu'il existe une pathologie au sein d'une famille, c'est très difficile à supporter. Je veux dire qu'un réseau de communications particulier va s'instaurer entre le sujet malade, que les systémiciens appellent le patient désigné, et les autres membres de la famille. Tout va concourir au corps défendant des malheureux parents qui font tout ce qu'ils peuvent (il ne s'agit pas de les accuser) à pérenniser la maladie mentale du patient désigné. Tout cela fonctionne à travers ce qu'on a appelé le «double lien» et «l'injonction paradoxale» qui sont impossibles à supporter

pour quelqu'un qui est atteint d'une psychose. C'est extrêmement difficile déjà pour les gens qui n'en sont pas atteints...

Je m'arrête un instant pour que vous vous rendiez compte que dans la vie de tous les jours, vous êtes en permanence soumis à une communication type double lien ou type injonction paradoxale. C'est le système de relation que quelqu'un établit avec nous et qui porte en soi son contraire. C'est-à-dire que la personne qui est en face de vous va exprimer quelque chose, par exemple par la parole et, en fait, son comportement va exprimer exactement l'inverse. Lorsque, tout à fait bien intentionnée, une mère dit à son enfant qu'elle voit emprunté et gauche : «mais je t'en prie, sois naturel!», comment voulez-vous qu'on soit naturel sur injonction, ce n'est pas possible, ou si on l'est sur ordre, on ne l'est plus : ça c'est un double lien. Lorsqu'un homme dit à une femme : «je veux que tu m'aimes», c'est de l'injonction paradoxale. On ne peut pas aimer sur ordre. Si vous faites un peu attention à la multiplicité des messages de type «double lien», vous verrez que dans nos sociétés on ne se débrouille pas trop mal parce que ce n'est pas si facile que cela à vivre.

Tout cela pour vous montrer la complexité qu'il y a à essayer de démêler les facteurs qui régissent les comportements

### *Troubles mentaux et médicaments*

«Cerveau» et maladies mentales : c'est la psychiatrie biologique qui en est cause et c'est donc un des trois éléments dont j'ai parlé. Il faut absolument se rendre compte que la psychiatrie biologique n'est qu'une approche possible de la maladie mentale, c'est un des aspects parmi les deux autres. Ses objectifs doivent être bien définis : la psychiatrie biologique est l'approche du cerveau, et ne peut pas tout expliquer. Mais elle va essayer d'établir quelle est la nature des relations entre le cerveau et les maladies mentales. Les objectifs que nous nous fixons, je vous le dis tout de suite ne sont pas encore atteints; c'est essayer de mettre en évidence des index biologiques témoins d'une maladie mentale. Existe-t-il un signe objectif d'une maladie mentale ? Pour le moment, il n'y en a pas. Ensuite, pouvons-nous avoir en étudiant le cerveau des éléments de pronostic qui permettraient de fixer ce que va être le devenir d'un malade ? Enfin, lorsqu'on utilise des traitements médicamenteux, et même d'autres formes de traitements (psychothérapeutiques ou socio-

thérapeutiques) avons-nous des critères qui nous permettraient de prédire la réponse aux traitements ? Bien entendu, les recherches sur le cerveau s'efforcent aussi d'améliorer la panoplie des médicaments qui modifient les troubles mentaux en agissant sur le cerveau.

Alors, comment procéder ? Quels sont les arguments en faveur du rôle du cerveau et quels sont les résultats à ce jour ?

Il y a deux situations. Les explorations classiques que j'énumérerai rapidement et dont l'intérêt est limité parce que leurs résultats sont limités. Toutes les explorations classiques découlent directement de la découverte des médicaments psychotropes et de ce que les neurobiologistes nous ont appris sur l'action de ces psychotropes sur le cerveau. Une première notion : tous les psychotropes, qu'il s'agisse des médicaments antidépressifs ou neuroleptiques, des médicaments antidépresseurs, des médicaments anxiolytiques, et même du médicament que je mets à part : le lithium (parce que son action exclusive est le traitement préventif des rechutes de la psychose maniaco-dépressive), TOUS ces médicaments sans exception ont des propriétés cliniques qui ont été découvertes par hasard. Il est amusant de voir qu'aucune stratégie pré-établie n'a permis de découvrir ces médicaments.

