La biologisation des troubles mentaux : clinique, théorie, thérapeutique

Smail Bouaziz

▶ **To cite this version:**

Smail Bouaziz. La biologisation des troubles mentaux : clinique, théorie, thérapeutique. Philosophie. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I, 2022. Français. NNT : 2022PA01H201 . tel-03814691

HAL Id: tel-03814691
https://theses.hal.science/tel-03814691

Submitted on 14 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS 1
PANTHÉON SORBONNE

UNIVERSITÉ PARIS I PANTHÉON-SORBONNE
UFR DE PHILOSOPHIE
Laboratoire de rattachement : IHPST (UMR 8590)

THÈSE
pour l'obtention du grade de Docteur en Philosophie
Présentée et soutenue publiquement
le 23 février 2022 par

Smaïl A. Bouaziz

La biologisation des troubles mentaux
Clinique, théorie, thérapeutique

Sous la direction de M. Jean Gayon (1949–2018)
Professeur à l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne, ancien directeur de l'IHPST

et de M. Denis Forest
Professeur à l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne

Membres du jury

Steeves Demazeux	Maître de Conférences à l'Université Bordeaux Montaigne
Jean-Claude Dupont	Professeur à l'Université de Picardie Jules Vernes (Rapporteur)
Denis Forest	Professeur à l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne
Maël Lemoine	Professeur à l'Université Bordeaux Montaigne
Jean-Noël Missa	Professeur à l'Université libre de Bruxelles (Rapporteur)

À Jean Gayon.

À mes parents et à mes grands-parents.

Remerciements

La première personne à qui s'adressent mes remerciements et ma gratitude, d'autant plus grands que s'y joint une admiration que bien d'autres partagent avec moi, est Jean Gayon, qui, lors de nos premiers échanges à l'automne 2010, m'a témoigné sa confiance en acceptant de diriger mon mémoire de Master, puis de soutenir mon projet de thèse, dont il prit la direction.

À cette confiance, qui m'honore, Jean Gayon ajouta toujours une bienveillance et une amitié pour lesquelles ma reconnaissance envers lui est infinie. Sans son accueil au sein de l'IHPST et de l'Université Paris I, cette recherche n'aurait pu être conduite, et ce texte n'existerait pas. La banalité n'est pas l'antithèse de la vérité, donc autant le dire, puisque c'est vrai : ma rencontre avec Jean Gayon a été une rencontre décisive dans ma vie, et je regrette amèrement qu'il ne puisse lire le fruit de mon travail. Je profite de ces remerciements pour le lui dédier, une fois encore.

Je remercie ensuite Monsieur Denis Forest, qui a pris la direction de ce travail suit à la disparition de Jean Gayon, dans des circonstances difficiles. Les encouragements, remarques, suggestions et conseils, qu'il m'a faits auront permis à ce travail d'arriver à son terme. Sa bienveillance et sa patience sans limites ont permis à ce travail (et, accessoirement, à son auteur) de retrouver un second souffle au cours de l'été 2018. Denis Forest a toujours su trouver et les mots et le temps pour me guider dans ce long travail : ce n'est ni en quelques lignes, ni en quelques pages qu'il me serait possible de lui témoigner ma reconnaissance. J'espère que la sincérité avec laquelle les trois derniers mots de cette phrase sont écrits permettra d'en donner l'idée : merci pour tout.

Je remercie également très chaleureusement et très sincèrement les membres du Jury de ma thèse, Monsieur Jean-Claude Dupont et Monsieur Jean-Noël Missa, qui en sont les Rapporteurs, ainsi que Monsieur Steeves Demazeux et Monsieur Maël Lemoine, et derechef M. Denis Forest, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer le résultat de cette recherche.

Cette recherche a bénéficié de l'accueil et du soutien de l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne : c'est à cette institution toute entière que j'adresse ma reconnaissance, et à celles qui en sont les égales.

L'IHPST est une unité de recherche au sein et au contact de laquelle j'ai énormément appris : j'en remercie donc tous les membres, à commencer par Monsieur Pierre Wagner, son Directeur.

Je tiens à remercier plus particulièrement Cécilia Bognon, Marie Darrason (qui en a fait plus moi qu'elle ne le sait sans doute), Steeves Demazeux (pour m'avoir envoyé son projet de thèse et sa thèse, pour m'avoir recommandé la lecture de Dominic Murphy, et pour bien d'autres raisons), Florent Franchette, pour son amitié et son soutien, Hélène Richard, pour les mêmes raisons (et pour son projet de thèse).

Arnaud Plagnol et Françoise Parot m'ont fait découvrir la philosophie de la psychiatrie à l'IHPST à l'automne 2010 : je leur en suis reconnaissant à jamais.

De même, ma reconnaissance va à Benjamin Lévy, Romain Schneckenburger et Sarah Troubé, ainsi qu'à Kenneth Francis Schaffner et Kathryn Tabb.

Ce travail doit énormément à Pierre-Henri Castel : je lui adresse mes remerciements les plus sincères.

Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans qu'un certain nombre de conditions matérielles soient réunies. Je remercie donc la Bibliothèque de l'Université Paris-Descartes de m'avoir permis de consulter ses fonds, ainsi que celle de l'ENS de la rue d'Ulm.

Pour des raisons plus ou moins évidentes, je remercie également Lawrence Edward Page et Sergueï Brin, Donald Ervin Knuth et Leslie R. Lamport, Linus Torvalds et Richard Sapper et, bien évidemment, Alan Mathison Turing, notre gars sûr jusqu'à la fin du monde. Sans Timo Jolivet, Vincent Bour, Thibault Polge et Gauvain Leconte, mais aussi Jean-Benoist Léger et Émilien Schultz, les travaux des personnes citées juste au-dessus m'auraient été moins utiles : merci à tous.

La santé étant une des conditions nécessaires, entre autres choses, à la réalisation d'un travail, j'adresse mes amicales salutations au Dr François Bange et au Dr Pierre-Jospeh Mulliez.

Et pour la phrase « Finir. Ou ne pas commencer. » qui revient tout au long de *Un lieu incertain*, je remercie Fred Vargas. Ainsi qu'Amélie Nothomb et Philippe Jaenada.

La conclusion de cette recherche coïncide également avec le terme de mes études, entamées en 1988 à peu près. Cela fait long. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été, pour un jour, un mois, une année ou plusieurs, mes enseignantes ou mes enseignants, et plus spécialement (en remontant le temps) : Jean Gayon et Michel Morange, Jean-Baptiste Joinet et Gilles Dowek (qui m'a initié au calcul des séquents et au lamba-calcul à une période où j'en avais bien besoin), Raphaëlle Andrault, Jean-Christophe Angault, Delphine Antoine, Ronan De Calan, Lucie Chataigné, Sara Franceschelli, Claude Gautier, Julie Henry, Anne-Claire Husser, Stéphane Madelrieux, Pierre-François Moreau, Pierre-Marie Morel, Baptiste Morizot, Didier Ottaviani, Emmanuel Renault, Mathieu Triclot, Robert Lévy, Jacqueline Biard, Michel Le Dantec, François Châtelain, Jean-Pierre Minaudier, Ifig Cocoual, Anne Battistoni, Anne-Marie Baquez, Catherine de Chateaubriand, Michèle Mousseron, Françoise Malardel, Laurent Straboni, Yannick Haenel, Françoise Piquamal, Isabelle Coutrot, Emmanuel Cordat, Amaia Maïs, Frédérique Klein, Mireille Durand-Gasselin, et Joëlle Bomsel, qui m'a supporté et soutenu pendant trois années de suite, et jusqu'à aujourd'hui encore. Et François Dunesme, bien sûr.

Certaines personnes ont, par leurs enseignements et leur amitié, littéralement changé ma vie : ma reconnaissance envers Barbara de Negroni et Nathalie Chouchan est, par là même, de toute éternité.

Dans les dernières années, plusieurs collègues sont devenus des amis, et plusieurs collègues sont devenues des amies : je remercie Céline Bally, Emmanuel Baquet, Bérengère Silvain (avec un « i »), surtout), Laura Capone, Constance Rose, Germinal Ladmiral, Matthieu Pollet pour leur encouragements et leur soutien.

Sophie Deperlecque, Arnaud Petitjean et Christel Flamand m'ont accompagné de leur amitié pendant toute la durée de ce travail ; Élise Berteloot, pour mille et une raisons, lui a permis d'arriver à bon port dans les meilleures conditions : à toutes et à tous, merci encore (et encore).

Toutes mes élèves et tous mes élèves m'ont appris quelque chose (sur moi, sur le travail,

sur la philosophie) : c'est du contact avec mes classes que procède toute la valeur de mon métier. Qu'il me soit permis, pour cela, d'exprimer ma gratitude à chacune et à chacun d'entre eux, et d'adresser aux classes de G2, G3, STI2D1, STI2D2, G1, et à la classe de HLP mes remerciements pour la période si particulière qu'elles ont traversée, d'une certaine façon, avec moi.

Dans les dernières semaines, les personnes suivantes m'ont exprimé leur amitié en constituant la Team Relecture la plus sûre du monde : il s'agit de Thibault Barrier, Camille Blachère, qui vient tout juste d'achever ses relectures, Vincent Bour (dont je ne doute pas qu'il se chargera du Champagne), Diane Feyel (oui oui oui, merci encore), François Kammerer et ses remarques chirurgicales, Simon Lanher, Gauvain Leconte (que je remercie également pour son indéfectible soutien depuis plus de dix ans, qu'il neige ou qu'il vente, et, pour ce qui concerne cette thèse, pour m'avoir aiguillé vers Lakatos, et, surtout, pour avoir trouvé le meilleur (et le plus odieux (mais le plus drôle, aussi)) moyen de me donner le dernier coup d'éperon, un soir de février 2020 dans un bar de Boulogne-sur-Mer), Marie Lerbret, Catherine Marcille, Vanina Mozziconnacci, Thibault Polge (qui a fait bien, bien, BIEN plus que relire), Aliria Roa Bastos. Il va sans dire que chacune de ces personnes mériterait une page de remerciements. Leurs encouragements ont rendues les dernières semaines bien plus légères — ce qui n'était pas nécessairement acquis — et le manuscrit bien plus présentable.

Il est des amitiés particulières, qui ne sauraient échapper à ma reconnaissance : on n'écrit pas sans le soutien (en allemand : « *Stütze* » (?)), même tacite, de beaucoup, beaucoup de monde : William Fonteix, Zachary Lebourg, Victor Lefebvre, Noé Mitteault, Olivier Moreau, Julien Rault Emmauel Roth, Olivier Toubiana (*a.k.a.* le Viro Crew©) mais aussi Margaux Dassieu et Hélène Toubiana, ainsi qu'Anne Bouhali et Constantin Rouits, Liam Balhan, Vincent Ardourel, Édouard Auclair, Sophie Bergont, Marie-Amélie Chanton, Pauline Clochec, Alix Deruelle, Valérie Dubslaff et Annette Lensing (qui ont *vraiment* beaucoup insisté pour que ce travail voie le jour), Corinne Manchio, Grégoire et Jeanne-Laure Lequang, Coline Garré et Olivier Rabet, Virginie Godet (qui s'est toujours inquiétée de l'avancement de ce travail), Max Hardt, Gladys Kostyrka, Jean-Benoist Léger, Marc Lesage, qui va avoir du boulot à présent (je veux dire : encore plus (il travaille beaucoup)), Marie-Adélaïde Vincent ; Vanina Mozziconnacci, ici aussi, parce que depuis 2006, on en a fait des choses, « TMTS » ; toute ma promo lyonnaise (2006) ; et ma TL.

La fin de ce cycle d'études me fait repenser à Frédéric Brisé, Adrien Tillet, Lucas Demurger, Judith Taboy et Rébecca Guéry, Pierre-Henri Gayte et Anthony Leroux, Anne-Fleur Tricaud, Lucile Garçon, Claire Garriaux et Hélène Gally : je leur adresse un très amical salut.

Sans le soutien, le secours, l'amitié, et, osons le mot, l'amour des personnes suivantes, ce travail n'aurait peut-être pas été possible. Et, comme dirait l'autre, peut-être que c'est sûr.

Je tiens donc ici à adresser mes remerciements à ma mère, Catherine Marcille, pour m'avoir poussé à écrire, depuis... aussi loin que je m'en souvienne — c'est-à-dire toute ma vie. Et, bien évidemment, je la remercie pour tout le reste aussi.

À mon père, Hassouna Bouaziz, qui ne sait pas à quel point sa fierté m'importe.

À mes frères, Axel et Barnabé, qui m'apportent bien plus que ce que je leur signifie. Et je ne parle ni des BD, ni de la Switch.

Et, en mémoire de leurs histoires qui ont en partie écrit la mienne, je tenais à rendre hommage à Algia (Noua) et Mohammed-Chérif Bouaziz, ainsi qu'à Julie (Rozenn/Roseline) et Jean Marcille.

Dans l'ensemble, ma fille Solveig s'est montrée globalement patiente, lointainement co-

opérative, et très raisonnablement hostile à l'égard de ce travail. Si on reconnaît effectivement un arbre à ses fruits, je dois avoir beaucoup d'humour, puisque Solveig n'est tombée malade en tout et pour que deux fois au cours de sa vie : au cours des dernières neuf semaines, justement. Elle s'en moque à l'heure où j'écris ces lignes, mais je la remercie quand même. Vraiment. Beaucoup.

Et je tiens enfin à remercier ma femme (\o/), Camille Blachère, pour des raisons si nombreuses qu'elles ne tiendraient littéralement pas dans les pages de ce manuscrit. Sans elle, une infinité de choses en une infinité de modes n'existeraient pas. Cette thèse, par exemple. Je n'écris pas cela pour l'avoir écrit, je l'écris parce que c'est vrai. (Encore désolé d'avoir mis autant de temps, et merci encore beaucoup, beaucoup, beaucoup pour tout et encore plus que tout.)

Sommaire

Remerciements **iii**

Introduction générale **1**

I Soigner 13

Introduction à la première partie **15**

1 La nouvelle clinique **17**

1.1 Présentation de ce chapitre 17
1.2 L'état de la clinique fin du XIX^e siècle 19
1.3 La malariathérapie 27
1.4 Chocs et psychochirurgie 46
1.5 La psychochirurgie 78
1.6 Posologie et diagnostic 89
1.7 Conclusion de ce chapitre 94

2 La « révolution neuroleptique » **97**

2.1 Présentation de ce chapitre 97
2.2 La pharmacopée vers 1950 98
2.3 L'idée de révolution 105
2.4 Les neuroleptiques 110
2.5 Les antidépresseurs 159
2.6 Les régulateurs de l'humeur 194
2.7 L'ancrage de la psychopharmacie 221

II Expliquer 251

Introduction à la seconde partie **253**

3 Cerveau et psychiatrie : 1865–1952 **255**
3.1 Présentation de ce chapitre 255
3.2 La psychiatrie cérébrale 258
3.3 Le retrait de la psychiatrie cérébrale : fin XIX^{e} début XX^{e} siècle 308
3.4 Naissance de la neurobiologie 311
3.5 La transmission synaptique 322
3.6 Résistances et polémiques 334
3.7 La synapse moléculaire 341
3.8 Remarques conclusives 359

4 La psychiatrie neurobiologique **361**
4.1 Consolidation du point de vue moléculaire 362
4.2 Hypothèses et théories 443
4.3 Adrénochrome, LSD, sérotonine et schizophrénie 465
4.4 La théorie aminergique des troubles affectifs 494
4.5 Dopamine et schizophrénie 518

Conclusions générales **533**

Annexes **541**
A. Histoire de la psychopharmacie 542
B. Molécules psychotropes 555
C. Neurotransmetteurs 562
D. Éléments de physiologie nerveuse 568
E. *Dramatis personæ* 570
F. Quelques lieux 583

Bibliographie **585**

Index **635**

Table des matières **641**

Introduction générale : le sens de la biologie

La finalité de ce travail est de permettre de regarder d'un œil nouveau une histoire déjà connue, et même plusieurs histoires : celle des thérapeutiques dites « biologiques » d'avant-guerre ; celle des médicaments psychotropes qui naquirent, croisèrent et multiplièrent après-guerre ; celle des neurotransmetteurs, et, plus largement de la neurotransmission et des neurotransmetteurs centraux ; celle, enfin, des hypothèses neurochimiques des troubles mentaux [1] (de leur nature ou de leurs causes) que rendirent possibles toutes les autres. Impossible d'écrire « les histoires précédentes » car l'ambiguïté qui entourerait le qualificatif pourrait laisser penser que les événements de cette histoire de la psychiatrie se déroulèrent dans l'ordre où je présente le contenu de ce travail.

Si c'est vrai, cela ne l'est qu'en partie : les thérapeutiques somatiques et médicamenteuses (mises au point entre 1910 et 1960) virent effectivement le jour avant les hypothèses biochimiques des troubles mentaux (qui commencèrent à occuper une place importante dans la littérature médicale dans les années 1950). Et les thérapies chimiques furent en un sens la cause des investigations théoriques. Mais en un sens seulement. Je soutiens que l'histoire des théories biologiques des pathologies de l'esprit ne peut être adéquatement comprise si l'on s'en tient à ce récit, sinon officiel, du moins largement répandu dans l'historiographie qui a constitué ma source principale. Si ce récit officiel n'a rien de faux, il n'en demeure pas moins, souvent, légèrement grossier, en ce qu'il livre une image quelque peu déformée des faits et des intentions des actrices et des acteurs dont je parlerai au cours de cette étude.

1. Concernant la terminologie adoptée dans ce travail, j'ai choisi une certaine souplesse, afin d'éviter les répétitions. J'ai bien conscience des problèmes conceptuels que pose la définition des « troubles mentaux », ainsi que la question de savoir s'ils sont ou non des « maladies » : mais dans la mesure où mon propos concerne la possibilité d'expliquer ces pathologies dans les termes de la neurobiologie j'ai choisi de passer indifféremment d'une expression à une autre. À la limite, le vocable « psychopathologies » me semblait être le plus neutre, mais son itération tout au long du texte aurait considérablement alourdi le propos. Il faut donc lire indifféremment, dans toute la suite de ce travail, les expressions, « troubles mentaux », « maladies mentales », « pathologies mentales », « psychopathologies » ainsi que leurs variantes « ... de l'esprit », « ... psychiques », qui sont, *dans le cadre de mon travail* (et non pas absolument parlant) strictement équivalentes au plan sémantique.

Cette déformation prend de fait, dans la littérature, deux directions perpendiculaires, peut-être diamétralement opposées.

Selon une première interprétation de l'histoire biologique de la psychiatrie, les neuroleptiques furent une révolution thérapeutique inédite dans l'histoire de la médecine mentale (et même de la médecine tout court) qui rompirent avec la barbarie des thérapies de choc, et rendirent possible la mise au jour de l'étiologie des psychopathologies en l'espace de dix ans. De ce point de vue, les médicaments psychotropes apparaissent comme le point central de l'histoire parce qu'ils inaugurent l'entrée de la psychiatrie dans le royaume de la médecine scientifique, et du modèle médical. Cette interprétation des faits présente les développements techniques et théoriques de la psychiatrie comme un arrachement soudain à un âge obscur, comme une révolution provoquée par la chlorpromazine et qui, entre 1950 et 1975 disons, transforma à jamais la médecine mentale, pour le bénéfice des patients, et sous la lumière bienveillante et sûre de la science. Ce point de vue est défendable, dans une certaine mesure, mais il est parfois moins historique qu'hagiographique. C'est un point de vue, en somme, de médecin, c'est-à-dire celui d'un *acteur* du champ (ou plutôt d'*un* des champs dont il sera question). Or, comment croire qu'un acteur, qui se trouve nécessairement en position de juge et de partie, puisse raconter autrement l'histoire qui est pour partie la sienne autrement que sous un jour globalement favorable. ?

Selon une seconde interprétation de l'histoire biologique de la psychiatrie, moins répandue peut-être, mais défendue avec une ardeur dont la première se dispense, les psychotropes furent peut-être une révolution thérapeutique (ce qui est parfois contesté, voire nié), mais ils ne furent en rien le point de départ d'une entreprise de rationalisation biologique des troubles mentaux (réduction ou naturalisation) constituant un nouveau (un premier ?) paradigme dans l'histoire de la science psychiatrique. Ils furent, bien au contraire, la cause d'une immense illusion — selon laquelle mettre au jour les mécanismes d'action d'un antipsychotique ou d'un antidépresseur, c'était déterminer la cause unique (ou principale) de la schizophrénie ou de la dépression —, une illusion qui fut entretenue par l'industrie pharmaceutique au point de finir par revêtir les habits d'une idéologie scientifique (au mieux), ou (au pire) d'une vaste escroquerie pseudoscientifique uniquement destinée à accroître profits et dividendes.

On trouve, évidemment, çà et là, sur tel ou tel point de détail, une infinie variété de nuances ; mais je ne crois pas exagérer en disant que mon propos s'inscrit dans un champ historiographique miné, dans lequel, avant de prétendre adopter une position originale, il convient tout d'abord de repérer les positions auxquelles, en soutenant telle ou telle idée, en mettant en avant tel ou tel acteur, on risque de se voir assigner malgré soi.

Ces disparités d'interprétations des faits s'expliquent, en grande partie, parce que

les sources de l'histoire de la psychiatrie sont très souvent les écrits (articles ou ouvrages) de psychiatres : cette historiographie est à la fois très ambiguë mais également, pour cette raison même, très riche : elle ne laisse que peu de répit à la réflexion historique et philosophique.

Dans les années 1990, l'historien de la psychiatrie Andrew Scull a mis en avant, dans deux articles aux thématiques assez différentes mais solidaires [2], les deux obstacles qu'on rencontre sitôt qu'on tente de resituer historiquement les liens qui, tout au long du XX^e siècle, ont uni les deux champs eux-mêmes très complexes de la clinique psychiatrique et des sciences biologiques, et donné lieu à l'ensemble des réalités à la fois conceptuelles et pratiques que recouvre l'expression de « psychiatrie biologique » (au sens qu'elle a dans le monde anglo-saxon, c'est-à-dire celui d'une conception biologique ou biologisante des psychopathologies, dans laquelle les mécanismes étiopathogéniques des troubes de l'esprit sont identifés à des mécanismes physiologiques, et plus précisément à des dysfonctionnements affectant des mécanismes physiologiques).

Le premier tient au fait que les individus qui prennent à charge le fait de relater cette histoire ont longtemps été (et demeurent même) des praticiens, pour certains éminents. Cette histoire de psychiatres, historiens occasionnels (ou du moins non professionnels) ne prétendant pas être autre chose que des praticiens curieux du passé de leur champ clinique n'est pas une histoire d'historiens (la mienne non plus, cela dit).

Sa valeur est contestable. Mais l'idée de Scull n'est pas de nier cette valeur ; il ne conclut pas que cette historiographie doive être tenue pour nulle et non avenue au prétexte légitime qu'elle souffre de carences dans la méthodologie, le type de sources convoquées ou les modalités d'analyse de ces sources : il formule une mise en garde importante en incitant à voir le texte du médecin historien comme un document historique, c'est-à-dire comme un témoignage, dont l'objectivité n'est pas donnée mais doit être reconstruite par un nouveau travail critique — tel celui que j'ai conduit.

Car le second obstacle repéré par Scull, c'est évidemment celui de l'*objectivité* des exposés historiques qui sont le fait de praticiens : ces derniers ont, de toute nécessité, des intérêts qui sont distincts de ceux de l'historien. Et quand bien même l'objectivité de la connaissance historique serait tenue pour un *focus imaginarium*, on constate que pour un clinicien, l'enjeu attaché à l'histoire de la profession qui se trouve être la sienne se réduit souvent, dans les faits, soit à celui de montrer les progrès accomplis par la psychiatrie, tant au plan thérapeutique qu'au plan scientifique ; soit à s'attribuer le rôle principal dans telle ou telle découverte ; soit à chercher à déconstruire l'image actuelle de la psychiatrie scientifique car biologique, mais avec une telle brutalité qu'il

2. Andrew T. Scull. « Psychiatry and its Historians ». In : *History of Psychiatry* 2 (1991), p. 239-250 ; Andrew T. Scull. « Somatic Treatments and The Historiography of Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 5 (1994), p. 1-12.

est parfois difficile de démêler ce qui, dans tel ouvrage ou dans tel article, relève de la critique historique de ce qui relève de la crise professionnelle que traverse son auteur.

Et c'est précisément sur ces deux derniers points que Scull constate que le nombre croissant de publications concernant l'histoire générale de la psychiatrie (par contraste avec des travaux s'intéressant localement aux pratiques circonscrites à un centre de soin particulier) a changé la donne : le rôle de la science n'est plus pris pour une évidence, mais comme un présupposé qu'il faut déconstruire. Dans le même ordre d'idée, l'idée que la psychiatrie de l'après-guerre constituât une rupture totale avec le passé de la médecine mentale, une rupture principalement due à la « révolution neuroleptique » n'apparaît plus non plus comme une thèse si évidente.

C'est en essayant de suivre cette leçon que j'ai entrepris de raconter l'histoire de la biologisation des troubles mentaux.

Tout au long de ce travail mon ambition a donc suivi l'adage *nove, sed non nova* : non pas pour chercher le point de vue ultime au milieu d'un océan de points de vue possibles ; non pas pour distribuer de bons ou de mauvais points ; mais pour répondre à une seule question : les hypothèses ou théories biologiques des troubles mentaux sont-elles des hypothèses ou théories scientifiques ? S'agissant de théories médicales, la question peut paraître inutile : la médecine n'est pas la science, la clinique n'est pas le laboratoire, et donc, évidemment, il convient soit de répondre par la négative, soit de préciser la question, qui s'avère être mal posée.

Répondre qu'une hypothèse ou qu'une théorie médicale n'est pas une théorie scientifique, ce n'est pas tout à fait affirmer qu'une théorie médicale n'est pas scientifique, c'est-à-dire qu'elle ne repose pas sur les apports, les méthodes, les exigences de la science. La question que j'ai cherché à clarifier s'est donc transformée en une autre : dans quelle mesure les hypothèses ou théories biologiques de la psychiatrie d'aujourd'hui sont-elles scientifiques ? Sur quoi se fonde la prétention qu'elles participent de la connaissance scientifique, c'est-à-dire de l'objectivité des sciences expérimentales ?

Une première façon de faire aurait été de produire l'analyse conceptuelle de telle ou telle hypothèse théorique, en soulevant la question des méthodes de vérification empirique, de validité des modèles, de falsification des corpus d'hypothèses. Cela aurait impliqué une conversion de ma part aux méthodes de la philosophie analytique, à laquelle j'étais disposé, jusqu'à ce que m'apparaisse la circularité de l'entreprise : analyser la psychiatrie biologique au moyen des outils conceptuels de la philosophie des sciences, n'était-ce pas présupposer la scientificité dont je cherchais précisément les fondements ? Une abondante littérature philosophique en langue anglaise existe sur cette question ; abondante, sérieuse, technique, mais qui présente systématiquement ce qui m'est apparu comme un défaut, ou du moins un effet nécessaire, propre

à toute entreprise philosophique : la réification de leur objet (les théories psychiatriques, la psychiatrie biologique, la biologie des troubles mentaux), qui explique que le présupposé selon lequel la psychiatrie actuelle est une psychiatrie scientifique soit un présupposé que partagent le champ médical et le champ philosophique. En parlant de psychiatrie comme on parlerait de mécanique quantique, des auteurs comme Dominic Murphy [3], Kenneth Schaffner, John Woodward [4] ou Tim Thornton [5], des autrices comme Jennifer Radden [6], Nancy Andreasen [7], Rachel Cooper [8], et d'autres encore [9] donnent l'impression de parler de « théories biologiques des troubles mentaux » en raison du seul postulat existentiel qu'implique l'usage du substantif dans la littérature médicale : or, parler de théorie parce que la littérature médicale le fait, et prendre pour argent comptant ce qu'il faudrait au contraire interroger, c'est encore une fois succomber à une forme de circularité dont je ne voyais pas comment me défaire.

Ou plutôt, si : dont il n'était possible de me détacher qu'en déplaçant ma question de départ encore une fois, et en assumant d'inscrire mon propos dans une épistémologie historique (« à la française »), car c'était la seule méthode de problématisation et de conceptualisation qui me permettait de répondre à la question qui a guidé mon travail, et qui, en fin de compte, devait être formulée ainsi : d'où vient l'idée, que partagent certains travaux philosophiques et certains psychiatres, selon laquelle il existe des

3. Dominic Murphy. *Psychiatry in the scientific image.* Cambridge : The MIT Press, 2006 ; Dominic Murphy. « Levels of explanation in psychiatry ». In : *Philosophical Issues in Psychiatry : Explanation, Phenomenology, and Nosology.* Sous la dir. de Kenneth S. Kendler et Josef Parnas. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008, p. 99-125 ; Dominic Murphy. « Explanation in Psychiatry ». In : *Philosophy Compass* 5.7 (2010), p. 602-610 ; Dominic Murphy. In : *Conceptual Foundations of Biological Psychiatry.* Sous la dir. de Fred Gifford. Oxford/Amsterdam/Burlington : Elsevier, 2011, p. 425-451.

4. James Woodward. « Cause and explanation in psychiatry ». In : *Philosophical Issues in Psychiatry.* Sous la dir. de Kenneth S. Kendler et Joseph Parnas. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008, p. 132-184.

5. .

6. Jennifer Radden. *The philosophy of psychiatry : A Companion.* Oxford : Oxford University Press, 2004.

7. Nancy C. Andreasen. « Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses : a Project for a Scientific Psychopathology ». In : *Science* 275 (1997), p. 1586-1593 ; Nancy C. Andreasen. « What is psychiatry ? » In : *American Journal of Psychiatry* 154.5 (1997), p. 591-593 ; Nancy C. Andreasen. *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome.* Oxford : Oxford University Press, 2001.

8. Rachel V. Cooper. *Psychiatry and Philosophy of Science.* Londres/New York : Routledge, 2007.

9. Parmi les publications importantes dans ce domaine relativement récent de la *philosophie de la psychiatrie*, on peut mentionner Derek Bolton et Jonathan Hill. *Mind, Meaning, and Mental Disorder : the Nature of Causal Explanation in Psychology and Psychiatry (2e éd.)* Oxford : Oxford University Press, 2004 ; Derek Bolton. *What is Mental Disorder ? An Essay in Philosophy, Science, and Values.* Oxford : Oxford University Press, 2008 ; Matthew R. Broome et Lisa Bortolotti. *Psychiatry as Cognitive Neuroscience : Philosophical Perspectives.* Oxford : Oxford University Press, 2009 ; Richard J. McNally. *What is Mental Illness ?* Cambridge : Harvard University Press, 2011, ainsi que la totalité des ouvrages de la collection « *International Perspectives in Philosophy and Psychiatry* » des Oxford University Press, actuellement au nombre de soixante.

théories biologiques des troubles mentaux ?

Comment en est-on venu à formuler les hypothèses biologiques des années 1960, celles-là mêmes que la philosophie des sciences anglo-saxonne prend pour objet depuis une vingtaine d'années ? Sur quelles connaissances se fondèrent-elles ? Et par quelles voies leurs auteurs (individus et institutions) en vinrent-ils à les formuler ?

Il s'agissait non pas de récrire *l'* histoire de la psychiatrie au XX^e^ siècle, mais *une* histoire de la psychiatrie au XX^e^ siècle, dans l'idée de corriger, dans la mesure de mes forces, une telle déformation, sans prétendre pour autant soustraire mes conclusions au principe de relativité qui accompagne toute entreprise consistant à tenter de reconstruire le passé afin de le rendre plus intelligible.

Il s'agissait de répondre par l'histoire au problème qui se posait, car il s'agissait bien d'un problème généalogique. Ce que j'ai voulu montrer, c'est la manière dont, au sein du champ psychiatrique, un certain type de discours (biologique) est venu *a posteriori* tenter à la fois de rationaliser un ensemble de pratiques thérapeutiques et de s'approprier les résultats de la neurophysiologie pour tenter de glisser (sans toujours y croire vraiment) les troubles mentaux dans un nouveau cadre d'intelligibilité et dans de nouvelles coordonnées conceptuelles.

Le recours à l'histoire devenait alors nécessaire, sinon suffisant, à la clarification de ce mouvement progressif de biologisation, à la fois pratique et théorique, des troubles mentaux, qui ne s'explique que si l'on tient compte à la fois des développements de la pharmacologie et des développements, bien plus nombreux, de la physiologie neuronale, et si l'on admet que le discours de la psychiatrie biologique est né de la rencontre opportune de deux champs qui se sont développés en parallèle pendant cinq décennies avant que la littérature médicale en produise la synthèse (les théories neurobiologiques de la schizophrénie et de la dépression), une synthèse qui déchaîne, comme on l'a vu, tant de passions.

C'est précisément la volonté de dépassionner le débat, et d'apporter ainsi un éclairage philosophique à cette histoire, qui a constitué le fil rouge de mon travail. Pour comprendre le statut et la logique interne de ce discours de la psychiatrie biologique, il fallait donc en refaire une histoire afin que la réflexion puisse s'en nourrir.

Cette histoire n'est pas celle d'un historien de formation, ni d'un médecin de formation, ni d'un scientifique de formation, ni d'un ingénieur. Et pourtant, c'est une histoire de médecine, de sciences et de techniques car il était nécessaire de tenir ensemble toutes ces approches pour éviter à la fois l'écueil de l'hagiographie complaisante et celui du jugement accusateur et condamnatoire, et pour tenter de comprendre ce qui se joua dans la rencontre entre la psychiatrie du XX^e^ siècle et la neurophysiologie. Et il était nécessaire de le faire d'un point de vue extérieur — par exemple : celui du

patient ou du philosophe.

C'est en essayant de comprendre pourquoi les psychiatres en sont venus à soigner comme ils le firent entre les années 1910 et les années 1950, puis pourquoi ils accueillirent la psychopharmacologie avec un tel enthousiasme, qu'on peut comprendre le succès paradoxal des théories qu'ils élaborèrent dans la décennie qui suivit l'introduction de la chlorpromazine : je ne pouvais que suivre l'historiographie sur ce point, et accorder une place importante à l'histoire de la pharmacologie. Et, en regard, c'est en détaillant l'histoire des sciences de la biochimie du cerveau (davantage que ne le fait ordinairement l'historiographie de la psychiatrie en tout cas) qu'on peut comprendre le caractère inabouti, vague, assez superficiel des théories en question, qui ne virent pas le jour *après* que la science leur avait donné les outils nécessaires pour expliquer la biologie des psychopathologies, mais *en même temps* que la science elle-même se construisait peu à peu.

Cela supposait de croiser à la fois une approche très générale de l'histoire de la psychiatrie biologique et une approche de détail, qui suive au plus près la trame des événements, des lieux, des actrices et des acteurs, en sachant bien qu'elle ne rendrait pas justice à toutes les personnes qui ont contribué à transformer en profondeur la médecine mentale, mais en s'efforçant de restituer le plus adéquatement possible leurs rôles respectifs.

Cela supposait de prendre en compte à la fois l'histoire des techniques (instruments, machines, mais aussi molécules et procédés chimiques) et les dynamiques sociales, les parcours individuels, les relations humaines, la dynamique de la rivalité, de la méfiance et de la fierté, dont Hobbes [10] prétend qu'elles forment le fond diffus psychologique de l'univers humain.

Cela supposait enfin de mettre sous le regard certains résultats importants, certaines dynamiques pratiques, certains éléments théoriques qui jalonnent cette histoire : c'est à cette fin que j'ai choisi de présenter sous la forme de tableaux synoptiques ce qui s'y prêtait — tableaux qui constituent en quelque sorte les archives qui se détachent sur le fond des événements, des luttes, des forces intellectuelles, techniques, sociales, économiques, institutionnelles, mais aussi des trouvailles, des ambitions, des rêves individuels.

L'approche historique a donc été la colonne vertébrale de ce travail. Mais cette approche devait permettre de prendre suffisamment de hauteur pour espérer pouvoir tenir un propos philosophique, c'est-à-dire d'un certain degré de généralité : je ne me suis pas intéressé à tel ou tel terrain particulier, mais au champ psychiatrique dans

10. Thomas Hobbes. *Léviathan, ou : Traité de la matière, de la forme et du pouvoir de la république ecclésiastique et civile (1651)*. Paris : Dalloz–Sirez, 1998.

son ensemble, à l'échelle du monde, et sur plus d'un siècle.

Cela n'a été possible que parce que d'autres avant moi avaient accompli des travaux de compilation bibliographique, d'analyses conceptuelles, d'enquête de terrain et d'entretiens avec les témoins directs de cette histoire : les ouvrages de Jean-Claude Dupont [11], Jean-Noël Missa [12], Joel T. Braslow [13], Joseph D. Robinson [14] et ceux, enfin, de David Healy [15], d'Edward Shorter [16] et d'Elliot S. Valenstein [17] ont été d'inépuisables outils de travail, en plus d'être, pour les deux premiers auteurs cités, des ouvrages pionniers en langue française. De même, les articles de Francisco López-Muñoz et de CecilioÁlamo auront été, à chaque étape de ce travail, d'une utilité qu'on ne saurait surestimer.

À cette littérature secondaire est venue s'ajouter la littérature primaire : même si je n'ai évidemment pas pu la consulter de manière systématique (je l'ai fait quand c'était nécessaire) j'ai pris le parti de la citer systématiquement, comme le fait l'histoire internaliste : dans le même ordre d'idée que les tableaux synoptiques auxquels j'ai eu recours, les références ont été données sous une forme détaillée afin qu'on puisse toujours tenir sous les yeux, page par page, les éléments et les personnages de cette histoire des idées et des pratiques. Les publications scientifiques et médicales en faisaient partie.

J'ai enfin utilisé un grand nombre de témoignages, soit sous la forme d'exposés (notamment ceux des chimistes et des pharmacologues qu'on voit au chapitre 2), soit sous le forme de nécrologies (qui se sont révélées être des sources d'information extrêmement précieuses), soit sous la forme d'hommages biographiques. Faisant partie à la fois des sources primaires et de la littérature critique (même si elle n'apparaissent qu'une fois dans la bibliographie, cela va de soi), ces témoignages, que j'ai croisés avec d'autres sources (dans la mesure du possible) sont particulièrement précieux pour se faire une idée du climat intellectuel d'une époque et d'un lieu particulier, ou des enjeux épistémiques et sociaux d'une controverse particulière.

Pour comprendre les théories biologiques des années 1960 aux années 1980, qui structurèrent une partie du champ théorique de la médecine mentale, il fallait donc

11. Jean-Claude Dupont. *Histoire de la neurotransmission*. Presses universitaires de France, 1999.
12. Jean-Noël Missa. *Naissance de la psychiatrie biologique*. Paris : Presses Universitaires de France, 2006.
13. Joel T. Braslow. *Mental Ills and Bodily Cures. Psychiatric Treatment in the first half of the twentieth century*. Berkeley : University of California Press, 1997.
14. Joseph D. Robinson. *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*. New York, NY : Oxford University Press, 2001.
15. David Healy. *The Creation of Psychopharmacology*. Harvard University Press, 2002.
16. Edward Shorter. *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*. John Wiley et Sons Inc., 1997 ; Edward Shorter. *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. Oxford University Press, 2008.
17. Elliot S. Valenstein. *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*. Simon et Schuster, 1988.

mettre au jour l'*a priori* historique sur lequel apparurent de telles productions discursives.

Afin de comprendre la double logique, thérapeutique et théorique, de cette biologisation, il fallait distinguer les deux dynamiques, c'est-à-dire les séparer : d'où une chronologie aux airs de fugue, faites de contrepoints nombreux, qui semble parfois un kaléidoscope au moyen duquel j'espère avoir réussi à présenter la biologisation thérapeutique, clinique et théorique des troubles mentaux avec une forme d'objectivité.

C'est pourquoi l'« histoire de la psychiatrie biologique » a laissé place au néologisme de « biologisation des troubles mentaux », qui ne fait que regrouper deux aspects d'une même réalité — la médicalisation et la naturalisation-réduction —, tout en insistant sur le caractère processuel de cette transformation des pratiques et des conceptions médicales, et en évitant l'ambiguïté de l'expression qui, dans les deux langues où elle est employée dans les sources, a des connotations différentes.

De fait, la « psychiatrie biologique » désigne ainsi chez Shorter [18], Guze [19] ou Kandel [20] un cadre théorique, une manière de concevoir les troubles mentaux, compatible avec d'autres, mais qui revendique souvent (pour ne pas dire toujours) une forme d'hégémonie.

En français, elle désigne plutôt une certaine conception de la relation thérapeutique mettant en avant l'usage de certaines techniques diagnostiques (l'éphémère mode du test de suppression à la dexaméthasone ne dit plus rien à personne...), mais, surtout, le recours aux médicaments psychotropes.

Le terme *biologisation* vise ainsi à souligner le double aspect thérapeutique et théorique de cette refonte des pratiques et des discours psychiatriques dans le langage de la biologie, c'est-à-dire de la science expérimentale qui rendit possible les spéculations médicales dont il sera question à la fin de ce travail.

C'est pourquoi comprendre la biologisation des psychopathologies suppose de commencer par l'histoire complexe, sinueuse et déroutante des traitements biologiques.

C'est donc par la pratique thérapeutique que la biologisation des troubles psychiques a débuté, c'est par elle que le regard clinique s'est transformé ; ce n'est pas

18. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.

19. Samuel B. Guze. « Nature of Psychiatric Illness : Why Psychiatry is a Branch of Medicine ? » In : *Comprehensive Psychiatry* 19.4 (1978), p. 295-307 ; Samuel B. Guze. « Biological psychiatry : is there any other kind ? » In : *Psychological Medicine* 19.2 (1989), p. 315-323 ; Samuel B. Guze. *Why Psychiatry is a Branch of Medicine*. New York : Oxford University Press, 1992.

20. Eric R. Kandel. « A New Intellectual Framework for Psychiatry ». In : *The American Journal of Psychiatry* 155.4 (1998), p. 457-469 ; Eric R. Kandel. « Biology and the future of psychoanalysis : a new intellectual framework for psychiatry revisited ». In : *American Journal of Psychiatry* 156.4 (1999), p. 505-524 ; Eric R. Kandel. « La biologie moléculaire de la mémoire : un dialogue entre gènes et synapses ». In : *Médecine/Sciences* 19.5 (2003), p. 625-633.

d'elle cependant que les hypothèses théoriques relatives aux causes biologiques des troubles mentaux découlent directement : mais c'est d'elle qu'est venue, comme elle était venue avec le traitement moral de Pinel un siècle auparavant, la professionnalisation de la psychiatrie, et, de là, l'ambition, chez le psychiatre, de mettre au jour les fondements scientifiques de son geste thérapeutique. Mais encore une fois, il fallut près de six décennies pour que la logique de la science et la logique du soin se rejoignent. C'est là la principale différence entre les thérapies de choc (Chapitre 1) et les thérapeutiques médicamenteuses (Chapitre 2) : les premières ouvrirent la voie à la biologisation thérapeutique, une voie poursuivie par les secondes, qui ouvrirent la voie à la biologisation théorique — plus précisément : à sa réactivation.

Quelles furent les étapes qui permirent la transition entre l'aliénisme du XIX^e^ siècle et les formes actuelles de la médicalisation des troubles mentaux ?

Comment comprendre que la malariathérapie, le coma insulinique, la lobotomie, soient apparues comme des innovations thérapeutiques majeures ?

L'introduction des neuroleptiques constitua-t-elle une « révolution » thérapeutique, ou bien un tournant social et anthropologique ?

En répondant à cette série de questions, la première partie de ce travail expose donc à la fois la biologisation thérapeutique des psychopathologies, qui est à la fois l'une des dimensions de la biologisation des psychopathologies, mais également une des conditions qui permirent à la biologisation théorique de voir le jour.

La seconde partie poursuit l'approche historique qui a été la mienne pour les raisons expliquées un peu plus haut, et pour des raisons qui apparaîtront tout au long de l'exposé. Elle propose, sous la forme d'un chiasme historique, de retracer l'histoire de la rencontre entre le champ de la science médicale et celui de la science biologique.

Elle prend pour point de départ le travail pionnier de Griesinger, qui formula le premier avec systématicité et rigueur l'ambition d'expliquer les psychopathologies au moyen des ressources scientifiques et techniques de l'anatomopathologie, avant de se tourner vers les premiers développements de la neurophysiologie (Chapitre 3) : si celle-ci, jusqu'aux années 1950, n'eut peu ou pas de relations avec le champ de la médecine mentale, elle fournit peu à peu à la psychiatrie la grammaire de son nouveau discours. Le chapitre 3 montre ainsi comment le cerveau fut brièvement le point focal du discours médical avant de devenir celui du discours scientifique, où s'élabora la connaissance d'une notion centrale de la neuropsychiatrie des années 1960 : le concept de neurone, et sa modélisation par Hodgkin et Huxley, à laquelle ils aboutirent en 1952.

Le chapitre 4 poursuit l'histoire des conditions d'émergence du discours psychiatrique en montrant comment les neurotransmetteurs centraux, dans un entrelacs complexe de découvertes, devinrent la clé d'intelligibilité du fonctionnement cérébral (pa-

rallèlement à la reconnaissance de la nature électrochimique de la transmission synaptique, qui eut lieu vers 1952 également) et comment ils devinrent ensuite le concept fondamental de la résurgence de la psychiatrie biologique, dont le statut fait l'objet des considérations finales.

Première partie

Soigner

Introduction à la première partie

L'objet de cette première parti est de montrer comment la biologisation thérapeutique a inauguré, au tout début du XX^e siècle, une multitude de dynamiques pratico-théoriques dont les échos, même lointains, nous atteignent encore : l'usage des psychotropes est devenu tout à fait commun ; l'idée selon laquelle les troubles mentaux sont (dus à) des troubles neuronaux est elle-même devenue, à ce qu'il semble, un truisme.

La mise au point des thérapeutiques *biologiques* (par distinction [1] avec les thérapies *morales* ou *psychothérapies*) n'est pas étrangère à cela. Même si les *thérapies de choc* [2] et les molécules neuroleptiques se présentent, phénoménologiquement, sous des aspects très différents, elles ne suivent pas moins une logique commune de médicalisation des pathologies de l'esprit et de professionnalisation de l'acte de soin psychiatrique.

Cette logique a de fait accouché de thérapies très difficiles à comparer : lobotomiser un patient ou lui prescrire de l'Haldol sont deux manières de soigner qui paraissent venir d'univers radicalement différents : ce n'est pourtant pas le cas.

Mais elle a également contribué, à partir de l'introduction des neuroleptiques, à l'ouverture d'une voie de recherche théorique portant sur la biochimie des troubles mentaux, et rendant possible (on l'espéra en tout cas) une révolution clinique complète, à la fois thérapeutique et scientifique : en ce sens, la biologisation thérapeutique apparaît aussi comme l'*a priori* historique des hypothèses biologiques des années 1960. Et bien que les thérapies de choc ne fussent pas à l'origine d'une nouvelle conception des psychopathologies,

Mais on l'a vu, la biologisation thérapeutique possède son intérêt historique propre, et, comme on va le voir, elle procède de ses propres logiques pratiques — esprit d'aventure, ambition personnelle, intérêt des malades, rentabilité, concurrences industrielle et politique.

Épisode singulier de l'histoire de la psychiatrie, la longue révolution thérapeutique qui dura des années 1910 aux années 1960 fait ainsi l'objet de la première partie de ce

1. Et non par opposition : il est évidemment tout à fait possible de combiner les deux : à ma connaissance d'ailleurs, aucune autrice ni aucun auteur de ma bibliographie ne manque d'affirmer qu'il est indispensable d'associer une prise en charge *psycho*thérapeutique à l'emploi des médicaments psychotropes.

2. On trouve également l'orthographe *thérapies de chocs*.

travail.

Chapitre 1

La nouvelle clinique et la naissance de la « première psychiatrie biologique » : 1917–1952

> Et ainsi, les actions de la vie ne souffrant souvent aucun délai, c'est une vérité très certaine que, lorsqu'il n'est pas en notre pouvoir de discerner les plus vraies opinions, nous devons suivre les plus probables (...)
>
> **Descartes**, *Discours de la méthode*, III[e] partie

1.1 Présentation de ce chapitre

Face à la pluralité de significations que prend l'expression « psychiatrie biologique », mise en lumière dans l'introduction de cette partie, une question se pose : quand débute l'inflexion biologique de la psychiatrie ?

Ce problème est bien mis en lumière par le livre de Jean-Noël Missa, qui n'est pas seulement, à ce jour, la seule synthèse disponible sur la question des thérapeutiques biologiques de la maladie mentale, mais également un travail qui suggère (plus qu'il n'affirme clairement) un lien étroit entre les thérapies somatiques pratiquées jusqu'aux années 1950 et les chimiothérapies qui sont apparues au sort de la seconde Guerre mondiale, et qui fait également un lien étroit entre ces deux formes de thérapeutiques et les hypothèses explicatives sous-jacentes (qui en furent l'effet plutôt que la cause).

L'un des enjeux du travail que j'entreprends pour ma part est d'évaluer la nature de ce lien entre savoirs et pratiques, non seulement à la lumière de la littérature critique, mais aussi en m'appuyant sur la littérature scientifique et médicale de l'époque.

Le livre de J.-N. Missa s'ouvre avec la malariathérapie : elle serait selon lui la première des thérapeutiques « biologiques » qui eurent droit de Cité dans le champ psychiatrique.

Même constat dans les ouvrages de Lothar B. Kalinowsky [1], Jacques Postel et Claude Quétel [2], Joel T. Braslow [3], Edward Shorter [4] etc., alors même que ces ouvrages mentionnent souvent les thérapies somatiques qu'on imposait aux aliénés dans les asiles aux XVIII^e^ et XIX^e^ siècles : faut-il en conclure que la malariathérapie se distingue radicalement des formes de traitements qui l'ont précédée ? Mais en quoi ? Et faut-il, de là, conclure que la malariathérapie a plus à voir avec les chimiothérapies actuelles qu'avec ce que le XIX^e^ siècle considérait comme une prise en charge *clinique* des maladies de l'esprit ?

La place qui est faite, dans une large part de l'historiographie, aux thérapeutiques « biologiques », souvent appelées, par ailleurs « thérapies de choc » ou « thérapies somatiques », procède de la croyance générale en une rupture à la fois épistémique et technique, entre la thérapie mise au point par Julius Wagner von Jauregg (1857–1940), et les techniques de soin asilaires, mais il est difficile de saisir, dans cette littérature, les raisons de cette croyance. S'il s'agissait du fait que l'impaludation des paralytiques généraux fut effectivement un remède à l'efficacité incontestable, sans précédent et totalement inédite à une maladie mentale, sans doute la littérature serait-elle plus franche, la thèse plus fermement énoncée. Or, il n'en va pas ainsi : quoique révolutionnaire, la malariathérapie n'en demeure pas moins, presque toujours, un traitement discuté. De même, les thérapies de choc qui lui sont postérieures (mais qui ne lui ont pas précisément succédé) font unanimement partie de la psychiatrie « modernisée » du XX^e^ siècle mais leur violence et leur dangerosité, sans parler de la terrible réputation que la presse, le cinéma et la littérature ont faite aux chocs électriques, rendent leur aspect révolutionnaire plus que problématique. Que dire alors de la psychochirurgie, et comment justifier l'appartenance de ce qui s'apparente davantage à une mutilation extrêmement risquée et brutale, et de toute façon irréversible au répertoire des soins cliniques ?

Le problème est le suivant : qu'est-ce qui démarque, clairement, les thérapies pra-

1. Lothar B. KALINOWSKY et Paul H. HOCH. *Shock Treatments, Psychosurgery and Other Somatic Treatments in Psychiatry*. New York : Grune & Stratton, 1952.

2. Jacques POSTEL et Claude QUÉTEL. *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Deuxième édition. Paris : Dunod, 1994.

3. BRASLOW, *Mental Ills and Bodily Cures*.

4. SHORTER, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.

tiquées des années 1910 aux années 1950, voire 1960, des remèdes administrés de force aux aliénés ? Et jusqu'où peut-on rapprocher sans incohérence ces traitements de choc de la thérapeutique moléculaire né au milieu du siècle dernier ? C'est là la question à laquelle les deux premiers chapitres prétendent apporter des réponses.

La psychiatrie n'est pas devenue « biologique » du fait des seules innovations thérapeutiques, ni du fait d'un ensemble de découvertes fondamentales dans le champ des neurosciences, ni uniquement pour démarquer la médecine mentale des autres formes de thérapies, au premier rang desquelles se situe la psychanalyse : elle s'est transformée sous l'influence de tous ces facteurs, à des degrés variables au cours du temps, et n'a de ce fait, connu d'unité historique ou conceptuelle qui ailler de soi que de manière rétrospective.

Le but de ce chapitre est donc double : présenter tout d'abord les innovations techniques dont les cliniques psychiatriques européennes et américaines furent le terrain jusqu'à l'apparition des molécules dites « neuroleptiques » au début de la décennie 1950–1960 ; poser ensuite la question des facteurs qui ont contribué à leur promotion et à leur diffusion, ainsi qu'à leur abandon progressif. Ce faisant, je m'appuierai sur des éléments explicatifs qui sont tout autant du ressort de l'analyse *internaliste* — qui s'attache à mettre au jour ce que ces thérapies, dans le champ psychiatrique et relativement aux maladies mentales, ont d'original, de novateur et de singulier — que du point de vue *externaliste*, qui vise à justifier l'importance scientifique d'un événement ou d'un ensemble d'événements dans son contexte social.

1.2 Quelques mots sur l'état de la clinique psychiatrique à la fin du XIX^e siècle

1.2.1 La réalité asilaire et l'échec du traitement moral

Les cinquante ans au cours desquels les patients atteints de pathologies mentales (c'est-à-dire considérées comme telles) furent traités par des procédés aussi divers et brutaux que l'inoculation de la malaria, le coma hypoglycémique, les convulsions, les chocs électriques et, enfin, la section chirurgicale de certaines zones des lobes frontaux apparaissent dans l'historiographie comme une période de progrès thérapeutique et même scientifique. En regard de la nature des traitements ultérieurs (médicamenteux), cela semble surprenant, et même choquant, si on les mesure à l'aune de nos conceptions actuelles, du moins de nos attentes, dans le domaine de l'éthique médicale. Mais on ne peut comprendre l'importance accordée par les historiens et les psychiatres qui se piquent d'histoire aux traitements « biologiques » de la première moitié du XX^e siècle qu'en prêtant attention à la situation de la clinique psychiatrique

à l'aube du XX^e siècle ; on évite, ainsi, de plus le jugement moral rétrospectif trop hâtif, et l'anachronisme épistémologique insidieux ; on se donne les moyens de comprendre la série de glissements qui s'est opérée dans le champ clinique comme dans le champ scientifique au cours de ce demi-siècle, glissements qui ont bouleversé le sort des malades au moins autant que celui du champ médical lui-même.

Il serait pour le moins difficile de brosser un tableau complet de l'état de la clinique psychiatrique de par le monde et dans ses détails : l'enjeu, on l'a déjà dit, est ailleurs [5]. Il suffit de montrer qu'à l'aube du XX^e siècle, la situation de la psychiatrie (des patients, des médecins, de la connaissance des psychopathologies, des techniques de soins disponibles, et de leur efficacité) était globalement, en Europe et aux États-Unis, et en pesant ses mots, plus qu'insatisfaisante.

J.-N. Missa et C. Quétel n'hésitent pas à parler, l'un du « néant thérapeutique » auquel les théories organicistes du XIX^e siècle (celle de Morel, celle de Meynert, par exemple [6]) avaient conduit [7], l'autre, du « nihilisme thérapeutique » qui avait cours dans les institutions asilaires au début du siècle dernier [8] ; dans le chapitre qu'il consacre à l'asile, E. Shorter parle lui d'une « impasse [9] ». Le constat paraît unanime, et unanimement négatif. On peut s'en convaincre en se penchant sur deux aspects de la clinique psychiatrique : la surpopulation des institutions asilaires et le chaos thérapeutique dans lequel nageaient les soignants depuis le XVIII^e siècle et jusqu'au début du XX^e siècle.

Les chiffres avancés par E. Shorter permettent de se faire une idée de la démographie de l'asile au début du XX^e siècle. Pour ce qui concerne l'Europe, on estime que la France comptait 108 asiles en 1891, tandis que l'Allemagne et les régions germanophones abritaient 202 institutions publiques et 200 institutions privées, auxquelles il convient d'ajouter les centres de soins dédiés aux alcooliques, aux morphinomanes, aux épileptiques. En Angleterre, la seule région de Londres comptait 16 asiles, aux dimensions parfois gargantuesques — le County Asylum de Colney Hatch hébergeait 2 200 lits, celui de Hanwell, 2 600 [10]. Aux États-Unis, on dénombre 140 institutions psychiatriques en 1880, mais dix à douze fois plus en 1941. L'effectif global des patients internés passe ainsi de 41 000 à 48 0000, le nombre de lits par institution passant d'une fourchette de 200 à 600, à une fourchette de 2000 à 3000 (plus de 8 000 patients pouvaient séjourner en même temps à l'hôpital psychiatrique de Milledgeville,

5. L'ouvrage de J. Postel et C. Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, constitue une synthèse très complète. On consultera également avec profit *World History of Psychiatry*, dirigé par J.G. Howels

6. Pierre PICHOT. *Un siècle de psychiatrie*. Synthélabo, 1996 ; SHORTER, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 69-112.

7. Pierre MOREL et Claude QUÉTEL. « Les thérapeutiques de l'aliénation mentale au XIX^e siècle ». In : *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Sous la dir. de Jacques POSTEL et Claude QUÉTEL. Paris : Dunod, 1994, p. 324.

8. MISSA, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 3.

9. SHORTER, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 65.

10. Ibid., p. 34.

en Géorgie [11], et jusqu'à 14 000 au Pilgrim Hospital de Long Island [12]). En Angleterre, on passa de 116 lits en moyenne en 1827 à 1 072 en 1910 [13]. On imagine fort que dans de telles institutions, l'attention que les soignants pouvaient accorder à chaque patient devait demeurer insuffisante, très loin, en tout cas, de rendre ce qui s'appelait alors le « traitement moral » possible.

Malgré cela, les asiles, quelle que soit l'image qu'on s'en fait, n'avaient pas pour seule fonction effective de soustraire, pour des motifs d'ordres divers et en fonction de critères très variables selon les lieux et les périodes [14], une portion de la population (fût-elle non négligeable) à la vie sociale : c'étaient, d'une manière certes peu convaincante, des lieux où étaient prodigués des formes de thérapie. S'il semble bien que la principale de ces formes fût la scansion rigide et systématique du temps [15] — éviter l'oisiveté, c'était contrôler l'agitation des internés –, les asiles étaient le point d'application d'une pluralité de « thérapies » dispensées, il est vrai, à une fin à peu près unique : calmer [16], et ce, à peu près par tous les moyens possibles.

Entre les années 1790 et 1810 le traitement en vogue était le « traitement moral [17] », hérité des travaux de Philippe Pinel, nommé médecin-chef à l'hôpital de la Salpêtrière en 1791 et auteur d'ouvrages d'une importance capitale dans l'histoire française des théories et des pratiques psychiatriques. Pour le dire vite [18], le traitement moral s'appuyait tout d'abord sur une théorie des passions, et consistait à intervenir sur le mal de l'aliéné au moyen de la parole, et de tenter, par divers modes de communication (écouter, consoler, raisonner, mais aussi divertir, contraindre), d'améliorer son sort et de faire taire, au moins un peu, la douleur psychique dont il était la proie : « faire diversion aux idées tristes des mélancoliques, ou même changer leur enchaînement vicieux » selon Pinel ; plus généralement, « appliquer la méthode perturbatrice, briser le spasme par le spasme », c'est-à-dire « s'emparer de l'attention du malade » selon Esquirol. En s'adressant ainsi au « moral » de ses patients, Pinel aurait contribué, selon de nombreux auteurs (G. Swain, D. Weiner, J. Postel, M. Gauchet, P. Morel et

11. Ibid., p. 190.
12. Steeves Demazeux. « Le Lit de Procuste du DSM-III ». Thèse de doct. Université Paris I Panthéon-Sorbonne, 2011, p. 31.
13. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 47.
14. Sur ce point, voir, entre autres : M. Foucault *Histoire de la folie à l'âge classique*, paru en 1966 ; K. Jones *Asylums and After*, paru en 1993 ; E. Shorter *A History of Psychiatry*, paru en 1997.
15. Voir Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 327-333 pour la relation d'une journée-type dans un asile français, à la fin du XIX^e siècle.
16. On va le voir, l'objectif thérapeutique n'a commencé à évoluer, très lentement tout d'abord, qu'à partir des années 1930, puis de manière plus franche à partir des années 1950.
17. Sur ce point, voir J. Postel et C. Quétel, *op. cit.*, et, surtout, J. E. Goldstein, *Consoler et classifier : l'essor de la psychiatrie française.*
18. On trouvera plus de détails dans Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 152-161.

C. Quétel [19]), à l'avènement de la « psychiatrie » moderne (même si elle n'en avait pas encore le nom), en faisant accéder l'aliéné au statut de sujet de la folie, bien avant les travaux et les écrits d'un Sigmund Freud : il va sans dire que de telles propositions donnent lieu à pléthore de conflits historiographiques, qui n 'entrent pas dans le cadre de ce travail.