Les neuroleptiques, c'est la fulgurance géniale de Laborit qui a dit aux psychiatres «Il faut que vous essayiez le Largactil chez vos malades agités parce qu'il modifie le comportement de mes opérés» ; les antidépresseurs, c'est tout simplement parce qu'en étudiant un «neuroleptique», un médecin suisse (Roland Kuhn) a dit à la firme «Ecoutez, il est beaucoup moins actif que le Largactil mais quand mes schizophrènes sont déprimés, cela améliore leur dépression ; j'aimerais bien l'essayer chez des vrais déprimés». Il a ainsi découvert le Tofranil, premier antidépresseur. Ce fut la même chose en ce qui concerne l'autre famille d'antidépresseur : les I.M.A.O. Au même moment, en 1958, de l'autre côté de l'Atlantique, un psychiatre (N. Kline) discutait avec un ami chirurgien. A l'époque, la chirurgie des tuberculoses osseuses voyait arriver les premiers médicaments antituberculeux, en particulier l'isoniazide. En plaisantant, le chirurgien disait à son ami psychiatre «Tu sais, mes tuberculeux n'engendrent pas la mélancolie ; quand je leur donne de l'isoniazide, ils sont déchaînés, ils rigolent et en plus c'est aphrodisiaque. N. Kline ne se le fait pas dire deux fois. Il essaye le médicament dans la dépression et il découvre la deuxième

grande classe d'antidépresseurs. Quand au lithium, c'est une histoire plus scientifique mais également due au hasard. En 1949 un Australien, M. Cade, cherchait un anti-inflammatoire sur un modèle d'arthrite chez le rat. Il a trouvé que ses rats étaient particulièrement calmes quand il injectait l'anti-inflammatoire. Il s'est demandé «Et si c'était le solvant de mon produit ?» ... Il a refait l'expérience avec l'anti-inflammatoire et un autre solvant, puis le premier solvant seul qui était du chlorure de lithium. C'est là qu'il a montré que le lithium pouvait être sédatif

En tous cas, dès qu'on a eu cette explosion entre 1952 et 1960 de médicaments qui ont révolutionné la psychiatrie, on a dit aux neurobiologistes : «Comment ça marche?" Il y a eu un premier mouvement de pendule des cliniciens vers les neurobiologistes. Vous imaginez que ceux-ci se sont précipités sur des médicaments comme la pauvreté sur le monde. Dès qu'ils ont eu la possibilité de les marquer radio-activement, ils ont essayé de voir sur quelles cibles neurobiologiques se fixaient ces produits. Ils nous ont apporté une moisson d'informations. Puis, il y eut un autre mouvement du pendule vers les cliniciens. Les neurobiologistes disaient : «Vous savez les neuroleptiques, qui sont des médicaments antidépresseurs, cela agit sur la transmission dopaminergique, les antidépresseurs cela agit sur la noradrénaline, la sérotonine...». Alors, on a établi une hypothèse qui s'est révélée infructueuse parce qu'elle était beaucoup trop simplificatrice. C'était «je suis psychiatre, je ne peux atteindre le cerveau, je sais qu'un produit qui améliore telle maladie mentale agit sur tel neurotransmetteur dans le cerveau. Si je pouvais doser là où je peux le faire, c'est-à-dire dans le sang, dans les urines, et éventuellement dans le liquide céphalo-rachidien, les produits de dégradation de ces monoamines cérébrales, je verrais si c'est augmenté ou diminué». Forcément, il doit y avoir un lien de cause à effet entre l'action du produit et la maladie. On a bâti ainsi des systèmes explicatifs qui se sont avérés complètement faux, mais qui étaient tellement satisfaisants pour l'esprit qu'il a fallu vingt ans pour se rendre compte qu'ils étaient faux. Ces explications étaient influencées par le fameux modèle dont je vous ai parlé au début postulant une relation linéaire de cause à effet entre une lésion à topographie particulière et la manifestation clinique d'un trouble. Un premier exemple me vient à l'esprit. Les neuroleptiques agissent sur les voies dopaminergiques dans le cerveau. On sait que la dopamine va se dégrader et donner l'acide homo-vanillique que l'on peut doser dans les urines. Si les neuroleptiques agissent en bloquant la transmission dopaminergique, c'est qu'il y a trop de dopamine