Ce qui fait davantage consensus, en revanche, c'est que le traitement moral visait à améliorer l'état et le sort des malades par un moyen considéré comme plus adapté que les traitements antérieurs, jugés barbares, et dont on trouvera, en plus de ceux précédemment cités, un bestiaire [20] dans plusieurs ouvrages [21] — on a pu ainsi transfuser du sang de veau à des hommes agités, faire avaler des excréments humains, des fientes de paon, du sang menstruel ou encore des éléments osseux raclés sur les vertèbres d'un homme décédé de manière brutale à des épileptiques, promener en chaises à porteur des mélancoliques, appliquer des poumons de porcs bouillis ou les deux moitiés d'un pigeon (préalablement coupé en deux *vivant*) sur la tête des frénétiques, etc.

Le traitement moral avait ceci de plus adapté qu'il reposait, en dernière instance, sur des considérations de bon sens : si certaines affections psychiques avaient des causes psychiques, on était en droit d'espérer qu'un traitement s'appuyant sur la « relation "morale" avec le malade » aidât davantage ce dernier que les procédés sus-mentionnés, aux mécanismes d'action décidément fort obscurs et aux retombées thérapeutiques somme toute modestes. Le traitement moral apparaissait comme plus adéquat, plus humain, et, au cas où il se serait révélé inefficace, au moins ne faisait-il pas obstacle aux rémissions spontanées, à l'œuvre de la nature médicatrice.

1.2.2 Du traitement moral aux thérapeutiques de choc

Mais l'ère du traitement moral ne dura, semble-t-il, qu'un temps. La réalité asilaire — et la loi du 30 juin 1838, imposant à chaque département « d'avoir un établissement public spécialement destiné à recevoir et soigner les aliénés » — rattrapa bien vite les ambitions d'un Pinel : un médecin en charge de 400 à 500 malades *ne pouvait pas* pratiquer de psychothérapie de manière satisfaisante avec chacun d'entre eux : selon P. Morel et C. Quétel, « la croissance vertigineuse du nombre d'internés (...) a rapi-

19. Voir la bibliographie.

20. Ce musée des horreurs fait écho aux thèses remarquables de G. Chamayou selon lesquelles, à diverses périodes et pour plusieurs motifs, certains corps (et donc, certaines catégories d'individus, en raison *précisément* de la nature de leur corps) ont été considérés comme « vils » et, en conséquence, traités de manière tout à fait avilissante, y compris par des médecins. Les aliénés, les fous, les sorcières furent bien entendu au nombre des victimes d'une telle attitude. Voir Grégoire Chamayou. *Les Corps vils : expérimenter sur les êtres humains aux* XVIII^e^ *et* XIX^e^ *siècles*. Paris : La Découverte, 2008, *passim*.

21. Pierre Morel et Claude Quétel. *Les fous et leurs médecins. De la Renaissance au* XX^e^ *siècle*. Paris : Hachette, 1979 ; Pierre Morel et Claude Quétel. *Les Médecines de la folie*. Paris : Hachette, 1985 ; Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 122-123.

dement scellé le sort de la méthode[22] ». Non seulement parce que la relation morale nécessaire à la pratique du traitement théorisé et pratiqué par Pinel et les aliénistes qui y accordaient un crédit ne trouvait pas, dans les asiles, ses conditions concrètes adéquates ; mais aussi, et peut-être surtout, parce que l'enjeu clinique, dans des institutions massives comme les asiles, avait changé — et c'est un trait caractéristique de la psychiatrie jusqu'à ce que la mise au point et la diffusion des psychotropes rendît possible le retour des malades à la vie sociale. Comme le résument bien Morel et Quétel :

> « Mais que faire de ceux qui refusent d'entrer dans cette dynamique asilaire et compromettent ainsi, non seulement leurs chances de guérison, mais encore la bonne harmonie de la collectivité ? Pour eux le traitement moral apparaît sous les traits singulièrement transformés de l'intimidation, du saisissement et de la punition[23]. »

Peu à peu, le traitement moral laissa place à un ensemble de procédés de soin — c'était leur prétention — qu'on n'appelait pas encore « somatiques », mais qui avaient le corps des malades pour point d'application ; des procédés de soin multiples, brutaux, dangereux, inefficaces, en regard desquels les *traitements de chocs*[24] apparurent — même si cela peut nous paraître étrange — comme un progrès[25] ; on va voir pourquoi.

L'incapacité du traitement moral à guérir les cas (nombreux) de malades jugés comme incurables allié à la surpopulation asilaire eurent sans doute raison des derniers scrupules éventuels des aliénistes, surtout lorsque ces derniers étaient sensibles aux théories organicistes des maladies de l'esprit. « Par une espèce d'ultime perversion, le traitement moral, à défaut de son individualisation dans un rapport de parole avec le médecin, s'est rapidement confondu avec l'asile lui-même, son isolement arrachant l'aliéné à un milieu familial ou social pathogène, son règlement intérieur, ses quartiers de classement, la symétrie de son plan devant ramener à une symétrie du corps et à une harmonie de l'âme[26]. »

Peu à peu, le maintien de l'ordre semble avoir pris le pas sur les exigences thérapeutiques ; peu à peu, le traitement moral fut « réduit à caricature[27] » : en l'espèce, à un ensemble de procédés destinés à intimider ou à punir le malade dont l'agitation était jugée nuisible (pour la communauté asilaire, pour lui-même). Ces procédés amorcent la transition historique vers les traitements de choc, qui s'en démarquent pourtant, mais partagent avec eux une conception organiciste, sinon des psychopathologies, du

22. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 316.
23. Ibid., p. 317-318.
24. Ceux que la littérature primaire comme la littérature critique appellent, explicitement ceux-là, les « traitements » (ou « thérapies ») « somatiques » ou « biologiques ».
25. D'où, par exemple, leur statut *explicite* de « traitements » ou de « thérapies ».
26. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 317.
27. Ibid., p. 319.

moins des méthodes de soin qui leur sont (ou doivent être) adaptées. La disparition du traitement moral fut durable : on pourrait, pour aller vite, estimer que ce sont les travaux de Freud qui ont conduit à remettre en avant le sujet de la maladie, et encore, dans une lutte incessante (elle dure encore) contre les approches biologisantes, aussi bien théoriques que cliniques, des psychopathologies.

Il s'agissait du « bain de surprise », déjà préconisé par Pinel, mais dans les seuls cas persistants de manie, il est vrai, et qui consistait en une projection d'eau froide sur le malade, afin de « saisir » l'esprit de ce dernier, et de le détourner des objets de son attention pathologique. On employait également le fauteuil rotatoire, supposé avoir un effet sur le corps et sur l'âme de l'aliéné ; ou bien on séquestrait l'aliéné dans des conditions de nuit artificielle (Guislain) ; ou bien on utilisait la douche froide (de manière répétée) ; les vésicatoires à l'eau bouillante ; les applications de glace ; la vue d'objets hideux ; les saignées (en séries également) ; les chocs électriques, déjà pratiqués par le neveu de Galvani en 1804 ; les feux d'artifice tirés à proximité du malade ; les secousses intestinales provoquées par des purgatifs hautement dosés. Ces procédés « sont réputés avoir fait disparaître pour toujours des accès d'hystérie, d'épilepsie, de névralgie, de manie [28] ». Mais ils ont sans doute eu un effet plus profond, moins évident à première vue : celui d'instaurer dans la clinique psychiatrique une manière de concevoir et les aliénés et les procédés thérapeutiques d'une manière nouvelle :

> « Tout au long du XIX^e siècle, l'intimidation fait ainsi partie intégrante de la pratique asilaire, ainsi que l'attestent de nombreux registres d'internement. Or, si la peur de la punition peut inciter l'aliéné à respecter le règlement et les contraintes de la vie à l'asile, pourquoi la peur en tant que telle, provoquée ou non par le choc, pourquoi le choc lui-même ne constitueraient-il pas une thérapeutique en soi ? [29] »

Mais si les formes d'intimidation que je viens de mentionner ont été élaborées à la suite des travaux de Pinel, et dans l'esprit dévié du traitement moral, les techniques visant à calmer les malades étaient bien plus nombreuses et prenaient des formes bien plus variées que ce que laisse croire cette première présentation. P. Morel et C. Quétel insistent certes sur le fait que tout au long du XIX^e siècle la thérapie la plus en vogue était l'hydrothérapie : les bains tièdes (de 10 à 15 heures, parfois), les douches froides etc., sans doute en raison de son application à toutes les formes de folie. Mais des traditions s'étaient implantées au siècle précédent, et demeuraient en usage dans les asiles. Elles révèlent une imagination parfois confondante. Elles mettent en évidence un point crucial : loin de révéler un néant ou un vide thérapeutique, le XIX^e siècle apparaît

28. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 319.
29. Ibid., p. 318-319.

surtout comme une période au cours de laquelle les thérapeutiques psychiatriques [30] ne péchaient pas par défaut mais bien par excès. Leurs objectifs étaient douteux, leurs modes d'action résolument inconnus et peu interrogés. En voici quelques exemples : ils donnent une idée de la nosologie vague et des posologies confuses alors employées [31].

Dans le but général de calmer l'agitation des malades, donc, on utilisa de manière régulière, en plus de l'hydrothérapie sous toutes ses formes, dans les asiles français [32], les remèdes suivants :

> *Des sédatifs.* – Les plus en vogue était l'opium, la valériane, la digitale (utilisée en teinture), la hachisch (toujours employé à fortes doses), puis le brome, qui devint un remède à la mode pour traiter les épileptiques. Vers la fin du XIX^e siècle, la codéine, la morphine, la papavérine, le chloroforme (en potion), la chloral (en sirop ou bien en lavement) vinrent compléter l'armada chimique à disposition des aliénistes. P. Morel et C. Quétel notent à ce propos qu'à l'époque « nombreux sont les auteurs qui, déjà, se plaignent de la multiplicité des agents médicamenteux [33] ».
>
> *Des évacuants.* – Ils prenaient la forme de lavements intestinaux, d'huiles et de sels purgatifs, de plantes comme la rhubarbe, le casse, le séné, le jalap, et s'adressaient particulièrement aux lypémaniaques (c'est-à-dire aux patients mélancoliques, qu'on jugerait sans doute « dépressifs » aujourd'hui, et qui étaient réputés être sujets à la constipation chronique). Les crises de manie aiguës se voyaient traitées par divers agents émétiques (comme le tartre stibié). Enfin, divers moyens d'évacuer le sang (dans les cas de pléthore sanguine, elle-même cause d'agitation violente) étaient en usage : la saignée, à laquelle vinrent se substituer au cours du temps les sangsues et les ventouses scarifiées.
>
> *Des irritants.* – Appliqués à la nuque, les cautères et sétons étaient utilisés conjointement au feu du moxa (ce dernier état appliqué sur le crâne) dans les cas monomanie stuporeuse, de démence avancée et de mélancolie. Chez les femmes mélancoliques, hystériques, épileptiques ou hypomaniaques, on apposait des vésicatoires ou des cataplasmes sinapisés sur les mollets, la face interne des cuisses, le bas-ventre.

30. Ce qui est vrai d'autres branches de la médecine, du reste : voir nos conclusions générales.

31. On va le voir, l'affinement des posologies, le découpage nosologiques et la mise au jour des mécanismes d'action des traitements sont justement les traits caractéristiques de la psychiatrie qui, au siècle suivant, s'est efforcée d'entrer dans la voie sûre de la médecine scientifique.

32. Ce passage s'appuie sur les deux excellents ouvrages que sont la monumentale *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, dirigée par Jacques Postel et Claude Quétel, ainsi que sur *Les fous et leurs médecins. De la Renaissance au XX^e siècle* de Pierre Morel et Claude Quétel, ouvrages auxquels ce premier chapitre doit beaucoup.

33. POSTEL et QUÉTEL, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 320.

> *Des toniques et des stimulants.* – Ces derniers, enfin, étaient plus particulièrement employés dans les cas de mélancolie, de démence plus ou moins paralysante, d'idiotie, d'hystérie, d'épilepsie, et, en général, dans toutes les formes pathologiques compliquées d'épuisement. Ils prenaient la forme de régimes spécifiques (au chocolat renforcé en fer), ou bien, plus ponctuellement, d'infusions, de vins amers (quinquina, gentiane), et de divers stimulants internes, tels que la moutarde, le mercure, les poudres de squilles ou de cantharides. On utilisait à l'occasion la friction dermique.

On le voit, les remèdes étaient pour le moins protéiformes, pénibles, et globalement inefficaces : P. Morel et C. Quétel dressent un rapide bilan de la situation asilaire en France à la fin du XIX^e^ siècle qui atteste cette idée. En 1874, sur les près de 42 000 internés que comptait le pays, on dénombre 2 936 malades sortis guéris (soit 7,04%), 1 378 sortis dans un état amélioré (3, 3%) pour 4 789 décès (11, 49%). En 1886, sur plus de 61000 internements, on relève, dans le même ordre, les pourcentages suivants : 5, 21 ; 3, 33 ; et 10, 68 (soit 6 539 décès). A. Scull donne les chiffres suivants pour l'Angleterre : pour l'année 1870, les guérisons totalisent 8, 54% des internements, et les décès 8, 48% ; en 1890, la proportion s'est inversée : 7, 68% des patients voient leur état s'arranger, tandis que 8, 2% d'entre eux meurent dans une institution de soin [34].

* * *

En un sens, la malariathérapie ne fit qu'hériter de cette manière de voir les fous et leurs folies. Mais son succès ne peut se comprendre que si on considère le champ de la psychiatrie dans son ensemble : ce que la malariathérapie changea, du tout au tout, ce fut autant la situation du clinicien lui-même que celle du patient

34. Andrew T. SCULL. *Museums of Madness. The Social Organization of Insanity in 19th century England*. Londres : Penguin Books, 1979.

1.3 La malariathérapie, un étrange point de départ

1.3.1 Synopsis

On voit mal, de prime abord, le rapport entre l'inoculation volontaire de la malaria à des syphilitiques à la fin de la première Guerre mondiale et une ordonnance prescrivant de la fluoxétine à un patient déprimé. Pourtant, si l'on suit certains découpages chronologiques dans l'historiographie, au premier rang desquels celui de J.-N. Missa, inspiré des travaux de J. Braslow, il y a là, historiquement, un lien à faire.

Une simplification outrancière de l'épisode qui va suivre serait celle-ci : avant 1917, on ne savait soigner, ni la paralysie générale et ses conséquences psychopathologiques, ni, beaucoup plus généralement, la folie. Puis, au cours de la quatrième année du premier conflit mondial, un médecin viennois, du nom de Julius Wagner von Jauregg découvrit que la malaria pouvait guérir de la paralysie générale. Dans la mesure où il s'agissait d'un traitement différent du traitement « moral », on peut le qualifier de « biologique ». Et dans la mesure où la paralysie générale est une maladie « psychiatrique », on peut dire que von Jauregg est le père de la psychiatrie biologique, qu'on entende par là les traitements appliqués aux corps des malades mentaux ainsi que le corpus de connaissances justifiant ses traitements, les expliquant, étant à la raison première de leur mise au point ou, au contraire, émanant d'eux (en étant la cause ou l'effet).

Tout cela est simple, légèrement caricaturé ; et c'est entièrement faux. La question n'est pas tant de savoir si la malariathérapie ouvre l'ère de l'entrée progressive de la psychiatrie dans le modèle médical, et des connaissances fondamentales qui sont le support des pratiques sur la voie royale d'une science, parce que la réponse est évidente : ce n'est pas le cas.

La question est de savoir pourquoi la plupart des ouvrages concernant la psychiatrie, qu'ils soient le fait de médecins, d'historiens des sciences, ou de philosophes de la médecine, tiennent tant à faire une place à cet épisode de la vaste histoire de la médecine dans celle, moins volumineuse mais particulièrement problématique, de la psychiatrie.

Je reviendrai d'abord sur les événements eux-mêmes, tels que la littérature secondaire (et quelques éléments de littérature d'époque) permettent de les reconstruire, avant d'en proposer une analyse critique dans laquelle j'avancerai certaines hypothèses expliquant la situation historiographique de ce traitement.

1.3.2 Les antécédents de la malariathérapie

Comme l'indique J.-N. Missa [35], Jauregg eut bien des prédécesseurs, et l'idée de guérir au moyen des fièvres ne saurait être portée à son crédit. L'idée de traiter les paralytiques généraux à l'aide d'une fièvre artificielle, et même d'une fièvre d'origine infectieuse, était en effet dans l'air du temps, et on trouve, partout en Europe, des tenants de la thérapie par la fièvre. Jules Gabriel François Baillarger [36], un médecin français alors Président de la Société Médico-Psychologique, présenta, en 1857, un cas de paralysie générale guéri à la suite d'accès de fièvre causés par un « phlegmon diffus très grave » et par des « érésipèles » — c'est-à-dire chez un patient atteint d'une dermite aiguë causée par un streptocoque. En 1876, Raggi, un médecin italien de Bologne fit paraître un article traitant de la possibilité de traiter les insensés (« *pazzi* ») à l'aide des fièvres, et de provoquer ces dernières avec une technique à la fois nouvelle (on ne l'avait pratiquement pas tenté avant) et naturelle (au sens où le *plasmodium vivax*, responsable de la syphilis, n'est pas un produit de synthèse [37]). En 1880 un clinicien allemand fit paraître (sous un pseudonyme) un article [38] dans lequel le même phénomène était étudié ; Alexander Rosemblum, clinicien d'Odessa [39], fut, semble-t-il, le premier à inoculer des agents responsables de fièvre récurrente à des patients qui avaient perdu leur bon sens. De longue date donc, l'idée selon laquelle la fièvre était un remède à la folie donnait lieu, en Europe, à des applications cliniques concrètes [40].

1.3.3 Le rôle de Julius Wagner von Jauregg

Situation historiographique

Comment expliquer, alors, que la malariathérapie fasse figure de traitement pionnier ? Et comment expliquer, également, que son inventeur se soit vu remettre la plus

35. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 41-42.

36. Sommité du monde de la psychiatrie, et pas seulement à l'échelle de la France, Baillarger apporta de notables contributions au domaine de l'étude clinique des hallucinations et de la nosologie (voir Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 20). Le cas dont il est question dans le présent paragraphe semble correspondre à l'observation 58 examinée dans l'ouvrage de 1869, Jules Gabriel François Baillarger. *Des symptomes de la paralysie générale et des rapports de cette maladie avec la folie*. Paris : Delahaye, 1869. L'ouvrage ayant été repris dans Jules Gabriel François Baillarger. *Recherches sur les maladies mentales (vol. 1 et 2)*. Paris : G. Masson, Éditeur, 1890, il y a des incertitudes.

37. Antigono Raggi. « Il processo febbrile nei pazzi ». In : *Rivista clinica di Bologna* 6 (1876), p. 163.

38. B. Oks. « Über die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen ». In : *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 10.1 (1880), p. 249-256.

39. Cynthia J. Tsay. « Julius Wagner-Jauregg and the Legacy of Malarial therapy for the treatment of General Paresis of the insane ». In : *The Yale Journal of Biology and Medicine* 86.2 (2013), p. 245-254, p. 248 ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 43.

40. On trouvera davantage de détails et d'autres sources cliniques dans Josef Gerstmann et Julius Wagner-Jauregg. *Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse*. 2e éd. en 1928. Vienne : Springer-Verlag, 1925.

haute distinction scientifique qui soit ?

On peut déjà avancer les éléments d'explication suivants. Tout d'abord, l'histoire de la médecine n'a pas souvent l'occasion de mentionner de grands noms, à l'exception de penseurs grecs lointains et aux sources textuelles incomplètes, auxquels la littérature revient sans cesse, jouant à la fois comme des lieux textuels qui sont autant de devoirs de mémoire et comme rappel des impératifs de la médecine. Comme dirait l'autre, il n'y a pas d'Einstein des sciences médicales. Lorsqu'on cite le nom d'un homme qui révolutionna la médecine, on s'accorde souvent sur celui de Pasteur qui n'était précisément pas médecin. L'histoire ayant besoin d'ancrages dans le passé, elle érige en pivots des épisodes qui rétrospectivement, apparaissent à tout le moins comme surprenants. C'est évidemment le cas de Julius Wagner von Jauregg. Mais quoi qu'on pense de la thérapie qu'il mit au point en 1917, et de la façon dont il s'y prit, on peut comprendre sa situation dans l'historiographie psychiatrique en constatant combien celle-ci est clivée. On trouve d'une part, une histoire des théories et des théoriciens — pour le dire vite, Pinel, Esquirol, Kraepelin, Freud — qui a ses mérites (l'ouvrage de Pichot est absolument remarquable), et qui prend place, au vu des enjeux corrélatifs aux théories psychologiques et psychopathologiques, dans l'histoire de la philosophie autant que dans celle de la médecine. Mais on trouve également une histoire plus difficile à scander, qui ne repose pas sur des grandes dates, mais sur de petites avancées (et encore) : l'histoire des techniques cliniques. Le lien n'est que très rarement fait entre les écrits des théoriciens et leur pratique clinique (pourtant réelle) ; ou entre les cliniciens dont il est question dans ce chapitre et leurs articles ou ouvrages (souvent assez pauvres, il faut l'avouer). La nature ambivalente de la médecine se rejoue dans son historiographie de façon saisissante.

La figure de Julius Wagner von Jauregg est à la fois ambiguë et déterminante pour l'histoire de la psychiatrie du XX^e siècle, et cela est attesté par la reconnaissance dont jouirent les travaux du médecin viennois, lauréat du prix Nobel en 1927, mais aussi par la référence quasi constante qui est faite dans la littérature à la malariathérapie.

En effet, Julius Wagner von Jauregg n'a pas créé de molécule de synthèse, comme l'ont fait Paul Charpentier, Simone Courvoisier et Pierre Koetschet, pas plus qu'il n'a inventé une forme de thérapie nouvelle, comme l'a fait Pasteur. En revanche, il fut incontestablement l'inventeur d'une technique de soin, l'ingénieur d'un traitement qui, de fait, permit à la prise en charge des affections mentales d'entamer sa professionnalisation, ce qu'elle fit au moyen de la *biologisation thérapeutique* sous laquelle prit forme la *médicalisation*[41] des affections en question.

41. Sur cette notion, voir Allan V. Horwitz et Jerome C. Wakefield. *Tristesse ou dépression ? Comment la psychiatrie a médicalisé nos tristesses*. T. 7. Editions Mardaga, 2010. Même si l'ouvrage d'Horwitz s'intéresse à une période postérieure, il donne matière à penser celle qui nous occupe ici.

Plus important encore, il fut celui qui introduisit et défendit avec vigueur trois idées qui eurent une postérité tout à fait capitale : il montra qu'une affection *mentale*[42] jugée incurable pouvait être *guérie*, au moyen d'un traitement *spécifiquement adapté*. Ces deux idées — guérison, spécificité — sont, malgré le caractère violent et dangereux de la malariathérapie, qui l'apparente aux procédés qui avaient cours dans les asiles au siècle précédent, ce qui précisément la distingue d'eux, et explique sa situation historiographique.

Premiers développements

La malariathérapie mit trente ans à être mise au point par von Jauregg. Elle l'occupa de 1887 à 1917, avant de lui valoir le prix Nobel, en 1927. Mais elle fut mise au point après de nombreuses années de tâtonnements, qui conduisirent von Jauregg à s'intéresser plus particulièrement à la paralysie générale.

En 1887, Jauregg, docteur en médecine depuis sept ans, fit paraître dans le *Wiener klinische Wochenschrift* un article issu de ses recherches bibliographiques (et dans lequel il citait notamment les travaux de Raggi et ceux de Olks) concernant les rapports entre fièvres artificielles (causées par une grande variété d'agents infectieux ou de produits synthétiques), et l'amélioration de certains symptômes psychotiques. Parmi les méthodes préconisées, on trouve la typhoïde, le bacille de Koch, le choléra, la fièvre intermittente[43], bref, tout ce qu'on savait susceptible d'élever fortement la température du malade. Le mécanisme d'action conduisant à soulager ou faire disparaître les symptômes n'était pas la priorité.

Mais en plus de recenser les travaux antérieurs concernant les effets des maladies fébriles sur les psychoses, Jauregg formulait des propositions relatives aux moyens techniques de provoquer des fièvres chez des « malades mentaux[44] ». Jauregg souhaitait passer de l'observation passive à l'expérimentation active ; il voulut dépasser le constat thérapeutique et provoquer lui-même des améliorations contrôlées. Il tâtonna pendant une décennie avant de parvenir à une technique satisfaisante, selon lui — c'est-à-dire, on va le voir, suffisamment satisfaisante pour être exposée et défendue publiquement.

En 1889, il fut nommé Professeur de psychiatrie à la clinique de Graz, établissement dont il prit du même coup la direction. Entre 1890 et 1900, von Jauregg tenta de soigner des malades considérés comme des malades mentaux atteints de troubles divers à l'aide d'un grande variété de substances pyrétogènes, avant de se décider à pousser plus avant les recherches sur la fièvre due à la malaria. Ces malades premiers sujets

42. Les patients présentant les symptômes de la paralysie générale, conséquences de la syphilis, étaient, de fait, confiés aux asiles.

43. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 43.

44. Ibid., p. 43.

d'expérience, curieusement, n'étaient pas atteints de la syphilis ; mais ils avaient un symptôme commun avec les patients atteints de paralysie générale — un symptôme qui fut déterminant à la fois pour le développement de ce traitement et des suivants, comme le montre J.-N. Missa ; ce symptôme, c'était l'agitation. À la non-spécifité diagnostique des temps de l'élaboration de la cure répondit par la suite l'usage très volubile qui fut fait de la malariathérapie [45].

Dans un premier temps, von Jauregg se concentra sur l'inoculation du streptocoque responsable de l'érysipèle [46], s'inspirant peut-être des comptes-rendus de Baillarger. Mais l'expérience tourna court : elle semble avoir conduit à des échecs [47].

À la suite des travaux de Koch, von Jauregg inocula ensuite la tuberculine [48] à des patients paralysés. L'idée était toujours la même : provoquer plusieurs accès de forte fièvre afin de réduire les symptômes psychiques, sans pour autant connaître le mécanisme d'action de la cure. Jugeant la tuberculine trop dangereuse, et pas assez efficace sur le long terme, il interrompit ses expériences, pour les reprendre en 1894. Jusqu'en 1902, au moins, von Jauregg et ses collèges Pilcz et Bœck, utilisèrent un protocole combinant tuberculine (afin de provoquer la fièvre), mercure (chloral de mercure) et iode, traitements classiquement employés pour tenter de soigner la syphilis.

Entre 1909 et 1910, Paul Ehrlich mit au point une préparation à base d'arsenic organique, l'arsphénamine [49], dont l'action antisyphilitique avait été découverte par Sahachiro Hata dès 1909. Jauregg commença donc à l'utiliser, le combinant au bismuth ou au mercure.

Cela dit, les traitements disponibles n'empêchaient pas la syphilis de faire des ravages : on estimait par exemple, à l'aube du XX^{e} siècle, que 5 à 20 % des Américains en seraient atteints au cours de leur vie. L'Angleterre comptait trois millions de cas en 1914, et cette même année, 100 000 nouveaux cas apparurent. Bénigne ou létale, cette affection sexuellement transmissible était de pronostic très incertain : mais dans les cas les plus graves, elle pouvait déboucher, au bout de cinq à quinze ans, sur une paralysie générale, due à une affection méningée. Le tableau clinique de la paralysie générale

45. Ibid., p. 65-87.

46. « Dermoépidermite ou dermite aigüe œdémateuse due à une infection focale par le streptocoque A, plus rarement par une autre bactérie (autres streptocoques, staphylocoques, bacilles à Gram négatif), réalisant un placard rouge, œdémateux, chaud et douloureux, délimité dans les cas typiques par un bourrelet, et survenant dans un contexte fébrile d'apparition brutale avec frissons. » — Toutes les définitions citées sans autres précisions sont tirées du dictionnaire de l'Académie de médecine disponible à l'adresse http ://dictionnaire.academie-medecine.fr

47. Stephanie C. Austin, Paul D. Stolley et Tamar Lasky. « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels ». In : *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 268.4 (1992), p. 516-519, p. 516.

48. Produit de l'autolyse des bacilles tuberculeux dans leur milieu de culture.

49. Également connue sous les noms d'arsenobenzol et de « composé 606 », l'arsphénamine fut vendue sous le nom Salvarsan en 1910, et peu à peu remplacée en 1912 par le triparsamide ou Néosalvarsan, plus facile à synthétiser.

remonte aux travaux d'Antoine Laurent Bayle, desquels il tira sa thèse de doctorat en 1822 [50], et inclut des symptômes très divers, allant des douleurs invalidantes à la mégalomanie, des pertes de mémoire aux hallucinations, de la démence aux troubles de la libido, de l'ataxie locomotrice à la perte de contrôle des sphincters. En 1902, on soupçonnait déjà un lien entre la paralysie générale et une maladie infectieuse [51]. En 1905, Fritz Schaudinn et Erich Hoffmann, à Berlin, mirent au jour la bactérie responsable de la syphilis, — il s'agit du *Treponema pallidum* ou tréponème pâle, membre de la famille des *Spirochaetaceae*. Ce n'est qu'en 1913 que Hideyo Noguchi révéla la présence de la bactérie dans le crâne de paralytiques généraux autopsiés : la paralysie générale était bien causée par un agent infectieux, et constituait bien le stade (tertiaire, le plus rare mais aussi le plus grave) de la vérole. Guérir la syphilis était une condition suffisante pour guérir la paralysie générale ; mais ce n'était pas nécessaire pour en soulager durablement les symptômes. Von Jauregg était un psychiatre, aussi seuls les symptômes psychiatriques étaient dans sa ligne de mire — et, pour ainsi dire, eux seuls relevaient de ses compétences.

Mise au point

On l'a vu, de 1880 à 1910, et même plus tard, Jauregg fit, sans mauvais jeu de mots, feu de tout bois. L'année 1917 constitua un pivot décisif.

Jauregg écrit lui-même que c'est pendant qu'il traitait des malades avec la tuberculine et le vaccin contre le typhus qu'il constata quelque chose qui lui rappela une idée qui remontait à 1877 : les rémissions étaient plus nettes lorsqu'un patient était non seulement atteint de fortes fièvres, mais surtout, quand ces fortes fièvres étaient causées par le développement d'une maladie infectieuse, comme une pneumonie, un érysipèle (comme la littérature le rapportait déjà, on l'a vu), des abcès etc. [52]. Il fallait donc provoquer une fièvre infectieuse : ce fut là l'orientation des recherches de von Jauregg en 1917. Il justifiait l'emploi de la malaria en raison du caractère bénin des attaques de fièvres qui en résultaient [53], et du fait qu'on savait, la plupart du temps, la guérir.

Il inocula la malaria à un premier patient qui se montrait résistant à la combinaison du vaccin typhoïdique et du Salvarsan ; c'était à la fois une expérimentation consistant à tester une hypothèse peu détaillée et un geste thérapeutique dangereux et

50. Antoine Laurent Jessé Bayle. « Recherches sur les Maladies mentales. Thèse présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris, le 21 novembre 1822, pour obtenir le grade de Docteur en médecine ». Thèse de doct. Paris, 1822.

51. Magda Whitrow. « Wagner-Jauregg and Fever Therapy ». In : *Medical History* 34.3 (1990), p. 294-310, p. 301.

52. Julius Wagner von Jauregg. « The Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria ». In : *Journal of Mental and Nervous Diseases* 55 (1922), p. 369-375, p. 371.

53. Ibid., p. 370.

audacieux, sans aucun doute rendu possible par la situation générale des patients — et des paralytiques généraux, plus spécialement, jugés comme incurables — au début du XX^e^ siècle. Le résultat ne fut pas convaincant, mais le jeudi 14 juin de la même année il tenta l'expérience sur neuf patients, en leur transfusant le sang d'un malade atteint de *malaria vivax*. Six hommes montrèrent une amélioration ; elle fut durable chez trois d'entre eux.

Jauregg fut frappé, et même troublé par la durée des rémissions des paralytiques généraux [54], sensiblement supérieure à celle des autres malades mentaux ; pour cette raison même, il concentra son attention sur cette affection pendant la première décennie du XX^e^ siècle.

Au Congrès Annuel de la Société Allemande de Psychiatrie qui se tint au cours de la même année, von Jauregg présenta ses travaux. L'année 1918 fut celle des échecs, et Jauregg perdit trois [55](ou quatre [56]) patients. Il interrompit ses recherches pendant un an, mais cela n'empêcha pas la cure, qu'il continua de nouveau à pratiquer en 1919, de prendre peu à peu son essor, grâce notamment à la contribution des assistants de Jauregg [57], et à leur travail d'évaluation et de diffusion des résultats de ses évaluations dans la communauté médicale. L'un d'eux, Joseph Gerstmann, alla jusqu'à annoncer que la thérapeutique réussissait à guérir les patients dans 60% des cas [58].

Avant l'avènement des méthodes « de choc », qui furent en réalité les premières thérapeutiques biologiques *proprement psychiatriques* — on verra pourquoi —, la malariathérapie devint, pour dix ans, « le principal traitement biologique » du champ des affections mentales. J.-N. Missa note qu'« au début des années 1920, la malariathérapie connut un immense succès. Elle avait acquis le statut de traitement de routine de la paralysie générale dans la plupart des institutions psychiatriques d'Europe et des États-Unis. On l'adopta dans le monde entier », et ce, non seulement dans le domaine clinique, mais encore dans le champ universitaire. En témoigne la série de publications consacrées principalement voire exclusivement à la malariathérapie : au cours de la décennie et même au-delà, des manuels parurent dans plusieurs pays d'Europe, comme l'Allemagne (livre de Gerstmann en 1925 [59]), l'Angleterre (manuel de Gerald Richard Anderdon de Montjoie Rudolf en 1926 [60] par exemple, qui fit également paraître, treize

54. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 516-517 ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 45-47 ; Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 160.

55. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 518.

56. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 46.

57. Whitrow, « Wagner-Jauregg and Fever Therapy », p. 306.

58. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 47.

59. Gerstmann et Wagner-Jauregg, *Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse*.

60. Gerald Richmond Anderdon De Mountjoie Rudolf. *Therapeutic Malaria*. Londres : Humphrey Milford, Oxford University Press, 1927.

ans plus tard, un livre sur la psychologie de la délinquance), la France (Alain Fribourg-Blanc en 1929[61]), l' Italie (Marino Benvenutti, 1933[62]). Enfin, la malariathérapie fit également parler d'elle dans des publications plus généralistes de vulgarisation scientifique comme *Nature* ou la revue *Scientific American*. La malariathérapie devint ainsi un élément de la culture médicale de l'époque. Et même : un élément de premier plan[63].

1.3.4 La malariathérapie : formes cliniques, diffusion de la cure et évaluation des résultats

Les formes « galéniques » de la malariathérapie

Il convient à présent de s'intéresser plus en détail à ce premier traitement biologique de l'histoire contemporaine de la psychiatrie, à la fois pour établir ce qu'il pouvait présenter de nouveau, mais aussi et surtout, pour pouvoir mesurer l'écart avec les traitements qui le suivirent.

Trois sporozoaires parasites différents étaient connus pour être responsables du paludisme — autre nom de la malaria[64] (*Psalmodium vivax*, qui était utilisé le plus fréquemment et qui comportait le moins de risques ; *Psalmodium malariae* ; *Psalmodium falciparum*, trop virulent, qui causa la mort des patients de von Jauregg en 1917). La plupart du temps, l'inoculation se faisait par transfusion sanguine, plus rarement, par injection directe de la souche bactérienne[65], ce qui imposait des contraintes techniques (extraction, identification, maintien en vie des bactéries). D'autres modes d'inoculation prenaient la forme de piqûre de moustiques porteurs du plasmide, ou bien des injections directes dans les lobes temporaux (mais alors il s'agissait d'un cocktail qui mêlait du sang contaminé et une antitoxine[66]). Enfin, lorsqu'on avait recours à la transfusion sanguine, il était recommandé de prélever le sang sur un malade dont la malaria n'avait pas encore été traitée à la quinine, et von Jauregg, dans les premiers temps, pensait qu'il était nécessaire de prélever ce sang pendant des accès de fièvres, prescription qui fut abandonnée quand elle apparut inutile[67].

Le patient syphilitique injecté développait en général les symptômes de la malaria au bout d'une dizaine de jours, et faisait un accès thermique d'une durée de six à

61. André Fribourg-Blanc. *Le traitement de la paralysie générale et du tabès par la malaria provoquée*. Paris : Masson, 1929.
62. Marino Benvenuti. *Sul meccanismo di azione della malarioterapia*. Rome : Luigi Pozzi, 1933.
63. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 47-48.
64. Ibid., p. 46.
65. Ibid., p. 52.
66. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 76.
67. Jauregg, « The Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria », p. 372.

huit heures [68]. Le pic de fièvre tierce (bénigne) atteignait 40 à 41°C ou même 42°C [69]. L'opération était répétée huit fois, parfois vingt : la technique n'était pas normée, et la forme qu'elle prenait était à la discrétion des médecins. Pour éradiquer la malaria elle-même, on employait ensuite la quinine, ou le stovarsol sodique, le sulfarsénol ou encore les sels de bismuth en postcure pour éviter les rechutes.

Mais lorsque la postcure quininique ou arsenicale n'était pas efficace, le patient développait un syndrome toxico-infectieux et mourait.

Les résultats et le problème de leur évaluation

Ce traitement était violent, mais il eut des résultats chez certains patients : chez qui l'infection était prise assez tôt et où les lésions cérébrales n'étaient pas encore importantes [70]. La paralysie générale pouvait s'accompagner de mégalomanie, d'irritabilité, et, avant de provoquer la mort du patient, elle désagrégeait complètement ses capacités cognitives, sa personnalité : pour ces raisons, elle était, semblait-il, du ressort des aliénistes, c'est-à-dire des psychiatres. Le pronostic vital étant systématiquement engagé, la syphilis étant de toute façon considérée comme incurable (et les malades, donc, comme condamnés, en plus d'être considérés comme moralement déficients [71] il n'est pas douteux que le calcul des risques ait été en défaveur des patients : J.-N. Missa reconnaît lui-même que les praticiens devaient se dire que la mort prématurée des suites d'une inoculation malheureuse valait mieux que la mort due à la vérole [72]. En 1938, Bennett *et al.* publièrent une recension des évaluations de la cure parues entre 1925 et 1938 [73].

M. Whitrow [74] estime que pour ce qui concerne les patients de von Jauregg lui-même, 30% d'entre eux connurent une rémission totale, 20% une rémission partielle, et 50% ne bénéficièrent pas des effets thérapeutiques de l'inoculation [75] .

On trouve ailleurs d'autres résultats quantitatifs concernant la malaria-thérapie [76] : une revue de littérature [77] de 1926 évaluant 35 études de cas concluait ainsi que tandis

68. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 49.
69. Ibid., p. 53.
70. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, p. 411.
71. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 81 et p. 80–86. À propos du changement d'état d'esprit des praticiens qui suivit l'arrivée de la malariathérapie, voir ibid., p. 41.
72. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 41, et p. 56–57.
73. Abram E. Bennett. « Evaluation of Artificial Fever Therapy for Neuropsychiatric Disorders ». In : *Archives of Neurology and Psychiatry* 40.6 (1938), p. 1141-1155.
74. Whitrow, « Wagner-Jauregg and Fever Therapy ».
75. Mais il faut être très attentif au fait que l'évaluation systématique et différentielle de l'efficacité des traitements, appuyée sur des échelles sémiologiques précises et acceptées partout n'existait pas, et les chiffres échangés entre les équipes de soin sont en réalité à prendre avec beaucoup de circonspection.
76. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 77.
77. Le terme actuel de « méta-étude » n'est pas employé ici car il est anachronique, pas approprié car la conduite des essais cliniques, les critères de sélections des études pertinentes ainsi que les

que 27,5 % des patients traités par la cure de Jauregg montraient une rémission complète, et qu'un pour-cent de moins manifestaient des signes incomplets de rémission, 46% des cas traités ne répondaient pas à la cure et mouraient (la cause de la mort était le plus souvent la neurosyphilis elle-même, mais il n'est pas à exclure que l'inoculation de la malaria à des patients déjà très affaiblis par la syphilis ait pu faire du remède un poison).

La source la plus pertinente que j'ai pu trouver se trouve dans l'article de Stephanie C. Austin [78] : il s'agit d'une revue de littérature rétrospective, que je ne reproduis qu'afin afin qu'on se rende compte du flou qui entoure l'évaluation de cette cure.

corrections statistiques qui sont effectuées ne sont absolument pas comparables avec ce que nous appelons aujourd'hui des méta-analyses.

78. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 518.

Auteur(s)	**Année de publication**	**Nombre de cas**	**Rémissions (en %)**	**Améliorations (en %)**	**Absence d'amélioration (en %)**	**Décès (en %)**
Gertsmann (Autriche)	1925	400	33	14	...	...
Von Raven (Allemagne)	1926	30	50	25	...	...
Askaarg (Finlande)	1927	197	40	10	19	25
Bunker et Kirby (É.-U.)	1928	156	...	50	...	12.5
Matz (É.-U.)	1928	346	24	41	31.5	3.5
Meyer (Allemagne)	1929	270	17.7	15.5	36.6	30.3
Bouman (Pays-Bas)	1929	126	...	53	37.5	9.5
Holmes (É.-U.)	1930	58	5	57	36.3	1.7
Van Meter (É.-U.)	1930	234	29	25	17	28
Gugenheim (Allemagne)	1931	50	60	28	12	0
Walther (Suise)	1931	33	42	40	9	9
Stanley (É.-U.)	1932	181	28.7	8.3	...	...
Paulain (France)	1935	1070	37.5	42	14.5	6
Cheney (É.-U.)	1935	410	18.3	32.5	19.8	29.5
Buduls (Russie)	1936	353	53	19.5	17.3	10.2
Bohls (É.-U.)	1937	62	30.6	37.9	24.2	8.7
Kupper (É.-U.)	1938	190	31.5	23.1	19.5	25.7

Table 1 – Quantifications de résultats de la malariathérapie (d'après Austin *et al.* (1992)

Diffusion et déclin

La malariathérapie connut un succès incontestable : on sait qu'elle fut pratiquée en Europe (en France, en Belgique, en Suisse, en Autriche, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Finlande) et aux États-Unis (où se tint le premier congrès mondial de pyrétothérapie en 1937, qui ancra définitivement la cure de von Jauregg dans la culture médicale

de l'époque [79]). Comparativement à celle des méthodes de choc, dont l'expansion fut sans précédent, sa diffusion et son acceptation furent relativement lentes, quoiqu'elles fussent, au final, massives.

Le prix Nobel de Physiologie et de Médecine qui fut attribué en 1927 à von Jauregg [80] changea fortement les choses [81]. Dans l'étude qu'il publia en 1939, Kupper synthétisa une littérature médicale qui évaluait près de 10 000 cas sur une période comprise entre 1925 et 1938 (les données et provenaient de huit pays), ce qui donne somme toute une idée assez claire de l'importance qu'a pu avoir la cure. Mais il est à noter que ce prix Nobel, comme du reste cela fut le cas, ensuite, avec celui que reçut l'inventeur de la lobotomie, rencontra des résistances — von Jauregg était pressenti dès 1924, mais rencontra une opposition farouche [82] : même si des très nombreux établissements de soins pratiquaient la malariathérapie dans les années 1920, la communauté médicale dans son entier ne paraît pas avoir été unanime, loin de là, sur la question de savoir s'il s'agissait véritablement d'une cure.

Comment expliquer qu'elle fût alors accueillie avec tant de ferveur, et qu'elle occupe aujourd'hui la place qui est la sienne dans l'historiographie actuelle ?

Les raisons d'un succès

Dans un travail qui s'intéresse aux théories biologiques des psychopathologies, à leurs structures conceptuelles et, dans une moindre mesure, à leur évolution au cours du temps, la référence à la cure élaborée par Wagner von Jauregg entre la fin du XIX^e^ siècle et le début du XX^e^ peut paraître surprenante à plus d'un titre. Pour autant, je veux montrer qu'il ne s'agit pas d'un malentendu historiographique.

Elle concerne tout d'abord une catégorie nosologique qui consiste davantage en un ensemble de symptômes qu'on pourrait qualifier de *phénoménalement psychiatriques* (confusion, délires, démence, catatonie) mais *étiologiquement neurologiques* (ils sont causés par l'inflammation des méninges) : ceux de la paralysie générale. Si on entend par « trouble spécifiquement mental » un trouble dont non seulement le tableau clinique, mais en plus les éléments constitutifs, qu'il soient causaux ou structurels, sont de

79. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 48.

80. « *For his discovery of the therapeutic value of malaria inoculation in the treatment of dementia paralytica* », c'est-à-dire « Pour sa découverte de la valeur de la malaria dans la thérapeutique de la démence paralytique ».

81. On le voit clairement au nombre d'articles consacrés à la malariathérapie recensés par Braslow dans l'*Index Medicus* entre 1917 et 1957. Rien qu'entre 1924 et 1929, ce nombre fut ainsi multiplié par quatre. Voir Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 77

82. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 47-48 ; Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 518 ; Tsay, « Julius Wagner-Jauregg and the Legacy of Malarial therapy for the treatment of General Paresis of the insane », p. 251 ; Edward M. Brown. « Why Wagner-Jauregg won the Nobel Prize for discovering malaria therapy for General Paresis of the Insane ». In : *History of Psychiatry* 11 (2000), p. 371-382.

nature ontologiquement psychique, la paralysie générale n'a pas sa place dans l'histoire de la psychiatrie.

Ensuite, la malariathérapie prenait une forme qui nous semble aujourd'hui bien étrange, puisqu'elle consistait à infecter volontairement le patient, afin d'abraser les symptômes psychiques et comportementaux.

Enfin, la malariathérapie ne constitue pas un épisode isolé de l'histoire de la médecine mentale : si l'historiographie sur la question la tient, de toute façon, pour le point de départ de la biologisation de la clinique psychiatrique, certains ouvrages semblent même en faire le point de départ des tentatives de théorisation des maladies mentales dans les termes des sciences du vivant [83].

En d'autres termes, la malariathérapie est le point de départ de la biologisation de la psychiatrie parce qu'elle est à l'origine d'un double mouvement de médicalisation (standardisation de pratiques de soin autres que morales) et de naturalisation (c'est-à-dire de tentative d'inscription d'un ensemble de phénomènes, ici, les psychopathologies, dans le cadre des sciences de la nature).

Les quelques explications que j'ai pu trouvées dans la littérature primaire et la littérature secondaire relatives au mécanisme d'action de la malariathérapie et, pour certaines, à la pathophysiologie de la paralysie générale, sont présentées ci-après. Elles révèlent une grande confusion au plan de la compréhension des mécanismes tant pathogéniques que thérapeutiques, et une absence quasi totale de prise en compte des entités nosologiques précises auxquelles le traitement fut appliqué — ce n'était pas la priorité. Elles indiquent surtout la direction clairement biologique adoptée par la médecine mentale au début du XX^{e} siècle : c'est là l'apport majeur de J. Wagner von Jauregg à l'édifice de la psychiatrie.

1. L'explication qui semble avoir été le plus communément admise était également la plus simple et la plus directement liée au phénomène de fièvre induit par la malaria, qui était le symptôme le plus patent et également l'effet recherché : on pensait que les spirochètes à l'origine de la syphilis, elle-même à l'origine de la paralysie générale et des phénomènes de démence subséquents, étaient détruits à la suite des multiples élévations de la température corporelle du patient. Les agents infectieux étaient terrassés, selon cette hypothèse, par les conditions hostiles d'un milieu intérieur trop chaud.
2. Une seconde hypothèse, plus complexe, était une hypothèse de type « analogique » : en se fondant sur une ressemblance partielle entre les spirochètes responsables de la syphilis et les plasmides responsables du paludisme (malaria), certains voyaient dans la malaria une infection provoquant la production, par le système immunitaire

83. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* ; Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*.

du patient, d'anticorps spécifiques à ce type de bactéries : la malaria était alors l'élément causalement responsable d'une immunité endogène. Elle agissait comme cause indirecte de la rémission du malade. En effet, ce dernier ne produisait pas d'anticorps spécifiques pour la syphilis, mais il avait les moyens de produire des anticorps pour lutter contre la malaria, et il se trouvait alors que par un heureux hasard, une similitude existait supposément entre les les plasmides (responsables de la malaria) et les spirochètes (responsables de la syphilis), une similitude qui permettait en luttant [84] contre la malaria, de guérir de la paralysie générale. Il s'agit là d'une explication « immunologique » reposant étrangement sur l'idée d'une nature médicatrice, c'est-à-dire d'une nature organique capable de remédier par elle-même à ses propres affections (à condition qu'on l'y aidât un peu).

3. Une quatrième hypothèse due à Harry C. Solomon du Boston Psychopathic Hospital en 1923 [85] était que l'augmentation du nombre de globules blancs causée par l'injection des agents pathogènes rendait l'organisme du sujet plus résistant à la syphilis. — La première était la plus simple, elle correspondait à un modèle causal élémentaire : la malaria provoquait de la fièvre ; la syphilis était due à des sporozoaires ; donc, la fièvre était efficace contre les spores [86].

On le voit, que d'efforts déployés pour ne pas avoir à admettre son ignorance !

Le succès de la malariathérapie fut éclipsé par la pénicilline, mais ce remplacement ne fut pas effectif immédiatement : J. Braslow note qu'à la suite de l'article séminal de John F. Mahoney paru en 1943 dans l'*American Journal of Public Health and the Nations Health*, une foule de publications parurent qui comparaient les effets respectifs de la malaria et de l'insuline [87]. Ainsi, le remplacement d'une thérapeutique par une autre ne se fit pas d'un coup d'un seul, et il fut l'objet de discussions âpres dans la littérature médico-scientifique. On sait par exemple qu'en 1963, des médecins employaient encore la thérapie aux États-Unis [88]. En Belgique, les deux techniques, infectieuse et antibiotique, étaient encore utilisées en parallèles dans les années 1950. Lupascu rapporte qu'en 1974, le débat n'était pas clos [89]. Employer des agents infectieux afin de guérir une maladie vénérienne peut sembler exotique, à tout le moins contre-intuitif :

84. Inefficacement, puisque le patient était soumis, suite à l'impaludation, à une postcure antipaludique importante.

85. Harry C. Solomon. « General paresis : What it is and its therapeutic possibilities ». In : *American Journal of Psychiatry* 79.4 (1923), p. 623-646.

86. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 48.

87. John F. Mahoney, R. C.J. Arnold et A.D. Harris. « Penicillin Treatment of Early Syphilis — A Preliminary Report ». In : *American Journal of Public Health and the Nations Health* 33.12 (1943), p. 1387-1391 ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 77.

88. Francis Walshe. *Diseases of the Nervous System, described for practitioners and students.* Baltimore : Williams et Wilkins, 1963 ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 77.

89. Gheorghe O. Lupascu. « Applications actuelles de la malariathérapie ». In : *Bulletin of the World Health Organization* 50.3-4 (1974), p. 165-167.

mais il ne faut pas oublier qu'avant la première Guerre mondiale, le monde médical, et le monde tout court, ne ressemblaient pas au nôtre, et la violence qui y avait cours au quotidien, que ce fût dans les relations interpersonnelles ou entre les groupes sociaux, existait à un degré et sous des formes que nous ne connaissons plus tout à fait.

Est-il possible, alors, de saisir de manière synthétique ce qui a pu contribuer à l'essor de cette thérapie ? À mon sens, les facteurs suivants expliquent en partie cet état de choses.

Des motifs psychologiques. — Cette première série de raisons est négative. On peut en effet soutenir que la malaria fut reconnue comme une cure, non seulement parce que des malades atteints de syphilis, on faisait somme toute peu de cas, et que le mélange de désespoir frustré, de nihilisme thérapeutique et de paternalisme clinique auquel J.-N. Missa revient souvent dans son livre explique peut-être pourquoi on hésitait assez peu à employer la malaria.

Parmi ces motifs, on peut invoquer ceux que Braslow a mis en lumière dans les années 1990 à travers une série de publication portant sur la malaria, et, plus généralement, sur les traitements somatiques en psychiatrie. Selon lui, ce qui est particulièrement décisif dans l'explication du succès de la cure n'est pas tant son efficacité clinique, limitée mais réelle, que le changement que la technique de Jauregg induit dans la relation entre le médecin et le malade. Au cours des analyses fines et très pertinentes des dossiers médicaux du Patton Hospital, Braslow a mis en avant un phénomène qui peut être tenu comme un effet de l'introduction de la malariathérapie et une cause de sa persistance dans le temps et de son acceptation chez l'ensemble des soignants : il s'agit des termes employés par les médecins pour qualifier leurs patients [90]. Il s'agit peut-être là d'une illustration exemplaire de ce que la psychologie sociale et la dynamique des groupes restreints qualifient d'effet Pygmalion : les médecins évaluent la qualité de leur geste thérapeutique en même temps qu'ils évaluent leurs patients. En un sens, le patient est comme le miroir de la reine de Blanche-Neige. Par ailleurs, Braslow souligne à maintes reprises que la malaria fut également le moment où, loin d'éloigner les médecins de la prise en compte du psychisme des malades, permet au contraire d'améliorer la capacité à sympathiser avec le patient. Je ne fais que mentionner cette thèse pour éviter de réduire la position de Braslow. Elle fait incontestablement parti d'une historiographie tentant de réhabiliter les méthodes de choc de la psychiatrie ; comme s'il en fallait laver ou épurer le passé [91].

90. Joel T. Braslow. « Effect of Therapeutic Innovation on Perception of Disease and the Doctor-Patient Relationship : A History of General Paralysis of the Insane and Malaria Fever Therapy, 1910-1950 ». In : *American Journal of Psychiatry* 152.5 (1995), p. 660-665 ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, chapitre 4.

91. Scull, « Psychiatry and its Historians ».

Des motifs épistémiques. — Pour leur part, Austin *et al.* estiment que la diffusion de la malaria fut grandement facilitée par l'absence de critères rigides d'évaluation, et en raison du fait que les quelques critères d'amélioration qui étaient alors employés étaient très flous. Ils écrivent en effet :

> « Les définitions de « rémissions », « amélioration » et d'« absence d'amélioration » variaient d'un auteur à l'autre (quand ce dernier prenait la peine d'en donner des définitions), et la reconnaissance de la neurosyphilis débutante était relativement subjective. (...) La définition de la rémission reposait sur de nombreux critères, allant de la reprise de l'activité professionnelle et de l'amélioration de la capacité à écrire à la main à l'analyse du liquide spinal (recommandé par Dattner, un collègue de Wagner-Jauregg [92]). »

Des motifs sociaux. — Tout d'abord, la malariathérapie est apparue comme une première façon de désengorger les hôpitaux, dans lesquels les patients chez lesquels les signes neurologiques de la syphilis commençaient à se faire voir, représentaient entre 15% [93] et un cinquième de la population des internés [94]. Cela représentait un manque à gagner certain pour les sociétés, et ce n'est sans doute pas par hasard si la reprise de l'activité professionnelle apparaît comme un des critères principaux (si ce n'est le critère principal) de rémission de la maladie [95]. La nature et la fiabilité des diagnostics comme des critères d'amélioration est d'ailleurs extrêmement sujette à caution. Comme l'écrivent Austin *et al.* : « Bien que ces cas [ceux dont il est question dans les articles servant de base à la méta-étude rétrospective] aient vu leur diagnostic confirmé par le test de Wassermann, l'aspect subjectif de la recherche de soin a dû conduire à des groupes de patients hétérogènes [96] ».

Selon certains psychiatres des années 1940, la malariathérapie contribua à désengorger un peu les institutions asilaires, et à soulager quelque peu la société du poids économique que représentaient les malades [97]. Mais il est évident que l'introduction des cures antibiotiques après la guerre fut le principal facteur de

92. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 518.

93. Oliver D. Howes, Asha Khambhaita et Paolo Fusar-Poli. « Julius Wagner-Jauregg, 1857–1940 ». In : *American Journal of Psychiatry* 166.4 (2009), p. 409-409.

94. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 516 ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 74.

95. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 512 ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 75.

96. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 518.

97. C'est le cas de Claude et Rubenovitch, dans leur vision généralement apologétique et partiale des traitements de chocs. Voir Henri C. J. Claude et Pierre Rubenovitch. *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*. Paris : Masson et Cie, 1940, p. 31-32.

renouvellement des patients des hôpitaux psychiatriques [98]. C'était aussi un traitement risqué, nécessitant un personnel plutôt nombreux et, surtout, compétent, à qui il prenait beaucoup de temps — ce qui est également vrai des traitements de chocs, on va le voir, et distinguant tous les traitements dont il est question dans ce chapitre de ceux dont il sera question au chapitre 2 —, mais dans la mesure où il permettait à une proportion non négligeable de patients de reprendre leur place dans le corps social, le calcul pencha en sa faveur.

Enfin, comme l'écrit Harold Mersky dans un article de 1994 : « (...) Tout médecin qui, aujourd'hui, parviendrait avec le SIDA (...) à des résultats comparables à ceux auxquels Wagner-Jauregg est parvenu dans le cas de la paralysie générale (...) recevrait, de la même manière et pour les mêmes raisons, des éloges immédiats et se verrait accorder les distinctions suprêmes [99]. »

1.3.5 Remarques conclusives

Il me semble justement que les facteurs qui ont permis la promotion de la malariathérapie, et qui finirent par l'élever en étape importante, marquant comme un jalon l'histoire de la psychiatrie, ont justement beaucoup plus à voir avec l'évaluation que les psychiatres en proposaient qu'à une application d'un idéal-type de la construction et de la hiérarchisation des connaissances médicales qui s'appellerait, faut de mieux, le modèle médical.

Tout d'abord parce que la malariathérapie est issue d'un ensemble d'essais et d'erreurs, de tâtonnements couronnés de succès et d'échecs retentissants, mais aucunement de l'application déductive et systématique de connaissances physiologiques et physiopathologiques au domaine de la thérapeutique de synthèse. Le traitement fut au point avant même que l'origine syphilitique de la paralyse générale fût établie. Austin *et al.* remarquent que la croyance en l'efficacité de la pyrétothérapie en général était justifiée (mais ne découlait pas) des travaux de Boak, Carpenter et Warren [100] sur les effets létaux de la température sur le *Treponema pallidum* [101]. Mais on ignorait le mécanisme par lequel la syphilis détruisait les tissu nerveux, et on ne savait pas exactement à partir de quand le syphilitique devenait résistant au traitement (c'est-à-dire incurable).

98. C'est là un autre trait saillant des thérapeutiques dont il est question ici : elles permirent peu à peu une réouverture de l'asile, un retour des patients à une existence réelle et non plus à une vie d'interné.

99. Cité par Brown, « Why Wagner-Jauregg won the Nobel Prize for discovering malaria therapy for General Paresis of the Insane », p. 371-372.

100. Charles M. Carpenter, Ruth A. Boak et Stafford L. Warren. « Studies on the Physiological Effects of Fever Temperatures IV : The Healing of Experimental Syphilis Lesions in Rabbits by Short Wave Fevers ». In : *The Journal of Experimental Medicine* 56.5 (1932), p. 751-762.

101. Austin, Stolley et Lasky, « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels », p. 517.

Je soutiens donc que les facteurs expliquant au mieux cette diffusion ne sont pas d'ordre épistémique : ils sont d'ordres social et psychologique. Cela n'est évidemment pas une façon d'affirmer que la cure n'était nullement efficace ; la question de son efficacité, ou plus précisément, de la possibilité même d'évaluer cette efficacité *a posteriori* fut encore l'occasion d'un débat dans le JAMA entre 1992 et 1994 (à la suite d'un article qui, il est vrai, s'intéressait à la malariathérapie dans une optique uniquement comparative, et qui s'attira les foudres de Magda Whitrow, la biographe de Jauregg, en même temps qu'il suscita une réflexion sur l'évaluation des thérapeutiques, s'inscrivant dans un débat relancé dans les années 1980 par l'apparition catastrophique du SIDA.)

Mais à mon sens c'est surtout dans la relation que les praticiens eux-mêmes entretenaient avec la thérapie qu'on trouve les facteurs explicatifs les plus pertinents. La malaria était une thérapeutique utilisée sur une affection qui, en raison du traitement institutionnel qui était réservé à ceux qui en étaient atteints, était devenue au cours du temps une maladie psychiatrique. Rétrospectivement, il y aurait beaucoup à dire des jugements diagnostics sur lesquels reposaient les pratiques d'alors ; les obscurités nosologiques rendent de toute façon la tâche des historiens très difficile : on n'est jamais certain de savoir si on parle bien de la même chose que les médecins de l'époque. Mais si on prend la thérapeutique comme critère pragmatique de définition, alors la paralysie générale, ainsi que l'historiographie la traite, fut bien la première maladie mentale à être guérie par un traitement biologique.

Que la malariathérapie marquât un tournant, cela ne prête guère à discussion ; on comprend mal, sans cela, pourquoi en 1974, l'OMS pût encore l'évoquer. Il s'agissait d'un traitement dont la méthode était somme toute assez floue (les promoteurs des traitements de choc firent leur possible pour standardiser leurs propres protocoles de soin), le mode d'action inconnu, mais qui semblait améliorer plusieurs symptômes particulièrement handicapants [102]

Enfin, il est évident que la discontinuité qui frappe l'histoire des différentes thérapeutiques psychiatriques des années 1930–1950 est particulièrement palpable dans les cas de la malariathérapie : bien entendu, si la thérapeutique de la paralysie générale avait su acquérir un statut de paradigme, alors toutes les affections psychiatriques eussent été considérées comme ayant des origines infectieuses, et comme devant admettre une thérapeutique semblable à celle de Jauregg. Or, tel ne fut pas le cas.