quand on est schizophrène. Sur la base de ces raisonnements simplistes, on a développé des travaux qui méconnaissaient une notion fondamentale : le cerveau pour des comportements du type délire, fonctionne dans sa globalité. Il faut avoir des fils conducteurs beaucoup plus simples si l'on veut avoir une chance de mettre en évidence des troubles objectifs en rapport avec certaines maladies mentales. C'est cette idée d'une relation directe entre anomalie biochimique dans le cerveau et expression clinique des maladies mentales qui a conduit au type d'explorations que j'évoquais plus haut. On s'est précipité sur les monoamines puisque les neurobiologistes disaient que c'est sur elles que les médicaments du cerveau agissent. On a tout évalué : le dosage des précurseurs de ces monoamines, les systèmes enzymatiques qui permettent leur métabolisme et leur dégradation, les produits du catabolisme, c'est-à-dire de la destruction de ces monoamines, ... En fait, on a dosé ce qu'on savait doser. Je dois dire que le mode de raisonnement d'un certain nombre de gens me confond. J'ai été contacté par des chercheurs qui me disaient : «Je sais doser tel peptide, il faut voir si dans la schizophrénie c'est modifié». Je ne suis pas toujours un très bon partenaire parce que je demande quelle est l'hypothèse. Cependant, on voit dans les plus grandes revues à «Comité de lecture» des papiers de ce genre avec «endorphine et schizophrénie», «vasopressine et schizophrénie», «cholecystokinine et schizophrénie» parce que cela a été la rencontre d'un psychiatre qui avait des malades et d'un biologiste qui savait faire un dosage. Je crois que pour que la psychiatrie biologique soit prise au sérieux, il faut vraiment étayer nos hypothèses sur des données beaucoup plus solides. Ces types d'investigation n'ont pas donné grand chose. La recherche d'un index biologique périphérique témoin d'un trouble central à l'origine des maladies dans la schizophrénie n'a rien donné du tout. On n'a jamais pu mettre en évidence une anomalie du métabolisme de la dopamine avec les moyens des explorations indirectes dont je parle. Dans les syndromes dépressifs, on a trouvé tout et rien. Il est probable que les monoamines jouent un rôle, mais s'agit-il d'une cause ou d'une conséquence du syndrome dépressif ? On ne peut pas répondre actuellement. Dans le domaine de l'anxiété on n'a, là non plus, aucun index biologique qui permette d'objectiver ce qui pour le moment ne peut être décrit qu'en termes subjectifs. Les limites de ces investigations sont évidentes dans la mesure où ce sont des investigations indirectes, dans la mesure où entre le cerveau et les liquides périphériques où on allait mettre un aiguille, il y a ce qu'on appelle la barrière hémato-encéphalique qui modifie complètement les transports de substances entre les deux compartiments. L'erreur, c'était d'imaginer qu'une relation linéaire pouvait exister entre un index biologique unique et un comportement.