102. Jauregg lui-même souligne combien la malariathérapie était efficace sur les perturbations du discours et sur les attaques épileptiformes (Jauregg, « The Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria », p. 374), manifestant par là une attention clinique plus fine que les médecins qui suivirent, comme Sakel et von Meduna. Cette remarque, à quelques nuances près, vaut jusqu'aux années 1950, où ce qui comptait c'était, semble-t-il, de juguler l'« agitation », sans en préciser plus avant la nature ou le type. L'esprit de finesse se manifeste parfois là où ne l'attendrait pas.

Les thérapeutiques qui virent le jour dans les années 1930, et qui constituent la deuxième vague d'innovations thérapeutiques d'importance dans l'histoire de la psychiatrie parfois explicitement conçue par certains auteurs comme pré-scientifique (et implicitement par beaucoup d'autres) ne furent pas mises au point en référence ni même en réaction à la malariathérapie. Elles furent les filles d'une certaine urgence, et leur moteur principal n'était pas la scientificité mais l'efficacité clinique : c'est en raison de cette efficacité qu'elles furent promues, et mises en avant.

D'une façon générale, dire que la malariathérapie était efficace, c'était dire qu'elle évitait les effets débilitants de la neurosyphilis, troubles de la parole, tremblements, signes démentiels, idées délirantes [103]. La malaria soignait peut-être les conséquences neuropsychologiques de la vérole ; elle évitait, surtout, la mort des patients. Mais elle ne fut pas le premier traitement biologique d'une pathologie psychiatrique ou de la classe des maladies mentales.

Ce traitement, ce fut l'insuline.

103. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 40.

1.4 Les thérapies de choc et la psychochirurgie : 1930–1950

1.4.1 Présentation générale

Le premier Congrès Mondial de psychiatrie qui se tint à Paris en 1950 ne consacra aucune séance plénière à la malariathérapie : à cette date, celle qu'on avait pu considérer par le passé comme la première thérapeutique biologique des pathologies mentales avait été supplantée par un ensemble de méthodes de traitement apparues dans les années 1930 et qui étaient devenues, à l'aube de la mise au point de la chlorpromazine, les thérapies de référence des psychiatres du monde entier.

Si les comptes rendus du congrès en question s'intéressent à tous les aspects de la médecine psychiatrique — aux concepts nosologiques, aux théories psychologiques, physiologiques, psychophysiologiques en vigueur, aux aspects institutionnels de la médecine mentale — ils font une place très importante aux thérapeutiques proprement dites : deux volumes sur un total de six.

Les thérapeutiques biologiques occupent tout un volume, sous-titré « indications respectives des méthodes de choc ». On va le voir, ces thérapies reposaient sur deux modes d'action quelque peu différents — d'un côté, le coma artificiel, de l'autre, les convulsions. Pour autant, l'ensemble des traitements disponibles et massivement utilisés à l'époque était assimilé à la notion de « choc », car dans tous les cas, il s'agissait en somme de malmener le corps du patient (sinon le patient lui-même) afin de réduire les symptômes de la schizophrénie et de la dépression. Même si en 1950 la thérapie la plus en vogue était alors l'électroconvulsivothérapie — car elle donnait des résultats patents à la fois chez les patients diagnostiqués comme schizophrènes et chez les patients maniaco-dépressifs —, il était malgré tout question des thérapeutiques chimiques, à mon sens pour trois raisons. Il s'agissait à la fois d'une manière d'hommage : ces thérapies avaient, après tout, ouvert la voie à la « psychiatrie qui guérit » ; on en parlait encore parce que ces thérapies « pionnières » étaient encore en usage ; on en débattait, enfin, parce que ces thérapies avaient donné lieu à une profusion de théories explicatives, que J.-N. Missa n'hésite pas à taxer de « théories-alibis [104] », théories sur lesquelles on reviendra.

C'est pourquoi les actes de ce congrès constituent une ressource inestimable lorsqu'on cherche à comprendre la situation historiographique des thérapies de choc, c'est-à-dire lorsqu'on cherche à établir les raisons pour lesquelles elles ont une importance majeure à la fois dans l'histoire de la psychiatrie et dans le discours historique actuel tenu par les historiens et par les psychiatres.

104. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 108–111 et p. 145–149.

* * *

La malariathérapie est entrée dans l'histoire parce qu'elle fut la première thérapie efficace de symptômes psychiques. Les traitements qui apparurent dans les années 1930 et qui furent employés jusqu'aux années 1950 et même 1960, indifféremment désignés — dans la littérature d'époque autant que dans l'historiographie — comme des « traitements de choc », des « thérapeutiques somatiques » ou « biologiques », ouvrirent véritablement la voie à la biologisation de la psychiatrie [105].

On peut avoir des difficultés à percevoir le rapport entre l'injection de sang contaminé par la malaria dans une clinique surpeuplée et bruyante et une prescription d'antidépresseurs en cabinet de consultation privé : il y en a pourtant un. Et les thérapeutiques de choc en constituent un élément fondamental. Sans constituer un épisode historique absolument fondateur, au sens où les relations entre les pathologies mentales et les systèmes organiques n'ont pas attendu ces thérapies pour commencer d'être supposées et théoriquement exploitées ; leur apparition a indéniablement donné aux conceptions psycho-organiques [106] du XIX^e^ siècle une première base empirique : la plupart des auteurs de référence sur la question s'accordent d'ailleurs à reconnaître que la « psychiatrie biologique », au sens clinique du terme, prend véritablement corps dans ces années-là [107].

Même si ces thérapies qui aujourd'hui semblent bien archaïques et bien loin sans doute de ce que les praticiens seraient prêts à reconnaître comme des *traitements*, elles représentaient un outil clinique bien plus efficace que tout ce qui avait été employé jusqu'alors. En témoignent les propos du clinicien belge Henri Hoven (médecin-directeur de l'Asile de Mons) cité dans Jean-Noël Missa. *Naissance de la psychiatrie biologique*. Paris : Presses Universitaires de France, 2006, p. 90 :

« La méthode de Sakel peut être critiquée, il faut cependant reconnaître

105. Ces « traitements de choc », ainsi qu'ils furent nommés dans les années 1940 et 1950, désignent trois thérapies principales, et leurs dérivées : le coma insulinique, le choc au métrazol, et les électrochocs. Apparus à peu près en même temps, ces traitements étaient destinés à être utilisés prioritairement dans les cas de schizophrénie (ou de troubles schizophréniformes) et de psychose maniaco-dépressive (tantôt, on mettait l'accent sur l'efficacité d'un traitement sur la manie, tantôt sur la dépression), mais on se rend vite compte qu'à l'instar de la malariathérapie, ces thérapies, concrètement, avaient toutes en ligne de mire un symptôme en particulier : l'agitation. Voir ibid., p. 65-87, et surtout, les pages 86–87.

106. J'utilise cet adjectif pour éviter celui de *psychobiologique*, qui désigne un ensemble de travaux plus tardifs, datant des années 1970, aux présupposés moraux et politiques tout aussi douteux, mais forts différents de ceux du XIX^e^ siècle.

107. Elliot S. Valenstein. *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*. New York : Basic books, 1986 ; Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie* ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* ; Edwin R. Wallace IV et John Gach. *History of Psychiatry and Medical Psychology*. Springer Science & Business Media, 2008.

> qu'elle a amené en médecine mentale une véritable révolution. Elle constitue une thérapeutique active dans une maladie grave, contre laquelle, nous devons l'avouer, nos ressources thérapeutiques étaientjusqu'à présent à peu près nulles [108]. »

Cette efficacité inédite, frappante, en un sens révolutionnaire, est la première et sans conteste la principale raison, à la fois du succès de ces thérapies, mais aussi de leur situation historiographique.

Une deuxième raison tient au fait que ces thérapies constituaient une nouveauté parce qu'elles ne ciblaient plus — à la différence de la malaria — des manifestations *mentales* causées par une pathologie *somatique* mais bien des maladies *proprement mentales*.

Les publications d'époque ne laissent aucun doute sur ce point, les maladies psychiatriques qui jouèrent un rôle central tout au long du XX^e^ siècle, à savoir la « schizophrénie » et la « dépression » [109], reçurent ainsi leurs premières thérapeutiques *spécifiques* au moment où Sakel et von Meduna mirent au point des protocoles de soin et travaillèrent à leur diffusion en Europe et aux États-Unis.

Le point focal de la psychiatrie se précisa entre les années 1930 et 1950, et la statut que prirent la schizophrénie et la dépression et les troubles bipolaires (la maniaco-dépression de l'époque) vient en grande partie du fait que les thérapeutiques de choc se montrèrent particulièrement efficaces sur ces psychopathologies, qui non seulement étaient des psychopathologies au sens propre (si cela est possible), mais qu'elles étaient en plus précisément identifiées (du moins, le prétendait-on).

Une troisième raison en est que leur reconnaissance institutionnelle internationale manifeste, leur diffusion massive dans les institutions de soin et la relative simplicité d'emploi permirent une standardisation de la pratique clinique inédite jusqu'ici. « Avec les méthodes de choc, le psychiatre changea de statut. Il avait le sentiment de se muer en véritable thérapeute », écrit J.-N. Missa [110], qui s'appuie sur une littérature d'époque, mais aussi et surtout, sur des heures d'entretiens avec des actrices et acteurs de l'époque. En témoignent les propos, également rapportés par J.-N. Missa [111], d'un autre clinicien belge qui exerçait à la même période, Ludo von Bogaert :

> « Vous voici en quelques années à peine devenus Maîtres ès convulsions

108. Henri Hoven. « L'insulinothérapie de la schizophrénie ». In : *Journal belge de neurologie et de psychiatrie* 38 (1938), p. 377-378 ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 90.
109. Les guillemets indiquent qu'il faudra, par la suite, poser la question de l'identité (l'isomorphisme) des troubles désignés par ces termes tout au long du siècle, et qui n'est rien moins qu'évidente.
110. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 90.
111. Ibid., p. 90.

> et comas ! Avec l'enthousiasme et l'orgueil de votre puissance, les indications de vos audaces se font plus nombreuses. Dans cette ardeur frénétique, chaque pays apporte son coefficient, mais partout l'insuline et le cardiazol coulent à flots ! La psychiatrie vient de découvrir son « épreuve de force ». Vous êtes lancés, par une sorte de contagion du dynamisme, dans une immense expérience [112]. »

Quatrième raison : elles ont été l'occasion de formuler des propositions théoriques, des embryons d'explications, des hypothèses relatives aux mécanismes physiopathologiques. La malaria avait été vaguement expliquée dans quelques manuels : les thérapies de choc furent l'occasion d'une véritable inflation théorique, qui fit une place importante au démon de la spéculation. Mais, d'une manière ironiquement dialectique, ces propositions théoriques, dans leur nature même (leur manque de précision, le flou conceptuel, la faible base empirique, la faible vérifiabilité) ont dû inciter les psychiatres à prendre conscience de l'écart entre leur branche du savoir médical et d'autres (quoique cet écart ne soit pas si grand qu'on pourrait le penser) ; ces « théories-alibis », selon l'expression de J.-N. Missa, ne pouvaient pas, raisonnablement, apparaître longtemps pour autre chose que ce qu'elles étaient.

Enfin, la limite morale fut atteinte avec la psychochirurgie, qui contribua sans aucun doute à promouvoir, en tant que repoussoir, les thérapies chimiques nées dans les années 1950, et à inciter la psychiatrie à chercher par tous les moyens à emprunter, enfin, la voie sûre d'une science : on reviendra sur ce point.

1.4.2 La « cure de Sakel » : coma insulinique et schizophrénie

Introduction de la cure

L'emploi de l'insuline [113] dans le domaine de la médecine mentale, n'est pas le fait de Manfred Sakel (1900–1957), l'homme qui lui a pourtant donné son nom. Dès les années 1920, on s'était aperçu que de fortes doses d'insuline provoquaient des pertes de conscience profondes de type comateuses.

Dans le champ de la clinique psychiatrique, l'idée d'altérer le cours des pathologies au moyen d'un coma artificiel était donc dans l'air du temps, et l'insuline fut utilisée à cette fin plus de dix ans avant les premiers exposés de Manfred Sakel. Des chercheurs anglo-saxons — David M. Cowie, de l'université de Michigan, et ses col-

112. Ludo van Bogaert. « Thérapeutiques psychiatriques de choc en neurologie ». In : *Journal belge de neurologie et de psychiatrie* 40 (1940), p. 233-251.

113. Substance organique de type polypeptide hormonal, l'insuline fut isolée au début des années 1920 par des chercheurs canadiens, Frederick Banting et Charles Best, à l'université de Toronto. Les conséquences thérapeutiques de la découverte — concernant le diabète — valurent à Banting et John Macleod le prix Nobel en 1923.

lègues John P. Parsons et Theophile Raphael — l'avaient mise en pratique sur des cas de dépression. En Europe, c'est à Vienne qu'E. Klemperer employa l'insuline sur des cas de *delirium tremens*, tandis que H. Steck, à Lausanne, en souligna l'effet sédatif après l'avoir employée sur des patients psychotiques, mais également sur des patients toxicomanes, mélancoliques, en état de dénutrition, présentant des pathologies allant de l'anorexie rebelle à l'agitation aiguë, en passant par la catatonie [114]. Il semble bien que les travaux de Steck furent connus de Sakel, et qu'ils en constituèrent une source d'inspiration importante, que Sakel n'admit jamais, on va voir pourquoi.

Malgré tout, le coma insulinique demeura attaché à une homme, médecin exerçant à Vienne, et dont la carrière médicale a presque exclusivement été consacrée à promouvoir la méthode du coma insulinique et à revendiquer la paternité de ce dernier, mais également de toutes les formes de thérapies de choc en clinique psychiatrique — qu'il devait concevoir comme dérivant toutes de sa propre technique. Homme complexe, à la personnalité clivante et controversée, Sakel défendit « sa » cure toute sa vie, y compris en faisant montre d'un comportement insupportable à certains de ses contemporains [115].

Né en 1900 en Autriche-Hongrie, à Nadvirna (actuellement en Ukraine), dans une famille de forte culture rabbinique qui faisait sa fierté, Manfred Joshua Sakel étudia la médecine à Brno (alors en Tchécoslovaquie). Il accéda au grade de docteur en 1925, à l'université de Vienne, et devint chef du Sanatorium de Liechterfeld de Berlin en 1927, puis chercheur en Neuropsychiatrie à l'université de Vienne. Soutenu par le docteur William Parsons, Sakel quitta l'Europe en 1937 et s'installa sur la côte Est des États-Unis, où il mourut en 1957. Il exerçait alors dans une clinique privée de Slocum, située à Beacon, dans l'État de New York, où il pratiqua sa cure jusqu'à la fin de sa carrière. Celle-ci était alors très décriée [116], et commençait, en Europe, à être très fortement concurrencée par la chimiothérapie psychiatrique [117] ; mais elle bénéficia d'un sursis, entre 1950 et 1957, en raison du temps que les molécules psychotropes mirent à traverser l'Atlantique [118].

Sakel eut donc un peu plus d'une décennie, entre 1925 et 1937, pour mettre au point sa cure. Comme le montre J.-N. Missa, Sakel manifestait une hostilité très nette envers les traitements psychothérapeutiques, qu'ils fussent appliqués à la schizophrénie ou à toute autre forme de trouble psychique de nature non-névrotique, et tenue, donc, pour

114. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 100.
115. Edward Shorter. « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery ». In : *The Journal of ECT* 25.1 (2009), p. 12.
116. L'article qu'on cite généralement est celui de Bourne, « The Insulin Myth », paru dans le *Lancet*, et dont le titre autant que le contenu ébréchèrent fortement l'image de l'insulinothérapie.
117. Voir le chapitre 2, ici même, pages 97–249.
118. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 46-49.

« psychotique ». Il était également partisan d'une conception physiologique des troubles mentaux, aussi bien en ce qui concernait leur pathogenèse que leur traitement [119]. La question de savoir si cette conception reposait sur une conviction profonde et réelle, demeure, elle, en suspend : la conception biologique des troubles mentaux de Sakel peut avoir été la cause de ses recherches cliniques comme elle peut en dériver *a posteriori*, afin d'y apporter une justification théorique. Cette seconde interprétation semble être celle de J.-N. Missa autant que de Shorter. Quoi qu'il en soit — après tout, ces deux lectures ne sont pas incompatibles — Sakel orienta ses travaux vers la thérapeutique biologique des troubles mentaux.

Après avoir induit des comas sur des animaux, Sakel décida de passer à l'expérimentation clinique directement sur ses patients morphinomanes en phase de désintoxication. Constatant que le coma induit par l'hypoglycémie avait des effets bénéfiques sur l'agitation, Sakel extrapola sa découverte à la schizophrénie [120], et commença à utiliser le coma insulinique sur des patients schizophrènes. On doit une autre version à Heinz Lehmann [121], un psychiatre qui joua un rôle majeur dans l'évolution de la psychiatrie au cours de la deuxième partie du XX^{e} siècle : selon Lehmann, Sakel constata par hasard les effets bénéfiques d'un coma qu'il avait provoqué sans le vouloir chez un patient toxicomane qui se trouvait, en plus, être schizophrène ; ce fut là son point de départ.

Quoi qu'il en soit, le 3 novembre 1933, Sakel prononça un exposé devant la Société Médicale de Vienne intitulé « Un nouveau traitement destiné aux patients schizophrènes présentant une excitation confusionnelle » [122] : ce fut le point de départ, très discret sur le moment [123], de sa large diffusion en Europe et aux États-Unis. À la suite de cet exposé, Sakel fit paraître pas moins de treize compte-rendus en quatre mois (de novembre 1934 à février 1935), dans la revue *Wiener Medizinische Wochenschrift*.

Dès 1935, Sakel fit paraître un ouvrage intitulé *Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie*, qui eut, d'après J.-N. Missa, « un formidable retentissement [124] ». De fait, la première édition parue à Vienne en 1935 fut suivie d'une seconde, en 1938, préfacée par le docteur Pötzl qui a, semble-t-il, contribué à l'avancée de la carrière de Sakel [125].

En 1936, un an avant de quitter l'Europe, il fit paraître un article dans l'*American Journal of Psychiatry* sous le titre « A New Treatment of Schizophrenia ». À partir de

119. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 99.
120. Ibid., p. 101.
121. Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery », p. 2.
122. Ibid., p. 1.
123. Sakel prétendit le contraire.
124. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 103.
125. Ibid., p. 101.

cette date, l'essentiel des publications signées de la main de Sakel parurent en anglais, assurant à leur auteur — et à sa cure — une visibilité croissante.

Pendant cette période de travail, Sakel reçut plusieurs collègues étrangers, qui contribuèrent au rayonnement de la thérapie par coma insulinique [126]. Tous les médecins qui vinrent visiter les locaux de Sakel répandirent, à leur retour, la bonne parole. À la fin des années 1930, l'insulinothérapie était employée dans les principales institutions de soin d'Europe. En 1937, le Congrès de Müsingen lui accorda une large place ; en 1950, au Congrès de Paris, elle ne fut pas oubliée, alors même que des traitements concurrents avaient déjà vu le jour. Elle apparut rapidement dans des manuels rédigés par des médecins européens ou américains. En quelques années, elle s'intégra au paysage, en somme [127].

Aux États-Unis comme en Europe, il ne fit qu'œuvrer à la promotion de sa thérapie. Elle fut l'œuvre de sa vie. Elle devint sa vie.

L'insulinothérapie dans la clinique

Ces quelques faits, pour anecdotiques qu'ils soient, montrent malgré tout que la cure de Sakel se trouve dans une position historique instable.

Si elle ouvre la voie aux thérapeutiques biologiques, et marque l'acte de naissance de la « psychiatrie biologique » d'avant-guerre [128], les motivations qui ont conduit à son élaboration semblent, elles, la rattacher à une catégorie de traitement proche de la malariathérapie : il semble que Sakel ait souhaité longtemps obtenir le prix Nobel

126. Joseph Wortis, psychiatre américain partisan des approches biologisantes des troubles mentaux exerçant alors à l'hôpital de Bellevue à New York, avait été très impressionné par la cure de Sakel, dont il fit la promotion à son retour aux État-Unis. De même, Stoney Lodge, rattaché au sanatorium privé d'Ossining, dans l'État de New York, publia un article sur Sakel dès son retour : celui-ci attira l'attention de Frederick W. Parsons, responsable de la santé mentale à l'échelle de l'État depuis 1927, et qui facilita grandement l'exil de Sakel en 1937. Voir Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 46-49

127. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 104-106.

128. À partir des années 1930, la psychiatrie biologique prit son essor. Elle le fit, on pas en raison du fait que la notion de thérapeutique « biologique » fût mieux définie que celle de thérapeutique « somatique », mais parce que le terme lui-même, à ce qu'il semble, était moins flottant, paraissait plus spécifique : on distinguait les traitements somatiques d'une autre catégorie de traitements, les traitements « moraux » (psychothérapeutiques) ; mais en soulignant l'aspect « biologique » des thérapies des années 1930, il semblait sans aucun doute, du point de vue des acteurs de l'époque, qu'on faisait davantage œuvre de science ou de médecine scientifique. Lorsqu'on lit la déclaration qui clôt le manuel de H. Claude et P. Rubenovitch paru en 1940, qui fait une très grande place au traitement par l'insuline (165 pages), on a l'impression que le terme « biologique » a comme magiquement rempli d'un contenu théorique l'ancienne notion de traitements « somatiques », et ce, précisément grâce à la cure de Sakel. Ces quelques réflexions servent à marquer des points de repère : il est évident que la notion de traitements somatiques a continué d'être utilisée, mais ce n'est pas elle qu'on retient ; par exemple, ce n'est pas d'elle que J.-N. Missa écrit l'histoire, et ce n'est pas un hasard : les thérapeutiques sont plus souvent désignées, à partir des années 1930, par l'adjectif « biologique », mais dans la mesure où il s'agit de remarques concernant des *usages du langage*, il va de soi que l'introduction d'un terme n'abolit aucunement le terme précédent.

pour sa « découverte », prenant le succès de von Jauregg pour modèle [129], et, à cette fin, qu'il ait surestimé les résultats positifs de l'insulinothérapie, négligé les dangers qu'elle comportait, et qu'il se soit rendu aveugle à l'évolution des techniques de soin, pour finir par n'accorder de vertu qu'à son œuvre personnelle — refermant une porte qu'il avait lui-même contribué à ouvrir, et suscitant des critiques encore très actives un demi siècle après sa mort.

Formes cliniques de l'insulinothérapie

Les prescriptions de M. Sakel Comme cela reste vrai du reste des thérapies dont l'émergence est présentée dans ce chapitre, la cure de Sakel a dû prendre autant de formes qu'il y eut de praticiens pour la mettre en œuvre. L'époque était paternaliste, et comme en témoignent les ouvrages de J.-N. Missa et Valenstein (entre autres), les médecins, les chefs de service avaient une autorité, une expertise qu'on ne leur contestait pas, et qui les autorisait à adapter les techniques de soin à leurs propres vues à propos de la médecine mentale [130].

Pour autant, il est opportun de citer un article de Sakel lui-même, paru en mars 1937 dans le *Bulletin of the New York Academy of Medicine* [131], et dans lequel Sakel expose la technique à ses confrères. L'article est un exemple d'hagiographie autocentrée remarquable : il s'ouvre par un hommage que Sakel se rend à lui-même, ainsi qu'à son confrère, Otto Pötzl, enchaîne sur le champ d'application de la thérapie — « les psychoses », sans plus de spécifications — et sur quelques précisions relatives aux dangers que comporte l'insulinothérapie — en bref : la cure n'est pas dangereuse si on la maîtrise, mais les résultats les plus notables ont lieu lorsque l'on s'approche de la « zone à risques (*danger zone*) », c'est-à-dire lorsque la vie du patient est en jeu, avant de conclure le propos liminaire sur des remarques assez peu claires dont la substance est qu'il faut être un bon psychiatre pour pouvoir manipuler la cure, et notamment, pour décider quand il est pertinent de mettre fin au coma.

L'exposé de la méthode arrive ensuite ; celle-ci tient en quatre phases [132].

La première phase, que Sakel appelle la « phase préparatoire », consiste à injecter au patient une faible dose d'insuline, suivie d'une dose de glucose au bout de quatre

129. Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery ».
130. Par exemple, J.-N. Missa mentionne le recours plus qu'opportuniste au coma prolongé dans certaines cliniques de Belgique, alors même que celui-ci était considéré comme extrêmement dangereux par H. Steck, qui fut un des premiers à étudier les effets thérapeutiques de l'insuline. Plus généralement, les données empiriques recueillis par J.-N. Missa rendent bien compte du caractère singulier de chacune des formes cliniques dont la somme exhaustive, qu'aucun livre ne saurait épuiser, constitue l'histoire de la psychiatrie. Voir Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 133.
131. Manfred Sakel. « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses ». In : *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 13.3 (1937), p. 97-109.
132. Ibid., p. 100-101.

heures. Répétée sur plusieurs jours, cette phase vise à établir la dose qui, chez ce patient, produira le choc puis le coma.

La « phase de choc » consiste à injecter une dose de choc au patient quotidiennement, pour une durée indéterminée : « jusqu'à obtention des résultats voulus (*until the desired results are achieved*[133]) ». Sakel semble préconiser des comas de quatre à cinq heures, encore une fois, laissés à l'appréciation du praticien, lequel doit tenir ensemble deux exigences parfois contradictoires : ne pas nuire à la santé physique du patient, et en même temps, laisser le coma durer de façon à être bénéfique pour le patient. Le réveil est obtenu par introduction d'une sonde nasale jusqu'à l'estomac contenant 100 à 200 g de glucose ; dans certains cas, c'est-à-dire lorsque le patient répondait mal à la dose d'insuline injectée, le glucose pouvait être injecté directement en intra-veineuse, et éventuellement secondé par une injection d'adrénaline.

La « période de repos », dont Sakel écrit qu'elle n'est plus tenue pour une étape importante — sous-entendu : du processus de guérison — est malgré tout rendue nécessaire car les phases hypoglycémiques et les comas répétés épuisent le patient. Elle consiste précisément à laisser ce dernier se reposer pendant un jour, voire plusieurs. Le fait que Sakel ne la considère pas comme indispensable est tout à fait remarquable.

La « phase terminale ou de polarisation », consiste, pendant une période allant de quatre à huit jours, à injecter de faibles doses d'insuline, et à en contrebalancer les effets par injection sucrée deux heures après seulement.

Bien que son auteur insiste sur l'importance de la parfaite maîtrise d'une telle technique, en faisant le parallèle avec une technique chirurgicale, elle n'occupe guère que deux pages sur un article qui en compte treize, et dans lequel Sakel se contente plutôt de renvoyer à sa monographie, parue deux ans auparavant, et insiste bien davantage sur les résultats obtenus par le coma sur les patients psychotiques.

La suite de l'article se poursuit en effet en ce sens : Sakel affirme que la cure est efficace sur la plupart des types d'hallucinations (visuelles, auditives, somatiques), ce qui en fait un outil thérapeutique d'une importance considérable, mais dont le fonctionnement semble plus qu'opaque. Il est en effet amusant de lire les trésors de rhétorique déployés par Sakel pour rendre compte des effets contradictoires que peuvent avoir les comas répétés : si, dans un premier temps, ils abrasent en effet les hallucinations, en libérant, selon l'auteur, la personnalité normale prisonnière de sa psychose, avant d'avoir l'effet inverse. La durée de la cure devait donc, logiquement, être indexée sur la fin de cette alternance de phases lucides et de phases hallucinatoires. Dans les termes de Sakel, la guérison correspondait alors à une « domination complète » de la personnalité normale sur la personnalité pathologique.

La fin de l'article en constitue en fait le cœur : elle consiste, à travers une sé-

133. Sakel, « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses », p. 101.

rie de données quantifiées — mais qui semblent bien relever de la seule expertise de Sakel lui-même — à affirmer l'efficacité de la cure. Après avoir traité 300 cas, Sakel en vient à affirmer que les taux de rémissions après le recours à la cure-type sont quatre fois plus importants que les rémissions spontanées, tout en distinguant entre les rémissions « sociales », les rémissions « satisfaisantes » seulement et les rémissions « complètes » [134].

La méthode comporte en réalité, on le voit bien, de nombreuses lacunes, que ne justifie pas entièrement l'exigence d'adaptation de la technique à l'individualité du patient. La réalité clinique l'atteste.

L'insuline dans la clinique des années 1930–1950 Il est évidemment impossible d'affirmer ou même de penser que tous les centres de soin du monde aient pratiqué la formule de Sakel à la lettre, ni que les résultats obtenus furent conformes aux mesures de Sakel. On trouve, non seulement dans la littérature médicale d'époque [135], mais encore dans l'historiographie plus récente [136], de nombreuses variantes de la cure, dont je me contenterai, ici, de rapporter quelques exemples.

Les entretiens que J.-N. Missa a rassemblés auprès de médecins et d'infirmières belges au début des années 2000 donnent un bon aperçu [137] de la manière dont les membres d'un centre de soin — médecins, infirmières — accueillirent la technique de Sakel, et, surtout, de la réalité clinique du traitement — de sa durée, de sa dureté, de ses résultats. Le voici.

Une cure-type s'étalait sur plusieurs mois, à raison de cinq à six séances par semaine. Le patient était plongé dans le coma par injection de fortes doses d'insuline. Le coma hypoglycémique mettait trois à quatre heures à se déclencher ; il était souvent précédé d'une phase de tremblements, voire de convulsions sévères, et d'un état de confusion mentale aiguë. On le laissait durer trente à soixante minutes, à la suite de quoi le patient était réveillé par gavage de sucre. Les séries complètes allaient jusqu'à 40 voire 50 comas, soit 8 à 10 mois de traitement [138]. J.-N. Missa mentionne des

134. Sakel s'appuie sur une cohorte de 100 cas, parmi les 300 qui sont passés entre ses mains. Parmi les schizophrénies récentes (c'est-à-dire identifiées et traitées en moins de six mois), il estime à 88% le taux de rémissions jugées satisfaisantes (3 sur 10) ou complètes (7 sur 10). Parmi les autres patients 47 % montrèrent des rémissions satisfaisantes, dont 19 % jugées complètes. Ce qui signifie que 53 % des malades dont les symptômes excèdent six mois montrent peu ou pas d'amélioration.

135. Claude et Rubenovitch, *Thérapeutiques biologiques des affections mentales* ; J. Handelsman. *Thérapeutique biologique. Indications respectives des méthodes de choc.* T. 4. Actualités scientifiques et industrielles 1099. Paris : Hermann, 1950 ; Kalinowsky et Hoch, *Shock Treatments, Psychosurgery and Other Somatic Treatments in Psychiatry*.

136. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness* ; Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures* ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.

137. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 111-130.

138. Ibid., p. 97-98.

patients qui eurent à subir la technique pendant deux ans [139].

Extrêmement lourde pour l'organisme, porteuse de conséquences néfastes à long terme — les patients prenaient tous du poids —, l'insulinothérapie avaient des résultats jugés « encourageants » par les équipes de soin, qui rapportent qu'en raison des risques nombreux que comportait la procédure, on ne laissait pas les médecins débutants le pratiquer (les internes attendaient plusieurs mois avant d'être en première ligne ; les infirmières expérimentées pouvaient pratiquer la cure sans supervision directe des médecins). Aussi bien en raison du besoin de soins à prodiguer avant et pendant le coma, que de celui d'accompagner au mieux le patient au réveil, les équipes de soin avaient pris l'habitude de confier les patients aux mains de la même infirmière pendant toute la durée du traitement.

Avant leur entrée dans le coma, les patients étaient pris de spasmes, de délires, d'agitation aiguë, parvenaient même pour certains à déplacer leurs lits malgré les liens qui leur enserraient les membres. Les infirmières décrivent de véritables corps à corps, qui nécessitaient une proximité affective entre le patient, le médecin et l'infirmière — laquelle tenait la main du patient tout au long de la séquence de soin [140]. Pendant la phase de coma, les patients transpiraient énormément, mais bavaient aussi beaucoup, ce qui comportait de sérieux risques d'étouffement pour certains. Les propos recueillis par J.-N. Missa reflètent une incertitude profonde sur les dangers réels que comportaient la cure, et, surtout, sur les causes des accidents : si le Centre neuro-psychiatrique tenait l'insulinothérapie pour un traitement dépourvu de risques dès lors qu'il était correctement pratiqué, les infirmières et les médecins internes semblent porter un regard plus nuancé sur la cure. D'une part parce que le personnel pratiquant la technique était trié sur le volet la plupart du temps [141] : les risques inhérents à la pratique (l'introduction du liquide sucré dans l'estomac, les restrictions physiques) étaient clairement identifiées et faisaient l'objet de précautions strictes. D'autre part, parce que ni les médecins ni les infirmières ne semblent avoir eu la moindre idée des mécanismes d'action précis du coma insulinique [142] : ainsi cette patiente décédée le 3 octobre 1938 après quatre comas, et dont les causes précises de la mort restent très imprécises. La cure de Sakel était considérée comme plus dangereuse que les électrochocs, et les soignants en parlent parfois avec une réticence palpable [143]. La cure conduisait aussi, parfois, à la mort. Une infirmière raconte ainsi que deux patients se défenestrent parce qu'on avait oublié de les restreindre pendant la phase pré-comatique. Les accidents les plus graves étaient cependant liés à la phase de coma : ou bien les patients

139. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 112.
140. Ibid., p. 129.
141. Ibid., p. 125.
142. Ibid., p. 129.
143. Ibid., p. 132-133.

toléraient mal les doses massives d'insuline administrées en séries de plusieurs jours, voire de plusieurs semaines, et les comas réitérés qui en étaient la conséquence, ou bien ils ne se réveillaient jamais du coma [144]. En 1938, Max Müller fit paraître une sorte de méta-étude, recensant 700 cas, et constata une mortalité de 1 %, mais J.-N. Missa lui-même cite des équipes qui constataient une mortalité quatre fois supérieure [145].

Diffusion et apports historiques de la cure

Le traitement se diffusa assez largement, notamment grâce à Max Müller, qui dirigeait l'institution helvète de Müsingen [146], et grâce, surtout, à Sakel lui-même qui exerça, selon J.-N. Missa, « une propagande intensive [147] » après son immigration forcée aux États-Unis en 1936 et son installation à New York, où il mourut en 1957. Entre 1933 et 1935, la cure se répandit à l'échelle du monde : on la pratiquait en Europe (en Suisse, en Yougoslavie, en Hollande, en Belgique, en France, en Angleterre, en Écosse, en Autriche), et jusqu'au Japon et en Australie [148]. Des manuels furent publiés dans plusieurs langues. Il faut se demander ce qui explique l'envergure de cette diffusion.

Deux facteurs viennent, à mon sens, l'expliquer. Le premier est la redoutable efficacité de la cure *du point de vue des médecins*, ainsi que sa difficulté pratique, qui exigea sans aucun doute une forme de professionnalisation de l'aliéniste et des équipes de soin.

Dans les faits, le succès clinique (entendons : aussi bien sur les malades qu'auprès des médecins, mais, à une époque où l'évaluation d'un traitement dépendait de la subjectivité des soignants c'est tout un [149]) est sans appel. J.-N. Missa est catégorique : concernant le terrain belge, « [a]ux confins des années 1950 et 1960, l'insulinothérapie restait le traitement de choix de la schizophrénie [150] ». Plus loin, il ajoute : « Avec l'insuline, ils [les médecins] n'étaient plus uniquement des gardiens. Ils étaient enfin à même de guérir les malades schizophrènes. Tout au moins, ils en avaient la conviction [151]. »

Cette dernière phrase est évidemment la plus significative : c'est le regard que les praticiens portaient sur leur propre activité qui explique l'enthousiasme avec lequel ils accueillirent l'insulinothérapie : je renvoie à la citation de von Bogaert *supra*, page 48.

Même lorsqu'ils reconnaissent que le mode d'action de la cure était parfaitement

144. Ibid., p. 132.
145. Ibid., p. 131.
146. Ibid., p. 103-104.
147. Ibid., p. 99.
148. F.E. James. « Insulin Treatment in Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 3.10 (1992), p. 221-235, p. 222-223.
149. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 138.
150. Ibid., p. 135.
151. Ibid., p. 139.

obscur, les soignants de l'époque affirment tous que l'insulinothérapie était efficace — même si certains supposaient que l'efficience thérapeutique provenait non pas des comas répétés, mais du glucose que les patients ingéraient à haute dose pendant des semaines voire des mois. Dans la mesure où le bon déroulement de la cure de même que l'évaluation de son succès dépendaient de celles et de ceux qui l'administraient, la conclusion s'imposa peu à peu : *la clinique psychiatrique devenait une clinique efficace*, parfois spectaculairement — certains évoquent des « résurrections [152] ». Et cette clinique devenait également de plus en plus biologique : le « maternage » dont les patients faisaient l'objet était loin d'être une psychothérapie, et l'efficacité du traitement était attribué à une action « biologique », sans plus de précisions. D'après le Dr Bomboir, qui exerça auprès de Henri Hoven entre 1947 à 1952, « [Hoven] ne pratiquait pas de psychothérapies. C'était l'époque biologique. » Cependant, cet effacement progressif du traitement moral, qui caractérisa la psychiatrie des années 1930 — mais a-t-il jamais pris fin ? — rencontrait, même chez les médecins eux-mêmes, des résistances : le Dr Bomboir poursuit en effet : « la cure de Sakel, je ne sais pas si elle avait une action réelle biologique. Cela, je n'en sais rien du tout. », avant de conclure que selon lui, c'est l'attention que les infirmières manifestaient au malade (le « maternage » dans le langage du docteur et de son équipe) qui contribuait véritablement à améliorer l'état de ce malade [153].

Mais il y a plus : *la clinique psychiatrique devenait proprement psychiatrique* : la cure de Sakel était utilisée, comme ce fut le cas de toutes les thérapies avant l'arrivée des psychotropes, un peu à l'emporte-pièces. J.-N. Missa note ainsi qu'on put s'en servir dans certains états maniaques, mélancoliques, confusionnels [154], mais aussi pour traiter les *delirium tremens* des patients souffrant d'une addiction alcoolique ou encore pour lutter contre les épisodes anorexiques de malades catatoniques [155]. Mais Sakel insista toute sa vie sur la finalité clinique principale de sa cure : guérir la schizophrénie [156]. Il faut être clair sur un point : le diagnostic de schizophrénie n'était pas ce qu'il est aujourd'hui. Il reposait sur un tableau clinique dû à Bleuler (1911), avait été amendé par Kraepelin en 1926, et fut encore précisés par Schneider en 1958. En 1933, le DSM n'existait pas, et les soins n'étaient pas prodigués à des patients schizophrènes, mais à des patients présentant une agitation — rien de bien nouveau jusqu'ici — mais aussi des démences ou des hallucinations qui n'étaient pas dues à une syphilis en phase tardive. Même si les symptômes pouvaient être liés à des troubles affectifs (une dépression), et non seulement à des troubles psychotiques, même si les diagnostics

152. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 124.
153. Ibid., p. 125.
154. Ibid., p. 98.
155. Ibid., p. 100.
156. Ibid., p. 105.

manquaient de clarté, la cure de Sakel fut la première à être présentée et acceptée comme une thérapeutique biologique des troubles mentaux, et même de la psychose la plus mystérieuse et la plus destructrice, la schizophrénie.

Enfin, étrangement, il semble qu'on puisse juger que les principaux apports de la cure de Sakel furent négatifs — mais qu'ils furent ses apports les plus importants. Premièrement, à mesure que se développaient les autres traitements biologiques ou « de choc », l'efficacité de l'insuline fut remise en cause, cependant que l'analyse différentielle révélait malgré tout qu'elle demeurait la plus efficace sur les troubles schizophréniques — alors que le cardiazol et les chocs électriques n'avaient d'effets que sur les troubles affectifs. Pour cette raison même, l'insulinothérapie incita à *affiner les critères diagnostics*.

Dans la mesure où les spéculations explicatives fournies par Sakel et d'autres ne convainquaient personne, et paraissaient faire obstacle à l'explication biologique de la schizophrénie, la cure de Sakel, par son efficacité aléatoire et son mode d'action peu clair, contribua à développer les recherches empiriques dans le domaine des causes biologiques des troubles mentaux.

Enfin, les discussions sans fin autour de l'innocuité du traitement, de ses résultats véritables incitèrent la communauté des psychiatres à commencer à se poser sérieusement la question des outils qualitatifs (échelles de mesure, critères diagnostics) et quantitatifs (techniques de statistiques inférentielles) permettant d'évaluer objectivement les traitements qu'elle employait [157].

* * *

Remarques finales

L'apport de Sakel, qui lui permit, avec force rhétorique et polémiques, de s'assurer une place dans l'histoire de la médecine mentale, peut se repérer sur quatre plans.

Tout d'abord, il modifia le statut du coma provoqué par l'insuline, et dont Hans Steck s'était pour sa part méfié comme de la peste. Là où ses confrères voyaient une difficulté, Sakel entrevit une solution : il chercha à provoquer le coma hypoglycémique plutôt que de l'éviter, élevant opportunément le coma lui-même en ressource thérapeutique de premier plan, autrement dit, non pas en effet secondaire indésirable mais en thérapie, et plus précisément, en thérapie de choc [158]. Ce geste, consistant précisément à attribuer à un effet secondaire un ressort, voire le ressort thérapeutique principal fut caractéristique de l'étrange période que connut la psychiatrie dans les deux décennies d'avant guerre. Je l'ai déjà dit plus haut, mais Sakel procéda de même avec le coma

157. James, « Insulin Treatment in Psychiatry », p. 230-231.
158. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 101 ; Sakel, « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses ».

prolongé : lorsque les patients mettaient trop de temps à se réveiller, mieux valait considérer que la prolongation du coma était un ressort thérapeutique plutôt qu'un sujet d'inquiétude [159]. Que l'attitude opportuniste de Sakel fût la conséquence ou une cause de cette tendance importe peu : il est, par cette décision pratico-théorique même, le représentant exemplaire de cette sorte de philosophie (un peu paresseuse, un peu imprudente, très peu morale dans le fond), ou pour mieux dire peut-être, d'*ethos* de clinicien fondé en partie sur le principe : « *anything goes* » — « allons-y, essayons ça [160] — on verra bien, on n'a rien perdre [161] », *ethos* dont Valenstein estime qu'elle est le trait le plus saillant de cette période [162].

Ensuite, opportunément ou non, Sakel prit également le pari d'affirmer que le coma hypoglycémique constituait une thérapie *spécifiquement adaptée* à la schizophrénie, alors que jusqu'ici, on n'y voyait qu'un remède commode à l'agitation, quelle qu'en fût la cause. La schizophrénie ne connaissait pas de remède ; la malariathérapie avait échoué à en améliorer le cours. Affirmer, comme le fit Sakel, qu'on y avait trouvé une solution, c'était là un excellent moyen, à n'en pas douter, de faire carrière [163]. Après tout, les biologistes qui venaient d'isoler la molécule pancréatique n'avaient attendu que deux ans pour recueillir la distinction suprême.

Troisièmement, on sait qu'après une période de tâtonnement (la chronologie demeure incertaine, et le fait que Sakel fût son propre biographe n'aide pas : disons 1928–1933) Sakel en vint à formuler les principes d'une cure-type, en quatre phases principales [164]. De son propre aveu, il s'agit là d'un cadre général, qui demande à être modifié et adapté aux cas individuels [165]. Il contribua par là même à standardiser un peu plus la pratique clinique des psychiatres, et ce d'autant plus qu'une partie importante de sa vie professionnelle consista à promouvoir, partout et toujours, non seulement la pratique clinique de la cure qui portait son nom, mais encore un ensemble d'hypothèses, de principes théoriques ayant valeur d'explication du mode d'action de l'insuline, et, négativement, de la pathogenèse de la schizophrénie.

Enfin, il proposa, dans divers articles et passages de ses ouvrages, des arguments théoriques visant justifier l'efficacité de sa méthode de soin.

En 1937, par exemple, Sakel écrit :

159. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 133-135.
160. Bien entendu, le « ça » pouvait désigner à peu près n'importe quoi.
161. C'était évidemment le sous-entendu.
162. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*.
163. Cet aspect de la personnalité de M. Sakel est bien restitué dans l'article d'E. Shorter, Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery », mais, dans l'ensemble, la tonalité et l'argumentation de l'article paraissent souvent douteuses, car davantage polémiques que véritablement analytiques, trop teintées d'affects.
164. Sakel, « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses ».
165. Ibid., p. 99.

> « Tout au long de la cure, nous essayons de parvenir à stabiliser ou à fixer la personnalité normale en position dominante. Si nous tentons de résumer en une description superficielle les réactions du patient à l'hypoglycémie, nous en arrivons aux impressions suivantes : l'état hypoglycémique affaiblit, inhibe, et, pour finir, réprime la partie de l'esprit (« *portion of the mind* ») qui se trouve alors être la plus active, de sorte que les parties latentes, soumises et réprimées — si je puis m'exprimer ainsi — remontent derechef à la surface, d'où elles peuvent à présent prendre le pas sur les éléments qui se trouvent alors en état de répression. Cela particulièrement clair au moment où l'hypoglycémie atteint son pic, c'est-à-dire juste avant la phase de coma. Dans les cas dont l'évolution est favorable, la réitération de l'état hypoglycémique aboutit à une élimination de la psychose, en sorte que la personnalité normale peut accéder à une position de domination totale [166] ».

En 1938, dans un article dont le titre semble être un copié-collé du précédent, Sakel formulait les choses autrement : la pseudo-hibernation provoquée chez le malade par le coma hypoglycémique permettait de faire décroître le métabolisme basal des neurones. Or, ceux-ci étaient supposés atteints, chez le malade, d'un affaiblissement causé par des agents nocifs. En conséquence de cette infection, ils fonctionnaient à un régime plus bas. La diminution métabolique induite par l'hypothermie permettait ainsi aux neurones de fonctionner normalement mais en dépensant moins de calories.

Cette explication appelle plusieurs commentaires : elle suppose une forme de parti pris étiologique dans la schizophrénie ou plutôt de physiopathologie (les agents nocifs ne sont pas censés être responsables de la schizophrénie : ils peuvent tout à fait en être l'effet). De plus elle est une hypothèse thérapeutique localisationniste : Sakel semble avoir voulu agir sur une sorte d'équivalent de la glande pinéale, l'hypothalamus. Hypothèse infectieuse mais originale parce qu'elle prétend localiser l'action thérapeutique, sans pour autant limiter la zone atteinte d'une lésion fonctionnelle à la zone cérébrale sur laquelle la thérapie est supposée agir.

Dans le même article, Sakel en passait enfin par une métaphore militaire pour « expliquer » l'effet de l'insuline : le passage est d'une obscurité sans fond [167].

On aurait envie de qualifier les paragraphes en question de spéculations opportunes et non-empiriquement fondées : c'est pourquoi J.-N. Missa leur a accolé l'étiquette de « théories-alibis ». Il peut paraître étrange de qualifier cet aspect des travaux de Sakel d'« apport » : c'est pourtant bien le cas. Un apport n'est pas nécessairement un titre de gloire : utiliser la prose scientifique comme une forme de réclame promotionnelle, s'en servir comme d'un instrument de « propagande intensive [168] », ce sont là des éléments de l'histoire de la psychiatrie qu'on retrouve par la suite, et sans faire de Sakel l'unique responsable de cet emploi idéologique de la science, on doit reconnaître

166. Ibid., p. 103.
167. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 108-111.
168. Le mot est de J.-N. Missa (ibid., p. 99), et ne paraît pas exagéré.

en lui un représentant de la tendance.

On peut sans fin se demander si la mise au point de la cure fut le fruit d'une mûre réflexion thérapeutique, ou bien du hasard : mon travail n'est pas le lieu où une telle question, si elle a d'ailleurs un intérêt, peut être tranchée. On peut, plus généralement, se demander si l'insulinothérapie est ou n'est pas l'acte de naissance des thérapies biologiques efficaces et scientifiquement fondées de l'histoire de la clinique psychiatrique.

Mais on peut supposer, sans doute plus justement, que la mise au point de la cure ne fut, entre les années 1928 (date à laquelle Sakel fait remonter l'idée [169]) et 1933 (date à laquelle le même Sakel prétend avoir rendu ses premiers résultats publics [170]), la traduction concrète d'un état d'esprit très courant à l'époque qui tient en la formule déjà mentionnée un peu plus haut : « *anything goes* ». La situation de la *clinique* psychiatrique, sinon de la *théorie* (voir la deuxième partie de ce travail) justifiait, à ce qu'il semble, que l'« audace » soit en elle-même non seulement justifiée, mais en plus saluée [171].

Mais on ne saurait surestimer l'importance du coma insulinique : si ce dernier commença à tomber en désuétude dans les années 1950–1960 (même si Steck le recommandait encore en 1972 !), il marqua un tournant profond dans l'esprit des cliniciens de l'époque : les propos du docteur Henri Hoven, cités *supra*, page 47 l'attestent avec clarté.

La cure de Sakel était d'un maniement très délicat : on le lit partout dans l'historiographie, et les témoignages recueillis par J.-N. Missa sont édifiants. Elle était à ce point difficile que cela joua en faveur d'une thérapie concurrente mise au point par un médecin hongrois au cours de la même période [172], qui fut la première des deux (ou trois) « thérapies de choc » ou « thérapies convulsives » qui viennent clore la période. Cette thérapie reposait sur l'utilisation d'une substance au nom imprononçable, le pentylènetétrazole (autrement appelé PTZ), retirée du marché par la FDA en 1982 — mais aux effets spectaculairement brutaux.

---

169. Sakel, « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses », p. 98.
170. Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery », p. 3.
171. Voir J. Van Laere. « A propos d'une contre-indication de l'insulinothérapie ». In : *Acta neurologica et psychiatrica Belgica* 49.5 (1949), p. 331-333, ainsi que la lettre du psychiatre américain Abraham Arden Brill (1874-1948) à William Alanson White (1870–1937) du 31 octobre 1936 pour la formule « *anything that holds out hope should be tried* (s'il y a le moindre espoir qu'un traitement fonctionne, il faut l'essayer) » (citée dans Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*).
172. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 143.

1.4.3 Convulsions chimiques, chocs électriques et troubles affectifs

La littérature primaire comme la littérature secondaire ont tendance à regrouper l'insulinothérapie, le choc au cardiazol et l'électroconvulsivothérapie ensemble, alors que leurs formes cliniques et les pathologies auxquelles elles étaient appliquées préférentiellement diffèrent. Thérapeutiques « de choc » ou « biologiques », elles avaient en commun de n'être pas des thérapeutiques morales, et, comme leurs dénominations génériques l'indiquent, d'avoir des modes d'action thérapeutiques — et même chimiques — particulièrement opaques.

Tout regroupement a quelque chose d'arbitraire : qu'on présente ensemble la cure de Sakel et la méthode convulsive au prétexte qu'elles furent très vite employées ensemble, ou qu'on associe le cardiazol aux chocs électriques dépend en réalité de la focale qu'on adopte. La mienne étant davantage nosologique que clinique — ou, pour le dire mieux : conceptuelle qu'empirique, avec les risques que cela comporte —, je présenterai ensemble les deux méthodes « de choc », à proprement parler, non pas parce qu'elles ont en commun de faire de la raideur musculaire et des convulsions leur mode d'action spécifique, mais parce qu'elles devinrent au cours des deux décennies précédant la guerre, les thérapies utilisées pour tenter de remédier aux troubles affectifs davantage encore qu'à la schizophrénie [173].

Je suis en cela l'idée de J. Braslow, qui explique que si l'on peut certes regrouper les trois thérapies que sont l'insulinothérapie, le choc au cardiazol et les chocs électriques sous une même appellation, l'insulinothérapie n'en demeure pas moins distincte des deux autres, dans la mesure où si elle produit bien un choc organique, elle ne cause pas de convulsions, alors que le cardiazol et l'électricité font précisément l'inverse [174].

Le choc au pentylènetétrazole : von Meduna et les effets de la concurrence

En 1935, un médecin hongrois du nom de Lazslo (ou Ladislas) von Meduna, faisait paraître un article de 27 pages dans la revue *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, intitulé « Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. Campher und Cardiazalkrampfe » dans lequel il présentait les résultats de sa pratique clinique, et retraçait le cheminement intellectuel qui l'avait conduit à essayer de guérir les patients schizophrènes en leur injectant du cardiazol.

Depuis 1924, Meduna exerçait auprès de Karoly Schaffer, un histopathologiste hongrois de grande réputation. Meduna lui-même « était davantage, dans les années 1920,

173. Il va sans dire que je ne prétends nullement à l'exhaustivité : je ne fais que souligner des tendances plus ou moins nettes repérables dans l'historiographie que j'ai pu consulter

174. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 96-97.

un biologiste du cerveau qu'un psychiatre [175] ». C 'est avec sa formation et ses collègues de travail qu'il en vint à la cure cardiazolique.

Il est parfois affirmé que Sakel découvrit les effets bénéfiques du coma insulinique sur les symptômes de la schizophrénie par hasard [176] — même si, on l'a vu, le contexte est pour beaucoup dans la mise au point de la cure de Sakel. Il en va différemment de Meduna : sa découverte clinique ne doit pas grand chose au hasard, et elle est clairement issue d'une réflexion médico-biologique, certes sommaire, mais dont le caractère hautement hypothétique ne l'empêchait pas d'être partagé par plusieurs praticiens de son temps [177]. En effet, la thérapie par convulsion procède, chez Meduna, d'une tentative de mimer les symptômes de l'épilepsie chez des patients schizophrènes, en raison d'un hypothétique antagonisme entre la schizophrénie et l'épilepsie. En 1938, il synthétisa la théorie qui justifiait selon lui l'action du cardiazol, et donc son utilisation clinique — mais il ne la promut pas autant que sa technique, conscient que l'une pouvait tout à fait aller sans l'autre. Cette théorie reposait sur cinq axes d'opposition [178] :

	Schizophrénie	**Épilepsie**
Localisation physique	ectodermique	mésodermique
Système glial	réduit	augmenté
Métabolisme de l'hydrate de carbone	diminué	augmenté
Antagonisme clinique	peu de cas présentant une épilepsie	peu de cas présentant une schizophrénie
Réponse au traitement	amélioration si le patient devient épileptique	amélioration si le patient développe une schizophrénie

Les travaux de Meduna étaient guidés doublement par des données anatomo-pathologiques, mais aussi par des travaux cliniques antérieurs.

175. Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery », p. 3.
176. Ibid., p. 2-3.
177. Brigitta Baran et al. « Károly Schaffer and his school : The birth of biological psychiatry in Hungary, 1890–1940 ». In : *European Psychiatry* 23.6 (2008), p. 449-456.
178. German E. Berrios. « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History ». In : *History of Psychiatry* 8 (1997), p. 105-119, p. 108.

Schaffer, Miskolsczy et Horanyi avaient déjà mis en évidence des faits anatomo-pathologiques en étudiant post-mortem le cerveau de patients épileptiques et celui de patients schizophrènes, et avaient décelé, à la fin des années 1920, des différences relatives aux cellules gliales : surabondantes chez les épileptiques, elles étaient en revanche anormalement peu nombreuses chez les schizophrènes [179]. Meduna publia lui-même un article sur la microglie en 1927.

Dans le même temps, Nyirö entretint en 1930 [180] Meduna du fait que les patients épileptiques qui développaient une schizophrénie avaient moins de crises de convulsions à mesure que le trouble psychotique progressait — ce qu'on savait au moins depuis les observations de Weickhardt, qui remontaient à 1798 [181]. Nyirö lui-même avait tenté de soigner des épileptiques par transfusion de sang prélevé sur des schizophrènes. Meduna fit, semble-t-il, le raisonnement inverse : si la schizophrénie mettait fin à l'épilepsie, peut-être que le contraire fonctionnerait aussi. En Allemagne, G. Müller concluait, en 1930 également, à un antagonisme entre les deux pathologies, après avoir observé, selon lui, la guérison complète de deux déments précoces après une seule attaque épileptique non provoquée ; en Suisse, Glaus observa en 1931 que sur six mille cas de schizophrénie, huit patients seulement étaient touchés par de l'épilepsie, et que chez quatre d'entre eux, les symptômes ne se présentaient qu'alternativement ; G. Steiner et A. Strauss confirmaient ce type d'observation en 1932 [182].

Meduna s'attela à la tâche au début des années 1930. En 1934, il faisait paraître « *Über experimentelle Camphorepilepsie* » dans les *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* [183], et, un an plus tard, ses premiers résultats : sur vingt-six patients, dix étaient guéris, trois montraient une nette amélioration de leur état, treize ne réagissaient pas au traitement. Entre temps, Meduna avait renoncé à utiliser l'huile de camphre pour déclencher les convulsions : ce dernier était d'un maniement trop délicat (il était difficile de fixer une dose qui déclenchait les convulsions à coup sûr), et testé sur l'animal divers produits (strychnine, thébaïne, pilocarpine), pour un résultat qu'il jugea « piteux ». Ludwig Angyal lui conseilla alors le cardiazol [184], un stimulant respiratoire et cardiaque synthétisé dans les années 1920. La moitié des patients réagirent positivement au traitement, on l'a vu. Pour un médecin issu de l'école hongroise, « très "organique" » et, qui, de plus, « y voyait [dans la schizophrénie] une affection incu-

179. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* ; Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery ».
180. Il avait publié la même conclusion un an auparavant, dans un article cosigné par Jablonsky
181. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 142.
182. Claude et Rubenovitch, *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*, p. 278.
183. Ladislas J. von Meduna. « Über experimentelle Camphorepilepsie ». In : *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 102 (1934), p. 333-339.
184. Ladislas J. von Meduna. « Genèse du traitement de la schizophrénie par le cardiazol ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 97.1 (1939), p. 546-554, p. 549.

rable [185] », c'était une petite révolution.

De 1935 à 1939, Meduna fit la promotion de sa trouvaille (j'avoue ne pas avoir trouvé de terme plus adéquat) : après avoir publié une monographie sur le choc au cardiazol en 1937, il se rendit à Müsingen (Suisse) en, mai 1937 ; en juin 1937 il se rendit à Zagreb (Yougoslavie) et aux États-Unis ; il parla aux Pays-Bas, en Allemagne (juin 1938) ; retourna aux États-Unis en 1939 (il préparait alors son exil). L'asile de Lipótmezö, situé dans le XIII[e] arrondissement de Budapest, dans le quartier d'Angyaföld, devint le lieu de passage obligé lorsqu'on voulait se former sérieusement au choc cardiazolique. À San Francisco, en juin 1937, Meduna évoquait déjà 3000 patients traités à travers le monde. En 1940, selon Valenstein, à peu près toutes les institutions de soin avaient adopté le cardiazol dans leur arsenal thérapeutique. Entre 1935 et 1941, plus de mille articles furent publiés sur le sujet — un tous les trois jours [186].

Il n'est pas aisé de mesurer finement l'efficacité attribuée par les praticiens au cardiazol, dans la mesure où, dans ces décennies un peu fourre-tout, il était souvent employé en conjonction avec l'insuline — et ce d'autant plus que les patients ne supportaient pas longtemps les injections de cardiazol, et que ce dernier finissait par être injecté lorsque le patient était dans le coma provoqué par l'insuline. De plus, les cas examinés en détail par J.-N. Missa montrent qu'en général, le cardiazol était plus efficace lorsqu'il était couplé à l'insuline, mais que souvent, utilisé seul, il n'avait pas d'effet bénéfique clair sur l'état du patient [187].

En 1939, Meduna lui-même prônait un taux d'amélioration de 29 % pour l'ensemble des patients schizophrènes, dont 50 % chez les malades dont la pathologie n'excédait pas un an [188]. J.-N. Missa relève qu'entre 1938 et 1942, 31 % des patients du Centre neuro-psychiatrique recevaient du cardiazol, quand 70 % recevaient de l'insuline. À Titeca, parmi les 18 % de patients mélancoliques recevant des soins, 17 % étaient traités par l'insuline, pour seulement 13 % au cardiazol. Mais en 1942, 32 % de ce groupe de patients recevaient un traitement mixte : signe que le cardiazol était en train de mettre en lumière les troubles affectifs. Ce que confirme l'autre série de chiffres donnée par J.-N. Missa : entre 1943 et 1949, 83 % des schizophrènes de la même clinique étaient encore traités à l'insuline, quand 22 % l'étaient au cardiazol. La méthode de Meduna, même si elle s'était implantée dans de nombreux établissements dans le monde, ne semblait pas prendre. En voici certaines raisons.