### *Un grand rêve : les explorations directes du cerveau*

Le grand rêve, c'est les explorations directes du cerveau dans des conditions éthiques et atraumatiques. Quelque chose aurait pu rendre des services : c'était d'attendre que les malades meurent. Les études cérébrales post-mortem auraient peut-être pu apporter quelque chose. D'abord, ces études ont été peu nombreuses et ensuite elles ont apporté peu d'informations parce que les conditions méthodologiques doivent être d'une rigueur absolue. Il est extrêmement difficile de faire des études post-mortem, qu'il s'agisse d'ailleurs de cerveaux de malades mentaux ou de malades neurologiques, mais c'est plus difficile encore pour les malades mentaux. J'ai été, avec un certain nombre de collègues lyonnais, à l'origine d'une banque de cerveaux de déprimés à Lyon et l'excellente équipe qui a développé cela a mis des années pour avoir des échantillons qui puissent être interprétables. Il faut absolument standardiser les informations sur les conditions précises du patient avant sa mort : la connaissance des traitements avant sa mort, les conditions de sa mort, le délai entre la mort et le prélèvement du cerveau, les conditions dans lesquelles le cerveau a été conservé, les conditions dans lesquelles on a travaillé, etc... Cela fait tellement de contraintes que c'est totalement décourageant et cela explique probablement le peu d'informations recueillies de cette manière là. Maintenant, on dispose de moyens qui nous permettent d'étudier directement le cerveau in-vivo. On peut étudier, et on l'a fait depuis longtemps, l'électrogénèse cérébrale. L'électroencéphalogramme est un moyen tout à fait atraumatique d'étudier l'électrogénèse cérébrale. La difficulté c'est qu'on ne sait pas très bien ce qu'elle représente et même en utilisant des moyens sophistiqués de traitement mathématique du signal électrique, comme l'électroencéphalographie quantitative, ou la cartographie cérébrale, on est quand même limité du fait d'artéfacts et du fait du peu de connaissances neurophysiologiques de ce que représente l'électrogénèse cérébrale pour pouvoir utiliser ces investigations dans la perspective de mieux comprendre les maladies mentales.

C'est l'imagerie cérébrale qui s'est développée récemment qui a permis un certain nombre de progrès et devrait en permettre encore. Le scanner d'abord, le scanner à rayons X qui est utilisé en neurologie, permet d'avoir des photos d'excellente qualité du cerveau

et des coupes de cerveau. Là, malgré le scepticisme que j'ai pu avoir personnellement au départ, je crois qu'il y a des résultats d'une manière indiscutable. Cela a été repris sous forme d'un symposium de synthèse lors du dernier congrès de l'Association Américaine de Psychiatrie à Chicago au mois de mai dernier. On a confronté les expériences de différentes équipes : il existe chez certains schizophrènes des anomalies morphologiques avec une atrophie corticale de la région frontale, une modification de la densité d'une région particulière du cerveau, le corps calleux, qui est un lieu de passage de fibres qui unit les deux hémisphères cérébraux, des anomalies qui sont statistiquement significatives par rapport au groupe contrôle. Qu'est-ce que cela veut dire ? Pas grand chose. Il faut se demander si ce sont les traitements qui induisent cette modification chez des gens qui pendant des dizaines d'années ont eu des médicaments ; est-ce lié à la maladie ? est-ce lié aux circonstances de vie ? et, pour le moment, on n'en sait rien.

La caméra à positons est un autre type d'exploration. C'est d'abord un outil d'exception car cela coûte très cher en équipement, environ 60 millions de francs, et cela coûte surtout très cher en fonctionnement. Il doit y en avoir trois en France ; je doute qu'il puisse y en avoir beaucoup plus. Pour justifier l'utilisation de ces outils, il faut avoir des protocoles expérimentaux particulièrement judicieux. On ne peut pas gâcher l'argent des contribuables en utilisant ces outils pour faire n'importe quel type de recherche. Mais le potentiel de l'outil est fantastique. Qu'est-ce que cela permet de faire ? Ce que l'on appelle de l'autoradiographie du cerveau in-vivo. Le principe est le suivant : on va utiliser un atome qui est très courant dans la matière, par exemple l'atome de carbone. Grâce à un cyclotron, et par transmutation, l'atome de carbone va émettre des positons (électrons positifs). Ces électrons positifs, quand ils sont libérés, entrent en collision immédiatement avec la matière, c'est-à-dire avec des électrons négatifs. La collision va donner une réaction d'annihilation entre le positon et l'électron et vous aurez alors émission de deux photons qui vont partir à 180°. Si cela se passe dans la tête du malade, et si vous avez des collimateurs en coïncidence, vous allez enregistrer l'impact de ces photons. Grâce à une énorme machinerie informatique on va pouvoir repérer l'endroit de la collision. Mais à quoi cela sert-il ? On utilise des positons, parce que c'est une radio-activité que l'on peut administrer à l'homme d'une manière éthique. Un examen en caméra à positons avec les demi-vies radio-actives des corps qu'on utilise (le carbone 11 a une demi-vie de vingt minutes et une vie totale d'environ deux heures) délivre des quantités de radio-activité analogues aux irradiations de la vie de tous les jours. C'est l'équivalent d'un