C'était un traitement extrêmement lourd ; Meduna lui-même en était conscient [189] :

185. PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 162.
186. VALENSTEIN, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 50.
187. MISSA, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 154-155.
188. Ibid., p. 150.
189. Ladislas J. von MEDUNA. « General Discussion of the Cardiazol Therapy ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.6S (1938), p. 40-50.

même selon les critères de l'époque, il s'agissait d'une guérison qui, lorsqu'elle avait lieu, avait lieu « dans la douleur [190] ». Les convulsions étaient particulièrement mal vécues par les patients. En 1938, le psychiatre Honorio Delgado (1892–1969) décrit ainsi :

> « Au point de vue psychologique, la perte de conscience est totale dans tous les cas et ne manque jamais pendant la crise ; le patient se trouve dans un état crépusculaire, durant un laps de temps de 2 à 4 minutes et parfois davantage, avec les diverses modalités du mal comitial ; le défaut d'attention et l'amnésie antéro-rétrograde sont typiques. Nous avons observé un cas où un tableau hallucinosique, à contenu terrifiant, a succédé à l'état crépusculaire ; de même, nous avons constaté, chez trois patients, que le trismus maxillaire ne s'est pas produit ; chez l'un d'eux, il s'est produit d'une façon sporadique. Un autre fait à signaler est que dans quelques cas le trismus se prolonge durant quelques minutes après la cessation de la crise ; quand on essaie de retirer le tampon, le patient le retient d'habitude en le suçant d'une façon prolongée. Quand on arrive à le retirer, le patient cherche à sucer quelque chose et quelquefois finit par sucer son doigt. À la suite du premier sommeil, qui est court, il se présente parfois un sommeil profond et de longue durée ; quand le sujet se réveille, même après avoir dormi pendant plus d'une demi-heure, il présente une désorientation partielle allopsychique et chronologique, ainsi qu'une amnésie antéro-rétrograde.
>
> La plupart des patients ne peuvent pas expliquer ce qu'ils ressentent durant la crise, quand ils veulent s'expliquer à l'aide d'exemples, ils disent : « C'est un état de sommeil artificiel indescriptiblement désespérant ; une sensation de vol vertigineux dans une atmosphère bleue qui vous emprisonne ; une privation qui frappe le cerveau et remue jusqu'au dernier nerf ; c'est quelque chose de si étrange et difficile a décrire, quelque chose que je n'ai jamais senti, des sensations tout a fait nouvelles qui doivent être celles de la mort. » Quand il ne se produit pas de crise avec les premières injections, les patients ressentent habituellement une sensation d'étouffement, des vertiges et des palpitations angoissées ; tous ferment les yeux et disent se sentir très mal ; quelques-uns comparent leur état a celui de « l'asphyxie par l'éther ». Au cas où la crise n'a pas lieu avec de fortes doses, la sensation est désespérante : les malades se contorsionnent avec angoisse, quelques-uns poussent des cris désespérés et exaspérés ; l'agitation est extrême et pénible ; le nombre des mouvements respiratoires augmente considérablement : on peut compter 35 respirations avec 150 pulsations hypertendues ; la pâleur ne manque pas [191]. »

Au nombre des effets secondaires, on comptait donc une angoisse extrême, et ce d'autant plus lorsque les convulsions se faisaient attendre ou qu'elles n'avaient pas lieu,

190. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 154.

191. Honorio Delgado. « Traitement de la schizophrénie par le pentaméthylènétrazol (cardiazol) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 15.1 (1938), p. 23-144, p. 40. J'ai repris et allongé la citation donnée dans Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 156.

faute d'un dosage assez important ; on comptait aussi des luxations, des fractures — même quand des précautions étaient prises —, des troubles cardiaques et vasculaires (des hémorragies artérielles, des thromboses veineuses), des problèmes pulmonaires et donc respiratoires, mais aussi des lésions cérébrales [192].

En somme, les chocs au cardiazol n'ont, historiquement parlant, qu'un rôle transitionnel. Même si Meduna argua de l'antagonisme épilepsie/schizophrénie pour justifier le recours aux convulsions, il semble avoir été conscient des limites de ses hypothèses de travail, et avoir, à plusieurs reprises, affirmé une position somme toute pragmatique [193] :

> « Nous pensons que tous les spécialistes ont encore en mémoire leur effroyable apathie d'il y a quelques années, pour ne pas dire leur indifférence, devant les malades de leurs asiles. Les plus zélés d'entre eux s'occupaient à des recherches sérologiques, biologiques ou anatomiques ; mais le but profond de ces préoccupations n'était pas, en général, de calmer leur conscience ? Nous avons nous-mêmes vécu cette époque pour ainsi dire désespérée et nous nous rappelons notre angoisse chaque fois qu'on nous amenait un schizophrène : fallait-il parler aux parents de possibilités thérapeutiques ou non ? Il n'y a rien d'étonnant à ce que pendant ces temps héroïques on nous ait appelés, nous psychiatres, des "garde- chiourmes diplômés". Ne voulait-on pas dire ainsi que nous étions parfaitement incapables d'aider nos malades, sinon en prenant soin d'eux et en les empêchant de se nuire à eux-mêmes comme à autrui ? [194] »

De plus, l'article de Paul Verstraeten, publié en 1937 [195], eut un impact considérable sur les applications cliniques de la technique de Meduna. Ce dernier, alors même qu'il pensait avoir mis au point un remède à la schizophrénie, n'hésitait pas à citer les résultats obtenus par Verstraeten, et à écrire qu'« aujourd'hui, suivant son exemple, bien des auteurs considèrent la thérapeutique par les convulsions comme souveraine des dépressions et mélancolies [196]. »

On l'a dit, Meduna lui-même était conscient de la violence de la procédure, et ne chercha pas, à la différence de Sakel, à la promouvoir à tout prix — il fit lui-même le constat, plus tard, qu'il n'avait retiré aucun bénéfice de la mise au point de la technique, alors que Sakel mourut riche. Dès le début de la décennie 1940–1850, l'enthousiasme se tarit peu à peu. « Mais à partir de 1940, l'optimisme affiché à l'égard de la cardiazolothérapie allait progressivement décroître. Le ton changea. On reprochait à la convulsivothérapie d'être un traitement brutal et d'engendrer une terrible anxiété.

192. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 155-165.
193. Ibid., p. 80-81.
194. Meduna, « Genèse du traitement de la schizophrénie par le cardiazol », p. 546-547.
195. Paul Verstraeten. « La Thérapeutique convulsivante de la psychose maniaco-dépressive ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 95.2 (1937), p. 654-659.
196. Meduna, « Genèse du traitement de la schizophrénie par le cardiazol », p. 553.

Même dans les accès non avortés, les sujet ressentait l'angoisse l'envahir brusquement. Certains malades gardaient, à la suite du cardiazol, une véritable terreur de la thérapie[197]. » Et J.-N. Missa de conclure : « Les belles espérances du cardiazol s'étaient métamorphosées en amère déception[198]. »

Enfin, une autre technique convulsive était en train de voir le jour : les électrochocs. En 1943, J.-N. Missa constate que 100 % des patients mélancoliques de la clinique de Titeca étaient soumis aux électrochocs.

Avec le cardiazol, deux voies s'étaient ouvertes, dont l'une, malgré les intentions premières de Meduna : celle de la thérapie par les convulsions ; celle d'un traitement des troubles affectifs, au premier rang desquels, la mélancolie.

Les chocs électriques prirent aisément son relais.

Les chocs électriques

Les électrochocs, bien qu'encore en usage aujourd'hui[199], malgré certaines résistances[200], jouissent d'une image peu flatteuse auprès du grand public.

Non seulement parce que d'importantes œuvres de fiction en ont fait le nœud de leur problématique morale ; mais encore parce que le mouvement dit de l'« antipsychiatrie[201] » les a pris pour cible (entre autres formes de thérapeutiques), et a jeté sur eux une lumière crue, mettant en avant le caractère brutal (d'aucuns diraient « barbare ») des électrochocs — d'autant plus barbare qu'en 1961, la psychopharmacologie avait déjà connu un essor considérable, et faisait passer les chocs électriques pour une thérapie moyenâgeuse[202].

Dès le début de la décennie 1940, on l'a vu, les chocs au cardiazol commencent à faire l'objet de discussions, et se trouvent parfois âprement remis en question. Le cardiazol était un mode de traitement brutal est très, voire trop peu justifié au plan neurophysiologique. Mais il avait pour lui trois caractéristiques qui en firent malgré tout le rival de l'insuline : « il était plus facile à administrer, exigeait moins d'observation, et prenait beaucoup moins de temps[203] ». Il survécut néanmoins dans des cures

197. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 158.
198. Ibid., p. 165.
199. Max Fink. « Electroconvulsive Therapy Resurrected : its Successes and Promises after 75 Years ». In : *The Canadian Journal of Psychiatry* 56.1 (2011), p. 3-4.
200. Max Fink. « Impact of The Antipsychiatry Movement on The Revival of Electroconvulsive Therapy in The United States ». In : *Psychiatric Clinics* 14.4 (1991), p. 793-801.
201. Les publications principales s'étalent de 1961 à 1971. Voir Michel Laferrière. « Les pièges de l'antipsychiatrie ». In : *Philosophiques* 4.2 (1977), p. 267-276 pour davantage de détails.
202. Il va sans dire que lorsque l'on présente la thérapie électro-convulsive, on marche sur des œufs : mon but n'étant ni de dénoncer ni de faire l'apologie de quoi que ce soit, je prie la lectrice ou le lecteur de ne pas me tenir rigueur d'un ton qui lui semblerait inapproprié.
203. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 99.

combinées, que d'aucuns assimilent à des tortures [204]. Il survécut également, on l'a vu, parce que les troubles affectifs semblaient y répondre de manière favorable.

La pratique clinique de toute une époque ne saurait être synthétisée, mais on peut la schématiser : vers la fin de la décennie 1930–1940, les schizophrènes étaient préférablement traités avec l'insuline, les mélancoliques avec du cardiazol [205]. Mais dans la mesure où il était extrêmement redouté par les patients ; dans la mesure où l'intensité des convulsions était incontrôlable et qu'il donnait souvent lieu à des fractures (qui rendaient impossible, on suppose, la poursuite du traitement [206]), il fut peu à peu [207] remplacé par une technique qui avait les mêmes effets, mais qui était beaucoup plus contrôlable mais aussi beaucoup moins chère [208]. Si Meduna ouvrit la voie aux thérapies convulsives [209], ce furent Ugo Cerletti et Lucio Bini qui en poussèrent la logique à bout, et rendirent possible son extension clinique et nosologique, autrement dit, qui rendirent possible la généralisation de la méthode convulsive et firent entrer peu à peu les troubles affectifs dans la sphère des pathologies guérissables (entendons : auxquelles les médecins pouvaient tenter de faire quelque chose).

L'histoire de l'utilisation de l'électricité en psychiatrie est ancienne, puisqu'elle remonte au moins aux travaux de John Aldini, un neveu de Galvani, qui tenta de guérir des mélancoliques par l'électricité en 1804. Mais, affirme G. Berrios [210], en s'appuyant sur une cohorte d'historiens de l'électroconvulsivothérapie, le développement des électrochocs ne doit à peu près rien aux précurseurs de Cerletti et Bini [211].

Cette thérapeutique prend ainsi ses racines, de façon communément admise [212], en

204. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 118-121.

205. C'est ce qu'on peut dégager des textes de J.-N. Missa et J. Braslow, si l'on accepte d'étendre leurs conclusions, qui restituent des climats très locaux, à l'Europe et aux États-Unis, respectivement.

206. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 99.

207. Berrios, Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 109, estime que cela prit au moins vingt ans : les pratiques cliniques de la première moitié du XX^e^ siècle se singularisent par une remarquable inertie, qui rend difficile l'établissement d'une chronologie claire.

208. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 100.

209. Shorter, « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery », p. 2.

210. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 107.

211. Pour des détails, on peut consulter Norman S. Endler. « The Origins of Electroconvulsive Therapy (ECT) ». In : *Convulsive therapy* 4.1 (1988), p. 5-23, Leslie A. Geddes. « Retrospectroscope. The Origin of Electroshock Therapy for Treatment of Psychiatric Illnesses ». In : *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 21.6 (2002), p. 152-153, Edward Shorter et David Healy. *Shock Therapy : a History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*. Rutgers University Press, 2007. Pour les spécifications techniques, Richard D. Weiner. « The First ECT Devices ». In : *Convulsive therapy* 4.1 (1988), p. 50-61.

212. Berrios signale (Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 111), sans quoi le tableau serait trop simpliste, que Claude et Rubenovitch, dans leur ouvrage de 1940, mais aussi Lapipe et Rondepierre, dans un article de 1941, étaient persuadés que c'est un Français, Stéphane Leduc, qui inventa l'électroconvulsivothérapie. La position du susmentionné

Italie. Mais les querelles de priorité sont, ici aussi, légion, et de peu d'intérêt : il faut simplement savoir que Cerletti s'employa toute sa vie à faire en sorte que seul son nom soit attaché à la mise au point des électrochocs et à leur introduction dans la clinique psychiatrique, au détriment de Bini et de sa carrière, ce qui, selon un témoin de l'époque, est particulièrement injuste [213].

Le docteur Ugo Cerletti (1877–1963), formé à la médecine à Rome et Turin, et à la neurologie et à la psychologie à Paris, Munich et Heidelberg, travailla dans plusieurs villes italiennes (à Gênes, vers 1933, avec Balduzzi et Lazzeri, ses assistants) avant d'être nommé à la tête du département des Maladies Mentales et Nerveuses de l'université de Rome en 1935, où il poursuivit ses recherches sur les modèles animaux de l'épilepsie pendant l'année 1935–1936. À cette fin, Cerletti et son équipe (composée de L. Bini, mais aussi de F. Accornero, C. Catalano-Nobili, G. Cerquetelli, M. Felici et L. Longhi [214]) mirent en commun leurs connaissances et leurs pratiques. Cerletti employait la méthode de Viale, qui consistait à introduire les électrodes dans la bouche et l'anus des animaux de laboratoire (en l'espèce, des chiens), ce qui était fatal à un grand nombre de bêtes, et il semble [215] que ce fût Bini qui proposa d'apposer les électrodes sur les tempes des animaux, afin de contourner le cœur. La méthode cessa d'être létale. Cerletti était à même de produire des convulsions de type épileptique sur des animaux. Le lien avec la schizophrénie et les troubles affectifs n'était pas encore fait.

Sur ce point, la chronologie est incertaine, et il est difficile de démêler le vrai du faux. Ce qu'on sait, c'est qu'en 1936, Cerletti envoya Bini et Accornero à Vienne, accompagnés de Lothar B. Kalinowsky, et qu'après avoir entendu leur récit, semble-t-il, il envisagea un rapprochement entre ses propres recherches et le champ psychiatrique : il lui semblait plus commode de provoquer les chocs au moyen de l'électricité qu'au moyen d'une substance aux effets très durs à contrôler.

Cerletti écrivit plus tard [216] avoir alors affiné, entre 1936 et 1938, la technique en allant observer les abattoirs de Rome, afin de tenter de corréler les quantités d'électricité appliquées aux réponses de l'organisme, ce qui fut, selon lui, décisif pour la mise au point de la thérapie électroconvulsive [217]. En effet, un point de consensus historio-

---

ne m'est pas connue. Cela joua peut-être en faveur du traitement, et contribua peut-être, malgré une manifeste aigreur, à son acceptation en France.

213. Leonardo Tondo. « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) ». In : *Clinical Neuropsychiatry* 8.2 (2011), p. 159-172.

214. Pour plus de détails, voir Shorter et Healy, *Shock Therapy : a History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*, p. 37 et *passim*, ainsi que l'article extrêmement détaillé Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History ».

215. Car les récits divergent, et il y a des incohérences dans les écrits de Cerletti lui-même : pour des références, voir ibid.

216. Ugo Cerletti. « Old and New Information about Electroshock ». In : *American Journal of Psychiatry* 107.2 (1950), p. 87-94.

217. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 167.

graphique porte sur le fait Cerletti était très conscient des implications morales de son traitement, et du fait que le courant électrique était utilisé comme moyen de mise à mort dans certains pays, et comme moyen d'étourdir des porcs avant l'abattage.

Malgré cela, Bini présenta la technique, qui n'était encore utilisée que sur des chiens (les porcs ne sont en tout cas pas mentionnés) en 1937, à New York, au premier symposium international portant sur les nouvelles thérapies de la schizophrénie. La communication passa un peu inaperçu ; peut-être parce qu'en matière de convulsions, on disposait du cardiazol, et que les résultats de ce dernier, sur la schizophrénie du moins, commençaient d'être remis en cause ; peut-être aussi parce que Bini ne disposait pas de données concernant les êtres humains [218].

Il ne franchit le pas de l'expérimentation humaine qu'en mars ou en avril 1938, sur un patient dont le nom a été perdu, qui errait dans les rues de Rome, fut diagnostiqué schizophrène catatonique — et qui ne fut sans doute pas précisément consentant [219]. Il fut soumis pendant une durée de 200 ms à un courant de 70 V, puis à un courant de 110 V pendant 500 ms. La première décharge lui fit perde connaissance ; la seconde déclencha des convulsions épileptiformes. Quoique Cerletti présente l'expérience comme « terrible », il en conclut que la thérapie était efficace, et moins pénible que le cardiazol — le patient anonyme est supposé avoir été guéri après trois mois.

L'article séminal publié par Cerletti et Bini, à partir d'une communication à Rome en mai 1938, marqua le départ de la diffusion des chocs électriques. L'exposé de Bini, en août 1939, au Congrès International de Neurologie, fit également grand bruit [220]. Les publications se multiplièrent, en Italien, en Français, en Anglais [221]. La cure commença à être pratiquée à l'étranger rapidement : aux États-Unis, en France, en Allemagne, en Angleterre, en Espagne [222]. Kalinowsky, qui assista à Rome à la naissance de la thérapie, fit un grand tour d'Europe lorsqu'il quitta Rome en 1939 face à la montée du nazisme, et vanta les mérites des électrochocs partout où il se rendit : à Paris, à Amsterdam (à chaque fois, en laissant les plans de la machine à électrochocs à ses confrères). Il pratiqua brièvement la technique à Coulston, dans le sud de Londres, et de façon intensive quand il arriva à New York, en 1940 (la machine était arrivée au États-Unis l'année précédente). Pendant vingt ans, elle fut le traitement privilégié de

218. Tondo, « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) », p. 316.
219. Bini conduisit la procédure, Kalinowsky semble avoir été présent, ainsi que V. Challioll, le chef du service de Bini.
220. Ugo Cerletti et Lucio Bini. « Un nuovo metodo di shockterapie : "l'elettroshoc" (riassunto) – Communicazione alla seduta del 28 maggio 1938 -XVI della Reale Accademia Medica di Roma ». In : *Bellettino Reale Accademia Medica di Roma* 64 (1938), p. 136-138 ; Lucio Bini. « Experimental Researches on Epileptic Attacks Induced by The Electric Current ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.6S (1938), p. 172-174.
221. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 170.
222. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 110-111.

la mélancolie, mais fut employée, comme du reste toutes les autres thérapies qu'on a pu voir jusqu'ici, sur toutes les formes de psychopathologies. Enfin, l'article de Freeman, Golla et Walter [223], portant sur les aspects techniques de la cure, lui donna sa « respectabilité scientifique », tandis que celui de Freudenberg [224], paru en 1941, affirmait clairement que les électrochocs rendaient les troubles mentaux « curables [225] ».

En Europe, l'électroconvulsivothérapie suscita de nombreuses réactions sur plusieurs plans. Sur le plan théorique, comme en France, où elle donna lieu à de nombreuses discussions relatives à son mode d'action, alors même que son utilisation en clinique restait vivement discutée. En Allemagne, promue par les psychiatres les plus influents du pays, et étayée par des hypothèses à la croisée de la neurophysiologie et de la psychologie (on dirait, en France, des hypothèses « organo-dynamiques »), elle fut très bien accueillie [226]. Aux États-Unis, sous la houlette de Kalinowsky, les électrochocs devinrent une procédure standard : Braslow note qu'en qu'en 1949, l'Hôpital public de Stockton avait pratiqué 2997 chocs électriques, soit cinq fois plus qu'en 1948. À l'échelle de la Fédération, 42 % des institutions publiques de soin disposaient, en 1941, d'un appareil à électrochocs, et toutes prévoyaient d'y recourir davantage en 1942 [227]. J.-N. Missa relève qu'« à partir de 1943 et jusqu'à la fin des années 1950, 70 à 80 % de l'ensemble des malades schizophrènes, mélancoliques ou maniaco-dépressifs de Titeca reçurent des électrochocs [228] ».

Il y a plusieurs raisons à cette diffusion. La première est la simplicité. L'électroconvulsivothérapie, à la différence de celle du choc cardiazolique, est relativement simple [229]. Pour s'assurer que la vessie et les intestins sont vides, le patient doit être à jeun depuis dix heures. Une fois les électrodes fixées sur les tempes recouvertes d'un gel électrolytique (cela augmente la conduction tout en minimisant le risque de brûlure), et un mors en caoutchouc placé entre les dents du patient, on administre un courant d'une intensité allant de 50 à 500 mA (le voltage est compris, lui, entre 60 et 350 V), sur une durée qui varie dans un intervalle à borne supérieure stricte de $1/10^{e}$ de seconde à 1 seconde ; Cerletti conseillait de choquer le patient toutes les 72 heures jusqu'à obtention d'un résultat thérapeutique franc constaté. Il semble qu'on peut estimer que le nombre de chocs électriques administrés se situe entre six et douze, à raison de trois séances par semaine. En 1957, Frost mit au point la technique des chocs

223. G.W.T.H. Fleming, Fredrick L. Golla et W. Grey Walter. « Electric-convulsion Therapy of Schizophrenia ». In : *The Lancet* 234.6070 (1939), p. 1353-1355.
224. Rudolf Freudenberg. « On the Curability of Mental Diseases by "Shock" Treatment : An Analysis of Cases Treated ». In : *Journal of Mental Science* 87.369 (1941), p. 529-544.
225. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 114.
226. Ibid., p. 113-114.
227. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 100-101.
228. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 173.
229. Ibid., p. 173.

administrés unilatéralement, afin d'éviter d'altérer les régions du langage, ce qui eut un effet sur les amnésies [230]. En 1973, Abrams et Taylor mirent au point une technique de chocs bifrontale [231]. Autrement dit : tout comme l'avaient fait le coma insulinique et la thérapie au métrazol, la convulsivothérapie électrique prenait elle aussi un essor certain.

Si à l'origine, les chocs étaient administrés « à blanc [232] », ils furent rapidement précédés d'une curarisation. Mais en 1940, Bennett avait réussi à isoler le curare et suggéré son emploi dans l'électroconvulsivothérapie [233] car, en tant que myoplégique, on peut l'utiliser à dose thérapeutique comme myorelaxant. Il commença à être utilisé dès les années 1940, et remplacé en 1952 [234] par un dérivé synthétique, la succinylcholine, en combinaison avec un barbiturique léger : si le curare et ses dérivés permettaient d'éviter les crampes ou les fractures (les hanches et les mâchoires y étaient particulièrement exposées [235]), ils avaient aussi un effet dépresseur sur le système respiratoire. Afin d'éviter la panique induite par la paralysie momentanée du diaphragme, les patients se voyaient administrer un sédatif léger, et étaient placés sous respiration artificielle jusqu'à ce que leur respiration redevienne spontanée. Avant l'apparition de la succinylcholine, on [236] suggéra aussi l'emploi de chlorhydrate d'amylopaïne [237] en injection spinale, qui se montrait plus efficace contre les fractures que les trois modes d'anesthésie employés communément (le curare, le sulphate de magnésium ou l'hydrocholrure de bêta-érythroïdine).

La seconde raison est la maîtrise des effets secondaires, et leur relative innocuité, surtout après l'apparition des anesthésiants. Contrairement au cardiazol, les chocs électriques ne produisaient pas d'angoisse durable (même si tout indique, on va le voir, que la technique elle-même faisait très peur aux patients, d'autant plus qu'elle commença d'être vertement critiquée dans les années 1960 et que son image publique finit par devenir catastrophique). Elle engendrait en revanche des amnésies [238], pouvait durer plusieurs semaines — ce qui fut moins le cas après 1957. On notait aussi des migraines,

230. Isaac Frost. « Unilateral Electro-Shock ». In : *The Lancet* 269.6960 (1957), p. 157-158.
231. Richard Abrams et Michael Alan Taylor. « Anterior Bifrontal ECT : A Clinical Trial ». In : *The British Journal of Psychiatry* 122.570 (1973), p. 587-590.
232. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 175.
233. Abram E. Bennett. « Preventing Traumatic Complications in Convulsive Shock Therapy by Curare ». In : *Journal of the American Medical Association* 114.4 (1940), p. 322-324.
234. G. Holmberg et Stephen Thesleff. « Succinyl-choline-iodide as a Muscular Relaxant in Electroshock Therapy ». In : *American Journal of Psychiatry* 108.11 (1952), p. 842-846.
235. Tondo, « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) », p. 316 ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 187.
236. H.J. Shorvon et L.M. Shorvon. « Spinal Anaesthesia in Electrical Convulsive Therapy ». In : *Journal of Mental Science* 89.374 (1943), p. 69-72.
237. Synthétisé en 1903 par E. Fourneau, breveté sous le nom de Solvaïne, il s'agit du premier anesthésique local d'usage courant en clinique.
238. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 171-174.

des nausées, des vertiges, des douleurs musculaires, une faiblesse généralisée, mais aussi de l'agitation, des épisodes euphoriques, des apnées, des cyanoses [239].Même si les malades ne goûtaient guère le protocole thérapeutique lui-même, à la fois traumatisant et douloureux, ce dernier n'entraînait pas d'angoisses morbides sur le long terme, à la différence du cardiazol.

La troisième : sa polyvalence clinique, et son efficacité sur la mélancolie. J.-N. Missa relate [240]les propos de cliniciens qui y voyaient un « traitement miracle » au vu des résultats particulièrement spectaculaires qu'ils produisaient : « Même si la mélancolie était sans contexte l'indication préférentielle des électrochocs, ce traitement fut utilisé dans de nombreuses maladies psychiatriques, seul ou en association avec l'insuline et le cardiazol, voire même, dans des cas où tout avait échoué auparavant, au moment des pics thermiques de la malariathérapie [241]. »

Au fil des pages relatant ses entretiens, J.-N. Missa montre ainsi que les symptômes ou troubles suivants furent soumis aux électrochocs : les malades « schizophrènes », « mélancoliques », « maniaco-dépressifs », les « maniaques » (que les chocs calment), les « idées noires du mélancolique », un « cyclothymique "en état de vive agitation" », les « agités confus », les « hyperthymies (humeur gaie ou manie, humeur triste ou mélancolie) », les « états d'agitation », les « états maniaques » (il semble que le praticien qui parle, le Dr Flament, fasse une distinction, qu'il ne précise cependant pas), l'« agitation psychomotrice », les « troubles névrotiques », les troubles « hystériques », la « névrose maligne » (par laquelle certains désignaient les « symptômes morbides » particulièrement résistants [242]).

On le voit, malgré la profusion des symptômes, des pathologies, et le flou conceptuel qui régnait dans la nosologie, les chocs électriques, considérés parfois comme la « panacée [243] », voire comme un traitement « presque miraculeux [244] », se concentraient peu à peu, mais de plus en plus, sur les troubles affectifs et thymiques. Les symptômes pouvaient être en contradiction totale (agitation/dépression), ils appartenaient à la sphère affective davantage qu'à la sphère cognitive — l'effondrement progressif de cette dernière (accompagné d'une détérioration de la vie affective) correspondait plus ou moins à ce qu'en pratique on appelait « schizophrénie ».

La littérature de l'époque reflète encore plus franchement cette transition progressive, à la fois clinique et théorique, des thérapies convulsives vers la sphère thymique, amorcée vers 1937 par l'exposé de Paul Verstraeten, qui avait montré, on l'a vu, que le

239. Tondo, « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) », p. 316.
240. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 176-178.
241. Ibid., p. 179.
242. Ibid., p. 173-181.
243. Ibid., p. 179.
244. Ibid., p. 176.

cardiazol avait des effets remarquables sur la « psychose maniaco-dépressive ». En 1939, deux publications d'importance abondaient dans le sens de Vertraeten : celle de Dawson [245], qui réaffirmait que les thérapies convulsives comme le cardiazol étaient bien efficaces sur les troubles de l'humeur, et celle de Borgarello [246], qui concluait que l'efficacité de la thérapie convulsive était efficace dans 50 % des cas chez les maniaco-dépressifs, mais dans 10 % seulement des cas de schizophrénie. En 1942 et 1943, d'autres publications concluaient de manière identique : la première due à Smith [247], la seconde à Malzberg [248] (qui travaillait sur des cohortes bien plus importantes). En 1943, Batt [249] écrivait que 90 % des psychoses dépressives qu'il avait traitées (sur un total de 100) avaient « réagi favorablement aux convulsions électriques [250] ».

Les électrochocs étaient donc considérés comme une thérapie, extrêmement efficace : c'est la seule procédure, parmi celles que ce chapitre a abordées, à être encore pratiquée. Comparativement à l'insulinothérapie et aux convulsions au cardiazol, elle était peu chère, requerrait peu de temps, et on la maîtrisait rapidement. Mais des années 1960 au milieu des années 1980, les électrochocs eurent très mauvaise presse. En 1962, le roman *Vol au-dessus d'un nid de Coucous* de Ken Kesey assimila la violence des chocs électriques à celle de la psychochirurgie, anéantissant par là même l'image de la thérapie dans l'imaginaire collectif ; le film de Miloš Forman, sorti en 1975, enfonça le clou — il remporta cinq Oscars, et est toujours considéré comme un chef-d'œuvre — ; le mouvement dit de l'*antipsychiatrie* les prit pour cible ; le débat autour de la mortalité des chocs électrique avait lieu sur fond de chiffres extrêmement variables, permettant de conclure tout et son contraire ; la psychiatrie rencontra les mouvements de 1968–1969, et, c'est de bonne guerre, elle fut accusée, au moyen des électrochocs et de la destruction des tissus cérébraux, d'être un moyen de contrôle de la population par le capitalisme ; d'être un moyen d'asservir les femmes, qui étaient plus souvent soumises aux chocs électriques que les hommes [251] ; moins sérieusement, en 1968, dans une « directive » intitulée « The War », Ron Hubbard, le fondateur de la Scientologie, accusait « la psychiatrie et l'idée de santé mentale » d'être des chevaux de Troie « destinés à soumettre et détruire l'Occident », notamment au moyen des électrochocs et de

245. William S. Dawson. « "Cardiazol" Convulsion Therapy in the Psychoses ». In : *Medical Journal of Australia* 1.13 (1939), p. 497-502.
246. Giovanni Borgarello. « The Clinical Result of One Hundred Cases of Mental Illness Treated with Electroshock ». In : *Schizophrenie* 9 (1939), p. 131-136.
247. L.H. Smith et al. « Electroshock Treatment in the Psychoses ». In : *American Journal of Psychiatry* 98.4 (1942), p. 558-561.
248. Benjamin Malzberg. « The Outcome of Electric Shock Therapy in the New York Civil State Hospitals ». In : *Psychiatric Quarterly* 17.1 (1963), p. 154-163.
249. J.C. Batt. « One Hundred Depressive Psychoses Treated with Electrically Induced Convulsions ». In : *Journal of Mental Science* 89.375 (1943), p. 289-296.
250. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History ».
251. Sur ce point, le chapitre de Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures* est très éclairant.

la leucotomie [252] ; en 1979, Peter Breggin fit paraître une monographie à charge contre les chocs électriques [253] ; le ton de l'ouvrage de Shorter et Healy, paru en 2007 [254], n'est pas beaucoup plus avenant. Les électrochocs eurent leurs partisans fervents (Lothar Kalinowski, Max Fink, Leonardo Tondo), mais aussi leurs détracteurs (en plus de Breggin, on peut citer les psychiatres R. Whitaker, F. Basaglia), Leonard Roy Franck (un militant et activiste assez célèbre appartenant au mouvement des « survivants de la psychiatrie », un mouvement qui naquit dans le sillage des mouvements des droits civiques aux États-Unis). En 1974, une loi limita l'usage des électrochocs en Californie, où ils avaient été très tôt adoptés et massivement utilisés (les dépenses de guerre avaient contraint de nombreux hôpitaux à renoncer à l'insuline et au cardiazol, trop chers et trop chronophages) ; en 1978, le consentement éclairé du patient fut requis par l'APA à titre de préalable nécessaire à la pratique des chocs électriques ; en 1985, elle fut peu à peu réintroduite, après qu'un article du JAMA eut montré son incomparable efficacité sur les dépressions résistantes [255].

Que conclure de tout cela ?

Les électrochocs achevèrent, avec le cardiazol, de faire entrer les troubles de l'humeur dans le giron de la clinique psychiatrique — pour le pire et pour le meilleur, en somme : ce fut leur apport épistémologique et clinique. Ils achevèrent le mouvement entamé avec l'insulinothérapie, qui consistait à ne plus considérer le patient comme un aliéné, certes susceptible d'être plus finement diagnostiqué, mais face auquel on était impuissant. En un sens, avec les traitements biologiques, les diagnostics prenaient chair et corps : ils cessaient d'être des idéalités en devenir, des concepts que l'observation permettait, comme chez Kraepelin, d'affiner toujours plus, pour devenir des substances concrètes, altérables, bref, au pouvoir du clinicien.

Mais c'est justement ce pouvoir du clinicien qui commença à poser problème avec les électrochocs, surtout lorsqu'ils furent assimilés à la psychochirurgie : cette image leur colla à la peau, et, alors qu'en clinique la psychochirurgie avait commencé à refluer, ils sombrèrent avec elle. Braslow décrit bien la dialectique pratique qui était à l'œuvre dans l'usage des électrochocs : on pouvait s'en servir comme d'un moyen d'intimidation [256], de coercition, de contrôle — des patients, ou de leur agitation — ; on pouvait également s'en servir afin d'alléger les souffrances du patient, pour faire taire son désespoir. Cela impliquait alors que le patient consente aux soins. Cela impliquait que le geste du psychiatre soit un geste empathique, thérapeutique, à proprement

252. Stephen A. Kent et Terra A. Manca. « A War Over Mental Health Professionalism : Scientology Versus Psychiatry ». In : *Mental health, religion & culture* 17.1 (2014), p. 1-23, p. 8.
253. Peter R. Breggin. *Electroshock : its Brain-Disabling Effects*. New York : Springer Publishing Company, 1979.
254. Shorter et Healy, *Shock Therapy : a History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*.
255. Tondo, « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) », p. 317.
256. Missa le confirme dans Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 181.

parler [257]. La littérature montre clairement que cela pouvait être le cas.

Quand apparut la psychochirurgie, « pratique héritière de l'hydrothérapie et des électrochocs (...) [qui] restructura en profondeur les relations entre les patients et les praticiens [258] », en revanche, la psychiatrie atteint une sorte de point de non retour — un point où, de l'avis même des praticiens, le patient cessait d'être véritablement considéré comme une personne qu'on pouvait tenter de guérir, mais comme un complexe de problèmes psychologiques qu'on pouvait faire brutalement cesser en détruisant une partie de son corps [259].

1.5 La psychochirurgie

De la psychochirurgie, il y a à la fois peu et trop à dire. C'est frappant dans l'historiographie : elle occupe près de soixante-dix pourcent du livre de Valenstein déjà cité consacré aux thérapeutiques biologiques. Bien qu'il parle de « parenthèse », J.-N. Missa, quant à lui, y consacre un chapitre d'une cinquantaine de pages, soit presque le double des chapitres consacrés aux thérapeutiques précédentes. De plus, le ton change de manière très nette : alors que l'auteur est parfois, semble-t-il, indulgent avec les interlocuteurs, il se permet quelques piques d'ironie acerbe [260]. Au lieu de s'ouvrir sur des considérations historiques — qui ont été fort utiles à la rédaction de ce chapitre —, il commence par des témoignages de médecins, et finit par ces mots :

> « Ces témoignages semblent donner raison *a posteriori* au médecin de Titeca qui, en 1950, notait avec lucidité : "La psychochirurgie n'est pas un progrès dont la médecine doive se montrer particulièrement fière : il eût mieux valu trouver des maladies mentales et les moyens de les éviter." La leucotomie, c'était le dernier recours, la dernière arme que le psychiatre avait à sa disposition pour tenter de faire disparaître l'agitation d'un psychotique ou l'angoisse d'un névrosé obsessionnel [261]. »

Les mots sont très durs, les témoignages accablants. On retrouve les traits caractéristiques des thérapeutiques de l'époque : enthousiasme d'une partie de la profession, théories servant, selon les termes de J.-N. Missa, ici aussi d'« alibi » à la pratique [262].

257. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*, p. 96.
258. Ibid., p. 124.
259. Même si la période historique considérée par G. Chamayou n'est pas la mienne, je ne peux que renvoyer à l'exemplaire travail qu'est l'ouvrage Chamayou, *Les Corps vils : expérimenter sur les êtres humains aux* XVIII^{e} *et* XIX^{e} *siècles*
260. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 244.
261. Ibid., p. 200.
262. J.-N. Missa évoque *op. cit.*, page 211, les éléments explicatifs de Fulton, qui semblent étran-

Mais on note des réticences chez les soignants avec qui J.-N. Missa s'est entretenus, et de nombreuses oppositions sont évoquées, provenant d'à peu près partout. Baruk, qui voyait déjà dans les électrochocs une atteinte grave à l'intégrité du malade [263], souhaita l'interdiction morale de la psychochirurgie, et disant qu'elle devait frapper les praticiens d'une « double culpabilité : celle de ne pas faire ce qu'il faut faire, et celle de faire ce qu'il ne faut pas faire [264] » ; Allen rejetait la validité des études portant sur les résultats au motif qu'elles émanaient toujours de médecins favorables à l'opération, Standley et Atkinson accusaient les chirurgiens de ne pas avoir conscience des conséquences catastrophiques de l'opération, et Winnicott soulignait le danger que représentait pour toute la société la mutilation du cerveau des malades de l'esprit [265].

Scull voit dans la psychochirurgie le point de tension le plus marqué dans l'historiographie actuelle des traitement somatiques en psychiatrie [266], d'autant que la psychochirurgie, qui recula nettement dans les années 1980, connut une sorte de regain dans les années 1990 [267], ravivant des tensions, des souvenirs, et réactivant des critiques, au moment même où l'histoire de la psychiatrie biologique de la première moitié du XX^{e} siècle commençait à être explorée, évaluée, et où, au sein des thérapeutiques alors en vogue, il apparaissait comme difficile de présenter la lobotomie autrement qu'à charge.

1.5.1 Éléments historiques

German Berrios, historien de la psychiatrie à la fois très prolixe et souvent soucieux du détail des événements qu'il rapporte, souligne combien les facteurs cognitifs et épistémiques qui ont conduit Egas Moniz à pratiquer la chirurgie cérébrale dans l'espoir d'améliorer « certains cas de maladies mentales [268] », sont peu clairs [269].

Plusieurs versions de l'histoire de la mise au point de la cure circulent dans la littérature [270]

---

gement inspirés des concepts et des méthodes de la psychanalyse, puisque Fulton affirmait que la destruction de la jonction entre le thalamus et le lobe frontal découplait la sphère cognitive dysfonctionnelle de la sphère affective désorganisée (ou : la représentation de l'affect...), état nécessaire à un retour à un comportement normal. Voir ibid., p. 211.

263. Ibid., p. 185.

264. Ibid., p. 239.

265. Ibid., p. 215.

266. Scull, « Somatic Treatments and The Historiography of Psychiatry », p. 11-12.

267. Jean-Noël Missa. « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie II : Les nouvelles techniques de chirurgie stéréotaxique (1955–1997) ». In : *Médecine/Sciences* 13 (1997), p. 1521-1524, p. 1522.

268. Egas Moniz. « Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorders ». In : *American Journal of Psychiatry* 93 (1937), p. 1379-1385, p. 1385.

269. German E. Berrios. « The Origins of Psychosurgery : Shaw, Burkhardt and Moniz ». In : *History of Psychiatry* 8 (1997), p. 61-81.

270. Ce qui n'a rien d'étonnant. La psychochirurgie permit en effet à Cerletti d'obtenir la distinction scientifique suprême, ce qui nécessite ou occasionne certaines contorsions avec la relation du passé.

Selon une version « officielle [271] », c'est à la suite du second Congrès international de Neurologie qui se tint à à Londres en 1935, que Moniz eut l'idée de pratiquer la section des fibres des lobes frontaux pour soigner des malades mentaux. À ce congrès, en effet, deux neurologues de grand renom présentèrent leurs travaux. Il s'agit de John F. Fulton et Carlyle F. Jacobsen, qui montrèrent, en comparant deux chimpanzés, que les perturbations comportementales pouvaient être réduites par section des lobes frontaux. On raconte [272] que Moniz attendit la fin de l'exposé pour se lever et demander aux deux savants leur avis sur une possible transposition de la procédure chirurgicale sur des humains atteints de troubles mentaux. Moniz était un neurologue, un organiciste, pur et dur dans ses conceptions des pathologies mentales aurait-on envie de dire, qui reconnaissait en Kleist un maître indépassable [273], et accusait ses confrères psychiatres (qu'il appelait volontiers « vous autres ») de se fourvoyer en hypothèses psychologisantes qui n'étaient que perte de temps et d'énergie. Il était neurologue, mais pas chirurgien lui-même : il demanda à Almeida Lima de pratiquer une première lobotomie le 12 novembre 1935. Moniz concevait les psychopathologies comme des pathologies du cerveau : il était très logique de s'attaquer au mal à la racine. Dans la mesure où les données expérimentales disponibles associaient l'altération des lobes frontaux à un ensemble de déficits chroniques irréversibles (« défaut de la synthèse » selon Brickner, « altération de l'attitude abstraite » selon Goldstein, incapacité à différer les tâches selon Jacobsen), il apparaît que Moniz, qui ne pouvait pas ignorer ces données, faisait peu de cas des risques encourus par ses patients. J.-N. Missa va jusqu'à dire que les conclusions des neurologues cités auraient dû inciter Moniz à renoncer à la procédure : il n'en fut rien [274].

Moniz ne partait pas de rien : la littérature s'accorde sur l'idée selon laquelle il est important de mentionner au moins trois cas d'utilisation de la psychochirurgie antérieure à 1935. On doit la première à Gottlieb Burckhardt (1836–1907), psychiatre exerçant en Suisse qui pratiqua en 1891 l'ablation du cortex frontal, temporal et post-

---

La psychochirurgie tira bénéfice de l'image très positive de son créateur : elle fut l'œuvre d'une vie, celle de Egas Moniz, psychiatre portugais extrêmement reconnu par ses pairs, notamment parce qu'il eut un rôle politique (il fut député, ministre, ambassadeur) qui consacra son énergie à la promouvoir, à la défendre, et à « garantir » un récit officiel (entendons : compatible avec l'image que son inventeur voulait en laisser) de sa mise au point — encore une fois, ce qui impliquait de prendre certaines libertés avec la vérité.

271. John F. Fulton. *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy*. Oxford University Press, 1949, p. 64 ; Peter McD. Tow. *Personality Changes Following Frontal Leucotomy*. New York, NY : Oxford University Press, 1955 ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.

272. Victor W. Swayze. « Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in The Era Before Antipsychotics (1935–1954) : A Historical Overview ». In : *American Journal of Psychiatry* 152.4 (1995), p. 505-515 ; Fulton, *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy*, p. 64.

273. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 164.

274. Jean-Noël Missa. « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie I : l'époque des pionniers (1935–1954) ». In : *Médecine/Sciences* 13 (1997), p. 1370-1374, p. 1371.

central chez six patients (l'un perdit la vie à la suite de la procédure). Sa relation clinique lui valut moqueries et dédain. La deuxième à un médecin estonien qui, en 1910, pratiqua la résection des tissus joignant les lobes frontaux et pariétaux chez trois patients maniaco-dépressifs (mais, plus prudent que Burckhardt, il ne publia ses travaux qu'après les premiers essais et les premières publications de Moniz). Les travaux de Shaw, en Angleterre, ne portaient que sur deux malades (l'un opéré en 1889, l'autre en 1890 : les deux furent trépanés, et se virent enlever un morceau d'os et une partie de la dure-mère, avant d'être partiellement drainés de leur fluide cérébro-spinal). Les deux malades étaient atteints de paralysie générale, et non de troubles plus spécifiquement psychologiques ; mais le plus important n'est pas là. Le plus important, c'est que les travaux de Shaw, à la différence des deux autres, suscitèrent des nombreux débats en Angleterre, et incitèrent même Shaw à suggérer, dans un article qui doit logiquement être considéré comme séminal, de tenter d'opérer des patients présentant des troubles psychiques mais qui n'étaient pas atteints de neurosyphilis. En d'autres termes, Shaw proposait de faire de la chirurgie cérébrale un traitement *psychiatrique*[275].

Mais c'est bien Moniz qui mit au point ce qui prit le nom de « lobotomie » ou de « leucotomie » (le nom varie en fonction de ce qu'il désigne : la localisation de la lésion pratiquée, sur les lobes frontaux, ou bien l'instrument employé, le leucotome), influencé ou non par les travaux de Fulton et Freeman, peu importe. Entre novembre 1935 et janvier 1936, Moniz traita vingt patients au moyen des deux procédures sus-citées : dix le furent par alcoolisation, dix par leucotomie (les raisons pour lesquelles il choisit tel ou tel procédé ne sont pas explicites mais se devinent aisément : il s'agissait d'une procédure expérimentale). Il constata 60 % d'améliorations dans le premier cas, 50 % dans le second. Il traita neufs dépressions, six patients schizophrènes, deux patients atteints de troubles panique, un cas de manie, un cas de maniaco-dépression, un cas de catatonie[276]. Se recherches eurent beaucoup d'écho, au Brésil, en Italie, et, surtout, aux États-Unis, où elles connurent une extraordinaire destinée.

L'article de Berrios ne prend en charge la question des motifs que de manière indirecte — c'est-à-dire en référence au cadre théorique dans lequel s'inscrivait la psychochirurgie — ; il s'achève sur une conclusion ouverte, en affirmant qu'il reste à expliquer pourquoi la psychochirurgie fut, et demeure, en usage dans les cliniques. C'est étonnant, dans la mesure où selon Berrios lui-même, la question de savoir comment et pourquoi un protocole de soins apparaît et se diffuse, devient un élément de la culture clinique est selon lui une des questions les plus épineuses qui soit pour l'historien de la médecine[277]. C'est que les raisons qui permettent de comprendre la vague d'opérations

275. Berrios, « The Origins of Psychosurgery : Shaw, Burkhardt and Moniz », p. 63-68.
276. Ibid., p. 75.
277. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History », p. 110.

qui déferla sur les cliniques psychiatriques sont difficiles, en un sens, à comprendre — au sens où elles obligent à modifier en profondeur ce que nous entendons par lorsque nous employons le mot « médecine ».

Je reviendrai à la fin de cette section sur ces raisons : mais je formulerai essentiellement des hypothèses. Pour l'instant, on peut se contenter d'affirmer, avec Valenstein, que la lobotomie bénéficia de la réputation de son auteur, et de son travail acharné à la promouvoir auprès du monde médical, à l'image d'un Sakel [278], ainsi que de la réputation et de l'immense influence intellectuelle de John Fulton, James Watts et Walter Freeman, dont J.-N. Missa estime que les derniers furent « les deux médecins qui contribuèrent le plus à répandre l'usage de la psychochirurgie [279] ». On va voir comment. Le premier congrès d'envergure mondiale consacré à la psychochirurgie se tint en 1948. En 1949, Moniz recevait le prix Nobel.

1.5.2 La pratique clinique : sa diffusion, ses remises en cause

Concrètement, la lobotomie consistait à introduire un appareil muni d'un fil semi-rigide dans les lobes frontaux après trépanation, et à opérer un mouvement circulaire — qui, au cours du temps, décrivait un cercle dont le diamètre s'élargissait peu à peu — afin de sectionner les fibres reliant les lobes frontaux aux autres régions du cerveau [280]

Dans les premiers temps, Moniz demanda à Lima de procéder à des injections d'alcool dans les lobes frontaux des patients : mais la procédure se révéla dangereuse — la littérature est très pudique sur la question : j'ignore s'il y eut des décès.

Entre 1935 et 1954, on relève une trentaine de variantes de la procédure chirurgicale, essentiellement dues à des praticiens américains [281].

C'est une manière de constater la diffusion de la pratique aux États-Unis : non seulement on la pratiquait dans toute la Fédération, mais en plus, on tâchait de la perfectionner, en modifiant les instruments chirurgicaux. Les praticiens rivalisaient d'inventivité. Mais il semble que ce soit la variante qu'on doit à Watts et Freeman qui fut un tournant technique majeur dans l'histoire de la psychochirurgie, ainsi que le moment où son expansion devint incontestable. En 1942 parut en effet chez Charles

278. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 53.
279. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 210.
280. Moniz s'appuyait sur des hypothèses théoriques selon lesquelles la procédure redonnait une souplesse à des fibres qui, chez les malades, étaient rigidifiées (Swayze, « Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in The Era Before Antipsychotics (1935–1954) : A Historical Overview ». On trouve un exposé plus étendu dans Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 80-100.
281. Swayze, « Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in The Era Before Antipsychotics (1935–1954) : A Historical Overview », p. 509-510.

C. Thomas l'ouvrage *Psychosurgery. Intelligence, Emotion And Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy For Mental Disorders*, qui fit grand bruit et contribua à la reconnaissance de la psychochirurgie parmi les médecins les plus renommés des États-Unis. Valenstein note que peu de voix dissonantes se firent entendre. L'ouvrage comportait des justifications théoriques de peu d'intérêt, tant leur caractère *ad hoc* est évident. Mais il expliquait également comment on pouvait procéder à une lobotomie en traversant la paupière supérieure du patient : cela ne requérait pas de formation chirurgicale particulière. Autrement dit : tous les psychiatres pouvaient, s'ils le souhaitaient, entrer dans la danse. Cela standardisait la technique et la démocratisait — en un sens — et la rendait, évidemment, plus dangereuse. Faisant fi des conditions aseptiques élémentaires (c'est A. Lima qui le lui reprocha en personne), Freeman se contentait de désinfecter le leucotome et de se laver les mains ; il n'endormait pas les patients, mais les étourdissait avec un léger électrochoc ; fier de lui, il annonçait en 1949 pouvoir ainsi pratiquer une quinzaine d'opérations en une matinée [282]. Freeman ne gagna pas la course au Nobel, mais il permit l'implantation durable de la psychochirurgie dans le paysage clinique et intellectuel des années 1940–1950.

Dans les années 1960, quatre techniques dites « stéréotaxiques » furent mises au point : la capsulotomie antérieure, la tractomie subcaudée, la cingulotomie et la leucotomie limbique [283], encore parfois utilisées dans les cas d'anxiété invalidante, de troubles obsessionnels et de dépressions sévères.

La mise au point, en 1968, du « *gamma knife* » renforça la boîte à outils du psychochirurgien.

Reste que les indications cliniques n'étaient pas très claires : au fil des entretiens, J.-N. Missa relève qu'on l'employa d'abord sur les schizophrènes, puis sur les patients inhibés, les angoissés, les anxieux, les psychasthéniques, des patients agités, agressifs, atteints de bouffées délirantes, d'accès schizophréniques, de psychose hallucinatoire, de paranoïa, voire de débilité mentale [284].

Il semble que l'anxiété fut le symptôme le plus allégé par l'opération [285], mais, on le voit, tous les patients pouvaient, à un moment ou à un autre, y être soumis : la lobotomie était moins un traitement qui concernait une psychopathologie particulière, qu'un traitement qui s'appliquait en fonction de la temporalité ou des circonstances sociales concrètes du patient. Pour le dire brutalement : les dossiers examinés par J.-N. Missa montrent clairement que l'opération signait en réalité que tout avait été essayé, et que l'état du patient était trop dégradé pour bénéficier des autres formes de

282. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 212-213.
283. Missa, « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie II : Les nouvelles techniques de chirurgie stéréotaxique (1955–1997) », p. 1522-153.
284. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 195-244.
285. Ibid., p. 227.

thérapies. Ou bien alors, pire, c'était un traitement pratiqué pour éviter aux malades d'échouer dans des centres publics de soin, où trois médecins devaient parfois s'occuper de sept cent cinquante malades. Les médecins étaient dans ces cas confrontés à trois possibilités : le retour en famille, le transfert, ou la lobotomie [286].

L'opération avait des conséquences dramatiques et irréversibles. Il serait un peu hypocrite de les qualifier d'effets secondaires. À l'issue de la procédure, les patients présentaient un amoindrissement général de leurs capacités cognitives et émotionnelles ; ils perdaient leur esprit d'initiative, leurs centres d'intérêts. Ils étaient indifférents, apathiques, abouliques, devenaient parfois agressifs, épileptiques. Parfois, leurs inhibitions morales avaient volé en éclat [287].

Il n'est pas facile de repérer le taux de réussite de l'opération [288], notamment parce que les rechutes ou les dégradations de l'état du malade pouvaient mettre beaucoup de temps à apparaître, et qu'on ne les suivait pas jusque-là. Peut-être aussi parce que l'opération était, de toute façon, le dernier échec thérapeutique d'une longue série de protocoles pénibles et inutiles, et que la lobotomie ne conduisait, au mieux, qu'à rendre le patient à nouveau capable de travailler — pas d'aimer ni de vivre. En bref : « L'acte chirurgical créait délibérément des lésions organiques irréversibles avec l'intention de modifier la pensée dans le sens d'une régression. C'était une altération de la personnalité qui était recherchée, puisqu'il s'agissait en définitive de rendre le malade plus ou moins indifférent à son trouble. Même les plus chauds partisans de la lobotomie ne contestaient pas que la réussite de l'opération était liée à une altération définitive de la personnalité [289]. » J.-N. Missa présente la lobotomie comme la tentative de la dernière chance, mais il est pourtant clair qu'une telle opération annihilait tous les espoirs d'un retour à une existence proprement humaine.

Il convient d'ajouter que souvent, les institutions de soin ne pouvaient même pas rendre le malade à sa famille ou à la vie civile. Dans ces cas-là, on assistait à un échec dans un échec.

En Belgique, on évalua en 1950 les résultats comme suit : 30 % des malades pouvaient reprendre une vie sociale — mais laquelle ? —, 12 % voyaient leur état s'améliorer, sur 24 % des patients, il n'y avait aucun changement à constater, chez 1 % d'entre eux, l'état s'aggravait ; 3 % perdaient la vie.

---

286. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 200-206.
287. Ibid., p. 212-238.
288. Son efficacité clinique ne cessa d'être discutée : lorsqu'on compare les témoignages présents dans l'ouvrage de J.-N. Missa et les formulations de Moniz, en 1937 ou de Kalinowsky et Hoch, dans leur ouvrage de 1949, on s'aperçoit vite que la psychochirurgie est, de très loin, celle des thérapeutiques biologiques des maladies mentales d'avant-guerre qui connut les évaluations les plus contradictoires, s'étendant sur un spectre allant d'une procédure sûre, sans risque et systématiquement efficace à une mutilation injustifiable, ni sur le plan moral, ni sur le plan clinique.
289. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 238.

Quelques chiffres relatifs à la pratique psychochirurgicale. Swayze estime qu'aux États-Unis, environ 1 000 opérations furent pratiquées entre 1936 et 1949, mais 18 600 entre 1949 et 1951 : la leucotomie transorbitale de Freeman fit exploser le nombre d'opérations. Valenstein estime qu'entre 1952 et 1955, c'est-à-dire pendant la période d'installation des psychotropes dans le paysage clinique, il ne dut pas y avoir plus de 10 000 opérations aux États-Unis, ce que Swayze voit comme une nette sous-évaluation [290]. Au Pays de Galles et en Angleterre, 11 127 patients furent opérés entre 1942 et 1954. Mais ce qui est frappant, c'est que parmi eux, 762 reçurent au moins deux procédures (comme en Belgique, sans doute lésait-on un lobe, puis le deuxième quand on jugeait qu'il y avait lieu de le faire). Ce qui signifie que dans près de 93 % des cas, il suffisait d'une fois pour invalider définitivement le patient, pour mutiler son existence tout entière de manière irréversible.

* * *

En 1970, le livre *Violence and the Brain* de Vernon Mark et Frank Ervin [291] arriva en librairie. Dans les pages de l'ouvrage, les deux neuropsychiatres, extrapolant à partir des résultats de la psychochirurgie, concluaient à ses bénéfices non seulement médicaux mais aussi sociaux. prophétisaient le pouvoir, pour la psychiatrie, de mettre fin par des opérations préventives à la violence urbaine, domestique, conjugale, mais aussi aux perversions sexuelles, etc. Le livre fit un peu l'effet d'une bombe, mais explosa au visage de ses auteurs. Dans le monde médical, mais aussi dans la société civile, on prit peur à la lecture des anticipations de Mark et Ervin ; cela se comprend.

Sous l'impulsion de Peter Breggin, entre 1972 et 1977, plusieurs évaluations furent commandées par le Congrès américain. En 1977, de façon surprenante, le rapport concluait que la psychochirurgie pouvait être bénéfique dans certains cas, qu'il convenait d'encadrer plus strictement. Il soulignait également, et c'est le plus important, la nécessité du *consentement éclairé* du patient [292].

Malgré cela, certains États, comme l'Oregon et la Californie, avait déjà commencé à restreindre drastiquement l'usage de la chirurgie. Le Japon, l'Allemagne, l'Italie le firent également.

Des Congrès eurent lieu, en 1970 (à Copenhague), en 1972 (à Cambridge), en 1975 (à Madrid), en 1978 (à Boston). La psychochirurgie ne disparut pas du jour au lendemain : elle reflua, se marginalisa fortement. Elle devint un problème politique, très aigu à partir de la publication du l'ouvrage de Mark et Ervin, aux connotations

290. Swayze, « Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in The Era Before Antipsychotics (1935–1954) : A Historical Overview », p. 511.
291. Vernon Mark et Frank Ervin. *Violence and the Brain*. New York : Harper et Row, 1970.
292. Voir, entre autres : Robert P. Feldman et James T. Goodrich. « Psychosurgery : a historical overview ». In : *Neurosurgery* 48.3 (2001), p. 647-659.

racistes et aux conclusions en tout point rétrogrades. La revue *Life* l'avait promue en 1947 [293] ; en 1972, le *Wahington Post* l'attaqua frontalement, accusant des médecins de la pratiquer sur des prisonniers [294]. Apparaissant de plus en plus comme une punition, un acte de mutilation résolument illégitime, elle se marginalisa. Cette marginalisation fut aidée par le mouvement de l'antipsychiatrie, les mouvements de droits civiques. Il est difficile de croire que la psychochirurgie fut très regrettée ; un peu, sans aucun doute ; beaucoup même, par certains ; mais longtemps, cela me semble difficile à croire.

À cela, deux facteurs s'ajoutent : le premier, c'est la disponibilité croissante d'un nombre toujours plus important de molécules, qui agissaient de façon réversible et moins brutale, et plus efficace, aussi.

Le deuxième (mais ce n'est là qu'une hypothèse) s'appelle la conscience morale. Certes, de nombreux psychiatres la pratiquèrent, en France, en Belgique, en Grande Bretagne, aux États-Unis, au Canada. Mais la profession ne l'accueillit jamais unanimement, et cette absence de consensus est bien plus nette dans le cas de la psychochirurgie que dans toutes les autres formes de thérapies. La pratique de la chirurgie eut sans doute sur les praticiens eux-mêmes un effet psychologique délétère : ils se voyaient punir, mutiler, dégrader les patients, et ils se rendirent compte, souvent mais pas toujours, que cela n'était pas la fonction que leur profession était destinée à remplir.

Le Professeur Ley, longuement cité par J.-N. Missa, qui la pratiqua pourtant, ne le fit jamais avec ferveur. J.-N. Missa écrit : « Une telle thérapeutique écartait les psychiatres du droit chemin, "celui de la recherche patiente d'une explication scientifique des phénomènes pathologiques, seule base rationnelle d'une thérapeutique véritable comme d'une prévention efficace. [...] La lobotomie n'était pas une victoire sur la maladie mais "un acte barbare qui consacrait notre impuissance, notre défaite". La psychochirurgie constituait un acte grave qui levait, chez le malade, certaines inhibitions morales [295]. Aux yeux de Ley, le lobotomisé devenait véritablement un sous-homme. La mission du psychiatre était de "défendre le cerveau jusqu'à l'extrême limite du possible contre toutes les thérapeutiques agressives, et surtout contre les thérapeutiques mutilantes" [296]. » Cette prise de conscience, cette tentative de sortir de ce que Ley avait appelé dans un article de 1954 la « tentation psychochirurgicale », celle qui avait incliné les psychiatres à se faire bourreaux, est remarquable. Avant de devenir un opposant franc à la pratique, Ley avait clamer haut et fort que « l'agitation, l'agressivité ou le comportement difficile d'un malade ne constituaient pas des indications de

293. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 179.
294. Ibid., p. 287.
295. On aurait envie de répondre qu'elle était aussi la marque éclatante que ces inhibitions avaient été levées chez le médecin depuis longtemps.
296. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 240 et p. 243.

leucotomie [297] » : en d'autres termes, que le médecin n'était pas là pour punir, passer ses nerfs, ou léser de façon irréversible un malade qui lui prenait trop de temps ou d'énergie. Mais affirmer que les choses ne devaient plus se passer ainsi, c'était avouer que la façon dont elles se passaient alors était effectivement inacceptable. On lit le même aveu chez De Greef et Ectors : « L'importance de la matière à sacrifier ne doit pas se mesurer à la violence des symptômes, à moins qu'on ne soit décidé à réduire coûte que coûte le malade au silence, comme il semble hélas ! qu'on l'ait déjà fait en grande série [298]. »

Malgré cela, la psychochirurgie était encore pratiquée dans les années 1990 [299] ; il est possible qu'elle le soit toujours, çà et là ; mais elle l'est moins.

Un cas historique étrange

Que dit la chirurgie cérébrale de la psychiatrie des années 1930 aux années 1960 ?

Comment comprendre qu'une telle pratique ait eu une place (et même : une telle place) dans la clinique mentale ?

Berrios reconnaît qu'il est en partie incapable de l'expliquer. Surtout, il trouve difficile de comprendre pourquoi la psychochirurgie des années 1930 « a pris », alors que celle de la fin du XIX^e^ siècle, non. Il explique tout d'abord que la psychochirurgie, qui ne cessa pourtant de se parer des oripeaux de la science biologique du cerveau — qui n'était que balbutiante, et qui, à bien des égards, l'est toujours — ne provoqua aucun changement théorique majeur, qu'elle s'inscrivait dans des coordonnées théoriques connues, auxquelles ni Moniz, ni Freeman n'apportèrent rien.

Berrios l'affirme :

> « De façon assez surprenante, et en dépit des avancées technologiques majeures que représentèrent la neuro-imagerie ou la biologie moléculaire, il n'y eut pas de rupture dans l'ordre des *concepts* comme celui de neurone, de voie, de module, d'association, d'inhibition, d'excitation etc. C'est la raison pour laquelle on peut faire l'hypothèse que le cadre conceptuel qui sous-tendit les tentatives psychochirurgicales en Suisse et en Angleterre dans les années 1890 et qui sous-tendit les travaux de Moniz est fondamentalement le même [300]. »

Mais la seule thérapeutique psychiatrique qui eut cet effet étant la psychopharmacologie, il semble que ce problème soit vite surmonté. La psychochirurgie ne fait

297. Ibid., p. 239.
298. Ibid., p. 239.
299. Missa, « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie I : l'époque des pionniers (1935–1954) » ; Missa, « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie II : Les nouvelles techniques de chirurgie stéréotaxique (1955–1997) » ; Marc Lévêque. « Le renouveau d'une discipline controversée : la psychochirurgie ». In : *PSN* 12.2 (2014), p. 19-35.
300. Berrios, « The Origins of Psychosurgery : Shaw, Burkhardt and Moniz », p. 63.

que mettre en lumière un fait connu : les psychiatres n'agissaient pas en fonction de la science. Ce que Berrios montre, c'est que la psychochirurgie était en réalité, avant même sa mise au point, déjà d'un autre âge [301].

Se tournant vers les facteurs sociaux, Berrios poursuit alors :

> « (...) à l'époque de Moniz, les forces *sociales* qui étaient à l'œuvre étaient à la fois plus nombreuses et plus favorables [à la diffusion de la psychochirurgie]. La question de savoir pourquoi la croyance en l'efficacité de la pratique psychochirurgicale s'est répandue dans les années 1930 mais pas dans les années 1880 est une question que les sociologues peuvent légitimement poser. Une "réponse" possible est que les travaux de Moniz ont coïncidé avec le développement de la pratique psychochirurgicale aux États-Unis, et que cela lui a fourni une justification sociale idéale. Mais cette réponse est, à elle seule, insuffisante [302]. »

Il n'en reste pas moins que pour comprendre l'élan que connut la lobotomie, le champ clinique états-unien est une donnée fondamentale. L'influence de la médecine américaine acquérait un rayonnement mondial — phénomène qui s'accentua nettement après la guerre : cela s'appelle la rançon des vainqueurs.

Il reste que cette explication n'est pas suffisante, car il manque une composante, selon moi, plus psychologique. Les facteurs sociaux ne tranchent pas la question morale et quasi métaphysique de la liberté du praticien, qui, en fin de compte, est le seul à décider l'aide qu'il convient d'apporter au patient. Et c'est là que le caractère difficilement compréhensible de la psychochirurgie saute aux yeux : est-elle une impasse dans laquelle la psychiatrie s'est fourvoyée pendant trente ans ? Mais alors, si c'est le cas, comment l'expliquer ? Cela s'explique d'autant moins que sur la même période, les aliénistes avaient commencé à disposer d'outils thérapeutiques qu'ils jugeaient efficaces. Sur la voie d'une médicalisation efficace, les médecins auraient-ils déraillé sans raison ?

Les choses s'expliquent si l'on décide que la psychochirurgie permet de jeter un nouveau regard sur l'ensemble des thérapies dont il a été question dans ce chapitre, et sur celles que le chapitre suivant présentera. Sans aller jusqu'à faire de la section des fibres cérébrales des lobes frontaux le point d'aboutissement logique auquel une « ruse de la raison » historique devait nécessairement conduire la psychiatrie, on peut se demander si elle n'est pas, malgré tout, par son caractère brutal, organique, et peu efficace, dans la continuité des autres thérapies qui commencèrent la médicalisation des troubles mentaux, et si seul son caractère définitif et son image publique n'en

301. Berrios concède qu'elle renforça en partie la conception localisationniste du cerveau et des fonctions corrélatives de l'esprit, renforçant le pont théorique qui relie, très lointainement, Wernicke à Fodor et Shallice

302. Berrios, « The Origins of Psychosurgery : Shaw, Burkhardt and Moniz », p. 78.

exagèrent pas la distance avec les thérapies qui lui étaient contemporaines.

Enfin, une question se pose, qui ne fait que reprendre un paradoxe de Canguilhem [303], élégamment surmonté par Sarah Troubé [304]. La psychiatrie se singularise par le fait que dans bien des cas, l'appel au médecin n'est pas le fait du malade, mais des proches, ou de la société. Mais pour autant, peut-on estimer que la thérapeutique psychiatrique ne se fait pas pleinement au bénéfice du malade ?

On pourrait déjà très légitimement douter du fait que les thérapies de chocs fussent pratiquées avant tout pour les patients : on a de bonnes raisons de suspecter que l'accent mis par la littérature médicale sur les bons résultats de ces thérapies sur l'agitation reflète une volonté d'avoir, dans les lieux de soin, un peu de paix et de calme.

La cas de la psychochirurgie est bien plus net : peut-elle être tenue pour un traitement dans la mesure où elle est explicitement pratiquée davantage dans l'intérêt de l'entourage du malade (cliniciens, famille, société) que dans son intérêt propre ? Une procédure ne doit-elle pas être considérée comme thérapeutique uniquement dans la mesure où elle remplit la condition nécessaire mais non suffisante suivante : celle d'être pratiquée avant tout dans l'intérêt du malade, ou davantage dans son intérêt que dans celui des individus qui l'entourent ?

La « révolution neuroleptique », selon l'expression de la psychiatre française Thérèse Lempérière, qui fut l'élève de Jean Delay, on va le voir, ne fut rien moins qu'une indiscutable révolution clinique : elle fut l'occasion d'un bouleversement épistémologique sans précédent dans l'histoire de la psychiatrie, qui commença par l'introduction de nouveaux traitements, mais qui se poursuivit par un ensemble de recherches fondamentales coordonnées — ce que les thérapeutiques biologiques, prises comme elles l'étaient dans des réseaux d'influence et des effets de concurrence, ne permirent pas.

Avant de présenter cette révolution, il faut se tourner vers ce qui constitue l'apport épistémique majeur des thérapies biologiques.

1.6 L'héritage des traitements biologiques : la réflexion posologique et diagnostique

Les traitements qu'on a vus dans ce chapitre n'ont pas laissé une image glorifiante de la psychiatrie, même s'ils ont fortement contribué à infléchir son développement, et encouragé à reconsidérer que la prise en charge des maladies mentales devait être

303. Georges Canguilhem. *Le Normal et le pathologique*. Paris : Presses universitaires de France, 1966, p. 153.
304. Sarah Troubé. « Canguilhem et la psychopathologie ». In : *Cahiers Philosophiques* 125 (2011), p. 64-79.

conçue comme un geste médical — même si ce geste ne ressemblait alors en rien à ce que nous considérons aujourd'hui être une prise en charge thérapeutique digne de ce nom, il tranchait avec l'image de l'aliéniste qui doit se contenter de faire régner l'ordre dans son service.

Certes, on pourrait balayer d'un revers de main l'aspect novateur des traitements de chocs, et considérer qu'ils n'ont fondamentalement rien de spécifiquement biologique, sauf à considérer qu'une gifle est un traitement biologique efficace dans la prise en charge de la crise de nerfs infantile. Ce sont des traitements biologiques parce qu'ils ne sont pas, dans leur concrétude, des traitements psychodynamiques ou moraux. Néanmoins, il est difficile de nier, en revanche, que ces traitements ont contribué à médicaliser la psychiatrie, et à orienter les réflexions des psychiatres dans deux directions qui sont propres au champ médical : la nosologie et la posologie, même si la première ne fut en réalité qu'un reflet de la seconde.

Il est frappant de noter, comme va le montrer le tableau de synthèse suivant, combien les thérapeutiques biologiques ont conduit les praticiens à affiner leur regard diagnostic, et à tenter d'identifier des types de pathologies (notamment à distinguer des sous-types de schizophrénie et de dépression). Certes, cette contribution à l'histoire de la nosologie n'est pas aussi centrale que les travaux de Kraepelin, qui servirent de fondement épistémologique à la refonte du DSM dans les années 1970. Le vocabulaire n'y est pas employé avec une précision remarquable.

Mais il me semblait que négliger cet apport conceptuel n'aurait pas donné une idée suffisamment précise du rôle de ces thérapies dans l'accession progressive de psychiatrie — pratique autant que théorique - dans le champ des disciplines médicales.

On voit de plus, dans cette synthèse, se dessiner un mouvement de pensée que les traitements pharmaceutiques, que je présente au chapitre suivant, adoptèrent également [305] : la nosologie apparaît, dans une certaine mesure, comme l'effet des indications thérapeutiques, plutôt que comme la cause de l'emploi de telle ou telle forme de soin — comme on pourrait s'y attendre.

Traitement	**Indications thérapeutiques**	**Contre-indications ou absence d'effets**	**Références**

305. C'est particulièrement apparent au moment où s'est posé peu à peu le problème de dénomination adéquate des familles de médicaments : voir *infra*, au chapitre 2, section 2.7, p. 221 et suivantes.

Insuline	Indications générales : schizophrénie/démences sous toutes leurs formes. Indications particulières : catatonies négativistes ; stupeur catatonique ; confusions prolongées ; certains délires mélancoliques tenaces ; perturbations post-encéphaliques ; hébéphrénie (sujets jeunes). Indications suggérées : Parkinson ; perversions instinctives des jeunes sujets ; tous les patients internés, âge et psychoses indifférents.	N.S.	Abély, 1939
	Bonnes réponses dans les cas de schizophrénie de forme paranoïde (en cure simple ou en coma profond), de stupeur catatonique, d'excitation catatonique (surtout si présence massive d'hallucinations et de délires), et, plus généralement, dans les formes de schizophrénie « non pures ». Moins bonnes réponses pour la stupeur catatonique (certaines formes), hébéphrénie, les schizophrénies de type simple, les paranoïdes chroniques.	N.S.	Kalinowsky et Hoch (1949)
	Schizophrénies agitées ; paranoïa ; catatonie agitée (surtout si elle est fulgurante ou pernicieuse) ; cas de mutation de la schizophrénie en paranoïa ; cénesthopaties anesthésiques ; dépressions réactives.	À peine utile ou contre-indiquée dans les cas de catatonie stupéfiante (surtout si elle comporte des incrustations maniaco-dépressives), les schizophrénies tardives et les schizophrénies fermées (négatives ou rigides).	López-Ibor, 1950
	À l'origine : *delirium tremens* ; refus de s'alimenter ; perte d'appétit ; épuisement/déprime. *Par la suite* : névroses dues à la guerre ; dépressions sévères de type endogène ; anorexie verveuse ; états mixtes variés, de causes organiques ou psychiques ; vomissements hystériques ; dyspepsies nerveuses ; colique nerveuse ; schizophrénie/démence (d'apparition ?) précoce.	N.S.	James, 1990

Cardiazol	Mêmes indications que l'insuline, mais plus efficace sur la stupeur catatonique, les symptômes psychomoteurs et les patients paranoïdes. Possiblement moins efficace sur la schizophrénie (sauf si (a) il s'agit d'hébéphrénie, ou (b) la crise dure depuis moins de six mois ; résultats corrects dans les cas d'anxiété (hypocondriaque ou non), les bouffées délirantes ou confusionnelles (surtout chez les femmes) ; rechutes fréquentes dans les cas de psychoses maniaco-dépressives.	États fébriles ; cardiopathies ; anomalies électrocardiographiques ; hypertension ; âge supérieur à 40 ans ; anomalies neuro-végétatives ; syndromes endocriniens importants ; sur les psychoses de plus d'un an, la cure est jugée inutile voire déconseillée car elle annulerait les effets de l'insuline.	Abély, 1939
	maniaco-dépressions ; dépressions involutives, dépressions séniles ou tardives, dépressions psychonévrotiques ; états anhédoniques ; états équivalents aux maniaco-dépressions. Indications périphériques : psychoses organique (point discuté, cependant) ; épilepsies ; artérioscléroses ; certaines pathologies dermiques.	En général, si le caractère purement affectif du trouble diagnostiqué est douteux, la réaction au traitement est médiocre. Dans les cas de traits schizophréniformes, sur les modifications cérébrales irréversibles, et sur certains symptômes névrotiques, les réactions sont jugées mauvaises.	Kalinowsky et Hoch, 1949
	Indication générale : il faut employer les convulsions quand une schizophrénie début comme une catatonie. Le traitement est recommandé sur la psychose maniaco-dépresive, surtout dans les phases mélancoliques ; certaines formes de schizophrénie, notamment : la stupeur catatonique, le mutisme, le négativisme ; la dépression mitigée (mais à doses infraconvulsives) ; l'angoisse ; la dépression endogène pure (marquée par la tristesse, l'inhibition vitale, des oscillations négatives des sentiments vitaux), les dépressions provoquées (par un événement triste ou par la crainte).	Inopérant dans les formes paranoïaques. À éviter dans les dépressions mitigées à courtes phases ; les réactions de fonds dépressifs ; certains états traumatiques ; d'autres états psychotiques non-spécifiés. Dans le traitement de l'épilepsie, on rapporte certains résultats catastrophiques.	López-Ibor, 1950
Traitement combiné	De façon général, il faut employer la combinaison cardiazol-insuline quand on reprend un traitement à l'insuline seule qui a échoué.	N.S.	Abély, 1939

	Éventuellement dans les cas de cénesthopathies anesthésiques.	N.S.	López-Ibor, 1950
Électrochocs	Indication générale : la même que le cardiazol. Indiquée dans les cas d'angoisse, de dépression endogène pure, de psychose maniaco-dépressive (qu'ils ne suppriment pas, mais en raccourcissent les phases). Les chocs électriques sont à préférer au cardiazol dans les dépressions mitigées ou à courtes phases (car il est jugé plus humain). Ils sont clairement indiqués dans les dépressions très inhibées, angoissantes et idiopathiques ; dans les dépressions avec fort sentiment de culpabilité, et les dépressions provoquées.	Chez les maniaco-dépressifs à tendance mélancolique, si le cardiazol est trop anxiogène. Il faut, plus généralement, éviter de limiter les chocs électriques aux dépressions endogènes pures. La sénilité, l'artériosclérose et la débilité mentale sont des facteurs amoindrissant l'effet du traitement, qui est peu efficace sur les cénesthopathies. Peu indiqués sur les dépressions réactives et les dépressions de base chez les sujets anormaux ou psychopathes. À éviter dans les réactions de fonds dépressifs, certains états traumatiques, et d'autres états psychotiques non-spécifiés. De façon générale, il faut éviter de remplacer la psychothérapie par les électrochocs.	López-Ibor, 1950
Acétylcholine	Toutes les schizophrénies d'évolution bénigne ou pendant les phases bénignes ; légères excitations de la schizophrénie résiduelle ; traitement complémentaire ambulatoire après la sortie de clinique ; utile dans les dépressions de base chez les sujets anormaux ou psychopathes. Bons résultats dans la dépression mitigée, surtout si elle est mêlée d'angoisse. Les meilleurs résultats sont obtenus sur la désagrégation et l'autisme.	Faire bien attention à ne pas superposer les indications de l'acétylcholine à celles des électrochocs ou celles de l'insuline.	López-Ibor, 1950
Penthotal Escrofedal Penumbral Évipan	Substituts éventuels au cardiazol ou aux électrochocs : les indications thérapeutiques sont généralement les mêmes.	N.S.	*Idem.*
Électropyrexie	Psychose maniaco-dépressive.	N.S.	*Idem.*

Méthode d'addition	Psychose maniaco-dépressive.	N.S.	*Idem.*
Leucotomie	Psychose maniaco-dépressive et cénesthopathies anesthésiques.	Ne pas remplacer la psychothérapie par la psychochirurgie.	López-Ibor, 1950
	Indiquée dans l'anxiété, la peur infondée de l'avenir, les tendances suicidaires, l'automutilation, les états de tension, la destructivité, les attaques de violence incontrôlables (Rees). — Tensions émotionnelles, réponses affectives déclenchées par des hallucinations (Freeman et Watts). — Schizophrénie, excitation catatonique. Dépressions involutives (il s'agit plutôt, dans la littérature, de psychoses maniaco-dépressives paranoïdes ou mixées de traits schizophréniques, moins souvent de mélancolies involutives) ; psychonévroses ; épilepsie ; personnalités psychopathiques avec agressivité.	Rees décommande la leucotomie dans les cas de schizophrénies très durables, les hébéphrénies, les états végétatifs. — Dax et Smith rejettent son emploi sur les idées de références, les caractères bavards et plaintifs, sur la dépression simple. — L'efficacité de la chirurgie sur la psychose maniaco-dépressive est considérée comme en discussion par Kalinowsky et Hoch.	Kalinowsky et Hoch, 1949

1.7 Conclusion de ce chapitre

La psychiatrie biologique des années 1910–1950 est donc un point crucial dans l'histoire de la médecine mentale, de ses transformations profondes, de ses réussites mais aussi de ses échecs : nombre de ses aspects la rattachent à des manières de penser et de pratiquer la médecine qui s'ancrent davantage dans le XIX^e^ siècle que dans le XX^e^ ; mais en tant que point de rupture social et cognitif *pour les praticiens eux-mêmes*, il est incontestable qu'elle a permis aux psychiatres (qui n'en portaient pas encore le nom) de formuler des espoirs, des attentes, et d'être plus ou moins ouverts à la nouveauté thérapeutique que constitua la psychopharmacologie (ce ne fut pas le cas de tous, loin de là), d'être aussi plus exigeants vis-à-vis de l'évaluation des protocoles de soin, et, donc, de faire entrer la psychiatrie dans le XX^e^ siècle.

Il est également probable que la psychochirurgie, dont on ne sait guère s'il est bien légitime d'en faire la dernière née, dans les années 1940, des « thérapeutiques biologiques » des maladies mentales, ait pu contribuer à faire des psychotropes (apparus entre les années 1930 et 1950) une planche de salut, aux yeux de l'opinion publique comme d'une partie des cliniciens — encore une fois, je parle ici en termes de représentations générales, qu'il faut pondérer par l'inertie des pratiques cliniques, mais aussi, plus simplement, des habitudes.

Quoi qu'il en soit, autour de l'année 1950, plusieurs molécules synthétiques virent la jour. Des molécules révolutionnaires : de fait, lorsqu'au bout de quelques années elles devinrent des médicaments, elles changèrent le monde.

C'est vers ces molécules nouvelles et ces médicaments nouveaux que se tourne le chapitre suivant.

Chapitre 2

La « révolution neuroleptique » et ses suites

(...) Certitude, certitude,
sentiment, joie, paix. (...)

Pascal, *Mémorial*

2.1 Présentation de ce chapitre

Il suffit de parcourir les rayons d'une librairie médicale pour être convaincu du fait que la psychopharmacologie est bien une branche de l'édifice du savoir médical. Les manuels de psychiatrie comportent le plus souvent un chapitre indépendant consacré aux instruments de soin que sont les médicaments psychotropes, en plus des considérations thérapeutiques propres aux pathologies particulières dont l'examen par le menu constitue souvent le plan des ouvrages de la littérature médicale [1].

Il existe des ouvrages, nombreux, consacrés à la psychopharmacologie et à ses usages cliniques [2].

1. Pour ne citer que quelques ouvrages (parmi ceux que j'ai pu consulter) : Bernard Granger. *La psychiatrie d'aujourd'hui : du diagnostic au traitement*. Paris : Odile Jacob, 2002 ; Michael G. Gelder, Richard Mayou et Philip J. Cowen. *Traité de psychiatrie*. Flammarion Médecine-Sciences, 2005 ; Robin M. Murray et al. *Essential psychiatry*. Cambridge : Cambridge University Press, 2008 ; Allan Tasman et al. *Psychiatry. Third Edition*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2008 ; Vassilis Kapsambelis, éd. *Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte*. Paris : Presses universitaires de France, 2012. D'une édition à l'autre, il n'est pas rare que la place occupée par les considérations sur la chimiothérapie psychiatrique augmente plus ou moins substantiellement : voir par exemple Thérèse Lempérière et al. *Psychiatrie de l'adulte*. Paris : Elsevier-Masson, 1991 et Thérèse Lempérière et al. *Psychiatrie de l'adulte*. Paris : Elsevier-Masson, 2006.

2. La Bible, dans ce domaine, est le livre de Stahl, Stephen M. Stahl. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002, réédité depuis 2000 (il en est à sa quatrième édition). J'ai également consulté ou utilisé pour ce travail Jean-Louis Senon, Daniel Sechter et Denis Richard. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris : Hermann, 1995 ; Philippe Dorosz. *Guide pratique*

L'usage de tels médicaments est devenu une norme de la pratique psychiatrique, ce qui ne manque pas de provoquer depuis des décennies des débats qui excèdent largement le seul champ de la médecine professionnelle. Mais les critiques dont ces médicaments font l'objet ne changent rien à l'affaire : les molécules sont devenues médicaments, et il convient de comprendre pourquoi.

La révolution clinique fut-elle également une révolution épistémologique ? Et si ce fut le cas, cette révolution est-elle synonyme de progrès ? C'est, en quelque sorte, tout le problème.

2.2 Panorama de la pharmacopée disponible vers 1950

On trouvera à la page suivante un tableau synthétisant les techniques de soins en usage en Europe (notamment en France, au Royaume-Uni, en Allemagne), qui s'appuie sur plusieurs publications [3]. Ce tableau vise à illustrer l'idée suivante : la chlorpromazine et les molécules qui lui firent suite ne vinrent pas combler un vide thérapeutique, mais, au contraire, canaliser un trop plein — souvent inefficace, parfois même très dangereux —,et elles le firent en ajoutant à l'appareillage technique de la psychiatrie, non seulement une batterie de molécules nouvelles, mais en donnant corps à une idée qui changea radicalement le visage de la psychiatrie clinique comme de son pan théorique : l'idée de spécificité. En un sens, cette notion de spécificité, que promurent avec un enthousiasme manifeste quoique pas toujours fondé des médecins, des laboratoires pharmaceutiques, des institutions publiques, eut une importance au moins aussi grande que les molécules synthétisées au cours du siècle dernier ; celle-là permit en effet à celles-ci de s'implanter et de se diffuser dans la pratique psychiatrique autant que dans tout un pan de sa pensée.

des médicaments en neuro-psychiatrie. Paris : Maloine, 2005 ; Bruno Millet, Jean-Marie Vanelle et Joseph Benyaya. *Prescrire les psychotropes*. Paris : Elsevier-Masson, 2010 ; Pierre Schulz. *Traitements biologiques en psychiatrie*. Bruxelles : De Boeck, 2013, qui ne sont que quelques exemples

3. Pincipalement sur Joanna Moncrieff. « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 10.40 (1999), p. 475-490 et Alexandre Baratta et Alexandre Morali. « Les Traitements biologiques en psychiatrie entre la seconde moitié du XIX^e^ et la première moitié du XX^e^ siècle ». In : *L'Information psychiatrique* 86.6 (2010), p. 539-647, ainsi que sur Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* et Laurent Sueur et C.M. Winston. « The use of sedatives in the medical treatment of insanity in France from 1800 to 1870 ». In : *History of Psychiatry* 8.29 (1997), p. 95-103.

Table 3 – Thérapeutiques biologiques : milieu du XIX^e siècle/début du XX^e siècle (adapté de Baratta et Morali (2010)

Traitement	**Indications thérapeutiques**	**Contre-indications ou absence d'effets**	**Effets secondaires**	**Références**
XIX^e siècle				
[I. Calmants et narcotiques divers] Opiacés : opium ou sirop de morphine (per os) ; chlorhydrate de morphine	agitations des paralytiques généraux ; mélancolie avec anxiété, insomnies ou atonie importante ; manies aiguës	lypémanie ; folie circulaire ; symptômes psychotiques en général	N.S.	Silomon T., *Ann. Méd. Psychol.*, 1877 ; Luys J., 1893
Chloral	*delirium tremens* ; mélancolie ; paralysie générale	évolution du trouble mental à long terme	ulcérations cutanées et gastriques ; dose létale : 10 g	Jastrowitz D., *Ann. Méd. Psychol.*, 1870
Sulfonal	manie (même aiguë ou chronique) ; hypocondrie ; morphinomanie ; épilepsie avec manie ; mélancolie ; hystérie ; folie circulaire	N.S.	N.S.	Ruschervegh T., *Ann. Méd. Psychol.*, 1893 ; Lailler M.A., *Ann. Méd. Psychol.*, 1895
Méthylsulfonal (Trional) (Kast, 1888, 1890)	mélancolie ; hypocondrie avec privation de sommeil ; démence sénile ; démence paralytique ; excitation maniaque (substitut à l'hydrothérapie)	N.S.	N.S.	De Brie R., *Ann. Méd. Psychol.*, 1895 ; Kraepelin E., 1913

Paraldéhyde (V. Cervello, 1882)	*delirium tremens* ; manie aiguë ; insomnie alcoolique ; morphinomanie ; tétanos ; éclampsie ; excitation majeure chez les sujets maniaco-dépressifs	N.S.	rash cutané en cas de prise concomitante d'alcool	Lailler M.A., *Ann. Méd. Psychol.*, 1895 ; Kraepelin E., 1913 ; Daussy, H. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933
Carbamate d'éthyle (éthyl-chloral-uréthane, ou encore somnal)	lypémanie aiguë (Mairet) ; sujets débilités, excitation et dépression accompagnées de dénutrition, paralytiques et mélancoliques anxieux (Kraepelin)	manie aiguë, paralysie générale (Mairet) ; démence sénile ; *delirium tremens*	N.S.	
Bromure de potassium	hystérie ; hystéro-épilepsie ; épilepsie (ainsi que les manies et mélancolies associées) ; éclampsie ; épilepsie sévère (Brown-Séquard) ; *delirium tremens* ; paralysie générale ; somnambulisme	syphilis secondaire et tertiaire	stupeur, somnolence, asthénie génitale, perte de connaissance ; bromisme aigu (anurie, déshydratation aiguë, décès si la cure est poursuivie) ; bromisme chronique (pâleur, diarrhées incoercibles, hypertrophie gingivale, coma)	De Bécoulet, E., *Ann. Méd. Psychol.*, 1869 ; Voisin A., *Ann. Méd. Psychol.*, 1873 ; Otto Graf E., *Archiv für Psychiatrie*, 1874, 1877 ; Rousseau E.E., *Ann. Méd. Psychol.*, 1880 ; Luys J., 1893

Bromure de lithium (A. Ure, 1843)	manie et mélancolie (épisodes aigus) ; troubles de l'humeur en général ;	N.S.	diarrhées massives ; tremblements ; ataxie ; coma	Hammond W. (1871) ; Cade J.F., *Med. J. Austr.*, 1949
[II. Atropiniques] Hyoscyamine (scopolamine)	manie chroniques ; démences avancées ; paralysie générale	N.S.	N.S.	Lawson D., *Ann. Méd. Psychol.*, 1880
Hyoscine	mêmes pathologies que la morphine et le chloral ; en plus de la sédation, des effets positifs sur la désorganisation idéative sont remarqués	N.S.	N.S.	Drapes T., 1889
Duboisine (Belmondo, 1892)	tous cas d'excitation psychique ou motrice ; réduction des délires ; agitation diurne des vésaniques et des paralytiques ; agitation maniaque et lypémaniaque	N.S.	accoutumance rapide ; toxicomanie ; dénutrition ; cachexie	Marandon de Montyel, É., 1895 ; Lailler M.A., *Ann. Méd. Psychol.*, 1895
[III. Traitements à action cardio-vasculaire] Nitrite d'amyle (Meynert)	mélancolie	épilepsie	N.S.	Hostermann W., *Ann. Méd. Psychol.*, 1875 ; Schramm E., *Ann. Méd. Psychol.*, 1877 ; Otto Graf E., *Archiv für Psychiatrie*, 1877

Digitaline	agitation des sujets maniaques (effet bradycardisant) ; états maniaques associés aux épilepsies ; démence ; paralysie générale ; mélancolies anxieuses	N.S.	troubles digestifs ; syndromes confusionnels sévères (amoindris par association d'opium)	Vernois M., *Ann. Méd. Psychol.*, 1862 ; Dumesnil É., *Ann. Méd. Psychol.*, 1868 ; De Bigot V., *Ann. Méd. Psychol.*, 1874 ; Luys J., 1893
XX^{e} siècle				
[Barbituriques] Véronal (Klaesi, 1922) ; amytal sodique (Bleckwenn, 1923)	schizophrénie (réduisent les délires, améliorent la cognition) ; psychose d'involution ; tous cas d'agitation (contention chimique) ; phases maniaques de la maniaco-dépression	N.S.	dépression ou détresse respiratoire (dans les cures de sommeil prolongées à 20h/jour,)	Palmer H.D. et Braceland F.J., 1937 ; Layman J.W., 1940
[IV. Sels minéraux] Chlorure de calcium et chlorure de manganèse	déséquilibre du sympathique ; petits maux : instabilité, émotivité, anxiété	mélancolie ; délire hypocondriaque (sans effet)	épilepsie (échec notable)	Hoskins R.G., *J. Nerv. Men. Dis.*, 1934
Sels d'or (huile soufrée)	ultra virus tuberculeux, et, par extension, démence précoce	N.S.	N.S.	Claude H., Ey H., et Dublineau J., 1934

[V. Matériel biologique divers] Lactothérapie	toutes formes d'agitation psychomotrice ; agitation schizophrénique (effet à court terme) ; agitation des psychoses puerpérales, agitation alcoolique (effet à long terme)	N.S.	N.S.	Silva R. et Pinero H., *Ann. Méd. Psychol.*, 1933
Hématoporphyrine (Hüberfeld et Fink, 1929)	états dépressifs ; mélancolie anxieuse (psychogène)	effet limité sur les associations schizo-dépressives et les délires agités ; absolument contre-indiqué dans les cas d'excitation maniaque	aucune toxicité	Vinchon J. et Bourgeois P., *Ann. Méd. Psychol.*, 1933
Thérapie homéoplacentaire	schizophrénie catatonique ; dépressions des psychoses maniaco-dépressives	psychoses paranoïdes (efficacité réduite)	N.S.	Susman Galant I., *Münchener Medizinische Wochenschrift* ; Zaitzew A., *Ann. Méd. Psychol.*, 1933
Transfusions sanguines	aliénés affaiblis par la dénutrition ou l'anémie ; paralysie générale ; démence précoce ; délires aigus ;	en général : aucune efficacité sur les troubles mentaux, résultats positifs sur l'alimentation des patients	N.S.	Daussy, H. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933

Transfusions de sérum intrarachidien	amélioration de l'état physique et mental dans les cas de démence précoce et de délires chroniques	N.S.	N.S.	Daussy, H. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933

On le voit, même si on présente parfois l'introduction de la cure neuroleptique comme une sorte de *fiat lux* dans l'histoire d'une psychiatrie encore ombrageuse et, pour ainsi dire, quasi moyenâgeuse, venant combler une lacune technique majeure, la pharmacopée avant 1952 ne péchait pas tant par défaut que par excès — ou, pour être plus exact, *autant* par défaut que par excès — : défaut de spécificité des agents employés, dont les quelques éléments d'informations posologiques que j'ai pu récolter ne révèlent qu'une chose, à savoir qu'on utilisait à peu près tout et n'importe quoi dans n'importe quel type de cas ; excès de l'action clinique des tranquillisants, et notamment des effets secondaires ; défaut de connaissances entourant les mécanismes d'action des substances chimiques utilisées, et de mise en rapport de leurs effets thérapeutiques avec d'éventuels éléments (patho)physiologiques permettant d'expliquer ces effets. Le nombre de substances employées, dont le tableau précédent, malgré sa longueur, ne rend compte que d'une façon imparfaite, était énorme : à titre d'exemple, Thomas Ban affirme que dans les années cinquante, il existait près de 2 500 préparations (sédatives) à base de barbituriques, dont une cinquantaine étaient d'usage courant dans la clinique psychiatrique [4]. Et, on vient de le voir, les barbituriques, bien que d'un usage extrêmement répandu, n'étaient qu'un élément parmi d'autres de la pharmacopée. Mais malgré cette coalescence inépuisable de remèdes (ou prétendus tels), le seul but de tous ces cocktails, à ce qu'il semble, était moins de transformer durablement le cours de la maladie du patient — de tenter de le soigner, ou d'espérer le guérir — que d'obtenir, même pour un moment, un peu de silence et de calme ; en un mot : d'avoir la paix.

C'est sur cet arrière-plan historique que la chlorpromazine vit le jour ; on comprend pourquoi on la tient aujourd'hui pour une révolution.

2.3 L'idée de révolution

Dans un champ aussi polémique que peut l'être, aujourd'hui, la psychiatrie, les points d'accord sont d'autant plus notables qu'ils sont rares. Encore faut-il examiner avec soin la forme que prennent les points d'accord en question, et pourquoi. L'idée selon laquelle, à partir des années 1950, la psychopharmacologie aurait opéré une révolution dans le champ clinique et même dans le champ épistémologique de la psychiatrie est une thèse qui ne semble poser de problèmes qu'à certains auteurs (dont David Healy), et constituer ce que j'appelle un point d'accord. C'est même la thèse que soutient ce chapitre ; mais il convient d'y apporter quatre remarques préliminaires

4. Heinz E. Lehmann et Thomas A. Ban. *Pharmacotherapy of tension and anxiety*. Springfield : Charles C. Thomas, 1970 ; Thomas A. Ban. « Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25.4 (2001), p. 709-727.

d'importance.

1.— Le présent chapitre n'est pas, ne peut pas être une histoire de la psychopharmacologie en bonne et due forme [5].

Comme l'écrit Erik Jacobsen :

> « La "période faste" de la pharmacothérapie psychiatrique ne dura qu'un temps très court : sa description historique exigerait qu'on ne se contente pas de l'échelle des années, mais, comme dans le cas de la révolution française, qu'on rende compte de son déroulement à l'échelle des mois, voire des jours. Pour plusieurs raisons, cela est impossible. Dans de trop nombreux cas, il n'est pas possible d'établir avec certitude la date de publication d'un texte : celle-ci peut avoir lieu lors d'un congrès, ou au cours d'un comité d'expertise particulier, et la version imprimée peut n'avoir été publiée que plusieurs mois plus tard, et, parfois, ne jamais l'avoir été. Qui plus est, bon nombre d'entreprises pharmaceutiques ont pris l'habitude de repousser la publication de nombreux résultats importants issus de leurs laboratoires de recherche jusqu'à ce qu'un médicament arrive sur le marché. La même idée peut très bien avoir germé dans l'esprit de différents groupes de chercheurs au même moment, et de nombreux auteurs pourraient légitimement signer

5. Je ne me suis appuyé que sur des sources secondaires. Les plus importantes, c'est-à-dire celles qui ont donné à ce chapitre toute sa chair (ou presque) sont : Francisco López-Muñoz et al. « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine ». In : *Annals of Clinical Psychiatry* 17.3 (2005), p. 113-135, Francisco López-Muñoz et Cecilio Álamo. « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept ». In : *Journal of Neural Transmission* 116 (2009), p. 515-533 et Francisco López-Muñoz, Cecilio Álamo et Pilar García-García. « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs ». In : *Journal of Anxiety Disorders* 25.4 (2011), p. 554-562. Bien entendu, les deux ouvrages Judith P. Swazey. *Chlorpromazine in Psychiatry. A Study of Therapeutic Innovation*. Cambridge : The MIT Press, 1974 et Jean-Pierre Olié et al. *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*. Paris : Doin, 1992 contiennent des ressources inestimables sur le développement et l'introduction en clinique de la chlorpromazine, tandis que Frank J. Ayd et Barry Blackwell. *Discoveries in biological Psychiatry*. Philadelphia : Lippincott, 1970 balaie un champ plus large, en ajoutant des témoignages portant sur le développement des antidépresseurs. J'ai pu consulter, pour des points de détails, Heinz E. Lehmann et Thomas A. Ban. « The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia ». In : *Canadian Journal of Psychiatry* 42.2 (1997), p. 152-162, Ban, « Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis », David Healy. *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*. New York : New York University Press, 2006 et David Healy. « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century ». In : *History of Psychiatry and Medical Psychology*. Sous la dir. d'Edwin R. Wallacef IV et John Gach. New York, NY : Springer Science & Business Media, 2008, p. 419-437, ainsi que Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry* et Samuel H. Barondes. *Better than Prozac : Creating the next generation of psychiatric drugs*. Oxford University Press, 2003. Et bien sûr, les ouvrages de David Healy, Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, et David Healy. *The Psychopharmacologists, I.* Londres/New York : Hodder Arnold, 1998 (publié pour la première fois en 1996 en Angleterre), David Healy. *The Psychopharmacologists, II.* Londres/New York : Hodder Arnold, 1999 (publié pour la première fois en 1998 en Angleterre) et David Healy. *The Psychopharmacologists, III.* Londres/New York : Hodder Arnold, 2000 se sont révélés, pour ce chapitre, des références incontournables mais d'un maniement peu aisé.

> une même publication. En raison de tout cela, il est presque impossible de considérer qu'un seul individu est bien, à lui seul, à l'origine d'une nouvelle idée[6]. »

C'est la raison pour laquelle, même en détaillant beaucoup les déroulement chronologique des faits marquants, j'ai malgré tout tenté de simplifier cette histoire. Sans prétendre nullement bouleverser l'historiographie, mon travail a tenté de retourner le point de vue adopté sur la pharmacie psychiatrique, en considérant les médicaments autant comme des artefacts techniques et des produits de valeur dans une économie de marché en voie de mondialisation que comme des instruments de soin, et sans partir du principe que ces multiples aspects étaient contradictoires, incompatibles ou essentiellement scandaleux[7].

Dans la même intention, j'ai pris le parti de citer l'identité de personnes peu ou pas connues, c'est-à-dire peu ou pas (assez) citées dans l'historiographie, à savoir les chimistes et les biologistes qui ont produit les *molécules* que, le plus souvent, des médecins et des entreprises privées, voire des institutions publiques (ou certains de leurs membres) ont contribué à promouvoir et à transformer en *médicaments*. Entre un composé chimique et un produit disponible dans une officine, le processus est long et complexe, tant au point de vue administratif[8] qu'au point de vue historique : mais sans le travail anonyme du chimiste, ce processus long et parfois sinueux — là encore, j'ai dû simplifier — n'est pas possible. Bref, l'onomastique n'est pas présente dans le texte par plaisir, mais par probité.

En somme, j'espère être parvenu à ajouter de la nuance dans cette histoire mal connue à force de l'être trop, nuance qui est la contrepartie satisfaisante du déluge de détails : en citant des noms qui ne le sont que peu ou pas, mais également en indiquant de très nombreuses dates, et de très nombreux lieux, j'ai voulu insister sur le caractère protéiforme, disparate, diffus, et, paradoxalement, progressif, de cette révolution thérapeutique.

2.— Certains auteurs qui, par certains aspects de leur production écrite, sont des auteurs de premier plan dans l'historiographie actuelle — encore très lacunaire et partiale — entendent le terme de révolution en son sens premier, c'est-à-dire celui d'un retour au même, d'un mouvement n'aboutissant qu'à son point de départ. C'est le cas,

6. Erik Jacobsen. « The Early History of Psychotherapeutic Drugs ». In : *Psychopharmacology* 89.2 (1986), p. 138-144, p. 143.

7. Il est curieux de s'étonner qu'un secteur industriel de pointe comme l'industrie pharmaceutique se conduise, notamment au plan de la promotion de ses marchandises, précisément comme un secteur industriel de pointe. Que ce statut social du médicament pose des problèmes, nul ne le nie ; mais que ces problèmes deviennent peu à peu, dans la littérature historique et critique, la seule chose qu'on décide de mettre en avant, voilà qui est également profondément insatisfaisant et incomplet : connaître l'histoire de ce qu'on critique doit être une règle épistémologique autant que morale.

8. C'était moins le cas, il est vrai, de la fin de la guerre au milieu de la décennie 1960.

pour des raisons différentes, de Thomas S. Szasz [9] et de David Healy [10]. En l'occurrence, ces auteurs, qui n'ont pas de mots assez durs contre la médication psychotrope [11], ont tendance à voir les antipsychotiques comme des outils thérapeutiques particulièrement régressifs, qui autorisent à rapprocher la psychiatrie depuis les années 1950 de la « psychiatrie » telle qu'elle existait avant la naissance du « traitement moral » de Philippe Pinel (vers 1810) — c'est-à-dire à faire un parallèle contestable entre la médecine de notre temps et ce qui en tint lieu avant le XIX^e^ siècle, et à voir dans l'avènement des psychothérapies, de Pinel à Freud et au-delà (pour le dire vite) le seul véritable facteur de progrès de la pratique psychiatrique. Si la « révolution neuroleptique », pour reprendre l'expression de Thérèse Lempérière [12], a bien eu lieu — du point de vue de la plupart des personnes qui en ont été les témoins et, plus tard, du point de vue des historiens —, ce n'est que parce qu'elle constitue, sans aucun conteste, une rupture, un événement suffisamment important pour qu'on puisse légitimement parler d'un « avant » et d'un « après ». Mais cette incontestable révolution n'est certainement pas le point de départ indiscutable et indiscuté d'un progrès scientifique et clinique à sens unique : la nature de ce progrès est au contraire particulièrement — et très légitimement — discutée : on va voir pourquoi.

3.— Les auteurs sur lesquels ce chapitre s'appuie sont, à quelques exceptions près, des médecins, c'est-à-dire des acteurs directement concernés par les bouleversements induits par la psychopharmacologie dans le champ psychiatrique tout entier, aussi bien théorique (c'est-à-dire scientifique) que pratique (c'est-à-dire clinique). Qu'ils en fussent les détracteurs (comme David Healy), les utilisateurs convaincus, les promoteurs déclarés [13] (comme Pierre Deniker, Roland Kuhn, Nathan Kline), voire les inventeurs et promoteurs (Paul Janssen), ces auteurs sont souvent sujets à caution, en ce sens que leurs positions théoriques présentent — parfois très clairement — un ensemble de biais axiologiques qui infléchissent leurs thèses de manière exagérée. J'ai tenté, autant que possible, de ne garder de leurs déclarations que ce que j'estime être

9. Né Tamás István Szász (1920–2012), à Budapest, arrivé aux États-Unis en 1938, professeur de psychiatrie de son état, Szasz fut une figure majeure du mouvement dit de l'« antipsychiatrie ».

10. Professeur de psychiatrie à l'université de Cardiff, Healy s'est très tôt penché sur l'histoire de la psychopharmacologie, à laquelle il a tôt fait d'adresser des critiques extrêmement sévères, et, au cours du temps, de plus en plus violentes. L'importance de son travail ne saurait être surestimée ; seulement, le point de vue qui est le sien — et qu'il ne cherche jamais à dissimuler — me semble limiter, parfois, sa manière de faire de l'histoire.

11. Voir la bibliographie.

12. Thérèse LEMPÉRIÈRE et Roger ROBERT. « La révolution neuroleptique : le Congrès de 1955 ». In : *Psychiatries dans l'histoire*. Sous la dir. de Jacques ARVEILLER. Caen : PUC, 2008, p. 233-240.

13. Et, par là même, les co-inventeurs des médicaments, dans la mesure où, encore une fois, l'usage clinique répandu et argumenté est le facteur principal de la transmutation d'une molécule en une thérapie. Voir sur ce point Dagognet FRANÇOIS. « La raison et les remèdes ». In : (1964) ; Jean-Claude DUPONT. *L'invention du médicament. Une histoire des théories du remède*. Paris : Hermann, 2013.

le bon grain, adapté à mon propos, et de laisser de côté l'ivraie qui pourrait prêter le flanc à d'inutiles polémiques [14].

4.— La nature de l'objet dont il va être question, enfin, et qui explique en partie pourquoi nombre de publications du champ adoptent un ton polémique, hagiographique, mais rarement objectif et relativement neutre, est en soi un problème qu'il faut garder à l'esprit constamment. Les neuroleptiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anxiolytiques, les psychostimulants, certains sédatifs/hypnotiques, en plus de constituer de nouvelles classes de molécules, de nouvelles classes médicamenteuses, de nouvelles techniques de soin, et, enfin, de nouvelles manières d'explorer les maladies mentales, constituent aussi de nouveaux produits industriels, et donc, de nouvelles marchandises et de nouveaux produits de consommation.

Mais plutôt que de reprocher à l'industrie pharmaceutique d'agir de manière immorale, criminelle, etc., il me paraît plus judicieux — et, au fond, plus original — de prendre acte du fait qu'en psychiatrie comme ailleurs, un médicament est toujours aussi une marchandise, et que cela ne constitue pas tant un défaut ou un vice essentiel — si la production médicamenteuse était prise en charge par les organisations politiques qui administrent nos sociétés, et non par des acteurs économiques privés, la pharmacologie serait-elle sans défaut ? — qu'une caractéristique intrinsèque de l'objet auquel je vais m'intéresser maintenant. Il est possible de douter de l'honnêteté de certaines publications, de certaines communications publiques de la part de certains praticiens ; il est plus que légitime d'exiger que les liens entre les soignants et les entreprises soient plus transparents, et même, sans doute aucun, que de tels liens soient bien davantage réglementés ; mais il devient caricatural de prétendre que dans le champ de la psychopharmacologie, toute proposition prétendument scientifique n'est au mieux qu'une réclame qui ne s'avoue pas, au pire, qu'un mensonge éhonté. On ne remet pas systématiquement en cause les acquis théoriques et pratiques qu'en mécanique des fluides, on doit à l'industrie aéronautique ; en un sens, de la seconde Guerre mondiale sont nés les antibiotiques et l'ancêtre de l'ordinateur : un passé accablant n'est pas une raison pour condamner une innovation technologique. Peut-être faut-il alors admettre que les psychotropes, malgré les critiques que leur usage et leurs mésusages soulèvent à bon droit, sont non seulement *des techniques de soin* à part entière, mais également *des*

14. Au passage, je tiens à souligner que la question de savoir si le développement des médicaments psychiatriques est dû au hasard (Jean-Noël Missa. « Le hasard, ferment des psychotropes ». In : *La Recherche* 407 (2007), p. 56-59), ou à l'idée (au mieux triviale, au pire fumeuse) de « sérendipité » (Dilip V. Jeste, J. Christian Gillin et Richard Jed Wyatt. « Serendipity in Biological Psychiatry : a Myth ? » In : *Archives of General Psychiatry* 36.11 (1979), p. 1173-1178 ; Thomas A. Ban. « The Role of Serendipity in Drug Discovery ». In : *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8.3 (2006), p. 335-344 ; sur cette notion, parfois à la mode, mais parfois pas, on peut consulter Sylvie Catellin. *Sérendipité : du conte au concept*. Paris : Seuil, 2014), à laquelle quatre pages étaient ici consacrées, et qui après réflexion, ne m'a pas paru mériter plus que cette note.

modes de connaissance à part entière, évidement imparfaites.

C'est la thèse que ce chapitre soutient.

2.4 Les médicaments de la psychose schizophrénique : naissances des neuroleptiques

2.4.1 La chlorpromazine : un cas d'école très particulier

Incontestablement, la synthèse de la chlorpromazine est un événement absolument capital dans l'histoire de la psychiatrie en général, et dans celle de son infléchissement biologique, en particulier. À l'exception des antidépresseurs, peu de molécules ont fait parler d'elles dans la littérature générale autant ou presque que dans la littérature spécialisée [15] ; si l'on en croit David Healy [16], peu de molécules ont donné lieu à de si vives tensions autour de la question de l'identité de leur inventeur ; peu de molécules, dans le champ psychiatrique du moins, causèrent un tel bouleversement, à la fois dans les pratiques et dans les manières de concevoir la maladie mentale ; peu de molécules peuvent se targuer d'avoir autant transformé, tout à la fois, le vécu des malades, la pratiques des soignants et les conceptions de la maladie [17].

De façon générale, le terme « chlorpromazine » n'est jamais très loin de celui de « révolution » dans de nombreux ouvrages et articles d'histoire ; et lorsque les articles de littérature médicale s'accordent quelques lignes pour revenir à l'histoire de la médecine mentale, ils ne manquent jamais de faire référence à l'introduction, en 1952, du premier neuroleptique.

Il n'est ainsi pas douteux que la découverte de la chlorpromazine représente une événement capital de l'histoire de la médecine mentale, et de la médecine tout court. C'est même un point d'accord assez rare pour être noté parmi les psychiatres qui ont pris la peine d'écrire sur le passé de leur spécialité. Ce qui pose un problème, en revanche, c'est le *sens* qu'il convient de donner à cette révolution : les voix qui mettent en doute l'idée selon laquelle la psychopharmacologie fut un progrès sont somme toute moins nombreuses que les autres, mais il est certain que le caractère unilatéralement positif de la découverte de la chlorpromazine n'est pas une idée qui fait l'unanimité.

15. De même que les électrochocs et la lobotomie eurent « leur » œuvre de fiction quand Ken Kensey, en 1962, publia *One Flew Over the Cuckoo's Nest*, la chlorpromazine fut mise en avant, de manière bien plus positive et élogieuse, dans le roman de Denis Lehanne, *Shutter Island*, paru en 2003, dont elle est, en somme, l'un des protagonistes.

16. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*.

17. Il faudrait mettre en perspective ce propos en se penchant de plus près sur les agents chimiques utilisés dans le traitement du cancer, comme les vinca-alkaloïdes ou les taxanes, employées pour leurs propriétés antimitotiques, ou encore, sur l'histoire de la zidovuline (azidothymidine), employée dans le traitement du VIH, par exemple.

Le problème n'est pas tant de savoir s'il convient de tenir la molécule pour une révolution — c'est une thèse indéfiniment discutable — ; le problème, c'est de savoir ce qu'elle révolutionna.

L'historiographie témoigne en tout cas de l'importance de la synthèse de la chlorpromazine : les ouvrages d'histoire de la psychiatrie qui mettent l'accent sur la clinique font de l'avènement de la chlorpromazine un événement majeur, qui sert de point de repère historique. Celui de J. T. Braslow [18], qui s'intéresse aux pratiques cliniques de la psychiatrie biologique, s'arrête justement à l'avènement des molécules, de même que celui d'E. S. Valenstein [19], pourtant peu amène avec les médicaments psychiatriques : les molécules psychotropes ont bien ouvert une nouvelle ère, et constituent un point de rupture avec la psychiatrie d'avant-guerre. À l'exception de celui de J.-N. Missa [20], exception qui en fait l'originalité et la pertinence, la plupart des ouvrages que j'ai pu consulter séparent nettement les traitements « d'avant » l'ère des psychotropes de ceux qui, nombreux, virent le jour après 1952.

Pour leur part, les ouvrages généraux d'histoire de la psychiatrie indiquent également que la chlorpromazine fut un tournant radical dans l'histoire de la pratique psychiatrique, mais aussi dans l'histoire intellectuelle de la médecine mentale : celui de Shorter [21] situe par exemple la découverte de la chlorpromazine au cœur de ce qu'il appelle la « seconde psychiatrie biologique », dont elle fut, selon lui, l'un des deux piliers — l'autre étant la génétique.

Celui de Postel et Quétel [22], par son découpage même, s'il suggère certes une continuité entre les thérapies d'avant-guerre et les chimiothérapies, donne malgré tout à ces dernières une place importante dans le développement historique de la spécialisation de la psychiatrie : dès lors qu'un traitement apparemment curatif était disponible, ceux que l'on appelait hier des « aliénistes » allaient devenir les « psychiatres » de demain ; non plus des gardiens, mais des guérisseurs.

Le psychiatre et écrivain français Jean Thuillier fit paraître en 1981 un témoignage autobiographique intitulé *Les Dix ans qui ont changé la folie, la dépression et l'angoisse*, et qui fait évidemment débuter la décennie en question en 1952.

La chlorpromazine vit le jour en décembre 1950, dans les laboratoires de recherche de l'entreprise Rhône-Poulenc situés à Vitry-sur-Seine, après une période de gestation de près de six ans.

Mais pour comprendre comment cette synthèse fut possible, il faut faire remonter le

18. Braslow, *Mental Ills and Bodily Cures*.
19. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*.
20. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.
21. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.
22. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie*.

sillon de recherches chimiques qui aboutit à la synthèse du premier neuroleptique jusqu'aux années 1850 [23] : en effet, la classe de molécules de synthèse à laquelle appartient la chlorpromazine, à savoir les phénothiazines, connut ses premiers développements en Rhénanie-du-Nord-Westphalie, au milieu du XIX^e siècle — développements qui, comme on va le voir, contribuèrent à la révolution du champ de la chimie de synthèse, en général, et de la chimie pharmaceutique, en particulier.

Il fallut ainsi près d'un siècle pour que la recherche en chimie fondamentale et la recherche pharmaceutique parvinssent à mettre au monde une molécule dont personne n'espérait qu'elle fût un psychotrope révolutionnaire, mais qui naquit au croisement d'explorations variées et hétéroclites, relatives aussi bien aux antihistaminiques qu'aux antiémétiques, aux antiparkinsoniens, qu'aux vermifuges vétérinaires.

Voici comment.

* * *

2.4.2 Le noyau phénothiazine : 1828–1883

On commencera par rappeler quelques dates importantes.

1828 : c'est l'année où Friedrich Wöhler, à la *Technische Universität* de Berlin, synthétisa l'acide urique en laboratoire, révélant ainsi, symboliquement, le pouvoir de la technique humaine sur la nature, dont les hommes se firent sans cesse davantage possesseurs et maîtres — si l'on peut dire — au cours du XIX^e siècle. C'est l'événement *princeps* dans la relation historique qu'on doit à David Healy, en lequel il voit le premier pas de l'industrie pharmaceutique vers la chlorpromazine [24] ; c'est, par là même, une date avant tout symbolique : les travaux de Wöhler eurent peu d'effets immédiats sur la pratique ou la conception que ses contemporains se faisaient de la chimie organique.

1845, en revanche, est l'année d'une découverte fondamentale : celle de l'identification par August Wilhelm Hofmann d'un des constituants du goudron de houille, l'aniline, qui devint un composé-clé dans le développement de l'industrie des colorants textiles. Or, l'autre nom de l'aniline est la « benzèneamine [25] » : Hofmann établit, trois ans plus tard, que le benzène est bien l'un des constituants du goudron, ce qui lui permit, dans les dix ans qui suivirent, d'améliorer les techniques de synthèse de l'aniline à partir du benzène [26]. L'industrie anglaise accueillit la chose avec ferveur.

Parmi les élèves de Hofmann, on comptait le chimiste anglais William Henry Perkin. Ce dernier, au cours de l'été 1856, pendant qu'il travaillait sur la quinine (comme tout

23. SWAZEY, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 206.
24. HEALY, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 37.
25. On l'appelle également « phénylamine ».
26. Friederick August Kékulé décrivit la structure aromatique du benzène en 1865–1866, contribuant énormément à la science des molécules organiques (voir SWAZEY, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 28-29 et HEALY, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 39).

le monde, Perkin cherchait un remède à la malaria), mit au point la mauvéine, à la suite d'une série de manipulations malheureuses [27], mais sur lesquelles Perkin eut la présence d'esprit d'insister. La mauvéine n'a certes rien à voir avec la clinique psychiatrique, pas plus au XIX^e^ siècle, qu'au XX^e^ siècle. C'était un colorant utilisé dans la production industrielle de tissus. Mais il s'agissait du *premier* colorant. Dans un contexte de concurrence rude entre les industries anglaises et allemandes, l'invention de Perkin apparaît comme un extraordinaire catalyseur de recherches chimiques.

1876 : Charles Lauth, un chimiste alsacien créa le violet de Lauth en oxydant le produit d'un mélange de *p*-phénylènediamine [28] et de soufre porté à haute température. Lauth employa pour ce faire du chlorure de fer.

La même année, l'homme à la tête du département de chimie de la Badische Anilin & Soda-Fabrik (BASF), Heinrich Caro, copia le procédé de Lauth, et appliqua du chlorure de fer à de la p-aminodiméthylaniline. Le fruit de cette union s'appelle le « bleu de méthylène [29] ». Perkin avait breveté son invention dès 1857 et en avait tiré de grands profits. Caro savait que Lauth ne tarderait pas à protéger son invention, aussi désirait-il s'assurer que sa molécule et celle de son concurrent étaient différentes — et que la sienne était brevetable.

Caro chargea alors le chimiste August Heinrich Bernthsen, d'identifier la structure du bleu de méthylène. Bernthsen y parvint en 1883. Le violet de Lauth et le bleu de méthylène avaient bien un noyau commun, mais possédaient des chaînes latérales différentes. [30] Bernthsen baptisa ce noyau à trois cycles aromatiques « thiodiphénylamine », un nom qui resta en usage pendant des décennies, mais qu'on appelle aujourd'hui le « noyau phénothiazine ».

L'intérêt que suscita le noyau phénothiazine excéda rapidement le domaine des colorants de synthèse : dans les années 1880 et 1890, Robert Koch se servit du bleu de méthylène et d'autres colorants pour mettre en évidence l'existence de micro-organismes (on ne disait pas « bactéries »), tandis que Paul Ehrlich constatait en 1891 qu'en plus de son action colorante, le bleu de méthylène avait également des effets — certes faibles — sur les symptômes de la malaria. Les phénothiazines entraient peu à peu dans la

27. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 25.

28. Autrement appelée « 1,4-diaminobenzène » ou encore « paraphénylènediamine », cette molécule est une diamine de type aromatique.

29. Composé dont l'importance dans l'histoire de la chimie industrielle ne saurait être surestimée. Récemment, le lien entre l'invention de Caro et la chlorpromazine a été étudié de nouveau : voir Robert H. Howland. « Methylene Blue : The Long and Winding Road From Stain to Brain : Part 2 ». In : *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 54.10 (2016), p. 21-26.

30. August H. Bernthsen. « Ueber das Methylenblau ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16.1 (1883), p. 1025-1028 ; August H. Bernthsen. « Zur Kenntniss des Methylenblau und verwandter Farbstoffe ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16.2 (1883), p. 2896-2904 ; August H. Bernthsen. « Linear Phenothiazine Synthesis ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16 (1883), p. 2896.

pharmacie. Il semblait logique — c'est-à-dire, en accord avec l'adage de la chimie de l'époque selon lequel à structures identiques, fonctions identiques — que les molécules en dérivant eussent des propriétés similaires : l'industrie pharmaceutique commença à explorer les possibilités offertes par les phénothiazines [31].

2.4.3 Pasteur et Rhône-Poulenc : 1937–1950

Nous en arrivons aux années 1930 : c'est en effet à cette période que viennent s'entremêler plusieurs voies de recherche — les travaux sur les antihistaminiques de synthèse et sur l'anaphylaxie, les recherches sur la réaction de choc et les techniques d'anesthésie, mais aussi l'idée d'hibernation artificielle — au croisement desquelles naît non seulement la chlorpromazine, mais son utilisation comme neuroleptique.

Les phénothiazines furent d'abord exploitées dans le domaine vétérinaire : aux États-Unis, l'équipe de Campbell, de l'U.S. Department of Agriculture [32] mit au jour leurs propriétés insecticides, en 1934 ; celle de Harwood, à l'U.S.A. Bureau of Animal Industry [33], leur potentiel vermifuge, en 1938.

Mais c'est surtout dans le contexte français de la découverte des premiers antihistaminiques de synthèse [34] que la naissance de la chlorpromazine s'enracine pour de bon.

À la fin des années 1930, Daniel Bovet, Ernest Fourneau et une certaine « Mlle Stuart [35] », à l'Institut pasteur de Paris, mirent au point deux composés : en 1937, le

31. Pour toute cette section, voir Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 37-41.

32. F.L. Campbell et al. « Insecticidal Tests of Synthetic Organic Compounds-chiefly Tests of Sulfur Compounds against Culieine Mosquito Larvae. » In : *Journal of Economic Entomology* 27.6 (1934), p. 1176-1185.

33. Paul D. Harwood, Arthur C. Jerstad et L.E. Swanson. « The Efficacy of Phenothiazine For The Removal of Ascarids And Nodular Worms From Swine ». In : *J. Parasitol* 24 (1938), p. 16-17 ; Paul D. Harwood. « Research On Phenothiazine As An Anthelmintic ». In : *The Scientific Monthly* 62.1 (1946), p. 32-42.