trajet Paris/New-York en Boeing à 10.000 mètres d'altitude, ou d'un séjour à 2.000 mètres lorsqu'on va huit jours aux sports d'hiver. Donc, sur le plan éthique, il n'y a pas de problème. L'envers de la médaille, c'est qu'il faut aller très vite pour faire sa manipulation parce qu'une demi-vie de vingt minutes ne permet pas une longue observation. Dès que le carbone 11 a été produit, on passe dans une petite pièce à côté, dans laquelle on fait de la «chimie chaude». Grâce à des hôtes de radiochimie, on va incorporer le traceur dans la molécule chimique que l'on va administrer au patient. Cela peut être une substance physiologique, on peut ainsi marquer de la dopamine par le fluor, ou cela peut être un médicament, et en particulier ces fameux médicaments du cerveau ; on peut ainsi marquer des antidépresseurs, des anxiolytiques. Lorsque la synthèse est faite, on va injecter le produit par voie intra-veineuse au malade et on va pouvoir vérifier un certain nombre de choses. Où se fixe cette substance ? Sur quelle structure anatomique ? Sur quel récepteur ? On peut même faire comme nos collègues neurobiologistes du déplacement, c'est-à-dire que l'on peut faire entrer en compétition au niveau des récepteurs la substance qui nous intéresse avec d'autres substances. On recueille également des informations sur le débit sanguin cérébral, le volume sanguin cérébral, y compris local, la consommation de glucose par les neurones qui est parallèle ou contemporaine de l'activité du cerveau ; cela nous apporte également des informations d'ordre pharmacologique. Avec un appareil de ce type on a pu, par exemple, battre en brèche une idée fausse que l'on véhiculait sur les neuroleptiques. Sachant que lorsqu'on arrête les neuroleptiques chez un malade schizophrène, ils ont un effet clinique qui dure deux ou trois mois ; on s'était dit qu'on étudierait la décroissance cérébrale de l'occupation des neuroleptiques dans le cerveau et qu'on pourrait faire des corrélations avec la clinique pour administrer des traitements séquentiels. C'est-à-dire que l'on n'administrerait plus les traitements en chronique avec les inconvénients des effets secondaires que cela engendre, mais que l'on donnerait ces traitements avec des fenêtres thérapeutiques de un mois, parce qu'on était persuadé qu'on allait trouver des neuroleptiques trois mois encore après l'arrêt. Or, une semaine après l'arrêt du traitement, il n'y a plus de neuroleptique et les effets continuent à se faire jour. Ce qui veut dire que le mode d'action qu'on imaginait pour les neuroleptiques est probablement faux et cela nous renvoie à d'autres perspectives tout à fait stimulantes. La liaison du neuroleptique sur le récepteur est indispensable mais il y a d'autres phénomènes intra-cellulaires qui doivent jouer un rôle et il y a une mémoire cellulaire de la liaison du neuroleptique sur le récepteur qui modifie de façon beaucoup plus durable l'activité de la cellule que la simple liaison du ligand sur le récepteur. On est probablement à même d'essayer de voir si le médicament n'envoie pas une information au niveau des gènes qui codent pour la synthèse de ces fameux récepteurs.