34. J. Swazey attribue à Henry Dale (que nous reverrons dans le chapitre suivant) et à sa découverte du rôle de l'histamine dans les réactions allergiques (en gros, entre 1907 et 1913) l'engouement que la recherche de substances antihistaminiques suscita en Europe mais aussi aux États-Unis dans les années qui suivirent (voir Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 34-60). Healy insiste également sur le rôle des antihistaminiques dans le développement de la psychopharmacie : « On savait alors que l'histamine était produite en réponse à l'hypothermie, aux blessures, aux allergies, et à d'autres biologiques. Employer des substances antihistaminiques pour modifier les effets de l'histamine offrait la possibilité d'inverser certains processus pathologiques de façon beaucoup plus précise que lorsqu'on ne pouvait utiliser que le bleu de méthylène. À la fin des années 1940, les antihistaminiques nourrissaient ainsi de nombreux espoirs : on espérait que des antihistaminiques sauraient ainsi se montrer efficaces dans la prise en charge thérapeutique des problèmes cardiovasculaires, gynécologiques, obstétriques, neurologiques, et en particulier dans la maladie de Parkinson. » (Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 78).

35. Cette dernière n'est pas signataire de l'article. Les travaux en question s'appuyaient, de plus, sur des résultats antérieurs portant sur l'anaphylaxie, menés à Paris, par Paul Portier et Charles R. Richet, mais également à Cambridge, par Henry H. Dale, Marthe Vogt, George Barger et Patrick Playfair Laidlaw.

929 F (la thymoxyéthyldiéthylamine, qui dérivait elle-même du pipéroxane, ou 933 F), considéré comme le premier antihistaminique de synthèse physiologiquement efficace [36], puis, deux ans plus tard, le 1571 F (un dérivé de l'aniline [37]). Ces composés n'étaient pas des phénothiazines ; ils étaient, de plus, trop toxiques pour être employés chez l'homme. Mais il s'agissait bien d'antihistaminiques, et ils incitèrent leurs découvreurs à redoubler d'effort dans les années suivantes.

Les découvertes suivantes eurent lieu dans les laboratoires de Rhône-Poulenc, où ces recherches furent transférées à partir de 1940 [38]. En 1942, Bernard Naftali Halpern mit au point, en collaboration avec M. Mosnier, le 2339 RP, autrement appelé phenbenzamine (qui donna le médicament dénommé Antergan) : ce fut le premier antihistaminique synthétique de l'histoire de la clinique [39]. La mépyramine (ou pyrilamine, 2786 RP) suivit entre 1943 et 1944 (on la doit à Bovet et France Walthert). Des modifications apportées au 1571 RP donnèrent la tripellenamine en 1945, celles du composé 929 RP aboutirent à la diphénhydramine la même année. Le domaine était riche, les heures de laboratoires fructueuses.

C'est à partir de la fin de l'année 1944 [40] que la route de ces découvertes bifurqua franchement vers l'analyse et le développement des phénothiazines [41] : les tests permettant de mettre au jour leur activité antihistaminique étaient au point, et Pierre Viaud, qui dirigeait l'équipe de chimistes de Vitry — dont Paul Charpentier faisait partie —, incita cette dernière à creuser dans cette direction. À la fin de l'année, l'activité du 3015 RP (la phénéthazine) fut très remarquée par B.N. Halpern et R. Ducrot : la molécule surpassait toutes celles du marché. Et elle dérivait de la phénothiazine. Charpentier insista, et, en 1945, il parvint à plusieurs composés, qui jouèrent un rôle

36. Daniel Bovet et Anne-Marie Staub. « Action protectrice des éthers phénoliques au cours des intoxication histaminiques ». In : *Comptes rendus des des séances de la Société de Biologie et des ses Filiales*. 1937, p. 547-549.

37. Anne-Marie Staub. « Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine ». In : *Annales de l'Institut Pasteur. Microbiologie* 63 (1939), 400–436 et 485-584.

38. À Vitry-sur-Seine et à Saint-Fons entre 1940 et 1942, puis uniquement en banlieue parisienne après l'invasion de la zone libre.

39. Bovet reçut le prix Nobel de Physiologie ou Médecine « *for his discoveries relating to synthetic compounds that inhibit the action of certain body substances, and especially their action on the vascular system and the skeletal muscles* », c'est-à-dire « pour ses travaux sur les substances de synthèse qui inhibent certains effets des substances organiques endogènes, en particulier leurs effets sur le système vasculaire et le muscle squelettique ». Voir Daniel Bovet. *Une Chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides*. Paris : Payot, 1989.

40. Swazey et Olié rappellent que la même année, l'équipe de Gilman, à l'université de l'Iowa, travaillait à évaluer les qualités antimalariques, anthelminthiques et trypanocides des phénothiazines, et concluait de façon négative (voir Henry Gilman et David A. Shirley. « Some Derivatives of Phenothiazine ». In : *Journal of the American Chemical Society* 66.6 (1944), p. 888-893). Viaud confia plus tard que s'il avait eu vent des travaux des Américains, il n'aurait peut-être pas poussé Charpentier à poursuivre ses travaux dans la même direction.

41. Le laboratoire en avait synthétisé dans les années précédentes, espérant y trouver un remède contre la malaria.

capital dans la suite de cette histoire : le 3276 RP, qui attira l'attention d'un certain Henri Laborit ; le 3277 RP, ou prométhazine [42] ; la diéthazine (2987 RP) et la profénamine (ou isothiazine, 3356 RP) apparurent en 1946–1947. Ces deux dernières molécules étaient utilisées pour lutter contre les symptômes de la maladie Parkinson.

La synthèse de la prométhazine constitue une étape majeure dans l'histoire de la chlorpromazine, car c'est elle qui mit en lumière certains effets pharmacologiques des phénothiazines — qui venaient s'ajouter à sa nature antiallergique et antihistaminique — de façon indiscutable : Ducrot, en 1947, montra que la prométhazine prolongeait les effets de l'hexobarbital, un sédatif-hypnotique bien connu ; aux États-Unis, C.A. Winter et L. Flataker (chez Merck) élaborèrent une série de tests qui révélèrent, entre 1948 et 1951, l'inhibition des réflexes conditionnés chez le rat (Rhône-Poulenc fut mis au courant en 1950).

Tous ces résultats inclinaient à croire que la prométhazine avait une action sur le système nerveux central, et une action remarquablement forte [43]. En 1948–1949, Jean V. Sigwald conclut que cette action était plus précisément sédative et hypnogène. En avril 1950, Laborit parvenait à des conclusions semblables — il attribuait la prolongation anesthésique due à la prométhazine à son activité hypermétabolisante [44].

Tout cela incita Rhône-Poulenc à se détourner des antihistaminiques, et à se mettre en quête d'une molécule aux effets centraux plus marqués encore que ceux de la prométhazine. Ce projet vit le jour le 3 octobre 1950, dans une note interne rédigée par Pierre Koetschet, Directeur scientifique adjoint de l'entreprise, à la suite d'entretiens avec P. Viaud, S. Courvoisier, et R. Ducrot : Koetschet y recommande l'invention d'une molécule dont le profil pharmacologique serait le négatif de celui de la prométhazine, dont il souhaitait que les effets secondaires devinssent les effets principaux de la molécule espérée. La molécule à laquelle les chimistes devaient parvenir devait être d'action centrale et spécifique, sans être un antihistaminique, et dont les applications cliniques étaient difficiles à prédire avec certitude — la molécule pourrait se montrer efficace en anesthésiologie, en neurologie, sur la maladie de Parkinson, et, si l'on suivait un article paru vingt-cinq jours plus tôt [45], comme le faisait Koetschet, on pouvait espérer de bons résultats en psychiatrie.

Ce fut Charpentier qui décrocha, si l'on peut dire, la timbale. Dans les trois mois qui suivirent le mémo de son supérieur, il synthétisa la chloro-3-phénothiazine, en

42. Synthétisée en 1945, étudiée entre 1946 et 1947, mise sur le marché en 1948 pour soigner l'urticaire, elle fut un succès mondial.

43. Pour plus de détails sur cette phase du développement de la chlorpromazine, voir Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, aux pages 54–60 et 79–81.

44. Henri Laborit. « Le phénomène de potentialisation des anesthésiques généraux ». In : *Presse Médicale* 58.23 (1950), p. 416.

45. Edith M. Carlisle et Frederick Crescitelli. « Selective inhibition of brain respirations by Benadryl ». In : *Science* 112.2906 (1950), p. 272-273.

ajoutant une chaîne chlore au troisième carbone du cycle phénothiazine [46]. Il se souvenait, d'autre part, que le précurseur immédiat de la prométhazine, le 3276 RP (ou promazine, née en 1950), avait manifesté une action centrale bien supérieure à celle du produit final, et Charpentier analysa en détail la structure de la molécule. Cette dernière comportait une chaîne diméthylaminepropyle attachée à l'azote du cycle central. Charpentier parvint à fixer la chaîne de la promazine sur sa chlorophénothiazine. La chlorpromazine (4560 RP) était née. La première mention qui en est faite dans les documents internes de Rhône-Poulenc date du 11 décembre 1950, jour où Simone Courvoisier reçut les premiers échantillons [47].

2.4.4 Des effets physiologiques aux propriétés pharmaceutiques : 1950–1952

Simone Courvoisier fut en effet chargée d'évaluer le profil pharmacologique du 4560 RP, ce qu'elle fit entre décembre 1950 et avril 1951 (sur la souris, le rat, le lapin et le chien). Le produit se montrait « exceptionnellement » actif. Courvoisier nota, à la mi-mars, que la molécule était très faiblement antihistaminique, voire pas du tout ; qu'elle était un spasmolytique de faible portée ; que c'était un antagoniste de l'acétylcholine, de la dopamine, de la noradrénaline : en un mot, qu'elle avait une action parasympathique marquée ; qu'elle inhibait les convulsions alcooliques ; qu'elle causait de l'hypothermie ; que c'était un excellent antiémétique ; mais surtout : son action centrale en faisait l'agoniste remarquable d'un grand nombre de substances analgésiques, anesthésiques et hypnotiques, et une substance très efficace contre le choc traumatique ou hémorragique [48].

Les effets constatés par Courvoisier sur le système nerveux central et leurs conséquences neurovégétatives, cardio-vasculaires et respiratoires avaient peu à voir avec le champ de la médecine mentale : il semblait bien que le 4560 trouverait son utilité principale en chirurgie, à la fois dans le domaine de l'anesthésie et dans celui de la réanimation. Mais il revenait aux essais cliniques de trancher.

Ceux-ci eurent lieu entre avril 1951 et mars 1952. Entre les mois d'avril et août, ils

46. Chlorer un composé chimique, on le savait, et Charpentier aussi, avait tendance à augmenter la puissance de ses effets, mais, en contrepartie, à le rendre davantage toxique : voir Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 80-81.

47. Pour toute cette section, voir Olié et al., *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*, p. 89-118, qui m'a énormément servi, mais aussi Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, Raymond Paul. « La chlorpromazine : déroulement des recherches qui ont conduit à sa synthèse. Complément d'information ». In : *Histoire des sciences médicales* 28.1 (1994), p. 21-23, Jean Kremer. « Les Phénothiazines en pharmacologie ». In : *Bulletin de la Société des Naturalistes Luxembourgeois* 1.7 (1985), p. 49-53, et Jean Flahaut. « Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 81.296 (1993), p. 85-88, et aussi Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.

48. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 89-96.

furent conduits en France, par neuf cliniciens ; à partir de septembre 1951, dans huit autres pays, on étudia la chlorpromazine, au cours de cent dix-huit essais au total.

* * *

À ce moment précis de l'histoire, il faut faire état d'un débat (peu constructif, il est vrai) qu'on rencontre partout dans la littérature critique : celui qui concerne, évidemment, la primauté de la découverte. Le premier de ces messieurs s'appelle Henri Laborit, chirurgien fraîchement revenu de Bizerte, exerçant depuis le début de l'année 1951 au Val-de-Grâce (en collaboration avec le Colonel J. Paraire, ainsi qu'avec J. Hamon et J. Velluz) et qui reçut les échantillons de chlorpromazine 26 juin 1951, ce qui faisait de lui le douzième praticien à évaluer le composé [49]. Les deuxième et troisième de ces messieurs s'appellent, respectivement, Jean Delay et Pierre Deniker, psychiatres rattachés à l'hôpital Sainte-Anne, qui testèrent la chlorpromazine à partir du 2 février 1952, et en tirèrent les six publications considérées comme véritablement matricielles dans l'histoire des neuroleptiques.

Du point de vue historiographique, Delay et Deniker ont gagné la lutte fratricide qui opposa les deux équipes de médecins. Pour autant, Laborit a ses partisans. Delay et Deniker ont l'histoire.

Les partisans de Laborit appuient leurs arguments sur les faits suivants : dans les années 1950, Laborit cherchait à potentialiser l'effet des produits anesthésiants utilisés en chirurgie, afin de réduire les réactions de chocs manifestées par les organismes des soldats au cours des opérations chirurgicales [50]. Il employait, pour ce faire, des antihistaminiques de la famille des phénothiazines que lui fournissait Rhône-Poulenc. Lorsque le 4560 RP lui parvint, il l'utilisa abondamment en association avec d'autres substances — notamment la prométhazine et la péthidine dans le cadre de ses recherches sur l'anesthésie et l'hibernation artificielle, recherches qui l'occupèrent notablement entre 1947 et 1952 [51]. Le fait d'utiliser la chlorpromazine au sein de « cocktails » médicamenteux a

49. Le rôle de Laborit a été mis en avant au point de faire du célèbre chirurgien le seul auteur légitime de la découverte de la chlorpromazine dans Anne E. Caldwell. *Origins of Psychopharmacology : from CPZ to LSD*. Springfield : Charles C. Thomas, 1970. J.-N. Missa voit également dans les travaux menés au Val-de-Grâce une contribution majeure à l'histoire de la pharmacie psychiatrique (Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 253-254). Les thèses d'Anne Caldwell ont cependant été discutées dès 1974, dans Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*. Sur cette question, on pourra éventuellement consulter : Olié et al., *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*, p. 29–33 et 89–118

50. Ses travaux s'inspiraient de ceux de René Leriche sur le syndrome post-opératoire (1926), sur ceux de James Reilly sur le syndrome d'irritation (1934) et sur ceux de Hans Selye sur la réaction d'alarme (1937). Laborit prolongeait ces recherches à la fois dans sa pratique (potentialisation de l'anesthésie, prévention des réactions de chocs opératoires, hibernation artificielle) et dans les réflexions qu'il en retirait.

51. Dans ces années-là, Laborit rédigea ou contribua à une vingtaine d'articles au moins sur ces questions.

pu servir d'argument pour évincer les apports de Laborit de l'histoire de la pharmacie mentale : comment Laborit pouvait-il déterminer le rôle de la chlorpromazine si elle n'était pas employée seule ?

L'argument principal en faveur du groupe du Val de Grâce, c'est l'article coécrit avec Pierre Huguenard et Robert Alluaume : « Un nouveau stabilisateur neurovégétatif : (le 4560 RP) », paru le 13 février 1952 (avant, donc, les publications de Delay *et al.*) dans le numéro 60 de la *Presse médicale*. Dans ce texte, Laborit dit avoir remarqué que le cocktail chimique provoque une forme frappante et manifestement inédite d'apathie sans sédation, de désintéressement à l'égard de l'environnement. Et il est en effet frappant de relever que bien que Laborit n'employât pas la chlorpromazine seule, c'est bien à l'action centrale de la molécule 4560 RP qu'il attribuait ces effets comportementaux, effets dont les auteurs de l'article tiraient une suggestion : utilisé seul, le composé pourrait avoir des effets cliniques bénéfiques dans le domaine des maladies mentales. À la page 208 de son article, précisément, Laborit, en rendant à un confrère anesthésiste la formule qui lui appartenait, écrit que la chlorpromazine « réalis[e] une sorte de lobotomie pharmacologique (Lassner) » [52].

Ce faisant, Laborit se montra particulièrement habile, et même quelque peu opportuniste : car il ne fut pas le premier médecin à employer le 4560 RP dans un but thérapeutique. La chlorpromazine, en effet, était arrivée au Val-de-Grâce plus tôt dans l'année : Joseph Hamon l'employa le 19 janvier 1952 à 10h du matin, sur un patient de vingt-quatre ans, revenu de la guerre, mais accompagnée de péthidine, de penthotal, et d'électrochocs. Le Colonel Paraire ne présenta cependant le cas Jacques Lh. à la Société Médico-Psychologique que le 25 février, laissant à l'équipe de Laborit le temps de lui couper, à lui et à Hamon, l'herbe sous le pied [53].

Mais le même mois (février 1952), des échantillons de 4560 RP furent également remis à Sainte-Anne ; c'est à Sainte-Anne que l'activité antipsychotique du 4560 RP fut établie ; c'est à Sainte-Anne que le premier neuroleptique vit le jour, et que le concept même de « neuroleptique » fut forgé, à la suite de l'observation et la relation précise de ses effets cliniques, c'est-à-dire non plus des effets physiologiquement quantifiables de la molécule, mais des changements dans la phénoménologie des symptômes concrets de patients atteints (pour la plupart) de pathologies spécifiquement mentales.

La raison pour laquelle cette découverte revient à l'équipe de Saint-Anne, donc à Delay et Deniker, tient au fait que dans la guerre de publications qui s'ensuivit, il publièrent six articles entre février et mai, là où Hamon n'en publia que deux, Laborit

52. Henri Laborit, Pierre Huguenard et Robert Alluaume. « Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) ». In : *Presse Médicale* 60.10 (1952), p. 206-208, p. 208.

53. Il est possible que cette injection au patient Jacques Lh. soit la première utilisation *psychiatrique* de la chlorpromazine, mais l'événement, pris dans la querelle entre Laborit et Sainte-Anne, est très peu souvent évoqué dans la littérature historique et critique, ou alors, en passant.

un seul [54]. En tout cas, les trois articles séminaux [55] auxquels toute la littérature renvoie furent bien des cas cliniques de Sainte-Anne. Trente-huit patients furent traités au total, en 1952, et, comme le précisent les auteurs, « sans chercher à réaliser une cure de sommeil ou une hibernation et sans association avec des hypnotiques ou analgésiques ». Certes, cela permettait de se distinguer des publications de Paraire, Hamon et Velluz [56], mais surtout, cela permettait de damer le pion à Laborit [57].

Les observations de Delay et Deniker sont attentives, précises ; leurs transcriptions se veulent fines et détaillées. Conscients du fait que leur cohorte n'était pas bien grande, ils restèrent prudents dans leurs conclusions. Ce qu'ils notèrent, c'est que l'excitation, l'agitation et la confusion étaient très nettement améliorées, allant jusqu'à parler de guérison ; que l'anxiété et l'insomnie bénéficiaient du traitement. Leurs conclusions relativement à la mélancolie étaient plus réservées. Chez les patients diagnostiqués comme schizophrènes, ils relevaient, en prenant des précautions, une amélioration globale (sur l'agitation, la catatonie, le contact avec le patient). Chez les délirants chroniques (hallucinés ou obsédés), une abrasion des symptômes [58].

Quoi qu'il en soit, les deux groupes partagèrent, avec d'autres, le prix Lasker de 1957 ; mais certains auteurs n'hésitent pas à affirmer que les bisbilles incessantes qui résultèrent de la très riche année 1952 coûtèrent à tous ces hommes le prix Nobel [59].

Ce qu'il faut retenir de cet épisode, cependant, est un élément structurant de l'histoire des médicaments de l'esprit : dans ce cas, comme dans d'autres qu'on verra dans ce chapitre, on voit que l'œil du médecin, et plus particulièrement du psychiatre est le facteur déterminant dans la transformation d'une molécule en médicament, autrement dit, dans la métamorphose statutaire — pratique, épistémique, sociale, morale — d'une

54. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine », p. 118-122.

55. Jean Delay, Pierre Deniker et Jean-Marie Harl. « Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 112-131 ; Jean Delay, Pierre Deniker et Jean-Marie Harl. « Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 267-273 ; Jean Delay et al. « Traitement d'états confusionnels par le chlorate de diméthylaminopropyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 398-403.

56. On trouvera en Annexe la présentation tabulée des cas, que j'emprunte à Judith Swazey (Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 283-286).

57. D'aucuns tentèrent, plus tard, de contre-attaquer en faveur de Laborit, en soutenant que dans la mesure où c'est lui qui demanda à Rhône-Poulenc une molécule plus efficace que la prométhazine, et que ce fut à cette occasion que l'entreprise lui livra le 4560 RP, c'est bien à lui que revient le mérite d'avoir évité à la chlorpromazine de finir ses jours dans un placard (Olié et al., *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*, p. 98). Mais au vu de l'enthousiasme patent qui transparaît dans le rapport de Courvoisier, cette thèse paraît douteuse.

58. Ibid., p. 12-17.

59. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine », p. 120.

formule chimique en une technique de soin. Pour cette raison, j'ai écrit plus haut dans ce chapitre que l'usage de la préparation injectable est aussi important que la formule chimique. Il y a loin, en effet, entre une synthèse moléculaire et un médicament : c'est vrai aujourd'hui, ça l'était d'autant plus dans la médecine mentale des années 1950. Je ne parle pas ici de complications législatives, commerciales, ou même éthiques : les autorisations de mise sur le marché allaient extrêmement vite — pas plus qu'avant la guerre, la prudence n'était alors de mise en médecine. Je parle de transformations cognitives et pratiques.

* * *

En mars 1952, un mémorandum circula chez Rhône-Poulenc, qui préconisait l'utilisation de la chlorpromazine dans cinq spécialités — en anesthésie et réanimation, en psychiatrie, en neurologie, en dermatologie, en obstétrique — et, plus généralement, sur toutes les pathologies qui se traduisaient, entre autres choses, par des douleurs ou des vomissements [60]. La chlorpromazine n'était pas conçue, c'est très clair, comme une thérapeutique mentale, mais comme une thérapeutique à très large spectre — on serait tenté de dire : trop —, qu'il valait la peine d'essayer dans tous les cas où cela pourrait se révéler pertinent. Il est intéressant de noter que là où le médecin se réjouit de la spécificité de l'effet thérapeutique d'un médicament, l'entreprise, elle, préfère en promouvoir la polyvalence : c'est un trait qu'on retrouve jusqu'aux années 1970 au moins.

À partir du mois d'avril, Rhône-Poulenc lança l'offensive, espérant parvenir à mettre la chlorpromazine sur le marché avant l'année 1953 [61]. En décembre 1952, la chlorpromazine fut commercialisée en France sous le nom de « Largactil » : le médicament, en effet, faisait de sa large gamme d'effets thérapeutiques son principal argument de vente — et non de sa spécificité, comme on pourrait s'y attendre. Il fit l'objet d'une campagne promotionnelle très importante [62], auprès de différentes spécialités médicales.

Parmi elles, évidemment, on trouvait la psychiatrie qui, après cela, ne fut plus jamais la même.

* * *

60. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 96-100.
61. Ibid., p. 139-141.
62. Les encarts publicitaires ont été reproduits, en noir et blanc, en annexe.

2.4.5 Un accueil paradoxal

Une diffusion d'envergure mondiale

Pierre Deniker, sans doute impatient de voir la première molécule capable, apparemment, de soigner la folie [63], jugeait que la France mettait du temps à accepter ce nouvel instrument thérapeutique ; les chiffres ne paraissent pas conduire à une telle conclusion. Qu'on juge : fin 1952, les hôpitaux français [64] avaient déjà utilisé 428 kg de chlorpromazine ; en 1953, ils en consommaient plus de 75 tonnes, soit près de 180 fois plus. En 1957, la consommation globale avaient dépassé les 2 300 tonnes, et de dix institutions de soin ayant recours à la molécule, on était passé en 1956 à quatre-vingt-seize (avant de retomber à cinquante-six en 1957).

Cependant, tout comme les thérapeutiques de choc (encore en usage à cette période), la chlorpromazine se diffusa très largement au-delà des frontières de son pays natal. Le monde, en 1952, se relevait à peine du traumatisme de 1939–1945, mais le besoin de s'en relever était évidemment très puissant. Les échanges de vues, la collaboration scientifique, la recherche pharmaceutique et médicale bénéficièrent, comme tous les domaines de la vie sociale, de la paix nouvelle, et de la configuration des relations internationales née du conflit. Dans ce contexte, la chlorpromazine connut une diffusion, sinon immédiate, du moins massive, et elle devint, un peu partout dans le monde, un outil de soin nouveau, en même temps qu'une nouvelle manière de concevoir les troubles mentaux.

La chlorpromazine commença ainsi son long périple à travers le monde dès 1951 [65] : entre septembre 1951 et février 1952, des échantillons furent envoyés en Angleterre, en Suisse, en Algérie, en Argentine, en Indonésie, en Belgique, en Italie, aux Pays-bas, en Allemagne, en Autriche. En mars 1953, la première publication concernant la chlorpromazine parut en Allemagne ; en Suisse, une première étude parut en juin 1953, qui eut beaucoup d'écho. En Angleterre, deux publications majeures permettent de suivre la trace de la molécule et de son emploi dans la clinique (celle d'Anton-Stephens [66], écrit en décembre 1953, et celle de Joel Elkes (1913–2015) et Charmian Elkes, de septembre 1954 [67], qui est tenu par certains pour être l'acte de naissance d'une science nouvelle,

63. À ma connaissance, l'idée de guérison, c'est-à-dire de soin mettant définitivement fin au mal, n'était pas explicitement revendiquée dans la littérature, en tout cas pas dans les premiers temps. Les médecins qui adhéraient à l'idée d'un neuroleptique nourrissaient certes des espoirs, mais ces derniers n'étaient pas, si l'on ose, fous.

64. Il est possible que ce chiffre inclue les institutions situées dans les territoires colonisés.

65. Ce paragraphe s'appuie sur Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 142-143.

66. David Anton-Stephens. « Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (Largactil) ». In : *Journal of Mental Science* 100.419 (1954), p. 543-557.

67. Joel Elkes et Charmian Elkes. « Effect of Chlorpromazine on the Behaviour of Chronically Overactive Psychotic Patients ». In : *British Medical Journal* 2.4887 (1954), p. 560.

qui s'appela par la suite « psychopharmacologie [68] »). L'article de Heinz E. Lehmann et T. E. Hanrahan [69], cliniciens du Verdun Protestant Hospital de Montréal, publié au Canada en février 1954 d'une part, et celui de Winkelman [70], imprimé en mai 1954 aux États-Unis d'autre part, constituent deux événements décisifs, dans la mesure où ils donnèrent une impulsion formidable à la diffusion la chlorpromazine dans la clinique psychiatrique du continent nord américain (en octobre 1953, la chlorpromazine avait été évaluée par des praticiens américains, mais comme antiémétique seulement). Le 26 mars 1954, après vingt-six mois de travaux, de négociations, d'essais, de tractations entre Rhône-Poulenc et Smith, Kline and French (SK&F), la Food and Drug Administration (FDA) autorisa en effet la mise sur le marché du « SK&F 2601-A » sous le nom commercial de « Thorazine ». Quelques jours plus tard, le PDG de l'entreprise pharmaceutique SK&F, Felix Boyer apparaissait dans une émission de télévision pour vanter les soixante mille heures de travail qui avaient été consacrées au composé ; il rassurait les Américains en avançant que plus de deux mille praticiens l'avaient déjà utilisé aux États-Unis et au Canada ; qu'aux sept cents études qui étaient déjà parues, quatre cents s'ajouteraient sous peu, qui étaient en préparation ; etc. Le bénéfice net de l'entreprise passa de 53 millions de dollars en 1953 à 347 millions en 1970 [71], dont 116 millions grâce à la Thorazine. La première année, on dénombrait deux millions de prescription. En 1956, les États de la Fédération qui avaient répondu à l'enquête diligentée par des Sénateurs californiens rapportaient tous que, dans leurs hôpitaux respectifs, des patients étaient effectivement traités à la chlorpromazine ou l'une des (au moins) six autres phénothiazines alors disponibles [72].

En 1955, cinq millions de patients avaient reçu de la chlorpromazine dans le monde entier ; deux patients sur trois en avaient reçu aux États-Unis. En 1969, on estimait que cinquante millions de patients en avaient reçu [73].

C'était il y a cinquante ans. Et il ne s'agissait que d'une seule molécule.

Les chiffres de la diffusion de la chlorpromazine dans les cliniques du monde, si évocateurs soient-ils, ne suffisent cependant pas à éclaircir la chaîne des événements historiques qui conduisirent les psychiatres et les historiens à parler de « révolution

68. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine », p. 123.

69. Heinz E. Lehmann et Gorman E. Hanrahan. « Chlorpromazine : New inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states ». In : *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 71.2 (1954), p. 227-237.

70. Nathaniel W. Winkelman. « Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders ». In : *Journal of the American Medical Association* 155.1 (1954), p. 18-21.

71. Soit environ 2,4 milliards de dollars de 2021.

72. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 168-190 ; Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*.

73. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 209.

neuroleptique ».

La diffusion d'une idée n'est pas un processus abstrait : elle nécessite du temps, mais également des espaces communicationnels structurés, légitimes et dont le contenu a vocation à être un objet de savoir commun à un ou plusieurs champs disciplinaires. Un facteur de diffusion capital me semble donc être les réunions scientifiques.

Dès 1953, plusieurs d'entre elles furent organisées autour de la nouvelle chimiothérapie. Sa visibilité fut accrue ; sa crédibilité en tant qu'outil de soin puis, dans les années suivantes, comme outil de recherche, le fut également. Cela commença par le Largactil-Symposium qui se tint à Bâle (Suisse) à la fin du mois du novembre 1953. Il rassemblait une cinquantaine de médecins suisses, qui échangèrent leurs vues — généralement positives — à propos de la chlorpromazine. Ce n'était pas un événement international, certes, mais c'était la première fois qu'un colloque était consacré spécifiquement à une molécule psychotrope [74].

Mais c'est surtout à compter de l'année 1955 que la chlorpromazine acquit sa réputation et son statut. En mars-avril, un groupe de travail se réunit à Barcelone ; en juin, SK&F organisa une présentation de la molécule à Philadelphie ; en septembre, des médecins italiens se réunirent à Vercelli, puis en octobre à Milan. Mais c'est surtout à Paris qu'elle fut à l'honneur, lors du « Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique », qui eut lieu à Sainte-Anne au mois d'octobre. Cet événement d'importance considérable fut consacré notamment à l'évaluation clinique des effets de la molécule, et à l'établissement d'un consensus autour de la posologie. Les effets secondaires de la thérapie y furent également débattus, mais cela n'entacha apparemment en rien l'enthousiasme des participants [75]. Le congrès parisien donna une impulsion décisive à l'essor de la molécule [76] — en Europe, mais aussi aux USA, où la chlorpromazine avait commencé à s'implanter l'année précédente.

Le Congrès de Paris fut également l'occasion d'évaluer une autre substance, qui avait en quelque sorte profité de l'appel d'air provoqué par la chlorpromazine : la réserpine, qui contribua à l'implantation de l'idée de neuroleptique, bien qu'elle ne fût que brièvement utilisée en clinique. La réserpine avait pour principe actif un alcaloïde naturel [77] provenant d'une plante de l'Himalaya (*Rauvolfia serpentina*), alcaloïde dont

74. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 27.

75. Ces derniers étaient nombreux : pas moins de quatre cents professionnels étaient présents, et il y eut près de cent cinquante communications, qui prirent la forme de près de mille pages de compte-rendus, publiés en 1956.

76. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine », p. 126.

77. Le fait qu'il était, pour cette raison même, très difficile de s'approprier de manière exclusive les retombées sonnantes et trébuchantes des médicaments à base de réserpine, explique en partie pourquoi l'épisode fut bref, dans la clinique du moins (même si CIBA développa de nombreuses molécules dérivées de la réserpine au cours de la décennie 1950–1960, avant de renoncer) ; la réserpine s'avéra

certains effets étaient connus de longue date [78] : son indication sur les états maniaques et sur l'agitation remontait à 1931, suite aux travaux de G. Sen et K.C. Boss [79], confirmés ensuite en 1943 par Gupta, de même que ses effets délétères sur les moroses et les mélancoliques [80].

Le principe actif avait ensuite été isolé dans les laboratoires helvètes de CIBA, ce qui permit à Felix Labhardt, en 1953, d'en étudier le profil clinique : sa cohorte était composée de deux cents patients, et son travail contribua énormément à la diffusion de la réserpine et de la chlorpromazine [81]. En 1954, ce fut Nathan S. Kline (qu'on retrouvera dans quelques pages) qui s'employa à promouvoir les effets sédatifs de la réserpine, ainsi que sa capacité à améliorer la symptomatologie des psychoses aiguës ou chroniques [82].

L'usage clinique de la réserpine était déjà le signe que la chlorpromazine avait ouvert un champ d'exploration pharmacologique et clinique qui se révéla extrêmement fécond (la suite de ce chapitre va le montrer), et justifiait de nourrir l'espoir de construire une pharmacopée rationnelle de la folie. La réserpine fut également l'occasion, pour Deniker et Delay, de baptiser une nouvelle classe de médicaments [83] : c'est en référence à la réserpine qu'ils exposèrent à Paris l'idée et le néologisme génial de « neuroleptique » (« qui coupe les nerfs », littéralement) ; une molécule ne justifiait pas de parler de famille ou de classe ; deux, oui. On y reviendra à la fin de ce chapitre.

Les vues divergent sur la question de savoir si un consensus général, relativement au statut et aux bénéfices de la chlorpromazine, fut trouvé à l'occasion du congrès : Thérèse Lempérière, éminente clinicienne française, disparue en 2013, et témoin direct de l'événement, voulait croire que c'était le cas [84] ; Lopez-Muñoz est, pour sa part,

---

en revanche être, en laboratoire, un outil de recherche neurochimique extraordinairement utile. Sur la réserpine, l'article de Hugo J. Bein, Hugo J. Bein. « Biological Research in Pharmaceutical Industry with Reserpine ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 142-154, est très éclairant. Voir aussi Pierre Baumann. « Histoire de la psychopharmacologie et de la psychopharmacothérapie ». In : *Psychopharmacologie clinique : Bulletin* 11 (1998), p. 1-6 ; Pradipto Roy. « Global pharma and local science : The untold tale of reserpine ». In : *Indian Journal of Psychiatry* 60.Suppl 2 (2018), S277-S283.

78. Claude Quétel. *Histoire de la folie, de l'antiquité à nos jours*. Tallandier, 2014.

79. Gananath Sen et Kartick Chandra Bose. « Rauwolfia serpentina : A new Indian drug for insanity and high blood pressure ». In : *Indian Medical World* 11 (1931), p. 194-201.

80. J.C. Gupta, A.K. Deb et B.S. Kahali. « Preliminary observations on the use of Rauwolfia serpentina Benth. in the treatment of mental disorders ». In : *The Indian Medical Gazette* 78.11 (1943), p. 547.

81. Voir Felix Labhardt. « Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie ». In : *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 73.1-2 (1954), p. 338-345. Voir Healy, *The Psychopharmacologists, III*, au chapitre 18.

82. Bein, « Biological Research in Pharmaceutical Industry with Reserpine ».

83. Entendons : de molécules définies par leurs *effets cliniques*, et non par leur *profil chimique*.

84. Lempérière et Robert, « La révolution neuroleptique : le Congrès de 1955 ».

plus réservé [85]. Mais dans l'ensemble, l'importance de l'événement ne fait de doute pour personne.

Un point de consensus, partiel mais non négligeable, portait essentiellement sur les indications thérapeutiques de la nouvelle chimiothérapie : tous les états psychopathologiques aigus, de l'avis de tous, répondaient positivement au traitement — c'est-à-dire les états maniaques, la confusion mentale, les psychoses aiguës et l'agitation. L'activité thérapeutique était notable sur les délires chroniques (psychoses hallucinatoires ou interprétatives) assimilés à la schizophrénie. L'action de la chlorpromazine était jugée plus efficace sur les formes paranoïdes de la schizophrénie que sur ses formes simples ou sur l'hébéphrénie, catatonique ou non. Dans le champ des troubles névrotiques, la chlorpromazine donnait des résultats ambigus sur la tension névrotique et les troubles du sommeil, mais les effets secondaires qu'elle provoquait dans les cas d'anxiété étaient jugés décourageants. Enfin, la chlorpromazine demeurait inefficace sur la dépression et la mélancolie, tandis que la réserpine était jugée, pour sa part, clairement dépressogène — ce qu'on savait, du reste, depuis l'étude pionnière de Sen et Bose de 1931.

Des divergences de vue apparaissaient en revanche dès lors qu'on abordait la question de la posologie : si on parvenait à s'accorder sur le fait que le traitement devait être strictement observé, et sur le fait que la cure prolongée était plus efficace que la cure ponctuelle (on administrait la chlorpromazine sur une période d'un mois au moins), les doses utilisées variaient énormément, entre 150 mg et 600 mg par jour selon les cliniciens. Pour les plus audacieux (Vernon J. Kinross-Wright, par exemple, qui exerçait en Caroline du Nord [86]), une « mégadose » était recommandée dans les psychoses aiguës et subaiguës, qui partait de 3 g ou 4 g par jour pendant cinq à dix jours, avant de décroître progressivement. La technique de « neuroleptisation rapide » prescrivait même d'aller jusqu'à 5 g quotidiens, sur une durée de quarante-huit heures [87], avant d'ajuster plus finement la posologie. Le Symposium International sur les substances psychotropes qui eut lieu à Milan en mai 1957 [88], puis, en 1958, à Rome cette fois, la première réunion à Rome du Collège International de Neuro-Psychopharmacologie (CINP) [89], entérinèrent l'importance que les médecins du monde entier accordaient à la découverte de Rhône-Poulenc.

85. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine ».

86. John H. Moyer, Vernon John Kinross-Wright et R. Milton Finney. « Chlorpromazine as a therapeutic agent in clinical medicine ». In : *AMA Archives of Internal Medicine* 95.2 (1955), p. 202-218 ; Vernon John Kinross-Wright. « Chlorpromazine and reserpine in the treatment of psychoses ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 61.1 (1955), p. 174-182.

87. Olié et al., *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*, p. 59 ; López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine » ; Lempérière et Robert, « La révolution neuroleptique : le Congrès de 1955 ».

88. Les comptes rendus de cette première réunion internationale s'étendaient quand même sur 606 pages.

89. Il fut fondé à Zurich le 2 septembre 1957.

La littérature scientifique reflétait à la fois cet intérêt pour le nouveau médicament, et sa diffusion à l'échelle mondiale. Thomas Ban estimait qu'entre 1959 et 1969 (soit dix-sept ans après son introduction en clinique), dix mille articles étaient paru sur la chlorpromazine ; autrement dit, trois articles étaient publiés toutes les quarante-huit heures [90]. Dans les manuels de psychiatrie, notamment en langue anglaise, la place faite aux médicaments allait croissant [91].

Enfin, vers la fin de la décennie 1950, la psychiatrie fut à l'honneur au plan des récompenses de portée internationale, comme en témoigne la liste des lauréats du prix Lasker de 1957, qui revint à Pierre Deniker, « *for his introduction of chlorpromazine into psychiatry, and for his demonstration that a medication can influence the clinical course of the major psychoses* [92] », à Henri Laborit, « *for his extensive studies of surgical shock and post-operative illness which resulted in the first application of chlorpromazine as a therapeutic agent* [93] », mais aussi à Nathan Kline, « *for his demonstrations of the value of Rauwolfia derivatives, especially reserpine, in the treatment of mental and nervous disorders* [94] », à Heinz Lehmann, « *for his demonstrations of the clinical uses of chlorpromazine in the treatment of mental disorders* [95] », et, enfin, à Robert H. Noce, « *for his studies of reserpine and its uses among the mentally ill and among mental defectives* [96] ».

Cette série de prix, en plus de mettre en évidence qu'à force de batailles, de querelles publiques et de haines réciproques, les introducteurs de la chlorpromazine avaient réussi, si on peut dire, à rater le prix Nobel [97], permettait, comme tout lot de consolation qui se respecte, de rendre à chacun les hommages qui, selon le jury, lui était dus — de ne pas négliger le rôle de Henri Laborit, de souligner le caractère collectif de la mise au point de la cure, et d'associer à la découverte des effets de la chlorpromazine des médecins américains alors particulièrement influents, et de mettre en avant leurs travaux sur la réserpine, mais dont l'utilisation en psychiatrie fut sans aucun doute très inspirée des résultats obtenus avec la chlorpromazine. Le prix Lasker de 1957 mettait en quelque sorte sur le même plan *la découverte des effets cliniques* de deux substances

90. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 209.
91. Moncrieff, « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry ».
92. « Pour l'introduction de la chlorpromazine en psychiatrie, et pour avoir établi qu'un médicament peut altérer le cours des psychoses majeures. »
93. « Pour son étude approfondie des phénomènes de choc chirurgical et de trouble post-opératoire, qui le mena à faire de la chlorpromazine, pour la première fois, une utilisation thérapeutique. »
94. « Pour avoir mis au jour les vertus thérapeutiques des dérivés de la Rauwolfia, et plus particulièrement la réserpine, dans le traitement des maladies mentales et nerveuses. »
95. « Pour avoir établi les principes cliniques de l'emploi de la chlorpromazine dans le traitement des troubles mentaux. »
96. « Pour ses travaux sur la réserpine et ses usages dans la clinique des maladies et des déficiences mentales »
97. López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine », p. 120.

différentes et *l'idée même d'employer la chimiothérapie en psychiatrie*. Il est frappant de remarquer que les chimistes de Rhône-Poulenc ne sont pas même mentionnés : ce que le prix récompensait, c'était en somme l'idée même de psychopharmacologie [98].

Entre 1952 et 1958, cette idée était née, et il était à peu près impossible de l'ignorer. On pouvait cependant, comme on va le voir, en amoindrir la portée.

Des foyers de réticence

Il ne saurait s'agir, évidemment, de présenter la totalité des situations concrètes qui se firent jour en clinique au moment de l'introduction de la chlorpromazine, mais de présenter des exemples de raisons pour lesquelles cette dernière fut accueillie, par endroits, avec une certaine froideur — on peut hasarder l'hypothèse selon laquelle les raisons en question, à chaque fois, même si elles s'inscrivaient dans un contexte précis, n'étaient sans doute pas absolument circonscrites aux individus qui les formulaient, mais qu'elles étaient (selon une terminologie que j'emprunte librement à Pierre Bourdieu) des effets, sur l'*habitus* des cliniciens, du *champ* auquel ils appartenaient.

L'introduction de la chlorpromazine rencontra donc différents types de réticence chez certains praticiens, et elle mit parfois plusieurs années à devenir un élément constitutif du décor (ou plutôt, de l'arsenal thérapeutique) de certaines institutions de soin.

Tout d'abord, de nombreux praticiens renâclaient à l'idée d'abandonner des techniques de soin qui, comme l'insuline, le cardiazol ou même la psychochirurgie, avaient, selon ces mêmes praticiens, fait la preuve suffisante de leur efficacité — techniques qui, de plus, avaient exigé pour certaines une phase d'apprentissage qui représentait sans doute un investissement personnel important [99], qui peut rendre compte de l'inertie dont la clinique psychiatrique fit preuve dans certains établissements, en Europe comme aux États-Unis [100].

Ensuite, certains psychiatres se montraient réticents à l'idée d'employer cette forme de thérapie plutôt que d'interagir avec le patient : le conflit ne se jouait pas tant entre une forme « moderne » de thérapie biologique et des formes « archaïques », qu'entre

98. Je tiens à saluer ici le travail de Michel Caire, dont le site web, `http://psychiatrie.histoire.free.fr/` s'est révélé extrêmement utile pour la rédaction de ce passage — mais de bien d'autres aussi.

99. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 301-319.

100. En France, la lenteur (relative) avec laquelle la chlorpromazine fut acceptée par les cliniciens fut interprétée par Pierre Deniker, à tort ou à raison, comme étant l'effet d'une forme de découragement de la part des professionnels de santé français, lassés du florilège de techniques de soin qui, depuis la malariathérapie, avaient investi, par vagues successives, le champ clinique et s'étaient toutes, chacune à sa manière, montrées décevantes : voir Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry*, p. 138. Mais il me semble tout de même qu'il s'agit chez Deniker de l'expression d'une forme de rancœur teintée de mépris, qui se refuse à *constater* que les habitudes, même professionnelles et intellectuelles, qu'on le déplore ou qu'on s'en réjouisse, ont la vie dure.

l'idée d'une thérapie biologique et celle de traitement moral, dont on le statut et la nécessité tiraient arguments, non seulement des écrits de Freud, décisifs, mais aussi de l'échec des thérapies biologiques d'avant-guerre.

Parmi ces réticents, on trouvait, par exemple, Aubrey Lewis, éminent psychiatrique britannique [101], qui faisait valoir que les institutions sociales de soin valaient mieux que les molécules, qui elles-mêmes ne valaient guère mieux, selon lui, que les thérapeutiques de choc. L'impression générale et diffuse qu'on retire en fréquentant les sources comme la littérature qui les analyse, c'est que cette position semble avoir été celle de nombreux praticiens aux États-Unis, comme ce fut le cas en Europe [102]. Il est étonnant de constater qu'en même temps que la clinique américaine contribua d'une façon aussi frappante qu'incontestable à la mondialisation de la pratique de la chimiothérapie psychiatrique [103], cette clinique était également *clivée* [104] aussi bien sous son aspect intellectuel et culturel que du point de vue de son organisation institutionnelle, et que ce clivage se traduisait par un rejet, par une partie de la profession, du recours à la pharmacie. Aux États-Unis, en effet, la réticence de certains cliniciens à avoir recours à la chlorpromazine avait plus à voir avec la place que la psychanalyse occupait alors parmi les psychiatres [105], qu'avec un attachement nostalgique, voire conservateur ou même réactionnaire, aux anciennes pratiques [106]. Pendant les premières années, les cliniciens américains, à la manière de A. Lewis, ne virent pas la psychopharmacologie comme un facteur de progrès, mais comme une méthode de soin somatique de plus, à laquelle on adressa les mêmes reproches, dans les années 1970, qu'aux techniques découvertes avant la guerre.

Cette explication en termes de culture médicale se redouble d'une explication en termes de type de pratique : nombreux étaient les psychiatres américains qui exerçaient leur activité de manière libérale plutôt qu'hospitalière et qui, de ce fait, déterminaient de façon plus libre et individuelle les méthodes de soin qu'ils adoptaient. Vers 1951-1952, 3 000 des 7 500 psychiatres américains étaient des libéraux ; en 1954, le nombre de praticiens exerçant dans des cabinets privés (« *private practice* ») avait dépassé le nombre de psychiatres employés dans les centres de soin, publiques ou privés ; or, un

101. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 209.
102. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.
103. Voir *infra*.
104. Cette situation de clivage a été analysée en profondeur à partir d'enquêtes de terrain conduites au début des années 2000, par l'anthropologue Tanya M. Luhrmann dans son excellent ouvrage, Tanya M. Luhrmann. *Of Two Minds. An Anthropologist Looks at American Psychiatry*. New York, NY : Vintage, 2001, dont le jeu de mots précédent sur celui de « clivage » cherche à donner un équivalent en français.
105. Melvin Sabshin. *Changing American Psychiatry. A Personal Perspective*. Arlington : American Psychiatric Association Publishing, 2008.
106. À l'exception notable mais qui ne peut que nous apparaître, de plus en plus, comme déviante, de Walter Freeman, qui continuait à lobotomiser à qui mieux mieux ses patients, pour leur bien sans doute.

médecin libéral sur quatre ne pratiquait que la psychothérapie. Pour le dire autrement : si les chimiothérapies étaient un facteur d'apaisement des institutions collectives de soin (voir *infra*), elles ne convainquaient pas encore les praticiens qui mettaient en avant leur expertise individuelle, qui avaient de toute façon été formés à la théorie analytique [107], et qui considéraient même, pour certains d'entre eux, que la thérapeutique chimique était une forme d'échec [108].

Enfin, il faut souligner un point qui est bien mis en lumière par J.-N. Missa [109], et dont l'importance ne saurait être surestimée : celui de la nature des évaluations pharmacologiques de l'époque, et, plus profondément, de la forme que prenait alors l'expertise médicale [110]. Dans les années 1950, la pratique des essais cliniques randomisés et en double aveugle n'était pas encore apparue ; la hiérarchie des preuves de l'*evidence-based medicine* non plus : la médecine reposait bien davantage sur une expertise individuelle et un sentiment de confiance entre pairs que sur la consultation régulière de publications scientifiques elles-mêmes soumises à de rigoureuses procédures d'évaluation. Le terme que J.-N. Missa emploie à plusieurs reprises, et qui transparaît de manière très nette dans les propos de ses interlocuteurs, c'est celui de « paternalisme [111] ».

Les publications, on l'a dit, étaient nombreuses, mais elles ne produisaient pas de consensus. La décennie 1950–1960 fut ainsi une arène où s'affrontaient les publications en faveur de la chlorpromazine et les autres ; où les anciennes pratiques refusaient de céder la place aux nouvelles. Pour ce qui concerne le contexte nord-américain, les articles de 1954 déjà cités évaluaient la chlorpromazine de façon globalement positive ; mais en 1957, l'enquête de Lester H. Margolis, de l'université de Californie à San Fransisco, menée auprès de quatre-vingts praticiens, livrait en revanche une conclusion plus nuancée : la chlorpromazine y était jugée globalement décevante [112]. La première étude d'envergure mondiale, et qu'on peut qualifier (un peu anachroniquement) de

107. Pierre-Henri Castel fait figure d'exception aussi notable que passionnante en discutant ce point : voir Pierre-Henri Castel. *Âmes scrupuleuses, vies d'angoisse, tristes obsédés — Obsessions et contrainte intérieure de l'Antiquité à Freud*. Éditions d'Ithaque, 2011 ; Pierre-Henri Castel. « La fin des coupables, suivi de Le cas Paramord. — Obsessions et contrainte intérieure de la psychanalyse aux neurosciences ». In : (2012).

108. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 178.

109. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 327-342.

110. Ce problème se pose à l'historien de la médecine mentale dans la mesure où l'écrasante majorité des sources secondaires disponibles émanent d'acteurs et d'actrices du champ, directement concernés par leur objet d'étude. J.-N. Missa, malgré la grande qualité de son travail, n'échappe pas à cette difficulté, et n'interroge que rarement les médecins sur la définition même qu'ils attribuent à leur profession, puisqu'il la partage avec eux.

111. Il serait toutefois faux de croire qu'une telle attitude a disparu de la pratique médicale — si on me passe la litote.

112. Lester H. Margolis. « Pharmacotherapy in psychiatry : a review ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.1 (1957), p. 698-718.

« méta-analyse » consacrée à la chlorpromazine ne fut publiée qu'en 1962 [113], sans faire l'unanimité [114]. Bref, en dépit ou à cause, même, de cette littérature, il était facile, pour un psychiatre, de douter de l'efficacité de la chlorpromazine, s'il y était disposé, ou d'être convaincu, si c'était là ce qu'il souhaitait.

La littérature médicale reflétait ainsi les errements du champ psychiatrique ; mais il se trouve que parallèlement à cela, les articles médicaux et scientifiques jouèrent un rôle dans l'acceptation de la chlorpromazine, et surtout dans sa diffusion, comme on va le voir — ne fût-ce qu'en raison de la masse de publications, qui ne faisait que croître. Sans doute, la réputation de certains médecins de renom, qui furent à l'origine de publications dont l'écho surpassait celui des autres, joua-t-elle autant si ce n'est plus que la rigueur analytique et statistique de leurs travaux [115] : mais le résultat était là. Au fur et à mesure que les publications se multipliaient, que les grands noms de la psychiatrie en parlaient, l'efficacité de la chimiothérapie psychiatrique devenait de moins en moins contestable — qu'il s'agît de la chlorpromazine ou des molécules psychotropes (dont les antidépresseurs) qui arrivèrent en trombe dans les cliniques au cours des deux décennies 1950–1970, et vinrent chacune à leur tour renforcer l'idée selon laquelle la chimie était l'avenir de la médecine mentale.

Une réticence peu à peu vaincue

Même si je réserve à une section ultérieure l'étude du changement intellectuel et cognitif (« de mentalités », si l'on veut) que la pharmacie psychiatrique a provoqué, il me faut brièvement expliquer, ici, les raisons pour lesquelles les réticences face à cette nouvelle modalité thérapeutique ne suffirent pas à endiguer la vague profonde de changements pratiques et théoriques que la chlorpromazine fit se lever en l'espace de dix ans.

La première de ces raisons : le changement radical que la molécule de Rhône-Poulenc entraîna dans le climat des établissements de santé. J.-N. Missa cite par exemple des notes extraites de dossiers médicaux, dans lesquelles l'effet de la molécule est décrit par un médecin comme « spectaculaire, immédiat et très impressionnant [116] » ; un autre assimile l'importance de la synthèse de la chlorpromazine, qui fut le premier neuroleptique, à celle de la découverte de la pénicilline, qui fut le premier

113. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 339.
114. Ce qui n'est en rien un trait spécifique de la médecine d'après guerre ; c'est un trait spécifique de la médecine tout court, peut-être plus marqué en Europe qu'aux États-Unis, mais il me faudra(it) en apporter les preuves.
115. Peu importe, au fond, sauf à vouloir évaluer rétrospectivement l'efficacité objective de la première molécule neuroleptique, ce à quoi je ne me risquerai pas dans ce travail ; dans un autre, sans aucun doute.
116. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 288.

antibiotique [117].

Mais c'est l'amusant témoignage de Pierre Pichot, alors rattaché à Sainte-Anne, qui me semble le plus parlant : en 1952, un poissonnier de la rue d'Alésia se pencha vers le médecin pour lui demander, suspicieux, ce qu'il avait fait à ses malades, que l'homme s'inquiétait ne plus entendre [118]. La chlorpromazine modifia radicalement l'atmosphère des institutions de soin, et, partant, les conditions concrètes d'exercice de la médecine. Toute la littérature s'accorde sur ce point, aux réserves que j'ai mentionnées près, et même si des critiques se firent entendre ultérieurement — et le font toujours : l'introduction de la chlorpromazine fut, globalement, un bouleversement complet, aussi bien pour les malades que pour les praticiens [119].

La seconde : comme ce fut le cas avec les traitements de choc, ce fut l'introduction de la chlorpromazine aux États-Unis qui constitua l'impulsion majeure : le rayonnement mondial de la médecine américaine standardisait chaque jour davantage la pratique clinique ; l'anglais devint la langue de la science ; les cohortes considérables sur lesquelles les évaluations cliniques des médicaments étaient conduites rendaient les conclusions plus sûres, à mesure que se développaient (en Angleterre, notamment) les outils mathématiques permettant d'en tirer des conclusions [120] ; enfin, l'industrie pharmaceutique — on l'a vu brièvement plus haut — se fit fort de parfaire la réputation des molécules psychotropes, relayée en cela par les fictions populaires : la chlorpromazine comme le bromazépam et le diazépam, la benzédrine ou la fluoxétine devinrent, chacune et chacun à sa façon, des faits de cultures.

La troisième, et ce point est particulièrement mis en avant par Lempérière dans l'article déjà cité, la chlorpromazine permit la « réintégration » de la psychiatrie dans le champ de la médecine, en lui permettant d'espérer qu'à l'image des autres branches de la pratique clinique, elle pourrait, enfin, non plus pallier, restreindre, enfermer, faire taire, mais aider, soigner, guérir.

La quatrième, enfin : la chlorpromazine devint peu à peu un moyen d'étudier pour la première fois *scientifiquement* l'aspect *biologique* des psychopathologies, pour éventuellement en affirmer la *nature* biologique [121]. Le sens que ces concepts prirent alors (« science », « biologie », « nature », et « psychopathologies ») sera l'objet de notre deuxième partie.

---

117. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 296.
118. Ibid., p. 287.
119. Elkes et Elkes, « Effect of Chlorpromazine on the Behaviour of Chronically Overactive Psychotic Patients » ; Lehmann et Hanrahan, « Chlorpromazine : New inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states » ; Margolis, « Pharmacotherapy in psychiatry : a review ».
120. Harry M. Marks et Françoise (trad.) Bouillot. *La Médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900–1990)*. Le Plessis-Robinson : Institut Synthélabo, 1999.
121. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry* ; Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac* ; Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 272 ; Lempérière et Robert, « La révolution neuroleptique : le Congrès de 1955 ».

* * *

Ainsi, la première molécule employée dans la clinique psychiatrique, non pas unanimement, mais *à ce point* unanimement, fut l'occasion de voir se nouer des relations complexes entre la clinique, la science, l'industrie pharmaceutique, le grand public, les médias, et elle apparaît, après ce récit, comme un objet épistémologique et historique très ambigu, à la fois outil de soin (assez imparfait mais totalement nouveau) et modèle d'innovation industrielle [122] ; facteur de reconnaissance institutionnelle et phare dans la tempête, autant pour les *aliénistes* (tout juste des *cliniciens* du fond de la pile) qui se voyaient enfin accéder pleinement au statut de *médecins* [123] — un mouvement amorcé, on l'a vu, par les premières thérapies biologiques — que pour les patients : selon de nombreux praticiens, les psychotropes, et notamment la chlorpromazine, ont rendu la psychiatrie de secteur possible [124].

Mais en poussant de nombreux médecins et chimistes à s'intéresser à cette classe nouvelle de médicaments, et en agissant selon des mécanismes qui demeurèrent inconnus jusqu'en 1963, la chlorpromazine fit bien plus que bouleverser l'ambiance des hôpitaux et des cliniques psychiatriques. Demeurant, dix années durant, un mystère, elle fut précisément pour cette raison un formidable catalyseur de la recherche : ses effets cliniques spectaculaires reposaient sur un mécanisme d'action opaque, que de nombreux travaux s'employèrent à mettre au jour. Ce faisant, non seulement ils approfondirent les connaissances sur le système nerveux central, et plus particulièrement, sur la transmission cellulaire ; mais ils élevèrent l'ensemble des connaissances formant le socle du concept de « neurotransmission », et ce concept lui-même, au rang de concept pivot — ce qu'on pourrait vouloir qualifier de « paradigme », mais que, pour des raisons qui apparaîtront dans la seconde partie, j'appelle un « cadre explicatif standard », ou « cadre d'interprétation privilégié », fonctionnant comme une « matrice théorico-pratique ».

La chlorpromazine fut ainsi la première des nombreuses briques qui vinrent s'ajou-

122. Judith P. Swazey, dans le dernier chapitre de son livre, conclut que, du point de vue de la recherche et du développement, la chlorpromazine eut un écho retentissant pour deux raisons principales. La première est que sans que le faisceau d'acteurs, d'actrices et de conceptions médico-biologiques qui conduisirent à sa mise au point ne fussent sciemment érigés au rang de modèle ou de méthode de recherche, force est de constater que la plupart des molécules synthétisées pendant la décennie suivante le furent dans des circonstances similaires. En un sens, la chlorpromazine fut l'occasion de constater que dans le domaine de la pharmacologie mentale, un travail collaboratif et orienté par un but pouvait donner un résultat — et que ce résultat pouvait, comme on dirait, rapporter gros. La seconde tient aux bouleversements que ce premier neuroleptique provoca dans le champ clinique et dans le champ théorique : elle est développée au paragraphe suivant.

123. Postel et Quétel, *Nouvelle histoire de la psychiatrie* ; Pichot, *Un siècle de psychiatrie*.

124. Voir Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 293-296. Voir également Françoise Castel, Robert Castel et Anne Lovell. *La société psychiatrique avancée. — Le modèle américain.* Grasset, 1979, Robert Castel. *La gestion des risques : de l'anti-psychiatrie à l'après-psychanalyse.* Les éditions de Minuit, 2001 et Luhrmann, *Of Two Minds*.

ter à l'édifice des connaissances sur le fonctionnement du cerveau, tout en faisant pencher la balance du côté d'une conception neurobiologique, ou neurochimique, en tout cas non exclusivement psychologique et morale des troubles mentaux et d'une prise en charge thérapeutique à l'avenant, c'est-à-dire médicamenteuse. La *naturalisation théorique* s'ajouta donc, en partie à cause de la découverte et de la diffusion de la chlorpromazine, à la *médicalisation clinique* — au point qu'on en vint à suspecter, comme David Healy dans la plupart de ses travaux, que la première n'est et ne fut, en fin de compte, qu'un prétexte à la seconde. Ce sont ces deux aspects, naturalisation et médicalisation, qui donnent son titre à ce travail : la *biologisation* de la psychiatrie désigne, précisément, ce double phénomène historique et conceptuel.

2.4.6 Cinq décennies d'antipsychotiques

Le monde ancien ne pouvait donc, à ce qu'il semble, empêcher un monde nouveau de le remplacer. Et si ce fut la chlorpromazine qui ouvrit la voie, elle fut vite rejointe par d'autres molécules. En effet, ce n'est pas seulement l'accueil en clinique qui permet de mesurer l'importance historique de la découverte du premier antipsychotique : c'est aussi la postérité qu'il eut dans l'histoire de la pharmacologie mentale. Or, celle-ci, incontestablement, fut considérable.

La chlorpromazine fut le point de départ d'une recherche industrielle extrêmement active, et qui donna lieu, en très peu de temps, à une multitude de synthèses moléculaires — et parmi les molécules mises au point, nombreuses furent celles qui, en très peu de temps, devinrent des *médicaments*, c'est-à-dire des outils à la disposition des cliniciens.

Dans la mesure où le mode d'action des molécules psychiatriques fut très rapidement un objet d'étude à part entière — une recherche motivée et soutenue par les découvertes dont la neurobiologie fut le théâtre tout au long du XX^e^ siècle[125] —, la chlorpromazine peut apparaître, non seulement comme une modalité thérapeutique nouvelle, révolutionnaire en ceci, notamment, qu'elle était bien moins brutale que celles qui l'ont précédée[126], mais aussi comme le moment de l'entrée, certes par un chemin de traverse, de la psychiatrie sur la voie royale de la science : en effet, étudier les mécanismes d'action neurobiologiques des psychotropes, c'était, espérait-on, obtenir en creux (ou en négatif) des informations précieuses sur la pathogenèse et la nature des troubles mentaux — et ce, *dans les termes et selon les méthodes des sciences*

125. Voir la seconde partie de ce travail.

126. Ces thérapies peuvent peut-être se voir qualifier de « barbares », si l'on tient aux jugements de valeur : en tout cas, les thérapies dites « biologiques » ou « somatiques » moralement très difficiles à justifier. Sur le statut moral et politique du corps, et la dévaluation de certains au cours de l'histoire contemporaine, voir CHAMAYOU, *Les Corps vils : expérimenter sur les êtres humains aux* XVIII^e^ *et* XIX^e^ *siècles*.

biologiques. C'était là un point décisif.

Mais l'étude des relations entre la psychopharmacologie et la naturalisation des psychopathologies sera l'objet de notre seconde partie. Pour le moment, c'est l'aspect industriel, commercial et clinique qui constitue notre point focal : c'est en effet le succès des psychotropes auprès de la clinique, puis, en conséquence, la transformation de l'image de la médecine mentale (et par là même des pathologies de l'esprit) auprès du grand public, qui expliquent, en partie du moins, pourquoi les cadres explicatifs de la psychiatrie de la seconde moitié du XX^{e} siècle ont tant changé, et pourquoi ils ont changé de cette manière.

Il n'est pas aisé de décider de quelle façon il convient de découper les blocs d'événements qui constituent l'histoire des neuroleptiques : les synthèses chimiques étaient de plus en plus nombreuses, et avaient lieu à un rythme de plus en plus haletant, tandis que les études succédaient aux études, et les autorisations de mise sur le marché (AMM, lesquelles n'étaient pas systématiques, loin de là) suivaient une temporalité encore différente, tout cela en fonction des pays.

Deux principes ont donc guidé cette présentation : suivre les parentés chimiques entre les molécules, principe primordial à l'établissement de la chronologie des événements, et qui permet aussi d'esquisser une histoire de la psychiatrie un peu spéciale, à la fois proche et lointaine de celle de la clinique psychiatrique ; et admettre un certain flottement dans l'établissement des dates — la plupart du temps, elles désignent la date d'un brevet, mais parfois, celle de l'étude (c'est-à-dire de la publication ou de la mention dans la base de données PubMed) la plus lointaine à laquelle j'ai pu remonter ; d'autres fois encore, la date à laquelle un médicament est entré sur le marché (plus exactement sur *un* marché), et pour certaines, enfin, la date d'une première AMM.

En effet, le développement des molécules neuroleptiques ou antipsychotiques ne suit pas une logique linéaire très claire, même si trois grandes tendances sont identifiables.

Premièrement, la recherche d'innovation concurrentielle. La variété de familles de molécules s'explique bien davantage si l'on considère que le but du chimiste, lorsqu'il met au point une molécule nouvelle (qui ouvre parfois la voie à une novelle *classe* de molécules) est précisément d'innover par rapport à ses concurrents ; mais dans la mesure où l'innovation coûtait (et coûte toujours) cher, on observe des chimistes creuser à fond leur sillon de recherche : c'est ainsi que s'expliquent certaines régularités dans les recherches propres à tel ou tel laboratoire (Rhône-Poulenc pour les phénothiazines, Janssen pour les butyrophénones), ou à tel ou tel pays (pour anticiper : le Japon et la France, par exemple, furent longtemps d'importants producteurs d'anxiolytiques). C'était là une façon moins risquée de demeurer concurrentiel sur un marché en pleine expansion.

Deuxièmement, la maximisation intensive des effets cliniques : surtout pendant les vingt premières années de cette saga, les molécules qui furent mises au point étaient de plus en plus puissantes en termes d'effets cliniques, ce qui est sans aucun doute le signe que la maximisation d'effets déjà connus fut un principe directeur de la synthèse des nouveaux médicaments, bien plus que la volonté de mettre au point de manière extensive des traitements aux effets plus ciblés (sur tel ou tel symptôme, par exemple) ; cette maximisation allait de paire, souvent mais pas toujours, avec l'idée de réduire les effets secondaires les plus dommageables des médicaments de première génération.

Troisièmement, une tendance à la rationalisation : à partir des années 1980, lorsque la connaissance des mécanismes d'action devint plus précise — c'est-à-dire, à mesure que les techniques d'exploration biologiques permettaient de mettre au jour le lien entre les entités chimiques et des récepteurs biologiques précis —, le développement des molécules psychotropes suivit une voie davantage rationalisée, au sens où ce qu'on espérait mettre au point, c'était à la fois des molécules moins agressives en termes d'effets secondaires, et plus efficaces sur les symptômes négatifs de la schizophrénie — on cherchait en fait à imiter les effets d'une molécule découverte en 1958, la clozapine, qui fit figure, rétroactivement, de point de départ de la « seconde génération » d'antipsychotiques, qui s'étend jusqu'aux années 2000. Dans le même ordre d'idée, et même si c'est encore plus vrai de l'histoire du développement des antidépresseurs, la recherche psychopharmacologique dans le domaine des neuroleptiques s'employa à mettre au point des molécules agissant spécifiquement, non pas sur tel ou tel symptôme, mais sur tel ou tel type ou sous-type de récepteurs.

Quoi qu'il en fût, il est peut-être permis de dévoiler la fin de l'histoire : la pharmacopée neuroleptique a sans doute permis d'abraser certains symptômes de la schizophrénie, rendant par là même possible — selon la culture et les habitudes pratiques du médecin — une prise en charge psychothérapeutique plus efficace ; elle a sans doute contribué à transformer l'image des maladies mentales et le sort des malades mentaux ; elle a considérablement enrichi, c'est certain, certains acteurs privés ; mais elle n'est pas parvenue à guérir la schizophrénie et les pathologies apparentées ; et elle n'y parvient toujours pas.

Le développement des « neuroleptiques classiques »

La première décennie de recherches fut capitale pour l'histoire de la pharmacie psychiatrique, puisque les quatre familles principales de neuroleptiques dits « classiques [127] » (ou « typiques », lorsqu'on veut les distinguer des neuroleptiques « aty-

127. Il s'agit des phénothiazines (dont le chef de file est la chlorpromazine, apparue en 1950), des butyrophénones (halopéridol, 1958), des thioxanthènes (chlorprothixène, 1958), et des benzamides

piques ») virent le jour entre 1950 et 1960. Dans la mesure où certains antipsychotiques dits « atypiques » dérivent chimiquement de certains antipsychotiques typiques de la décennie 1950–1960 [128], on pourrait même aller jusqu'à affirmer, comme le fait Jacobsen, qu'au cours de ces dix premières années, l'essentiel de la pharmacopée psychiatrique était, au moins en puissance, déjà là [129].

La chlorpromazine était donc un succès à porter au crédit des laboratoires Rhône-Poulenc, qui continuèrent à exploiter le filon qu'ils avaient trouvé les premiers, tandis que d'autres laboratoires, en Europe comme aux États-Unis, tentaient de mettre au point un produit aux effets similaires. À cette fin, on partait de la structure de la chlorpromazine pour la modifier suffisamment pour obtenir un composé nouveau — c'est-à-dire brevetable —, mais suffisamment peu pour obtenir des effets cliniques plus ou moins identiques. En d'autres termes, la rationalité à l'œuvre au cours de la période 1950–1980 (plus ou moins) se fondait davantage sur les principes du chimistes que sur ceux du médecin : on partait de l'idée selon laquelle structure et fonction étaient intimement liées pour produire de nouvelles molécules aux effets semblables à ceux de la chlorpromazine ; mais on ne cherchait en aucun cas à produire une molécule qui aurait été, par exemple, moins sédative ou plus efficace sur tel ou tel symptôme ou telle ou telle catégorie de symptômes, ou encore, dépourvue des effets secondaires de la chlorpromazine. Ce fut le cas vers 1990 ; mais n'anticipons pas.

Les phénothiazines, tout d'abord, donnèrent lieu à une efflorescence de molécules à partir de modifications relativement mineures de leur structure typique (un noyau tricyclique comprenant deux cycles benzéniques, reliés par un atome d'azote et un atome de soufre), en fonction de la nature de la chaîne latérale reliée à l'azote.

Le premier sous-ensemble de phénothiazines, celui de la chlorpromazine, regroupe les composés aliphatiques : à la suite de la promazine, qui fut développée dès 1950, la lévomépromazine fut synthétisée par Rhône-Poulenc entre 1957 et 1958, de même que l'acéthylpromazine (1958). Ce groupe de molécules continua à être exploité au moins jusqu'en 1972, année où la cyamémazine vit le jour (chez Rhône-Poulenc également), mais très vite, on tenta d'agréger au noyau central d'autres types de chaînes latérales.

Le groupe des phénothiazines à noyau pipéraziné contient des molécules qui furent reconnues rapidement comme plus actives sur le système nerveux central : la prochlor-

(sulpiride, 1965).

128. Les dibenzodiazépines ont des similarités structurelles importantes avec la classe des phénothiazines, les benzisoxazoles sont proches des butyrophénones.

129. Il est impossible de référencer les informations et les données qui suivent sans faire entrer dans cette section une proportion trop importante de la bibliographie générale : voir la note 5 du présent chapitre. Mais il faut noter que le découpage des médicaments en onze classes pharmaceutiques, ainsi que les descriptions des molécules et de nombreuses informations techniques ont été empruntées à Nicolas Franck et Pierre Thomas. « Les antipsychotiques dans la schizophrénie ». In : *La Lettre du psychiatre* 10.6 (2014), p. 178-181.

pérazine, beaucoup plus incisive que la chlorpromazine, fut créée en 1956 par Rhône-Poulenc ; la perphénasine, moins active que la précédente, en 1958 ; en revanche, à partir de la thiopropérazine, dérivé sulfamidé qui se révéla très puissant (Rhône-Poulenc, 1959), on mit au point deux molécules fluorées, la trifluopérazine (Squibb Myers-Brisol, 1955 ; SK&F, 1960) et la fluphénazine (Squibb Myers-Brisol, 1956 ; SK&F, 1962) qui, pour leur part, bénéficiaient bien, en terme de potentiel pharmaceutique, de leur noyau pipéraziné.

Enfin, le sous-ensemble des phénothiazines à noyau pipéridiné regroupe, notamment, des molécules comme la propériciazine (développée chez Rhône-Poulenc entre 1957 et 1959, commercialisée en 1963), la périmétazine (Rhône-Poulenc, 1963, mais un précédent existe, qui remonte à 1957), la thioridazine (Sandoz, 1966 ; précédent en 1956), et un dérivé sulfamidé, la pipothiazine (Rhône-Poulenc, 1973 [130]). Dans l'ensemble, les phénothiazines pipéridinées se révélèrent être les moins actives de toutes les phénothiazines employées en psychopharmacie [131].

À la fin de la décennie, deux autres molécules phares firent leur apparition, et contribuèrent non seulement à implanter les neuroleptiques dans la pratique clinique — ces molécules ou leurs dérivées étaient bien plus puissantes que la chlorpromazine — mais aussi dans la recherche pharmaceutique. Le chlorprothixène et l'halopéridol sont en effet remarquables parce qu'en plus d'être *de nouveaux médicaments*, ils étaient en même temps les chefs de file de *deux nouvelles classes de médicaments* psychotropes à usage neuroleptique.

En juillet 1958, dans les laboratoires de l'entreprise danoise H. Lundbeck & Co., Poul Viggo Petersen et son équipe de chimistes s'employèrent à répliquer les effets de la chlorpromazine en s'appuyant sur un noyau tricyclique différent de celui des phénothiazines — sur le leur, un carbone se substituait à l'hydrogène aromatique caractéristique des phénothiazines. Cette substitution donna le noyau thioxanthène. Puis, s'appuyant sur une caractéristique structurelle typique de la perphénazine et de la fluphénazine (sur ces dernières, la chaîne latérale, aminée ou basique, est attachée en dixième position du triple cycle, sur l'azote), Petersen parvint à fixer des chaînes identiques sur le carbone central (en neuvième position) du noyau thioxanthène : le chlorprothixène était né. Et, conformément aux attentes de l'équipe de Petersen, la molécule avait des propriétés neuroleptiques. À l'automne, on confia à Jørgen Ravn, de

130. Pour une contextualisation du développement des phénothiazines par l'entreprise, voir Étienne Barral. « Cent ans de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 314 (1997), p. 171-178.

131. Deux dérivés notables des phénothiazines, dits « azaphénothiazines », à savoir l'isothipendyl (1958) et le prothipendyl (1960) furent à l'occasion utilisés en clinique psychiatrique (le second comme anxiolytique) ; ils furent suivis d'un troisième, l'oxypendyl, en 1962. La littérature fait, en général, peu de cas d'eux.

l'hôpital d'État de Middelfart, la responsabilité de mener des essais cliniques. Au cours du temps, les chimistes parvinrent à identifier quatre facteurs structurels augmentant la probabilité d'observer une action neuroleptique [132], ce qui montrait à la fois leur aisance vis-à-vis de ce type de composés, et leur permettait d'en produire de nouveaux.

Ces conclusions s'appuyaient sur quatre molécules produites entre 1958 et 1965 (trois le furent par Lundbeck) : le chlorprothixène, la molécule la moins puissante des quatre, sensiblement équivalente à la chlorpromazine ; le clopenthixol, en 1959, était trois fois plus actif que la chlorpromazine (par voie orale) ; le flupenthixol, synthétisé en 1963, marqua en revanche un net progrès en terme d'activité pharmacologique, puisque 6 mg se montraient aussi efficaces que 300 mg de chlorpromazine, tandis que le thiothixène (synthétisé aux États-Unis par Pfizer & Co., en 1965) et le plus tardif zuclopenthixol (1986, Lundbeck) avaient une efficacité dix fois supérieure à celle de la chlorpromazine [133]. Cinq mois après les premiers essais, et un mois *avant* la première publication scientifique étudiant ses effets sur 70 patients, le chlorprothixène fut mis sur le marché au Danemark, le 28 mars 1959 (il avait été autorisé le 30 janvier). Le clopenthixol suivit le 2 décembre 1960. Le flupenthixol fut étudié en Autriche et au Danemark de manière plus poussée, et mis sur le marché en 1966.

Mais la chlorpromazine ne fut pas concurrencée uniquement par l'entreprise danoise : un autre front s'ouvrit en Belgique. Parallèlement, donc, au développement des molécules directement dérivées de la chlorpromazine, une nouvelle classe de molécules [134] vit le jour en 1958 et prit rapidement de l'ampleur, pour finir par faire de l'ombre à la molécule qui, jusqu'ici, avait attiré sur elle toute la lumière et la gloire : il s'agit de la famille des butyrophénones, dont l'halopéridol fut le premier représentant [135].

En 2002, au cours d'un entretien avec J.-N. Missa, le Baron Paul Adriaan Johannes Janssen (1926–2003) reconnut que le but de ses recherches était d'« obtenir un brevet, n'importe lequel, susceptible d'intéresser des firmes pharmaceutiques », et ajoutait

132. Puisque rien n'interdit d'aimer les détails : ces quatre facteurs de potentialisation étaient (i) la présence de trois chaînes carbonées portant une amine ternaire latérale ; (ii) une substitution halogène, trifluorométhyle, acide-phénolique, ou méthyle-sulfate en deuxième position, position qui potentialise le plus significativement l'effet du composé ; (iii) une liaison double entre le carbone en neuvième position et la chaîne latérale ; (iv) le fait que les chaînes hydroxyéthyles et méthyl-pipérazinées donnent les composés les plus actifs (Ayd et Blackwell, *Discoveries in biological Psychiatry*, p. 180-193).

133. Je m'appuie sur la méthode dite « DDD », qui mesure l'efficacité d'une molécule en fonction d'un usage quotidien prédéfini, et prenant pour base 100 mg de chlorpromazine par voie parentérale, ou 300 mg par voie orale.

134. Comportant elle-même deux sous-classes.

135. À propos de la synthèse de l'halopéridol, les choses sont plus simples que pour la chlorpromazine, car nous disposons du témoignage direct de l'homme qui supervisa sa mise au point. On trouve dans Ayd et Blackwell, *Discoveries in biological Psychiatry* et dans Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* deux récits de cette découverte, qui mettent l'accent, chacun à sa façon, sur des aspects distincts du contexte d'élaboration de l'halopéridol.

même : qu'« ayant besoin de royalties comme source de revenus, [il] devai[t] être opportuniste [136] ». Installé à Turnhout, en Belgique, avec une équipe extrêmement réduite et composée pour l'essentiel de novices (le plus âgé avait 27 ans), il mit au point un anticholinergique (l'isopropamide, ou R-79) en 1954-1955, ainsi que le narcotique anesthésiant R-875, (la dextromoramide), tous deux dérivés du 3 :3-diphényl-propylamine, et l'entreprise commença à vivre de ses brevets. Pour parvenir à ces deux molécules cliniquement efficaces, ils en avaient synthétisé au moins un millier. En 1957, Janssen déménagea son entreprise à Beerse, où il poursuivit sa stratégie de dérivation systématique à l'aide d'une équipe comptant une cinquantaine de personnes. En 1956, en travaillant sur des composés 4-phényl-pipéridines, dérivés de la péthidine [137], ils forgèrent deux composés nouveaux. Le premier s'avéra être un antidiarrhéique efficace, le dyphénoxilate (R-1132). Le second avait été obtenu à partir de la norpéthidine et de l'acétophénone par réaction de Mannich [138]. C'était un propiophénone qui fut baptisé R-951, et qui avait une remarquable propriété : c'était un morphinomimétique puissant.

C'est alors, sans aucun doute possible, que l'ambition et l'envie d'égaler le succès de la chlorpromazine entrèrent en jeu — Janssen dit à J.-N. Missa [139] qu'il avait commencé à penser à produire un neuroleptique dès 1953, c'est-à-dire au moment où on commençait à parler de la chlorpromazine dans tous les services de psychiatrie d'Europe, et où le groupe Rhône-Poulenc faisait pâlir d'envie de nombreux concurrents. Le raisonnement qui conduisit Janssen à explorer un morphinomimétique alors qu'il cherchait un neuroleptique s'appuie, semble-t-il, sur une anecdote : alors qu'il observait les mouvements stéréotypés incontrôlables chez des cyclistes qui avaient pris des amphétamines *avant* une course et qui ne pouvaient s'empêcher de continuer à mouliner des jambes *après* la fin de celle-ci, Janssen en vint à se dire, par un raisonnement qui peut ne pas sembler évident, que les effets des amphétamines ressemblaient à ceux de la schizophrénie, et qu'en cherchant un antagoniste de l'amphétamine, on trouverait un médicament antischizophrénique [140]. Les propriétés sédatives de la morphine étaient connues de longue date ; une molécule qui en mimait les effets semblait, dans l'esprit de Janssen, être un bon point de départ.

En allongeant la chaîne bicarbonate qui reliait, dans le R-951, l'hydrogène au carbone du corps cétonique, les chimistes obtinrent le composé R-1187 : c'était une bu-

136. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 273.
137. La péthidine est un antalgique opiacé dérivant de la pipéridine.
138. Cette réaction consiste, dans sa forme originale, à créer des liaisons carbonne–carbonne par aminométhylation de composés à plusieurs hydrogènes (Valérie Michaut. « Comportement nucléophile des N-arylhydrazones : réaction de Mannich et applications ». Thèse de doct. École Polytechnique, 2003). On la doit au chimiste berlinois Carl Ulrich Franz Mannich (1877–1947).
139. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 273.
140. Ibid., p. 273-274.

tyrophénone, dont les effets sur les souris ressemblaient moins à une morphinisation que ceux du R-951, et qui, surtout, ressemblaient même, à fortes doses, à ceux de la chlorpromazine : les souris se montraient « calmes, sédatées, et légèrement cataloniques [141] ». Janssen décrit cette observation comme un grand jour pour son laboratoire : il était en effet surprenant qu'une molécule qui n'était ni une phénothiazine, ni un dérivé d'elle, ni apparentée à la réserpine, montrât de telles vertus neuroleptiques. Pour qui voulait à tout prix breveter un composé, c'était, en somme, l'occasion ou jamais. Janssen chercha alors à éliminer les effets de type morphiniques, et à accroître la spécificité du composé. En substituant un groupe alcool ternaire au groupe ester du R-1187, l'équipe de Janssen parvint à un aminoalcool qui avait perdu toute propriété morphinomimétique, et dont les effets étaient très semblables à ceux de la chlorpromazine — « pratiquement impossible à distinguer », selon les mots de Janssen [142] : c'était le R-1472.

Entre 1957 et 1958, des centaines de molécules furent produites en faisant varier les deux groupes aromatiques du R-1472. En intégrant un fluor au corps cétonique, ils parvinrent au R-1589, le péridol (ou 4-fluorobutyrophénone). Son activité neuroleptique était plus intense que celle de la chlorpromazine elle-même ; il n'avait plus aucun effet apparenté à ceux de la morphine.

Le 11 février 1958, à partir de la 4-fluorobutyrophénone et du composé 4-(4'-chlorophényl)-pipéridine-4-ol (c'est-à-dire en remplaçant un hydrogène par un chlore), Bert Hermans obtint le R-1625, baptisé plus tard halopéridol [143]. L'équipe de Beerse estima qu'au vu du profil de la molécule, 5 mg par jour devraient suffire à produire des effets comparables à 300 mg de chlorpromazine *per os*. Ils préparèrent ainsi des ampoules, qu'ils confièrent aux bons soins des psychiatres de l'université de Liège. Les résultats furent exposés en octobre 1958, et l'halopéridol fut testé dans la foulée dans le reste de la Belgique, ainsi qu'en France, en Allemagne, au Danemark, en Suède, en Espagne, en Italie, au Portugal, en Suisse, en Finlande, en Turquie. Le 5 septembre 1959, quarante-cinq psychiatres en provenance de onze pays différents se rassemblèrent à Beerse pour discuter de ce nouveau neuroleptique. La chlorpromazine avait eu « son » symposium ; l'halopéridol devait se montrer à la hauteur ; en ayant droit au sien, c'était chose faite.

À partir de ce moment-là, les butyrophénones devinrent clairement le fonds de commerce du groupe Janssen. En dix ans, ils synthétisèrent près de quatre mille molécules, dont quatre cents furent brevetées par le laboratoire, et vingt-cinq firent l'objet

141. Paul Adriaan Johannes Janssen. « The Butyrophenone Story ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 165-179, p. 169.
142. Ibid., p. 169.
143. Bernard Granger. « La Découverte de l'halopéridol ». In : *L'Encéphale* 25.1 (1999), p. 59-66.

d'essais cliniques. En 1970, neuf composés s'étaient fait leur place sur le marché, et, par là même, en clinique : l'halopéridol, bien sûr, mais aussi le fluanisone (1960), le triflupéridol (en interne : le R-2498) et le pipampérone (tous deux introduits en clinique en 1961), suivis du mopérone et du dropéridol (introduits en 1963, mais synthétisés en 1962), du benpéridol (synthétisé en 1962 mais introduit en 1965 dans la clinique), de l'azapérone (1968) et du spipérone (breveté en 1962, utilisé en clinique en 1969). Certains se révélèrent singulièrement spécifiques dans la pharmacologie vétérinaire (le fluanisone étant remarquablement efficace sur les gallinacés, l'azapérone, sur les suidés [144]). Le benpéridol et le spipérone se montrèrent les plus efficaces, mais si l'on en croit les chiffres revendiqués par Janssen en 1970 [145], les butyrophénones dans leur ensemble furent un succès clinique absolument considérable. Les diphénylbutylpépiridines, au rang desquels il faut compter le pimozide (Janssen, 1963), la fluspiriline (brevetée en 1962-1963) et le penfluridol (Janssen, 1971, mis sur le marché en 1974-1975) vinrent en leur temps agrandir la famille des butyrophénones. Ce succès s'explique, notamment, par l'efficacité très remarquable des produits belges. Pour en donner une idée : 8 mg d'halopéridol étaient jugés aussi efficaces que 300 mg de chlorpromazine ; le benpéridol, on obtenait les mêmes effets avec 1,5 mg seulement.

Le dernier groupe des neuroleptiques typiques est celui des dibenzoxazépines : ils dérivent du principe actif du gaz lacrymogène (synthétisé en 1962). Les principales molécules de cette classe sont au nombre de deux : il s'agit de la loxapine, qui fut mise au point par le Docteur Albert Wander [146] en 1964 et de la carpipramine — synthétisée au Japon en 1963 par Yoshitomi et en 1970 par Nakanishi, puis par Rhône-Poulenc en 1988, elle est aujourd'hui considérée également (sinon préférentiellement) comme un antidépresseur.

Ces quatre grands groupes de molécules (groupes qui ne recoupent pas de façon systématique la classification des médicaments dont ils sont les principes actifs) n'épuisent pas le bestiaire des neuroleptiques, loin de là. Ils en donnent un aperçu organisé, tout au plus. En effet, parmi les molécules qui ont pu être considérées, à certains égards, à certains moments, comme des neuroleptiques au moins potentiels, on trouvait par exemple des benzoquinozilines — la tétrabénazine (1960) et le benzquinamide (1974)

144. Janssen, « The Butyrophenone Story », p. 175.

145. En l'espace d'une décennie, 753 millions de doses d'halopéridol furent utilisées en clinique, 26 millions de doses de dropéridol, 4,75 millions de doses de fluanisone, 2,68 millions de doses d'azapérone, 51,7 millions de doses de triflupéridol, 11,4 millions de doses de mopérone, 77,6 millions de doses de pipampérone, 41,2 millions de doses de benpéridol et enfin, 5 millions de doses de spépirone (ibid.). Difficile donc de contester le succès du laboratoire belge.

146. Wander AG (pour Wander Aktiengesellschaft) fut absorbée par Sandoz, un acteur-clé du développement de la psychopharmacologie européenne, en 1967, puis rachetée par Associated British Food en 2002.

—, ainsi que des étamino-indoles — le molindone (1964-1965), l'oxypertine (1965). Parfois rangée parmi les neuroleptiques atypiques, la clotiapine [147] (ou 2-Chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-dibenzo-(b,f)-(1,4)-thiazépine) vit le jour entre 1965 et 1967, dans les laboratoires suisses de l'entreprise Wander AG. Mise au point par Schmutz et ses confrères, elle ne semble pas avoir rencontré un franc succès ; il est difficile de trouver des détails à son propos ; elle semble avoir un temps nourri de sérieux espoirs (elle est considérée comme 3,75 fois plus efficace que la chlorpromazine), espoirs qu'elle déçut manifestement ; mais la parenté de la clotiapine avec la clozapine et l'olanzapine (deux neuroleptiques atypiques qui, pour leur part, firent grand bruit) rend sa mention légitime, même au titre de faux départ.

Mais ce foisonnement plus ou moins poétique de noms ne doit pas oblitérer une chose : on savait très peu de choses du mode d'action des neuroleptiques jusqu'au début des années 1960, et ce n'est qu'à partir des années 1970 que le liens entre les molécules et les récepteurs synaptiques furent établis et précisés. Les médecins, comme les chimistes, avançaient à l'aveugle. Les molécules qu'on utilisait le plus étaient celles qui se montraient, en clinique, les plus efficaces — soit, par ordre croissant : la clozapine, mise au point en 1958 [148], la trifluopérazine 1960, l'halopéridol 1958, le pimozide 1963-1965, le benpéridol 1962 et le spipéridol (1963-1969). Janssen, en 1970, avait globalement raison d'écrire ceci :

> « En 1958, le R 1925, ou halopéridol, était de loin le neuroleptique connu le plus actif. Il était bien plus puissant que la chlorpromazine, il agissait à la fois plus rapidement et plus longtemps, était aussi efficace sous forme orale que sous forme parentérale, était chimiquement pure, soluble et stable en solution aqueuse, était presque dépourvu des effets secondaires que la chlorpromazine générait sur le système adrénergique et sur le système nerveux autonome, était globalement plus sûr, et étonnamment bien supporté par les animaux de laboratoires lorsqu'il leur était administré de manière chronique [149]. »

Mais il avait tort de négliger les effets secondaires induits par les neuroleptiques, et qui étaient d'autant plus marqués que les molécules étaient puissantes [150]. C'est pourquoi, rétrospectivement, on assimile une autre série de composés chimiques à une « seconde génération » d'antipsychotiques, alors même qu'ils virent le jour, pour

147. J'ai pu à l'occasion rencontrer l'orthographe « clothiapine ».
148. La clozapine fut en réalité assez peu utilisée, en tout cas elle ne le fut pas longtemps : elle est présente dans cette énumération en raison de son importance dans l'histoire des antipsychotiques atypiques — voir *infra*.
149. Janssen, « The Butyrophenone Story », p. 169.
150. Pour des raisons de clarté, je réserve à la fin de ce chapitre mes remarques sur le problème des effets secondaires des neuroleptiques.

certains, à la même époque que les neuroleptiques classiques. Cet anachronisme tient au fait que ces molécules furent à l'origine d'une recherche pharmacologique qui ne prit véritablement son essor que dans les années 1980, et qui consistait, en se fondant notamment sur les propriété pharmacologiques et le profil clinique de la clozapine, à chercher à synthétiser des produits qui auraient pour caractéristiques essentielles (a) de causer moins d'effets secondaires que les neuroleptiques classiques, ou du moins, de moindre intensité, ou d'une nature moins nocive ; et (b) de se montrer efficaces sur les symptômes dits « négatifs » de la schizophrénie [151] là où les neuroleptiques typiques (ou, dans ce contexte, de « première génération ») n'étaient efficaces que sur l'agitation et les hallucinations, c'est-à-dire sur les symptômes « positifs » de la schizophrénie les plus fréquents et les plus saillants [152].

2.4.7 Qu'est-ce qu'être atypique ?

Les antipsychotiques atypiques sont souvent qualifiés de *médicaments* de « deuxième génération » — cela se justifie, même si l'histoire des *molécules* constituant leurs principes actifs débute, elle, avec la clozapine, c'est-à-dire vers l'année 1958,

Chimiquement, ces médicaments se répartissent en sept familles au moins : ce qui peut sembler, au premier abord, n'être qu'un anecdotique détail, reflète en réalité les changements de stratégies progressivement adoptés par la recherche pharmaceutique à partir des années 1970, et encore plus franchement dans les années 1980-1990, dont sont issus, en partie (c'est surtout vrai pour les derniers d'entre eux), les neuroleptiques atypiques. D'une part, si les antipsychotiques atypiques sont nés de la même façon que les molécules qui ont suivi la chlorpromazine (c'est-à-dire en référence à une molécule-modèle dont on cherchait à reproduire le profil), ils se sont développés

151. Ces symptômes sont, pour le dire vite, la confusion affective, la diminution de la réponse émotionnelle, l'aboulie, l'alogie, l'anhédonie, l'asociabilité : tous ces symptômes émoussent ou abrasent certaines capacités que le bon sens considère comme essentielles à la vie normale — j'entends : non entravée par une psychopathologie — du sujet. Voir Nancy C. Andreasen. « Positive vs. negative schizophrenia : A critical evaluation ». In : *Schizophrenia bulletin* 11.3 (1985), p. 380-389, et, plus récemment, American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Association Publishing, 2013. Sur la schizophrénie, les références fondamentales demeurent Clive S. Mellor. « First rank symptoms of schizophrenia : I. the frequency in schizophrenics on admission to hospital II. Differences between individual first rank symptoms ». In : *The British Journal of Psychiatry* 117.536 (1970), p. 15-23, lequel s'appuie sur l'article classique de Kurt Schneider, Kurt Schneider. « Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie ». In : *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 9 (1957), p. 487-490, et sur l'ouvrage du même, Kurt Schneider. *Klinische Psychopathologie*. Leipzig : Georg Thieme Verlag, 1946 (ouvrage qui est une reprise de travaux antérieurs, à savoir Kurt Schneider. *Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose*. Leipzig : Georg Thieme Verlag, 1939). Le manuel de 1946 fut traduit en français en 1957, et en anglais en 1959, à partir de sa troisième édition (1950).

152. Ainsi nommés, non pas parce qu'ils affectent positivement l'expérience subjective du patient — au sens où ils rendraient cette expérience plus agréable ou plus désirable — mais parce qu'ils sont autant d'éléments perturbateurs (ou causes de dysfonctionnements) qui viennent se surajouter au vécu du sujet, et qu'on ne trouve pas chez les sujets non touchés par un trouble mental.

dans un but précis : amoindrir les effets secondaires dus au traitement neuroleptiques. En cela, ils sont bien des médicaments distincts des neuroleptiques classiques. D'autre part, les années 1970 furent une période de développement intense de la recherche et de la production dans le domaine des psychotropes, notamment dans le domaine des antidépresseurs [153] ; le recours aux modèles animaux, et au ciblage précis de récepteurs synaptiques déterminés, furent les deux voies par lesquelles ces antipsychotiques nouveaux furent développés, dans le but d'être non seulement mieux tolérés car moins toxiques, mais également dans l'idée de constituer des traitements spécifiques et curatifs de certaines formes de psychoses. Cette idée, disons-le tout de suite, n'a jamais su prendre corps (pas plus que les antipsychotiques classiques, les antipsychotiques atypiques ne savent guérir, ni apporter de réponse précisément adaptée à tel ou tel trouble mental précisément défini) mais qui a servi, et sert encore, d'argument en faveur de la continuation du développement des traitements médicamenteux [154].

Ces médicaments ont bénéficié d'un ensemble de connaissances fondamentales relatives au système nerveux central, et de techniques nouvelles de conception et de synthèse des molécules— connaissances et techniques qu'ils ont, en retour, peu à peu transformées. Au fil des décennies, on cherchait de plus en plus à fabriquer des molécules *qui auraient certains effets neurochimiques et neurophysiologiques*, et non plus des molécules *dérivées de molécules déjà connues* et *dont on attendait qu'elles eussent un profil clinique plus ou moins similaire*. Pour autant, il n'est pas possible, même si on peut être tenté de le faire, d'estimer que les antipsychotiques atypiques doivent leur apparition selon le « modèle médical », ce cadre idéal-typique (voire purement abstrait) dans lequel le remède dérive scientifiquement de la connaissance scientifique d'une pathologie. Les antipsychotiques sont en effet nés avant que s'implante le cadre théorique nouveau qui, à partir de milieu des années 1970, donna le *la* à la psychiatrique — l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. S'ils ont bien, dans les premières années de leur développement, reconduit cette hypothèse dominante, et si leur multiplication s'est sans aucun doute fondée sur l'idée selon laquelle il était pertinent d'interagir avec le système dopaminergique, à l'instar de la chlorpromazine et de l'halopéridol (semblant par là même accréditer l'effectivité du modèle médical), les médicaments atypiques mirent à mal, par la suite, la logique même qui sous-tendait leur existence,

153. C'est en effet au milieu des années 1970 qu'un une nouvelle famille d'antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), dont la réputation n'est pas à faire, fut mise au point (voir *infra*), en s'appuyant sur des modèles animaux, et non plus sur le criblage plus ou moins aveugle de molécules parentes.

154. Il est probablement légitime de tenir cette idée de spécificité des traitements chimiques pour un idéal régulateur — si on se montre charitable ou magnanime — ou comme un argument publicitaire travesti en concept biomédical — si on ne le fait pas. C'est une question que j'examinerai en fin de chapitre, non pour trancher entre ces deux points de vue, mais pour apporter une perspective critique à l'alternative que je viens de suggérer.

puisque lorsque la recherche pharmaceutique mit l'accent sur la recherche de ligands spécifiques, elle le fit précisément en élargissant les types de récepteurs auxquels les molécules devaient se lier, contredisant en cela la thèse selon laquelle la schizophrénie est (l'effet d') un dysfonctionnement du système dopaminergique. La raison en était simple : les neuroleptiques classiques se révélèrent être des agonistes particulièrement forts des récepteurs dopaminergiques, et il apparut, au milieu des années 1960, que cela expliquait précisément leurs effets secondaires. Les neuroleptiques de seconde génération devaient donc finir par aller contre le cadre théorique qu'ils parurent contribuer à justifier, puisqu'ils étaient la preuve qu'en n'interagissant pas seulement (ni même préférentiellement) avec la dopamine, une molécule pouvait avoir des propriétés antipsychotiques.

Pour ces raisons, l'histoire des neuroleptiques de deuxième génération est complexe et extrêmement tortueuse, traduisant dans le champ médical la confluence de logiques différentes, parfois convergentes, parfois contradictoires, qui font du médicament un objet au statut si particulier. C'est pourquoi on ne verra de cette histoire que quelques aspects.

Car si les neuroleptiques avaient profondément transformé la pratique de la psychiatrie clinique, la vie des médecins et celle des malades, ils ne l'avaient pas fait sans prix. Si la psychiatrie de la décennie 1950–1960 a sans aucun doute bénéficié d'une forme d'état de grâce (on sortait de la guerre, la psychochirurgie avait terni et ternissait encore l'image de la clinique psychiatrique, la chlorpromazine semblait, en comparaison, un petit miracle), la décennie 1960-1970, marquée partout dans le monde occidental par un ensemble de revendications politiques, sociales, morales, n'épargna pas la psychopharmacologie. Non seulement, elle apparaissait de plus en plus, à ses opposants mais pas seulement, comme une forme de « camisole chimique », qui n'avait de progrès que le nom et les apparences ; qui permettait peut-être de rendre les hospitalisations moins longues, moins nécessaires ; d'accéder davantage au vécu du patient ; de permettre au psychiatre de ressembler à ses confrères spécialistes, par exemple, des maladies infectieuses, ou des maladies endocriniennes ; mais qui restait un moyen, moins spectaculaire, plus discret, peut-être plus racé, de priver un sujet humain de sa liberté. De plus, si l'efficacité des produits avait considérablement augmenté — notamment grâce aux composés mis au point chez Janssen —, ils ne guérissaient pas les patients ; ils ne leur restituaient pas leur autonomie ; ils n'étaient que des traitements d'étayage, certes moins violents et moins moralement douteux que les thérapies des années d'avant-guerre, mais de ce point de vue, tout aussi peu satisfaisants ; enfin, il n'étaient absolument pas inoffensifs.

Ces effets secondaires, nombreux, parfois irréversibles, avaient plusieurs noms ; on les appelait « dyskinésie tardive » ; on les appelait aussi « syndrome extra-pyramidal ».

Ils consistaient en des mouvements incontrôlés de la bouche et de la langue, pouvant aller jusqu'à une défiguration quasi définitive [155]. Ces effets secondaires avaient été décrits par Hans Steck dès 1954 [156], puis par Sigwald en 1959 [157], puis Uhrband et Faurbye en 1960 [158]. Le premier article semble avoir eu peu d'incidence (il était en français) ; les suivants, relayés par George Crane dans les années 1960 et 1970, alors membre du National Institue of Mental Health (NIMH), firent connaître le problème à l'ensemble de la profession [159].

Chercher à vouloir soulager les patients, à la fois des symptômes de la schizophrénie, et des effets secondaires des traitements chimiques, semblait donc tout à la fois de bon sens, et louable. Mais c'était, au plan conceptuel, ajouter de la confusion à l'ignorance qui entourait (et entoure toujours) les psychopathologies et les raisons pour lesquelles la chimie parvenait à les soigner : en effet, un neuroleptique, c'était précisément une molécule qui provoquait des effets parkinsoniens, même s'ils n'étaient pas l'effet souhaité ni recherché. Un neuroleptique sans effet dyskinétique, c'était en partie contradictoire, comme le note D. Healy [160]. Raison pourquoi on peut suspecter les neuroleptiques « atypiques » de ne pas véritablement constituer une nouvelle génération de molécules, même s'ils en constituent la seconde, et de n'être qu'une copie plus acceptable de la première génération ; atypiques, ces molécules ne soignent pas mieux, ni plus spécifiquement, ni plus durablement ; elles soignent de la même façon, mais à un moindre coup.

De fait, la nocivité des neuroleptiques classiques pour le système moteur, à plus ou moins long terme, avait précisément été tenue, à l'origine, pour leur caractéristique principale. Les neuroleptiques typiques n'avaint pas tant été définis par leur capacité

155. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 29.

156. Hans Steck. « Le syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitments au Largactil et au Serpasil ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 112 (1954), p. 737-744.

157. Jean Sigwald, Daniel Bouttier et Simone Courvoisier. « Les accidents neurologiques des medications neuroleptiques ». In : *Revue neurologique* 100 (1959), p. 553-595 ; Jean Sigwald et al. « Deux cas de syndrome dystonique et dyskinétique cervico-céphalique (torticolis spasmodique, retrocolis) transformé par le 2 bismethane sulfonate de diméthylsulfamido-3 [(méthyl-4 "piperazinyl-l")-3 propyl]-10 phénothiazine (7843RP) ». In : *Revue Neurologique* 100 (1959), p. 778-780.

158. Lisbet Uhrbrand et Arild Faurbye. « Reversible and Irreversible Dyskinesia After Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, Reserpine and Electroconvulsive Therapy ». In : *Psychopharmacologia* 1.5 (1960), p. 408-418.

159. Healy, « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century », p. 427.

160. Produire des molécules qui n'auraient pas eu les effets délétères de la première vague de molécules se fit suivant plusieurs stratégies de recherches, dont David Healy a identifié les deux principales : essayer de synthétiser un analogue de la clozapine (elle fut tentée par beaucoup, nombreux furent les laboratoires qui échouèrent) ; chercher à produire une molécule qui fût un antagoniste mixte, à la fois des récepteurs de la dopamine et de ceux de la sérotonine. On peut donc considérer les antipsychotiques atypiques soit du point de vue de leur profil pharmacologique, comme des antagonistes poly-récepteurs ; soit comme des neuroleptiques typiques, mais sans effets secondaires (ce qui, comme le note David HealyHealy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 254, est un paradoxe : voir *infra*).

à produire des effets cliniques positifs et noveau sur la schizophrénie ou les psycoses en général, ou même à réduire l'agitation sans provoquer de somnolence (de nombreuses molécules étaient très sédatives) ; ils l'avaient été en référence au fait qu'ils provoquaient des effets secondaires de type parkinsoniens.

Delay et Deniker, à qui on doit cette définition, la rendirent publique une première fois à Paris (en octobre 1955), puis à Milan (en 1957), cherchaient tout autant à définir le plus précisément possible une nouvelle classe pharmaceutique qu'à prendre leur pleine part dans la découverte, en faisant de l'ombre à la fois à Laborit et aux chimistes de Rhône-Poulenc [161].

En voici une version définitive, parue en 1987 [162].

Cinq critères permettent, selon cette classification, de définir un neuroleptique, une substance qui « coupe les nerfs » (voir *infra*) :

1) **Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale** — Hypersomnie *réversible* par stimulus banals (E.E.G. de sommeil physiologique avec étalement des stades initiaux, rareté des rythmes rapides de veille et abondance d'ondes lentes. Absence de fuseaux.
   - — *Données expérimentales* — Diminution de l'activité locomotrice spontanée et provoquée. Inhibition des *réflexes conditionnés* et de l'apprentissage. Tendance à la *catalepsie*.
   - — *Données cliniques* — rareté et lenteur des mouvements, hypo- ou amimie. Indifférence psychique, diminution de l'initiative. Neutralité émotionnelle et affective. Pas d'altérations grossières de la conscience ni des facultés intellectuelles.
2) **Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation**
   - — *Données expérimentales* — Tranquillisation des animaux naturellement agressifs. Action sur la sham-range des animaux décortiqués. Suppression de l'hyperkinésie des « souris tournantes IDPN » sans narcose ni parésies.
   - — *Données cliniques* — Efficacité vis-à-vis du syndrome maniaque. Effet sur l'excitation et l'agitation psychomotrices en général. Action sur l'agressivité et l'impulsivité.
3) **Réduction progressive de troubles psychotiques chroniques**
   - — *Données expérimentales* — Antagonisme vis-à-vis des drogues psychodysleptiques et hallucinogènes. Action préventive et réductrice des « psychoses expérimentales ». Pas d'effet sur les névroses expérimentales.
   - — *Données cliniques* — Action anti-confusionnelle, anti-hallucinatoire et antidélirante. Action désinhibitrice ou stimulante dans la schizophrénie.
4) **Production de syndromes extra-pyramidaux et végétatifs**

161. Cette définition se retrouve dans la quasi-totalité des publications qu'on doit à Delay ou Deniker depuis 1955 ; elle n'est pas un détail, mais un véritable tropisme, signe de la fierté que cette définition causa chez ses géniteurs.

162. Pierre DENIKER. *Psychopharmacologie. Les Médicaments et drogues psychotropes.* Paris : Ellipses, 1987, p. 48-49.

— *Données expérimentales* — Catalepsie (suivant les espèces). Tremblements. Troubles dyskinétiques paroxystiques et hyperkinétiques buccaux (chez le singe).

— *Données cliniques* — Syndrome akinétique. Syndrome hyperkinétique transitoire ou durable. Syndrome hypertonique (dit de type post-encéphalitique).

5) Effets sous-corticaux dominants

— *Données expérimentales* — Action sur la substance réticulée. Accumulation diencéphalique des phénothiazines marquées et déplacement de la sérotonine par la réserpine. Lésions méso-diencéphaliques expérimentales.

— *Données cliniques* — Action sur les syndromes psychotiques rapportés à la pathologie diencéphalique. Effets « secondaires » : cf. 4 ci-dessus.

Inclure la présence des troubles extra-pyramidaux dans la définition même de la nouvelle classe médicamenteuse revenait donc à définir un médicament par ses effets secondaires ; ce qui peut sembler aujourd'hui contre-intuitif, ne paraît pas avoir posé de problèmes à la communauté médicale de l'époque [163]. Mais cela retarda, par moment, la mise à l'étude de certains composés chimiques, qui, dans les années 1960, ne présentaient pas cet effet, et semblaient exclus, de ce fait même, de la famille des neuroleptiques. Et pourtant, alors même que plus de soixante années séparent l'écriture de ces lignes de la synthèse du premier antipsychotique atypique, et qu'on en sait plus sur leurs cibles, leurs mécanismes d'action et leur profil pharmacologique en général, ce qui sépare ces médicaments « atypiques » et les regroupe encore, ce n'est rien d'autre que le fait qu'ils n'entrent pas exactement dans la classification de 1957.

2.4.8 Une seconde génération, mais sept familles

La clozapine

La première de ces molécules est née très tôt, puisqu'elle fut synthétisée dans les laboratoires bernois de Wander AG en 1958, qui étudiaient alors le profil d'une série de dibenzines à structure tricyclique. Ces composés étaient proches de l'imipramine, qui commençait alors à se faire connaître comme l'un des tous premiers médicaments efficaces sur les états dépressifs (voir *infra*), mais Wander souhaitait pénétrer le marché des antipsychotiques, pas celui des antidépresseurs : les thymorégulateurs ne lui semblaient pas suffisamment porteurs d'espoir de rentabilité. Mises au point par Jean Schmutz, Fritz Hünziker et Erwin Enchemberger, trois des dibenzodiazépines synthétisées au cours des recherches en question intéressèrent un pharmacien de Wander, du nom de Günther Stille. Il testa la perlapine, la fluperlapine et la clozapine en s'appuyant sur des protocoles de test devenus classiques depuis que Janssen y avait eu

163. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 109-117.

recours avec le succès qu'on sait pour identifier le profil neuroleptique de l'halopéridol. Ces tests consistaient, pour l'essentiel, à mesurer la capacité d'une molécule à abraser certains comportements artificiellement provoqués chez le rongeur au moyen d'amphétamine ou d'apomorphine (escalader tout ce qui s'y prête, ronger et mordre les objets environnement de manière stéréotypée). Les neuroleptiques étaient connus, depuis plusieurs années, pour inhiber certains de ces comportements — autrement dit, pour être des antagonistes de l'apomorphine et de l'amphétamine. Si les trois produits de Wander AG inhibaient bien la tendance à l'escalade des sujets de laboratoires, aucun des trois ne produisait de catalepsie chez les animaux, ni n'empêchaient les mouvements compulsifs de leurs mâchoires. Mais ces tests n'étaient pas encore considérés, à l'époque, comme absolument discriminants. Les composés avaient un potentiel pharmaceutique incontestable, se disait-on : il convenait de l'étudier. La perlapine fut mise au placard ; la fluperlapine se montra efficace en tant qu'antipsychotique, mais elle causait des troubles hépatiques la rendant inutilisable. Pour sa part, la clozapine échappa pour un temps au destin si funeste des dibenzodiazépines, car elle fut envoyée dans plusieurs pays pour être expérimentée sur des patients, malgré les préventions dont elle faisait l'objet. Elle fut testée en Autriche, mais surtout, par H. Hippius, en Allemagne, et par P. Deniker, et P. Simon à Paris. Très vite, la clozapine divisa les praticiens : Deniker, horrifié par la perte de deux patients sur les dix-neuf traités, lui qui, comme ses confrères, considérait les neuroleptiques comme des médicaments sûrs — aux effets secondaires près, bien entendu — mit immédiatement fin à l'expérimentation. Un patient était mort d'hyperthermie. Un autre, d'agranulocytose. Employer la clozapine comme médicament était inenvisageable. Ce furent les travaux d'Hippius qui permirent à la clozapine de ne pas sombrer dans l'oubli sur le moment, et même de se rappeler à la mémoire des pharmacologues trente ans plus tard. Hippius, en effet, avait été sensible à deux observations au cours de son expérimentation en clinique : certes, à hautes doses, la molécule provoquait des crises d'épilepsie, mais elle ne provoquait pas d'effets extra-pyramidaux, en même temps qu'elle avait, sur les symptômes psychotiques, les effets des neuroleptiques standards. Ce profil absolument inédit encouragea Hippius à poursuivre l'expérience. Avec Stille, il conduisit une étude en 1971 [164], qui mena à l'introduction de la molécule dans quatre pays d'Europe (la Suisse, l'Autriche, l'Allemagne de l'Ouest et la Finlande), entre 1972 et 1975. La prudence, pas plus dans les années 1970 que dans les années 1920 et 1930, n'était pas une vertu cardinale du champ de la pharmacologie psychiatrique — sans parler des autres branches de la médecine.

Parallèlement à cela, Jules Angst transmit la molécule au psychiatrie new-yorkais

164. Günther Stille et Hanns Hippius. « Kritische Stellungnahme Zum Begriff Der Neuroleptika ». In : *Pharmacopsychiatry* 4.04 (1971), p. 182-191.

Nathan S. Kline (qu'on recroisera bientôt) lors d'une rencontre à Zurich, et Kline s'employa, avec son enthousiasme caractéristique, à faire en sorte que la molécule fût mise sur le marché aux États-Unis. Deux études parurent, en 1974 [165] puis en 1979 [166], qui confirmaient son profil inédit et son potentiel clinique. Tous les voyants paraissaient être au vert, du moins à qui choisissait de ne regarder la clozapine que d'un œil.

Voilà : il y eut un « mais ». Sandoz était sur le point d'obtenir l'autorisation d'introduire la molécule aux États-Unis (la phase II des essais se déroula en 1974), ce qui lui aurait garanti un succès sans précédent, lorsque parut le numéro 7935 du *Lancet*, le 27 septembre 1975. À la page 611, un article intitulé « Letter : Clozapine and agranulocytosis », signé par JJ. Idänpään-Heikkilä, E. Alhava, M. Olkinuora, et I. Palva, mit fin au rêve américain de Sandoz : l'équipe d'Helsinki rapportait que seize patients avaient été victime d'une chute spectaculaire de granulocytes suite à la prise de clozapine ; et que cela avait été fatal à huit d'entre eux. C'était une catastrophe qu'on jugera peut-être prévisible ; une catastrophe quand même. Très vite, et partout, les autorisations de mise sur le marché furent suspendues [167]. Dans les institutions de santé, le risque n'était plus acceptable pour personne.

Chez Sandoz, en revanche, une autre musique se faisait entendre : le laboratoire ne parvenant pas à développer de produit équivalent, le directeur du département Pharmacie de l'antenne allemande, Hanns Bühlmann, réussit à convaincre Hippius qu'il ne fallait pas abandonner la clozapine. En louvoyant, N. Kline, G. Simpson et J. Cole parvinrent à persuader la FDA que la clozapine méritait une deuxième (ou troisième, c'est selon) chance ; il fallait la réévaluer. Ce fut long, sans doute tortueux, mais ce fut, du point de Sandoz, une réussite. En 1988, le *Clozaril Collaborative Study Group* publia une étude demeurée célèbre [168], surnommée Study#30, qui contenait enfin les conclusions que les partisans de la mise sur le marché de la clozapine rêvaient de lire.

Ce fut comme une redécouverte. Ce fut en tout cas le point de départ de la commercialisation de la clozapine — la FDA donna son aval en septembre 1989. Sandoz aurait pu bénéficier d'une exclusivité de dix-sept ans sur le sol américain ; mais le brevet datait de 1960. Faisant jouer la Public Law 98–417 de 1986, intitulée le « *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* » (ou « Hatch-Waxman Act »)

165. Gerges M. Simpson et Ervin Varga. « Clozapine – A New Antipsychotic Agent ». In : *Current therapeutic research, clinical and experimental* 16.7 (1974), p. 679-686.
166. Baron Shopsin et al. « Clozapine, Chlorpromazine, and Placebo in Newly Hospitalized, Acutely Schizophrenic Patients : A Controlled, Double-Blind Comparison ». In : *Archives of General Psychiatry* 36.6 (1979), p. 657-664.
167. John Crilly. « The History of Clozapine and its Emergence in The Us Market : A Review and Analysis ». In : *History of Psychiatry* 18.1 (2007), p. 39-60.
168. John Kane et al. « Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic : A Double-blind Comparison with Chlorpromazine ». In : *Archives of General Psychiatry* 45.9 (1988), p. 789-796.

cependant, Sandoz parvint à obtenir une exclusivité de cinq ans. La FDA n'autorisa l'usage de la clozapine que pour les cas de schizophrénie résistante. Dans les faits, si un praticien jugeait que le patient pouvait en tirer un bénéfice thérapeutique, il pouvait la lui prescrire. Le coût annuel de la chlorpromazine était alors, pour un patient, de 1000 dollars ; Sandoz fixa à 9000 celui de la clozapine. Au début de la décennie 1990-2000, la clozapine devint pour un temps l'antipsychotique le plus rentable du marché [169].

Depuis, les recommandations de la FDA à son sujet sont régulièrement réactualisées. Elle reste une molécule à risque. Mais une molécule exceptionnellement efficace.

De l'histoire de la clozapine on peut tirer plusieurs éléments.

Tout d'abord, sans vouloir forcer les comparaisons et les anachronismes, on est malgré tout contraint de constater que la sécurité des patients — ou plutôt, sa relative négligence — est un serpent de mer de l'histoire de la psychiatrie. Conscient de ce fait, Herbert Y. Meltzer, grand avocat de la clozapine, a posé le problème dans un article récent, qui ressemble à une prise de conscience à la fois coupable mais sûre de son fait : en somme, selon l'auteur, les risques liés à l'usage de la clozapine ont été sous-évalués, mais l'histoire, de son point de vue, a donné raison à la témérité — nullement criminelle, donc — des acteurs du marché ; comme par une ruse (miraculeuse) de la raison, la petite logique économique a eu de grands effets cliniques [170]. On est en droit de ne pas suivre Meltzer ; évidemment.

Il n'en reste pas moins que la clozapine, pour ce qui concerne le développement des antipsychotiques atypiques, joua un rôle analogue à celui de chlorpromazine. C'est elle qui, plus ou moins directement, déclencha la production de six des sept familles d'antipsychotiques atypiques, et ce pour deux raisons : on cherchait à obtenir des effets identiques aux siens, et le plus simple était de chercher à concevoir une molécule structurellement et donc (espérait-on) pharmacologiquement proche de la clozapine, c'est-à-dire efficace sur les psychoses, mais sans provoquer de syndrome extra-pyramidal ; ou on cherchait une molécule qui fût également un antagoniste multi-récepteurs [171], sans trop se soucier de ses effets secondaires [172].

169. Ce paragraphe s'appuie largement sur Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 225-275.

170. Herbert Y. Meltzer. « Clozapine : Balancing Safety with Superior Antipsychotic Efficacy ». In : *Clinical schizophrenia & related psychoses* 6.3 (2012), p. 134-144.

171. Si le mécanisme d'action qui conduit la molécule à causer une agranulocytose éventuellement morbide n'est pas connu, son profil neurophysiologique fut peu à peu mis au jour dans les années 1990 (par H. Metlzer lui-même, mais aussi par Philip Seeman, entre autres) : c'est l'un des apports principaux de cette molécule, en sus de son utilisation clinique, que d'avoir servi d'aiguillon dans la recherche de ce qui fait l'atypicité d'un antipsychotique.

172. Comme l'écrit David Healy : « La stratégie consistant à développer une molécule à partir de ses effets attendus sur certains récepteurs synaptiques, et à concentrer ses efforts sur des systèmes de récepteurs considérés comme des cibles thérapeutiques potentielles (stratégie qui avait été celle de Jansen et de Lundbeck), revenait à concentrer exclusivement la recherche sur le problème de l'efficacité thérapeutique, et à négliger le problème des dyskinésies tardives, dont la disparition n'était

Les dibenzodiazépines

La première stratégie conduisit à la mise au point des deux autres dibenzodiazépines (en tout cas, les deux plus importantes) utilisées comme neuroleptiques : Eli Lilly remporta dans les années 1990 la course à celui qui parviendrait à synthétiser une molécule suffisamment proche de la clozapine pour avoir des propriétés antipsychotiques, mais suffisamment originale pour obtenir un brevet. L'olanzapine, ou LY170053, était une molécule candidate en 1992 ; brevetée en 1994, elle fut mise le marché en 1996 aux États-Unis, en 1997 dans le reste du monde. Mais si l'olanzapine est de fait moins souvent responsable de l'apparition de dyskinésies tardives que les molécules de première génération, elle est responsable de prises de poids parfois massives, et, surtout, de diabète. Aux États-Unis, les médecins s'en inquiétèrent dès 1996 ; en 1999, ce fut le directeur de Eli Lilly qui formula en personne ses inquiétudes par écrit ; le 17 décembre 2006, le scandale éclata dans le *New York Times*, qui publia des documents internes de l'entreprise : Eli Lilly avait volontairement dissimulé ces informations aux patients. L'olanzapine avait rapporté au laboratoire 4,2 milliards de dollars par an. En 2009, les dommages et intérêts versés aux patients s'élevaient à 1,2 milliard de dollars. L'action avait alors chuté à 30 dollars. Elle est aujourd'hui remontée à plus de 130.

La quétiapine, cadette de la famille, fut synthétisée à partir de la fluperlapine, l'un des deux produits nés en même temps que la clozapine. Un chimiste d' AstraZeneca PLC la mit au point en mars 1985. Elle fut commercialisée en 1997 sur le continent nord américain, et à partir de 2000 en Europe.

Les antagonistes mixtes : benzisoxazoles, imidiazolinédiones, quinolinones, indolines et benzothiazoles

Mais on l'a dit, la recherche s'est également faite d'une autre façon : non pas seulement en cherchant à réduire les effets secondaires délétères des neuroleptiques classiques, mais en se mettant en quête de molécules spécifiques en terme d'action neurochimique. L'idée qu'on pourrait tirer de nouveaux antipsychotiques, plus efficaces — et, incidemment, moins nocifs — de molécules qui agissaient comme des inhibiteurs mixtes Pour comprendre comment, il convient de convoquer quelques jalons de l'his-

---

alors plus l'objectif premier. Privilégier une approche en termes de structure moléculaire (comme l'avait fait Lilly) risquait de poser des problèmes de brevets, et ne garantissait en rien que le produit final éviterait de causer des dyskinésies tardives. La stratégie de Zeneca consistait, pour sa part, à prendre appui sur un modèle animal de dyskinésies tardives, artificiellement causées chez le primate (*Cebus capinus*) par l'halopéridol, ou plutôt sur un contre-modèle. À l'exception de la clozapine, *tous* les antipsychotiques ainsi testés provoquaient des dyskinésies. Lorsque l'olanzapine et le rispéridone furent disponibles, Zeneca procéda au même type de test ; le laboratoire mit ensuite à l'épreuve une série de composés nouveaux synthétisés par ses soins. Aucun de ces composés ne parvenait à éviter l'écueil des symptômes extra-pyramidaux. »(Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 263 ; je traduis).

toire de la pharmacologie. La chlorpromazine fut une révolution, certes, mais du point de vue pharmacologique, elle était une révolution incompréhensible.

En 1963, le Suédois Arvid Carlsson fit une découverte capitale pour l'histoire de la pharmacie autant que de celle de la neurobiologie : en utilisant la technique mise au point par Bengt Falk et son équipe entre la fin des années 1950 et le début des années 1960, le spectrofluorimètre, qui rendait possible la mesure des monoamines cérébrales et de leurs métabolites directement dans la fente synaptique, il avait montré que l'halopéridol et la chlorpromazine augmentaient à la fois la synthèse et la dégradation (le *turn-over*, en anglais) de la dopamine cérébrale, sans faire varier sa concentration tissulaire — ce qui signifiait, d'après Carlsson, que plus les neurones libéraient de monoamines, plus les enzymes responsables de leur dégradation étaient mobilisées et actives : car si la concentration des monoamines restait constante, celle de leurs métabolites, en revanche, augmentait significativement.