Voici donc des perspectives tout à fait nouvelles comme en ouvre également la résonance magnétique nucléaire. Dans ses aspects biochimiques, elle va permettre de manière totalement atraumatique de suivre dans des zones très précises du cerveau des phénomènes biochimiques qui étaient strictement inaccessibles et de les suivre en continu ; par exemple, la modification de l'activité de certains systèmes enzymatiques. Mais je crois qu'il ne suffit pas d'avoir de nouveaux outils. Je terminerai en évoquant simplement des stratégies différentes de recherche. L'une vous a été exposée en détail par Jacques Mallet : c'est la génétique moléculaire. Il est évident que le champ de la psychiatrie va être démembré par les applications de la génétique moléculaire. Peut-être que la biologie moléculaire va nous montrer une hétérogénéité chez les malades que la clinique est incapable de discerner. Un autre domaine d'exploration commence à se développer qui est très prometteur : ce sont les relations entre système immunitaire et système nerveux. C'est tout le domaine de la neuro-immuno-modulation qui montre que les événements que nous vivons sont décodés par le cerveau qui envoie des messages au système immunitaire et que la réponse immunitaire peut être modifiée dans des circonstances pathologiques. C'est que qu'étudient un certain nombre de gens en ce moment : l'effet du stress sur la réponse immunitaire, l'effet de l'anxiété sur la réponse immunitaire, c'est-à-dire finalement un regard nouveau sur les maladies psychosomatiques.

Mais les nouvelles techniques ne suffisent pas, il faut aussi de nouveaux concepts cliniques qui soient plus opérationnels pour la recherche. La nosologie telle que je vous l'ai indiquée, à l'évidence, ne peut pas servir pour la recherche. L'étude des fonctions cognitives, c'est-à-dire l'étude d'un certain nombre de fonctions cérébrales qui sont transnosologiques parce qu'elles se retrouvent dans des cadres nosologiques différents, permettrait de suivre un fil conducteur horizontal. Si l'on s'attache aux étapes qui permettent le traitement de l'information par le cerveau, qu'on essaie de quantifier certaines de ces étapes et de comparer les modifications dans les grands cadres pathologiques comme la dépression, la normalité ou l'état maniaque, on aurait peut-être ainsi un fil conducteur qui nous permettrait d'avoir des résultats plus probants qu'avec les stratégies qu'on a développées.

### *En conclusion*

Pour terminer, je dirai que l'avenir de la psychiatrie biologique c'est premièrement

abandonner le schéma linéaire de cause à effet qui a prévalu jusqu'à maintenant, c'est accepter l'idée que l'étiologie des maladies mentales est obligatoirement polyfactorielle et ne pas continuer à rechercher LA cause de LA schizophrénie. On peut chercher le déterminisme neurobiologique de la schizophrénie, mais on s'aperçoit que le milieu joue un rôle et qu'il ne suffit pas d'avoir le déterminant biologique, il faut aussi des circonstances d'environnement pour que la maladie se révèle. La génétique moléculaire montrera qu'à équipement génétique identique, il y a des gens qui font la maladie, qui ont des symptômes, et il y a des gens qui ne la font pas. Il faut enfin accepter que le rôle du cerveau est certes indispensable, mais qu'il n'est sûrement pas suffisant à lui seul dans la genèse de la plupart des maladies mentales. Il faudrait enfin oublier les relations cerveau-diagnostic telles qu'on a essayé de les établir, au profit des relations cerveau-comportement, transnosographiques, qui seront plus modestes mais probablement plus fructueuses.

Edouard ZARIFIAN  
Clinique de psychiatrie  
et de psychologie médicale  
(CHU de Caen)

---

---

*Aux éditions Odile JACOB vient de paraître un ouvrage d'Edouard ZARIFIAN au titre quelque peu provocant de la part d'un psychiatre "Les jardiniers de la folie". Ce livre a été largement analysé et commenté dans la presse quotidienne et périodique : à signaler notamment l'entretien du Professeur Zarifian avec Martine Allain Regnault publié dans le n°500 (octobre 1988) de Sciences et Avenir.*

---

---