Carlsson, pour rendre compte de ses observations, fit l'hypothèse que les neuroleptiques empêchaient les monoamines de se lier à leurs récepteurs post-synaptiques [173], et que cela avait pour conséquence une rétroaction (« *feed-back* ») négative : en réponse à l'échec de la transmission de l'influx nerveux au versant post-synaptique, le neurone présynaptique accélérait la libération de substances transmittrices, ce qui, en retour, augmentait l'activité des enzymes responsables de leur dégradation [174] : c'était l'hypothèse la plus élégante pour rendre compte des taux constants de monoamines et croissants de métabolites que Carlsson observait. Elle était exacte.

Il était donc établi, au début des années 1960, que les neuroleptiques les plus connus et les plus utilisés interféreraient avec la transmission dopaminergique. En 1966, Jacques M. van Rossum franchit le pas ; ce fut en effet lui, à la suite de ses travaux de pharmacologie à l'université hollandaise de Nijmegen, qui passa de la *corrélation* (ou de la *concomitance*) entre les deux phénomènes à l'*hypothèse d'un lien causal* entre les deux, en attribuant l'*action neuroleptique* des phénothiazines et des butyrophénones à leur capacité à se lier aux récepteurs dopaminergiques, et donc, à empêcher la dopamine de s'y lier [175] : l'article de van Rossum n'eut qasiment pas d'écho sur le moment, mais ses implications théoriques [176], même implicites, étaient à la fois nombreuses et très lourdes. De proche en proche, on pouvait en effet en arriver à l'idée

173. En 1963, les récepteurs synaptiques n'avaient pas été observés, mais leur existence ne faisait plus de doute pour grand monde.

174. On trouve cette explication partout dans la littérature, mais l'ouvrage qui m'a servi le plus, ici comme ailleurs, est Solomon S. Snyder. *Les Drogues et le cerveau*. Paris : Belin, 1987, (ici, *cf.* la page 87 et ses environs).

175. J.M. Van Rossum. « The Significance of Dopamine-Receptor Blockade for the Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs ». In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 160.2 (1966), p. 492.

176. Voir *infra*, au chapitre 4, à la section 4.5, page 518 et les suivantes.

selon laquelle les symptômes psychiatriques, et même les entités nosologiques, étaient soit la conséquence, soit l'aspect psycho-comportemental et simultané, de dysfonctionnements cérébraux, c'est-à-dire biologiques [177].

Bref, il semblait pertinent d'aller voir du côté des antagonismes mixtes, même si, incidemment, on commençait par là même à mettre à mal la *théorie dopaminergique de la schizophrénie*, que sera étudiée dans la partie suivante : le fait que cela ne posât de problèmes à personne indique déjà qu'indépendamment de son contenu théorique, cette théorie, tout comme la *théorie aminergique des troubles affectifs*, et toutes celles

177. La mise au jour des récepteurs dopaminergiques dans le système nerveux central ne fit que renforcer cette hypothèse : elle eut lieu entre 1972 et 1976, et on la doit notamment à Solomon S. Snyder (qui mit au point la technique de radio-labélisation), et, indépendamment, à un neurophysiologiste canadien du nom de Philip Seeman ; peu à peu, mais pas si vite que cela, finalement, on établit un rapport entre cette découverte et la nature biochimique de la schizophrénie (voir la deuxième partie de ce travail). Entre 1979 et 1981, les travaux de Stephen J. Peroutka et Snyder établirent qu'il existait différents types de récepteurs sérotoninergiques, et, en 1988, David K. Grandy et son équipe de l'Oregon parvenaient à cloner les récepteurs dopaminergiques D_2.

En 1994, on savait que ce qui distinguait les molécules comme la chlorpromazine de la clozapine était, entre autre, le fait que les antipsychotiques atypiques se liaient moins fortement (c'est-à-dire moins fréquemment) aux récepteurs D_2 (qui étaient le site d'action de la quasi-totalité des neuroleptiques classiques) et qu'ils avaient une affinité pour les récepteurs D_4 ; mais, plus important, on commençait à faire l'hypothèse que l'atypicité *venait* de ce que les nouvelles molécules *étaient des antagonistes mixtes*, c'est-à-dire qui avaient des affinités avec les récepteurs D_2 mais aussi avec les récepteurs 5-HT_{2a}, qui se trouvaient être les récepteurs privilégiés du LSD. — Le LSD est l'acronyme en langue anglaise de « dihétylamine de l'acide lysergique » ou, plus simplement, du « lysergamide ». David Healy, dans Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 179, résume ainsi son acte de naissance : « Hofmann avait mis au point une méthode permettant d'ajouter un groupe méthyle à l'ergotamine, et avait ainsi obtenu la Methergin, qui se montrait un utérotonique bien plus efficace que l'ergotamine dans la clinique du travail, attestant par là même la capacité des êtres humains à améliorer une substance chimique naturelle. L'acide lysergique constitue le cœur de la molécule d'ergotamine, et Hofmann s'employa à produire une série de dérivés de cet acide lysergique. Le vingt-cinquième composé de la série était l'acide lysergique diéthylamide et fut conséquemment nommé LSD-25. Il était permis d'espérer que les dérivés en question eussent des effets légèrement différents de ceux de la Methergin. Parmi les molécules de la série, la structure de certaines ressemblait en effet à celle du nicéthamide (« *nikethimide* »), un stimulant alors d'usage en anesthésie. Ernst Rothlin, qui dirigeait les laboratoires (*sic*), procéda à des tests sur l'animal, et découvrit ainsi qu'elle produisait une stimulation cardio-respiratoire ainsi que certaines bizarreries comportementales (« *oddities of behavior* »). Mais à l'époque [nous sommes en 1938, NDA] les observations de Rothlin n'eurent pas de suite. En 1943, Hofmann reprit l'exploration de la série de composés LSD et, avec la simplicité mythique dont on fait les comtes, il découvrit un nouveau monde. Au cours de ses travaux de laboratoire, il se sentit mal, rentra chez lui, et s'aperçut que le monde autour de lui avait radicalement changé : ses perceptions étaient instables et fantastiques. Il lui semblait être capable de voir les sons. Cette expérience désorientante dura plusieurs heures. Se demandant après coup ce qui lui était arrivé, il en arriva à la conclusion qu'il avait dû inhaler accidentellement de la poudre de LSD-25. Si c'était bien là que se trouvait l'origine de son extraordinaire expérience, alors les modifications que son comportement avait subies avaient été causées par une minuscule quantité de produit, si petite que c'en était à peine croyable. » On peut aussi lire le témoignage de Albert Hofmann lui-même dans Albert Hofmann. « The Discovery of LSD and Subsequent nvestigations on Naturally Occurring Hallucinogens ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 91-106 et dans le livre qu'il a consacré au composé, Albert Hofmann. *LSD – My Problem Child*. New York : McGraw-Hill, 1980. Voir également le chapitre 4 ici même, page 465 et suivantes.

qui apparurent entre les années 1960 (voire 1950) et les années 1990 avaient un *statut épistémologique* particulier. C'est pour poser le problème du *statut de théories médicales* que ce travail a été mené.

Ce nouveau corpus de connaissances rendit possible, à mesure qu'il se développait, la mise au point de molécules qui fussent précisément des antagonistes de type mixte, et dont l'existence même concourrait à faire accepter l'idée que si les effets antagonistes étaient spécifiques, c'est que les récepteurs, sites de liaison des médicaments, l'étaient aussi.

Dans les laboratoires Janssen, cette recherche de molécules spécifiquement caractérisées par leur profil antagoniste était une méthode éprouvée [178].L'halopéridol avait été mis au point, entre autre, comme antagoniste de l'amphétamine [179]. Le laboratoire belge mit au point des antagonistes de l'amphétamine, de l'apomorphine, du tryptamine, de la noradrénaline, de la muscarine afin d'affiner empiriquement le profil pharmacologique des molécules [180].

C'est en cherchant un antagoniste de l'amphétamine et du tryptophane que Janssen synthétisa en 1961 la pipampérone [181]. Le pipampérone était un antipsychotique très singulier en raison de sa haute tendance à antagoniser le tryptophane : pour cette raison, il ne servit pas directement de modèle pour la synthèse des autres neuroleptiques atypiques, mais il était la preuve en acte que la méthode de criblage moléculaire reposant sur la recherche d'effets antagonistes donnait rapidement des résultats. Les travaux qui, de 1965 à 1985, permirent à Janssen de créer le rispéridone, s'inspirèrent donc de ceux qui avaient permis au pipampérone, ce premier essai trop marginal pour être un succès, de voir le jour.

Au cours de ces vingt années, en effet, Janssen continua à développer des neuroleptiques classiques, dont le pimozide est l'un des plus clairs représentants. Mais il se tourna vers une autre classe de molécules quand il était devenu de plus en plus simple de s'appuyer sur les techniques de criblage en fonction de l'affinité des composés pour les récepteurs, les benzoyle-pipéridines. Parmi elles, trois molécules sortaient

178. Dans les années 1960, on parlait moins volontiers de « récepteurs spécifiques », dans la recherche pharmaceutique, que d'« antagonismes spécifiques », car ces derniers, conséquences des premiers, étaient observables en conditions expérimentales. Dans les années 1970, lorsque l'existence des types et sous-types de récepteurs fut établie, le vocabulaire suivit.

179. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 272-285.

180. Frans H.L. Awouters et Paul J. Lewi. « Forty years of antipsychotic Drug research — from haloperidol to paliperidone — with Dr. Paul Janssen ». In : *Arzneimittelforschung* 57.10 (2007), p. 625-632, p. 628.

181. Comme le remarque Healy, cette manière de raconter les choses revient à dire que dès 1960, Janssen avait cherché un antagoniste mixte (DA et 5-HT_{2a}) (Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 252), ce qui peut conduire à rester sceptique.

du lot : la kétansérine, la ritansérine, et le sétopérone [182]. Les trois se montrèrent de très bonnes antagonistes de la mescalines — donc des récepteurs [183] 5-HT_{2a} —, mais les deux premières étaient inefficaces sur les psychoses. Mais Janssen note lui-même que la kétansérine lui a ouvert la voie au développement des antagonistes des récepteurs 5-HT_2 — et donc, aux antagonistes mixtes tant convoités. Il restait à trouver une molécule qui, en plus d'être un antagoniste mixte, fût efficace sur les psychoses — c'était un peu le fonds de l'affaire. Une classe nouvelle de molécules se trouva faire la synthèse : les benzisoxazoles. Le rispéridone, leur chef de file, fut synthétisé en novembre 1984. Janssen tenait son neuroleptique atypique. Il fut suivi, entre autres, de l'ilopéridone (synthèse en 1993, par Vanda, sous le nom « HP-873 » ; FDA 2009) et du palipéridone (Janssen, 2007).

La mise au point, par Lundbeck, du sertindole (chef de file des imidiazolinédiones [184] se fit à peu près selon la même logique. Elle est due notamment à un homme du nom de Klaus Bøgesø, que nous recroiserons tantôt [185]. Chimiquement, le sertindole est un cas isolé, tout comme l'est l'aripiprazole (de la famille des quinolinones), mis au point par Ostuka Pharmaceuticals en 1990 (la littérature à son propos remonte à 1995 ; il apparaît alors sous les étiquettes « OPC-14597 » ou « Lu AF41155 »). Les indolines (dont le CP-88,059-1 ou ziprasidone, 1993, Meiji Seika Pharma) et les benzothiazoles (dont la lurasidone, ou SM-13496, dû à Ishiyama, conçu en 2007), en revanche, sont apparentées entre elles.

Toutes ces molécules étant des antagonistes mixtes, il fait peu de doute, même si je n'ai pas pu l'établir pour chacune, qu'elles sont nées de la même façon que le rispéridone.

Les benzamides

Enfin, il convient, pour être correct, de mentionner la septième famille, celle des benzamides, qui suit un développement parallèle mais quelque peu isolé, en raison du fait, d'après Healy, qu'ils ne furent pas commercialisés aux États-Unis [186]. Les benzamides dérivent d'une molécule mise au point en 1958 par Michel Léon Thominet, chimiste chez Delagrange, l'ortho-chloro-procaïnamide. Elle fut la première benza-

182. Ce dernier dérivait d'ailleurs directement du pipampérone *via* une butyrophénone à structure inhabituelle car asymétrique, le lenpérone.

183. Leur existence, on l'a vu juste avant, cessa d'être une hypothèse de travail pour devenir un fait scientifique établi dans les années 1970-1980.

184. Le sertindole est tout à la fois un composé phényl-indane, organofluorine, organochlorine, hétéro-aryl-pipéridine et imidiazolinédione (source : `https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60149`.

185. Bøgesø était à l'origine, entre autres choses, du citalopram, un des premiers ISRS ; c'était un chimiste rompu à la recherche de produits aux effets pharmacologiques spécifiques.

186. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 258.

mide étudiée par le chimiste, dont Thominet espérait qu'une molécule apparentée se révélerait un antiémétique efficace — l'ortho-chloropro-caïnamide ralentissait le péristaltisme, ce qui semblait prometteur, mais elle n'avait elle-même aucun effet notable sur les vomissements. C'est ainsi que naquit le métoclopramide, qui fut un succès en pharmacie. En 1962, P. Deniker nota que le métoclopramide pouvait provoquer des symptômes parkinsoniens proches des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques ; on fit le rapprochement. Entre 1964 et 1967, le sulpiride (ou 1403 R.D.), dérivé du métoclopramide, fut synthétisé et breveté. Son atypicité venait du fait qu'il ne causait que rarement des dyskinésies tardives, et qu'il était utile, à petites doses, sur l'anxiété et la dépression (ce qui, du reste, fut longtemps considéré comme une indication thérapeutique en soi [187]). P. Borenstein mena les premiers essais thérapeutiques sur le sulpiride ; ils furent présentés en 1968, publiés en 1969 [188]. Suivirent le tiapride en 1973, le sultopride (1976) et l'amisulpride, enfin, en 1990.

À la différence des styles de recherche de Scandinavie ou de Belgique, la recherche française se concentrait donc davantage sur la phénoménologie clinique des médicaments que sur leurs caractéristiques biochimiques : ces composés étaient d'ailleurs des antagonistes des récepteurs D_2 tout ce qu'il y a de classique. Or, les années 1990 furent l'ère des antagonistes mixtes, autour desquels gravitait l'idée d'atypicité. Les benzamides substitués ne furent qu'un épisode mineur de l'histoire de la pharmacie psychiatrique, de dont témoigne le fait qu'ils n'aient pas connu le rayonnement commercial et clinique d'autres neuroleptiques atypiques [189].

Mais le principe d'un portrait de famille, c'est de ne laisser jamais personne hors du cadre.

187. Françoise Gekière et Pinchas Borenstein. « Dépressions et Benzamides ». In : *Depression and Suicide*. Elsevier, 1983, p. 797-802.
188. Pinchas Borenstein et al. « Un psychotrope original : le sulpiride ». In : *Semaine des Hôpitaux de Paris* 45 (1969), p. 1301-1314.
189. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 259.

2.5 La pharmacopée de la dépression : les deux âges d'or des antidépresseurs

2.5.1 Spécificité(s) des antidépresseurs

La pharmacie du XX^e^ siècle ne s'est pas contentée de tenter de remédier à l'agitation, aux délires et aux hallucinations — à cette constellation de symptômes qui forment la « folie », ou la « psychose schizophrénique », et qu'Eugen Bleuler baptisa « schizophrénie », ou qui, dans les termes du DSM 5, se situe quelque part dans l'ensemble des « troubles psychotiques » apparentés à la schizophrénie — : elle s'est également intéressée aux troubles de l'humeur, c'est-à-dire à la manie, mais, surtout, à la dépression — entendons : au spectre des troubles (quelle qu'en puisse être l'origine) se caractérisant par une humeur maussade, des idéations morbides, une anhédonie, bref, une tristesse jugée anormale, et, pour cela, pathologique [190].

Pas plus que les neuroleptiques, les antidépresseurs ne vinrent couronner une recherche directe et explicite qui aurait eu pour finalité la mise au point d'une classe de médicaments ayant des vertus thérapeutiques sur les troubles de l'humeur. Ils furent le fruit d'une série d'observations au départ disparates, tout à la fois cliniques et neurobiologiques, et leur existence même est en grande partie due à une forme de *vista* (mêlée, il est vrai, d'une ambition certaine) de la part de cliniciens influents (Franck Ayd, George Crane, Nathan S. Kline, entre autres), mais aussi de savants réputés (Mary Hare, Herman Blaschko, Ensrt Albert Zeller, Sydney Udenfriend, Charles Scott, Bernard B. Brodie), qui ne les mirent pas au point, mais en identifièrent et en définirent les propriétés pharmaceutiques [191].

L'histoire des querelles de priorités, ici comme ailleurs, se répète : s'il y a peu doutes autour des origines des *molécules* pionnières (l'iproniazide et l'imipramine), la

190. La terminologie relative aux troubles mentaux ou aux psychopathologies dans ce travail peut paraître flottante, ou même inexacte : cela tient au fait que la nature des troubles mentaux n'est pas l'objet de cette première partie, et au fait que le problème de la biologisation (et donc de la naturalisation) des psychopathologies ne recouvre pas exactement celui de leur(s) définition(s), et que je suis tenu de montrer, en même temps, que je suis conscient de ce décalage et du fait que les catégories nosographiques ont une histoire, qui pose elle-même des problèmes aigus d'« ontologie médicale », pour reprendre le sous-titre du travail de Steeves Demazeux. Le lexique que j'emploie est nécessairement moins exact que ce qu'il devrait, parce que ma question n'est pas de savoir ce qu'on cherche à soigner, en psychiatrie, mais comment. — À ma connaissance, sur la question des critères diagnostics, et partant sur les dénominations conceptuelles des psychopathologies, aucun travail ne fait autant autorité que Demazeux, « Le Lit de Procuste du DSM-III » et Steeves Demazeux. *Qu'est-ce que le DSM ? La Bible de la psychiatrie américaine*. Paris : Editions d'Ithaque, 2013. Clarifier systématiquement l'usage des éléments nosologiques auxquels les thérapeutiques biologiques et chimiques prétendaient et prétendent encore apporter quelque remède est un tâche que j'ai un temps envisagée, avant d'admettre qu'elle était au-dessus de mes forces.

191. Si on accorde à la notion de « sérendipité » une valeur explicative, ou une forme de pertinence dans la relation et la recherche d'une logique des faits, l'histoire des antidépresseurs est une occasion particulièrement propice (que je ne saisirai pas, je m'en suis expliqué) pour la convoquer.

course à celui qui pourrait se vanter d'avoir, le premier, identifié ces molécules comme de potentiels *médicaments antidépresseurs*, et partant, de récolter les fruits de cette découverte, a duré longtemps. C'est, dans ce cas comme dans celui des neuroleptiques, et d'autres, aussi, ce qui contribue à rendre impossible toute lecture naïve de la mise au point de médicaments à partir des molécules : pour comprendre le passage des unes aux autres, il faut prendre en considération tout un contexte, clinique, scientifique, mais aussi académique et économique, et essayer de démêler les raisons pour lesquelles des dérivés de l'hydrazine sont devenus des antidépresseurs, et pour comprendre comment une molécule inventée en 1971 pour n'être mise sur le marché qu'en 1987 est devenue l'un des médicaments les plus rentables de l'histoire de le pharmacie : si tout le monde n'est pas au fait de l'existence de l'halopéridol ou même de la chlorpromazine, rares sont les gens qui ignorent l'existence du Prozac. La naissance des antidépresseurs se situe imprécisément au carrefour de recherches chimiques, d'expérimentations neurobiologiques, d'ambitions personnelles, d'espoirs tout récemment suscités par la chlorpromazine (encore elle) d'intérêts financiers, d'enjeux sociaux, voire spirituels et métaphysiques : c'est une chose de chercher à altérer le cours de la folie, sous tous ses avatars ; c'en est une autre de prétendre remédier aux variations de l'humeur, aux tourments de l'âme, au spleen caractéristique d'un siècle plus qu'éprouvant — au moyen de la chimie. L'histoire des neuroleptiques est en effet, par comparaison, une histoire plus proprement *clinique* que celle des antidépresseurs : si les premiers ont changé l'organisation de la prise en charge des troubles catégorisés comme psychotiques, les seconds ont profondément modifié le rapport que les sociétés occidentales entretiennent avec la psychiatrie, avec la médecine d'une façon générale, et plus fondamentalement peut-être, ils ont participé à une transformation du rapport que le sujet entretient à lui-même [192].

Toutes ces raisons expliquent que l'historiographie des antidépresseurs soit elle aussi clivée. Si certains médecins (parfois parce qu'ils furent eux-mêmes des acteurs directs du champ naissant qui s'ouvrait avec l'iproniazide) s'en réjouissent, comme Nathan S. Kline ou comme Nancy C. Andreasen [193] (qui, dans les années 1980 et 1990, semblait se réjouir de tout, de toute façon), en voyant dans le développement de la pharmacopée des troubles de l'humeur un progrès dans la continuité de celui que représentaient déjà les neuroleptiques, d'autres, plus sceptiques, voire carrément hostiles, sinon aux médicaments eux-mêmes, du moins à la place que les psychotropes ont fini par prendre dans la pratique du psychiatre, ne voient dans l'usage massif

192. Pichot, *Un siècle de psychiatrie* ; Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac* ; Allan V. Horwitz et Jerome C. Wakefield. *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*. Oxford University Press, 2007.
193. Nancy C. Andreasen. *Brave New Brain. Vaincre les maladies mentales à l'ère du génome*. De Boeck Supérieur, 2004.

des psychotropes en général, et des antidépresseurs en particulier, un des (nombreux) effets pervers du capitalisme (néo)libéral et des formes de sociétés qui l'accompagnent : à quelques nuances près, toute la production écrite de David Healy entre dans cette catégorie [194] ; entre ces deux pôles, on trouve des analyses historiques moins visiblement partisanes [195], et certaines des analyses sociales les plus fines et les plus documentées du champ de la psychopharmacologie, qui sont loin d'être impartiales, mais demeurent d'une valeur inestimable : en particulier, les travaux de Valenstein [196], et ceux d'Horwitz et Wakefield [197], pour ne citer que ces deux-là.

Mais cet aspect social de l'histoire du développement des médicaments de la dépression ne doit pas oblitérer l'aspect épistémologique des choses [198] : les antidépresseurs ont été les molécules à partir desquelles furent formulées, non pas les premières hypothèses relatives à la nature ou aux causes biochimiques des psychopathologies (les premières remontent en effet aux années 1950), mais les hypothèses les plus importantes, du point de vue social et historique, en ce qu'elles influèrent sur le développement de toute la psychiatrie biologique des années 1960-1970, et au-delà. Pour le dire autrement : si les neuroleptiques, en tant que premiers médicaments psychiatriques, donnèrent lieu à un climat intellectuel et un enthousiasme industriel qui firent le terreau de la mise au point et des générations successives de la classe des antidépresseurs, ce furent en revanche les antidépresseurs qui éveillèrent le démon de la théorie propre à la psychiatrie des années 1960-1990 [199].

Les antidépresseurs, nés à l'intersection de trois sillons de recherche : la pharmacie, la neurobiologie, et la clinique, ont une histoire, « venteuse », peut-être, bosselée, sûrement, qui n'est que le reflet de ces dynamiques socio-historiques et scientifiques diverses [200]. Et les tentatives de théorisation biologiques des pathologies du mental postérieures furent, entre autres choses, des tentatives de synthèse de ces connaissances diverses, mais aussi des pratiques cliniques, qui s'étaient développées pendant vingt ans — à la fois pour leur apporter justification et cohérence rétrospectives, et, surtout, pour en assurer la pérennité.

194. C'est également le cas de Stuart et Kutchins (Kirk Stuart et al. *Aimez-vous le DSM ? Le triomphe de la psychiatrie américaine*. Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1998), dans une certaine mesure, même si leur ouvrage, important et très sérieux, ne saurait se réduire aux thèses suggestives et polémiques qui affleurent dans bon nombre de ses pages.
195. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.
196. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*.
197. Horwitz et Wakefield, *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*.
198. Il va de soi que ces deux aspects sont fondamentalement complémentaires.
199. On verra dans la seconde partie comment les antidépresseurs contribuèrent à invoquer ledit.
200. Alfred Pletscher. « The Discovery of Antidepressants : a Winding Path ». In : *Experientia* 47.1 (1991), p. 4-8, p. 5.

2.5.2 La genèse de l'idée : éléments contextuels

Au cours du temps, et jusqu'au début du XX^e siècle, on avait pu utiliser, l'opium, avec un certain succès, semble-t-il, pour soigner la mélancolie ; on avait eu recours au succinate de dinitrile ; à l'hématoporphyrine.

Avant la seconde Guerre mondiale, conformément aux habitudes, *toutes* les formes de traitements (ou peu s'en fallait) étaient employées sur *toutes* les formes de pathologies psychiques ou presque : les mélancolies n'y faisaient pas exception. On a vu que le cardiazol était particulièrement déconseillé chez les anxieux ; que l'insuline n'était pas efficace ; mais que les chocs électriques, sur les mélancolies résistantes (ce qu'on appellerait peut-être la dépression majeure, si l'on admettait l'anachronisme dans l'usage des catégories diagnostiques) étaient jugés comme extrêmement satisfaisants dans leurs résultats.

Après guerre, les nouvelles molécules avait aussi été utilisées, selon la logique du « *anything goes* » [201] caractéristique de la médecine mentale de l'époque (et peut-être de la médecine tout court) : ainsi, la réserpine, avant d'être abandonnée par les cliniciens à la fin de la décennie 1950, avait été utilisée pour tenter d'infléchir le cours des dépressions et de la mélancolie, de même que la chlorpromazine — évidemment : les praticiens avaient un nouvel outil thérapeutique à disposition, jugé miraculeux, et dont il n'était pas absurde d'espérer qu'il aurait sur la dépression les mêmes effets miraculeux que sur la schizophrénie. L'usage de la chlorpromazine, semble-t-il, fut peu à peu circonscrit aux dépressions involutives ou hallucinatoires ; la lévomépromazine et la thioridazine, deux autres phénothiazines couramment employées comme neuroleptiques, se montraient particulièrement efficaces [202].

La prise en charge « biologique » des troubles dépressifs avait donc fini par se concentrer sur les formes les plus sévères de dépressions, qu'on soignait surtout en recourant aux chocs électriques. Le prise en charge pharmacologique reposait sur les médicaments certes les plus récents, mais qui n'étaient que des pis-aller : la dépression et la schizophrénie, même si elles pouvaient se chevaucher chez certains malades, restaient conçues comme des pathologies distinctes : l'expérience clinique montrait vite que les neuroleptiques n'étaient pas faits pour remédier aux troubles de l'humeur, en tout cas pas directement. Les limites d'une telle approche se faisaient jour rapidement. Toutes les dépressions n'étaient pas considérées comme sévères ; l'anxiété et la

201. Voir le chapitre 1, page 60.

202. Voir Thomas A. Ban. « Pharmacotherapy of Depression : A Historical Analysis ». In : *Journal of Neural Transmission* 108.6 (2001), p. 707-716, p. 708. En 1963, en accord avec ce qu'Axelrod venait d'établir, Ban et Schwartz conclurent que ces deux dernières molécules étaient efficaces sur les troubles thymiques en raison de leur haute activité anticholinergique centrale. Mais dans les années 1950, on ne le savait pas, même si on avait commencé à établir des liens entre la réserpine et les amines (qu'on suspectait d'être) cérébrales.

mélancolie présentaient des traits communs, qui rendaient le choix du traitement, médicamenteux ou somatique, délicat, ou du moins son issue incertaine. Les électrochocs étaient une technique brutale, redoutée car redoutable, et qui devait rester d'un usage ponctuel. Or, la mélancolie pouvait se signaler autant par son intensité que par son inhabituelle durée.

Pour toutes ces raisons, dans les années 1950, l'idée d'un *médicament* adapté aux troubles dépressifs, permettant de soigner *toutes les formes de dépression*, et se prêtant à une utilisation *sur le temps long*, l'idée d'un antidépresseur donc, émergeait certainement dans de nombreux esprits, mais en rencontrant elle aussi certaines résistances. La première est d'ordre conceptuel et axiologique : la tristesse n'est pas la folie, et si elle peut effectivement conduire à la mort, elle n'entraîne pas les mêmes conséquences sociales que la schizophrénie. Le projet de médicalisation des affects humains n'allait pas de soi, et d'autant moins que la forme médicamenteuse d'un traitement rendrait inévitable l'accroissement du nombre d'états psychiques négatifs considérés comme anormaux ou pathologiques, et donc, du même coup, rendrait inévitable l'accroissement du nombre de patients concernés. La seconde est d'ordre clinique : le « traitement moral » — ou « la psychothérapie », comme on voudra — dans sa version analytique ou autre pouvait, dans certains cas, se révéler suffisant. Plus adaptée à la singularité du patient, plus proche de la phénoménologie mentale du sujet, moins stigmatisante, aussi, la psychothérapie avait pour conséquence de ne pas médicaliser des états qui n'avaient pas besoin de l'être, et d'éviter que se sentissent *malades* des personnes s'avouant seulement *tristes* : en laissant les sujets déprimés dans une certaine zone d'incertitude vis-à-vis de leur mal, et corrélative de l'ambivalence du statut de la psychothérapie, l'approche « morale » pouvait sembler non seulement plus humaine, mais aussi et surtout plus efficace [203].

Mais le traitement moral avait contre lui trois arguments, qui ont contribué à l'acceptation, par les praticiens, de cette nouvelle famille de médicaments : premièrement, il ne se montrait pas toujours suffisant ; deuxièmement — au reste, cela était déjà vrai lorsque les thérapies de choc ont vu le jour —, il n'avait pas fait la preuve de son caractère nécessaire ; troisièmement, en clinique ou en cabinet privé, ce traitement demandait du temps, et ce temps, les institutions n'en disposaient souvent pas ; et tout le monde n'avait pas les moyens de consulter régulièrement un praticien privé.

Le contexte était de toute façon globalement plus favorable à une victoire de la

203. Les hypothèses présentées dans ce paragraphe sont de moi, j'en assume la responsabilité. On peut approfondir cette question en consultant Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, l'ouvrage très important Jan E. Goldstein, Françoise Bouillot et Jacques (trad) Postel. *Consoler et classifier : l'essor de la psychiatrie française*. Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1997, certains passages de Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, le livre fondamental Horwitz et Wakefield, *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*, mais également Sabshin, *Changing American Psychiatry*.

chimie qu'à une victoire de la parole : les psychotropes étaient en train, peu à peu, de devenir une tendance nouvelle du champ médical, une mode, peut-être, en tout cas, un style de pensée et de pratique nouveau au sein du champ psychiatrique, qui était en train de devenir dominant, parce que les psychotropes étaient tout à la fois un technique de soin, un outil de recherche neurobiologique, une pratique clinique en passe de devenir une habitude, voire une norme ; c'était un marché, enfin, et même s'il est délicat de réduire l'histoire de la psychopharmacologie à celle d'une immense, de la plus grande entreprise de marchandisation — déguisée sous les oripeaux d'une médicalisation que d'aucuns trouvent tout aussi douteuse — de l'histoire du capitalisme contemporain (la marchandisation de la tristesse), cet aspect des choses ne saurait être négligé, car c'est un fait que le facteur économique a énormément joué en faveur de cette chimiothérapie nouvelle [204].

À quoi s'ajoute que la médecine elle-même avait le vent en poupe : médicaliser les émotions négatives, c'était en quelque sorte simplifier (ou espérer le faire) le problème de la dépression, le rendre plus soluble, en apportant un cadre à sa recherche de solutions. Ce cadre, c'était la médecine ; et dans les années 1950, sa stratégie principale de résolution des problèmes de santé, c'était le médicament. Lorsqu'on fait la comparaison avec les techniques d'avant-guerre, vues au chapitre 1, on a du mal à ne pas voir cela comme un progrès ; mais un progrès qui, pour les patients, avaient un coup — le prix à payer, pour une partie des patients, du moins [205], ce fut le traitement moral.

L'histoire des antidépresseurs, est donc celle d'un ensemble de compromis, de calculs, d'évaluation du rapport coût/bénéfice dans le domaine scientifique et clinique comme dans le domaine de l'économie de marché ; cette histoire doit énormément à l'esprit d'à propos, à l'ambition personnelle du médecin, autant peut-être, sinon davantage, qu'à l'ingéniosité du chimiste et à la recherche de profit du capitaliste. Pour donner une idée de l'enchevêtrement de rationalités, ou plutôt de logiques, plus ou moins rationnelles à l'œuvre dans cette effervescence qui toucha la psychiatrie d'après

204. Symétriquement, on ne peut pas sans un manque flagrant de probité (et comme le font malgré tout de nombreux praticiens qui se piquent d'histoire) comme le développement de la pharmacie psychiatrique comme un phénomène d'efflorescence, spontané et nécessaire, issu de l'histoire de la médecine mentale, qui, comme d'elle-même, ou sous l'effet de l'esprit scientifique qui flottait dans l'air, ou de la raison qui se tapit dans les recoins de l'histoire, aurait subitement pris la voie sûre d'une science, en sortant de siècles de tâtonnements, auxquels les décennies 1920–1950 n'avaient pas échappé, et auxquels la chlorpromazine, opportunément, logiquement (voire miraculeusement), était en train de mettre fin.

205. Bien entendu, ce type de généralisation ne rend pas compte du détail des événements, à la multitude de façons dont un médecin peut exercer son métier. Mes intuitions s'appuient sur des chiffres, disponibles partout dans la littérature citée dans ce travail (*passim*) et ailleurs, qui montrent tous que les thérapeutiques chimiques sont devenus un fait majeur de la clinique psychiatrique. Par exemple, on trouve un états de lieux français, qui date de 2012, dans Inserm, éd. *Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Rapport. (Expertise collective)*. Paris : Les éditions Inserm, 2012.

guerre, je mentionnerai le fait suivant : du point de vue de la parenté chimique, c'est au carburant des fusées allemandes construites pendant la seconde Guerre mondiale — qui aboutit au tristement célèbre *Aggregat 4*, connu sous le nom de « V2 » (pour « *Vergeltungswaffe 2* ») — que remontent les origines du principe actif du premier antidépresseur, l'iproniazide.

Cet élément factuel et anecdotique peut paraître étonnant : c'est loin d'être le seul.

2.5.3 La double naissance d'une classe pharmaceutique nouvelle

Les antidépresseurs sont nés deux fois [206] : la première, aux deux extrémités de la Suisse, entre les laboratoires bâlois de Ciba-Geigy et l'hôpital de Münsterlingen, au cours de l'année 1948 ; la seconde, en 1952, de l'autre côté d'un océan, à Princeton en même temps qu'à Nutley, deux villes du New Jersey distantes d'un peu moins de soixante-huit kilomètres l'une de l'autre.

L'historiographie présente en général les deux molécules qui ouvrirent la voie au développement des antidépresseurs, à savoir l'imipramine, l'aînée, et l'iproniazide, la cadette, en commençant par relater la mise au point de la plus jeune des deux. Cet anachronisme sans conséquence est dû au fait que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (ou IMAO), tel l'iproniazide, s'implantèrent plus rapidement sur le marché que les composés tricycliques (dont l'imipramine fut le chef de file), et qu'ils déclinèrent aussi vite qu'ils étaient apparus. Je procéderai de même, car l'iproniazide, sans être tout à fait un faux-départ, demeure malgré tout un épisode quelque peu isolé de l'histoire des antidépresseurs, dans la mesure où les médicament qui lui ont succédé doivent plus à la découverte de l'imipramine qu'à celle de l'iproniazide. L'imipramine a laissé plus de traces perceptibles depuis notre présent — notamment parce qu'on dériva d'elles de nombreuses molécules, alors que le sillon creusé par les premiers IMAO, en raison de la toxicité qui était la leur, s'arrêta plus rapidement. Mais quoiqu'elle fût synthétisée environ deux ans avant l'iproniazide, l'imipramine entra en scène (dans la clinique, dans le laboratoire du neurophysiologiste aussi) un peu après : ce n'est donc par elle que s'amorce ce tableau historique. L'iproniazide permit la prise de la Bastille de la dépression : sans l'abolition du privilège des neuroleptiques, qui étaient alors les premiers et les seuls médicaments conçus comme *spécifiques* aux malades mentales, la révolution antidépresseurs aurait eu une toute une autre figure.

206. La chronologie des sections suivantes, de même que les ressources bibliographiques, doivent énormément à López-Muñoz et al., « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine ».

L'iproniazide et la famille des IMAO

La naissance de l'iproniazide est emblématique de la décennie 1950, qui vit éclore un nombre considérable de psychotropes, dans la mesure où elle résulte d'une conjonction de rationalité scientifique et d'opportunisme médical — conjonction qui fut, on a déjà eu l'occasion de le voir dans ce chapitre, particulièrement efficiente. Ici encore, le rôle des médecins fut prépondérant, et l'historiographie retient généralement leurs noms plutôt que ceux des hommes qui mirent au point les composés chimiques. À cela plusieurs raisons, pas toujours bonnes. Tout d'abord, concernant les chimistes, la documentation à leur propos manque souvent, il n'est pas aisé de les identifier rapidement : ce sont des figures de l'ombre, nécessaires mais souvent anonymes. Ensuite, c'est à des médecins qu'il revient d'avoir observé et promu l'effet « antidépresseur » de l'iproniazide, tout comme ce fut le cas des neuroleptiques. Le chimiste peut inventer un nouveau *principe actif*, mais c'est au médecin que le mérite revient, souvent, et souvent entièrement, la paternité d'une *thérapie* nouvelle.

Voici, pour le premier IMAO, et donc, pour ce que la littérature historique et médicale considère comme le premier médicament antidépresseur, comment les choses se sont passées.

On doit à Hermann Emil Fischer, éminent chimiste allemand, lauréat du prix Nobel en 1902 [207], la synthèse de la phénylhydrazine en 1874. En 1912, Hans Meyer et Josef Malley, à Prague, la première synthèse d'un dérivé très important du produit de Fischer, l'isonicotinyl-hydrazine, mieux connu sous le nom d'« isoniazide », à partir de l'hydrate d'hydrazine. Ni le chimiste allemand, ni les chimistes tchèques ne trouvèrent d'application médicale à leurs créations. Mais l'hydrazine ne se perdit pas pour autant dans les limbes de l'histoire. Lorsque l'Allemand Hellmuth Walter, ingénieur dans le domaine de la motorisation, découvrit ses propriétés explosives de l'hydrazine [208], l'hydrazine devint l'objet d'une intense recherche militaire [209], recherche qui eut des conséquences nombreuses, mais pas toujours funestes cependant — le programme Apollo fut en grande partie possible parce que bon nombre des ingénieurs allemands à l'origine du V2, comme Wernher von Braun, s'installèrent aux États-Unis après la guerre — plus ou moins de leur plein gré.

Après la guerre, la recherche médicale emboîta le pas à la recherche militaire, pour deux raisons : après la guerre, les stocks d'hydrazine furent écoulés à bas prix sur le marché européen, ce qui intéressa grandement l'industrie pharmaceutique [210] ; et ce

207. « En reconnaissance de ses travaux sur la synthèse des sucres et des purines » (« *for his work on sugar and purine syntheses* »).
208. John D. Clark. *Ignition !* New Brunswick, NJ : Rutgers University Press, 1972.
209. L'hydrazine servait de carburant aux fusées V2.
210. Hoffmann-La Roche en particulier, en récupéra de grandes quantités Shorter, *Before Prozac :*

d'autant plus, et c'est là la deuxième raison de cette redécouverte de l'hydrazine dans les années 1950, que dans ces années-là, l'isoniazide (l'isonicotinyl-hydrazine) montra de remarquables propriétés antituberculeuses. La tuberculose était alors une véritable plaie — et dans le monde entier : la recherche pharmaceutique ne pouvait que se montrer intéressée.

C'est en explorant cette voie de recherche que Herbert Hyman Fox, qui exerçait comme chimiste à Nutley pour le compte de Hoffmann-La Roche, d'une part, et Harry L. Yale, rattaché au Squibb Institute for Medical Research de Princeton, d'autre part, contribuèrent à transformer la psychiatrie de manière sans doute irréversible [211] ; ils le firent de façon indépendante, et, surtout, sans véritablement chercher à le faire — ainsi va le destin de la médecine mentale.

En effet, Yale travaillait au sein d'un programme de recherche qui, depuis une dizaine d'années, tentait de renforcer et d'étendre la pharmacopée des maladies infectieuses. En 1951, s'appuyant sur toute une série de résultats antérieurs, Yale partit de l'hydrazine, en dériva une substance, l'isonicotinyl-hydrazine, à partir de laquelle il synthétisa l'isonicotinyl-aldéhyde-thiosemicarbazone, le produit final qu'il souhaitait mettre au point. Étonnamment, le produit intermédiaire de la réaction, l'isoniazide déjà synthétisé en République Tchèque trente-neuf ans auparavant, se montra plus efficace que la substance finale qui comportait pourtant un groupe thiosemicarbazone [212], groupe dont l'université d'Indiana avait repéré les propriétés antituberculeuses remarquables. Yale passa outre la surprise, et entreprit donc d'étudier l'isoniazide de plus près.

C'est par un raisonnement analogue que Fox, parvint, en parallèle, à une conclusion similaire : le chimiste avait combiné la nicotinamide [213] avec un groupe thiosemicarbazone, toujours dans le but de trouver un remède efficace à la tuberculose. Comme Yale, il constata que l'isonicotinyl-hydrazine était un agent bien plus puissant que le produit final auquel Fox avait abouti, l'isonicotinyl-aldéhyde-thiosemicarbazone.

Les résultats des deux équipes furent publiés à quinze jours d'intervalle, en janvier 1952. Des essais furent menés dans des hôpitaux new-yorkais, notamment le Sea View Hospital [214]. Le composé de Yale et Fox fut baptisé isoniazide. Son seul défaut : ses effets étaient plus remarquables chez l'animal de laboratoire que chez l'homme. Il était donc possible de trouver mieux.

Encouragé par ce succès, Fox poursuivit ses recherches accompagné de John T. Gi-

The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry, p. 53.

211. Yale est rarement retenu par les historiens, à l'exception de López-Muñoz.

212. C'est-à-dire une structure semicarbazone sur laquelle un soufre s'est substitué à l'oxygène.

213. Un dérivé pyridinique de la vitamine B, laquelle était déjà connue pour ses propriétés antituberculeuses.

214. Healy, « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century », p. 422.

bas, et les deux hommes parvinrent, entre 1951 et 1952, à l'1-isonicotinuyl-2-isopropyl-hydrazine. Ce composé se révéla, lui, plus puissant chez l'homme que chez l'animal. L'iproniazide, un nouvel antituberculeux, venait de voir le jour.

Le succès des deux molécules fut absolument spectaculaire. En témoigne l'édition de *Life Magazine* du 3 mars 1952, qui consacrait deux pages [215] aux trois nouveaux médicaments efficaces contre la tuberculose : le Marsilid (l'iproniazide) et le Rimifon (l'isoniazide), vendues par Hoffmann-La Roche, et le Nydrazide (un autre nom pour l'isoniazide), vendu par E.R. Squibb & Sons.

Ces trois médicaments contribuèrent à diminuer drastiquement le nombre de décès annuels causés par la tuberculose enregistrés aux États-Unis. Entre 1904 et 1952, ce nombre fut divisé par quarante-sept, passant de 188 pour 100 000 habitants à 4 pour 100 000 [216]. Mais pendant leurs premières années, les deux molécules constituant leurs principes actifs n'eurent, ni l'une ni l'autre, de rapport avec le champ de la santé mentale.

Pour comprendre comment l'iproniazide est devenu l'un des deux premiers antidépresseurs, il faut remonter à l'année 1952, au cours de laquelle Irving J. Selikoff et Edward Robitzek conduisirent des essais cliniques au New York Sea View Hospital : leurs observations, publiées en 1952, faisaient état d'effets secondaires importants sur le système nerveux central [217]. Dans la presse généraliste, une photographie circula, en 1952 et 1953, sur laquelle des patientes tuberculeuses traitées au Marsilid étaient en train de danser dans les couloirs de l'hôpital new-yorkais ; il est devenu commun d'interpréter cette image comme un embryon de preuve des effets euphorisants du Marsilid ; la photo est intéressante à plus d'un titre, mais cette interprétation est discutable [218]

Cependant, ces premières observations ne suffisent aucunement à expliquer le succès de l'iproniazide auprès des psychiatres, ni même à expliquer pourquoi il suscita leur intérêt. Ce qui contribua en revanche à le faire, ce fut la campagne promotionnelle

215. Pour être exact, il s'agissait des pages 20 et 21.

216. Toutes les informations des paragraphes précédents viennent de Francisco López-Muñoz et Cecilio Álamo. « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today ». In : *Current Pharmaceutical Design* 15.14 (2009), p. 1563-1586, p. 1564-1565

217. Irving J. Selikoff, Edward H. Robitzek et George G. Ornstein. « Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Hydrazide Derivatives of Isonicotinic Acid ». In : *Journal of the American Medical Association* 150.10 (1952), p. 973-980.

218. Voir Healy, « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century », p. 423 ; López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1566. La photo se trouve à la page 21 du numéro de *Life Magazine* susmentionné. La légende qui l'accompagne, « *PATIENTS DANCE in a hallway at Sea View Hospital to demonstrate for a newpaper photographer how drugs have miraculously restored their energy* », (« PATIENTES EN TRAIN DE DANSER dans un couloir du Sea View Hospiotal pour montrer à un photographe de presse combien les médicaments leur ont miraculeusement permis de retrouver leur énergie ») est plus qu'ambiguë.

lancée par Hoffmann-La Roche.

Le laboratoire suisse avait en effet un problème : l'iproniazide était certes un composé efficace, mais il était également plus toxique que l'isoniazide ; le champ médical s'en aperçut très vite, et abandonna peu à peu l'iproniazide. López-Muñoz et Alamo suggèrent que c'est paradoxalement cette toxicité qui explique en partie le transfert de l'iproniazide vers le champ psychiatrique, et le succès cynique que cela rendit possible [219]. Hoffmann-La Roche avait développé une molécule dont on peut supposer que l'entreprise ne voulait pas qu'elle lui restât sur les bras : il fallait donc lui trouver une utilité. Peut-être l'idée selon laquelle les psychiatres, tout à la fois désespérés par l'état de leur clinique, grisés par l'arrivée de la chlorpromazine, et moins regardants sur la question des effets secondaires, seraient intéressés par l'iproniazide servit-elle d'hypothèse de travail au laboratoire helvète. Ce n'est là qu'une hypothèse de ma part. Toujours est-il qu'entre 1952 et 1953, Hoffmann-La Roche semble avoir investi une certaine énergie à trouver à l'iproniazide une utilité nouvelle.

En 1953, un ensemble de publications 1953 [220] la lui apportèrent sur plateau. Jackson A. Smith, de l'université de Baylor, au Texas, remarqua que dans un groupe de onze tuberculeux dont deux étaient manifestement déprimés, les symptômes psychiques des deux patients en question s'étaient nettement améliorés pendant quinze jours —durée qui coïncidait exactement avec celle de leur traitement à l'iproniazide. Ses observations n'étaient pas particulièrement précises, mais elles essayaient d'être étayées et fournies : Smith rapporta une augmentation de l'appétit, des prises de poids, une élévation générale de l'élan vital et du tonus [221]. C'était déjà une piste [222].

Gordon Kamman [223], de l'université du Minnesota, ainsi que Jean Delay [224] publièrent des articles concordants entre eux, et allant dans le même sens que celui de Smith : l'intérêt pour l'iproniazide avait déjà dépassé les frontières du continent nord-américain.

Enfin, en 1953, parut également une étude de Max Lurie et Harry Salzer, tous deux

219. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1566.

220. Thomas Ban, Ban, « Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis », p. 715 signale un article paru dès 1952, James A. Flaherty. « The Psychiatric Use of Isonicotinic Acid Hydrazide ». In : *Delaware Medical Journal* 24.8 (1952), p. 198-200.

221. Jackson A. Smith. « The Use of The Isopropyl Derivative of Isonicotinylhydrazine (Marsilid) in The Treatment of Mental Disease. A Preliminary Report ». In : *American Practitioner and Digest of Treatment* 4.8 (1953), p. 519-520.

222. Avant que l'analyse statistique fît son entrée dans les sciences médicales, des observations relatives à seulement deux patients pouvaient avoir un caractère convaincant, même si cela nous paraît étonnant aujourd'hui.

223. Gordon R. Kamman, John G. Freeman et Rubel J. Lucero. « The Effect of 1-Isonicotynl 2-Isopropyl Hydrazide (Iih) on the Behavior of Long-Term Mental Patients ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 118.5 (1953), p. 391-407.

224. Jean Delay, R. Laine et J.-F. Buisson. « Note concernant l'action de l'isonicotinyl-hydrazide dans le traitement des états dépréssifs ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 689-692.

de Cincinnati [225]. L'article passa plutôt inaperçu sur le moment [226] mais, la littérature historique et critique le cite pourtant quasi systématiquement : peut-être pour rendre à César ce qui lui revient ; peut-être aussi parce que l'homme qui fit tout pour qu'on se souvienne de lui comme du seul et unique introducteur du concept d'antidépresseur, à savoir Nathan S. Kline, le fit tant et si bien qu'il finit à la fois par devenir agaçant aux yeux de ses contemporains (cela fait assez peu de doute) et par rendre suspect, aux yeux des historiens, le récit si simple et si beau de la naissance des antidépresseurs qu'il passa une bonne partie de sa carrière à tisser et à retisser. Quoi qu'il en soit, une partie des historiens considèrent que l'article de Lurie et Salzer doit être considéré, sinon comme fondateur, du moins comme pionnier.

Ce qui est fort curieux, d'un certain point de vue : premièrement parce qu'il s'agit d'une étude des effets, non pas de l'iproniazide, mais sur ceux de l'isoniazide : même si les deux sont effectivement des dérivées de l'hydrazine, il ne s'agit pas des mêmes molécules. Deuxièmement, parce que l'objet de l'article n'est pas la dépression, mais l'anxiété : même si dans leur phénoménologie clinique, ces deux troubles sont liés (il est possible de tenir l'anxiété pour un symptôme de la dépression, par exemple), le titre de l'article lui-même ne donnait pas une juste idée des implications conceptuelles des essais menés par les deux praticiens de l'Ohio.

Mais le papier de Lurie et de son collègue, pour trois raisons, doit être considéré comme un événement d'importance : il n'usurpe pas sa réputation. Tout d'abord, les résultats observés semblaient attester une franche efficacité de l'isoniazide sur les états dépressifs : les deux tiers des quarante et un patients qu'il avait traités virent leur humeur s'améliorer au bout de quinze jours, et ce de manière significative. Ensuite, Lurie avait traité près de quatre fois plus de patients que Smith : ses conclusions avaient objectivement plus de valeur, même si elles rencontrèrent peu d'écho et eurent donc peu d'influence sur le champ de la psychiatrie. Enfin, là alors que Smith avait catégorisé l'iproniazide comme un « tranquillisant », Lurie parla du composé chimique comme d'un « antidépresseur », introduisant par là même le mot et l'idée dans le littérature médicale : c'est, à n'en pas douter, à ce mot que l'article doit toute sa fortune dans la littérature historico-critique [227].

225. Harry M. Salzer et Max L. Lurie. « Anxiety and Depressive States Treated with Isonicotinyl Hydrazide (Isoniazid) ». In : *Archives of Neurology & Psychiatry* 70.3 (1953), p. 317-324.

226. Le binôme formé de Lurie et Salzer était relativement inconnu (Healy, *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*, p. 87).

227. Évidemment, la littérature regorge de digressions et de fausses polémiques pour savoir qui doit se voir accorder la paternité du terme « antidépresseur » : Healy semble s'être fait le héraut de Max Lurie ; Delay et Deniker auraient revendiqué la paternité du terme ; j'ai décidé de ne pas prendre parti, pour des raisons plus qu'évidentes. On trouvera le version de Max Lurie lui-même dans Healy, *The Psychopharmacologists, II*.

Le tournant de cette histoire, c'est l'année 1956. C'est en 1956 que l'acteur de catégorie poids lourd,et, pour ainsi dire, celui qui fit tout pour apparaître comme le véritable protagoniste de toute cette affaire — au point de le devenir, effectivement — entre en scène. En regard de son rôle, les éléments présentés ci-dessus ne font presque que planter le décor. Ce n'est ni à Fisher, ni à Fox ou Yale, ni à Smith ni même à Lurie que le nom de l'iproniazide est rattaché, mais à celui de Nathan Schellenberg Kline, dont les réussites professionnelles et le ton de ses écrits laissent penser qu'il était aussi ambitieux qu'intelligent, et qu'il agaça ses contemporains autant qu'il leur inspira respect et envie.

Né en 1916, psychiatre, diplômé du Swarthmore College et du New York University College of Medicine, Nathan S. Kline (1916–1983) était un homme qui savait percevoir le sens du vent. Il fut un membre fondateur de l'American College of Neuropsychopharmacology en 1961. Six ans plus tard, il en était le président. Il fonda et présida l'International Committee Against Mental Illness. Il introduisit la réerpine dans la clinique psychiatrique, et contribua à populariser la clorpromazine aux États-Unis. Il trouva le temps de s'intéresser aux effets thérapeutiques du lithium sur les troubles alcooliques. Il signa, au cours de sa carrière, plus de 500 articles. Et, bien sûr, il fut celui qui permit à une molécule remontant pour ainsi dire à la fin du XIX^{e} siècle, de devenir le premier antidépresseur d'usage courant dans la clinique des troubles mentaux.

Sa carrière brillante fut couronnée par deux prix Lasker — personne ne l'avait été avant lui — : le premier en 1957, pour ses travaux sur la réserpine [228]. Le second, surtout, en 1964, pour ses travaux relatifs à l'« *iproniazid for the treatment of severe depression* [229] » — qui en mécontenta plus d'un, d'autant plus que Kline profita de la cérémonie pour s'attribuer, avec une bonne foi éminemment discutable, tout le mérite [230].

En effet, l'œuvre de sa vie, reste et restera sans doute la promotion de l'iproniazide [231].

228. Voir Nathan S. Kline. « Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 59.1 (1954), p. 107-132 ; Nathan S. Kline et Alfred M. Stanley. « Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 61.1 (1955), p. 85-91. La réserpine avait été un neuroleptique à part entière, qui, même si elle ne fut employée dans la clinique psychiatrique que brièvement, contribua à l'explosion phénoménale du champ de la psychopharmacologie, mais elle fut aussi un formidable outil de recherche (voir les chapitres suivants).

229. C'est-à-dire relatifs à l'« utilisation de l'iproniazide dans les cas de dépression majeure ».

230. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 323.

231. La communication qu'il donna en 1970Nathan S. Kline. « The Monoamines Oxydase Inhibitors : an Unfinished Picaresque Tale ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 194-204, et sur laquelle je m'appuie énormément ici, est instructive, en ce qu'elle donne à voir la construction psychologique, cognitive et sociale du concept effectif d'antidépresseur ; mais dans la mesure où cette construction est précisément reconstruite *a posteriori* par celui dont l'esprit en fut l'architecte, et qui voulait que cela se sache, il faut bien avoir à l'esprit qu'elle est également très partiale.

On va le voir, Kline y investit une énergie considérable. Dans le *New York Times* du 14 février 1983, — le quotidien joua lui-même un rôle dans ce « conte picaresque » — la nécrologie signée par Lindsey Gruson avait pour titre « *Nathan Kline, Developer of Antidepressants, Dies* ».

L'idée d'un tel médicament, Kline l'exprima pour la première fois en public en 1956, lors d'une communication à l'American Psychoanalytic Association. Kline avait extrapolé, à partir des résultats obtenus avec la chlorpromazine et la réserpine sur la schizophrénie, et, plus généralement, sur les troubles psychotiques, l'idée qu'il n'était pas irréaliste, et pas illégitime non plus, d'espérer qu'une autre molécule pût avoir des effets bénéfiques sur d'autres pathologies. S'il est peu probable que Kline fût le seul à raisonner de la sorte, il fut celui qui donna à son idée l'effectivité sans laquelle elle fût demeurée une idée.

Celle-ci avait germé dans sont esprit à partir de deux événements, qui en avaient alors mis les rouages en branle.

Le premier que Kline mentionne, ce fut une conversation avec John Wendell Severinghaus, Directeur Médical chez Hoffmann-La Roche, au cours de laquelle Severinghaus dit à Kline qu'il était à la recherche d'une molécule efficace contre la dépression — mais Hoffmann-La Roche la cherchait alors du côté des opiacés. L'autre, ce furent une série de publications scientifiques, qui rapportaient certains effets psychocomportementaux de l'iproniazide, publications qui éveillèrent l'intérêt de Kline : celles de Max Chessin et Charles Scott (au Warner-Lambert Research Laboratories [232]), et, conduites en parallèle, celles de Brodie et ses confrères Alfred Pletscher et Parkhurst A. Shore, qui étaient des figures majeures du Chemical Pharmacology Laboratory du National Heart and Lung Institute, l'un des Instituts nationaux du campus de Bethesda (les locaux du National Institue of Mental Health s'y trouvaient également [233]. Ces études portaient sur la réserpine, et ne faisaient mention de la « marsilidation » (l'agitation des souris auxquelles on avait injecté le composé) que comme d'un effet secondaire fréquemment observé sur les rongeurs aux cours des expériences. Kline semble avoir pris connaissance des travaux de Smith ou de Kamman plus tard ; en tout cas, il ne fait aucun cas d'eux dans son récit autobiographique (et auto-hagiographique) de 1970 ; de même, il semble avoir ignoré ceux de Frank Ayd, qui travaillait au Taylor Manor Hospital de Baltimore [234], et qui remontaient eux aussi aux années 1952-1953.

232. Max Chessin, Edward R. Kramer et Charles C. Scott. « Modifications of the Pharmacology of Reserpine and Serotonin by Iproniazid ». In : *Federation Proceedings* 15 (1956), p. 409.

233. Voir Bernard B. Brodie, Alfred Pletscher et Parkhurst A. Shore. « Possible Role of Serotonin in Brain Function and in Reserpine Action ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 116.9 (1956), p. 255-256). On recroisera ces trois hommes au chapitre suivant, et dans la seconde partie.

234. Frank J. Ayd Jr. « A Preliminary Report on Marsilid ». In : *American Journal of Psychiatry* 114.5 (1957), p. 459-459.

Ce s'explique : Ayd, n'avait pas jugé pertinent de publier ses résultats, et ils ne le furent qu'en 1957, quand Ayd, prenant pour ainsi dire l'aspiration de Kline, reprit ses propres recherches pour les conduire jusqu'à leur terme [235].

Bref, si plusieurs chercheurs tournaient autour de la mise au jour des propriétés antidépressives de l'iproniazide, ce fut Kline qui dégaina le premier, prenant de cours ses confrères. Il tira profit du fait que personne, malgré la littérature déjà disponible, ne semblait prendre au sérieux les implications cliniques de la molécule — Severinghaus, par exemple, demeurait plus que dubitatif. Kline ne laissa pas l'occasion s'échapper. Il était alors membre du Research Center du Rockland State Hospital, ce qui lui donnait accès à des ressources humaines et matérielles précieuses. En mai 1956, il embaucha John C. Saunders, qui avait été chimiste chez Ciba. La direction de l'étude clinique des effets antidépresseurs de l'iproniazide fut confiée à Harry P. Loomer, psychiatre de son état, qui était alors à la recherche d'un traitement alternatif à la chlorpromazine et à la réserpine, notamment pour traiter les patients chez qui ces dernières étaient sans effet suffisant ou même notable. L'essai clinique commença au début du mois de novembre 1956, sur dix-sept patients atteints de schizophrénie (on disait « *dementia praecox* »), soit parce que l'équipe de Kline n'avait pas d'autres patients à se mettre sous la main, soit pour voir si chez les schizophrènes dont l'état affectif était particulièrement négatif, l'iproniazide aurait un effet. Il reste étrange que ce travail d'évaluation, qui devait être une sorte d'expérience cruciale, n'ait pas été mené sur des patients dépressifs.

Un essai complémentaire eut lieu début janvier 1957 — l'année terrible. Kline et ses collègues, Samuel Sandler et Herbert Spiegel, administrèrent l'iproniazide à neuf patients dans leurs cabinets privés, à raison de 150 mg par jour, en trois prises. Tout porte à croire que les patients en question étaient déprimés. Les résultats furent suffisants pour qu'en février, Kline fût certain de tenir le médicament dont il avait en quelque sorte prédit (espéré serait plus juste) l'existence en 1956. Ne parvenant pas à convaincre Severinghaus, Kline convainquit un autre membre de Hoffmann-La Roche, S. Evert Svenson, qui organisa une rencontre avec le PDG de l'entreprise, L.D. Barney [236]. Svenson se rallia aux vues de Kline. L'affaire était presque dans le sac. Il ne restait plus qu'à présenter les travaux à la communauté scientifique, et à convaincre la FDA d'élargir ses recommandations relatives àux indications thérapeutiques de l'iproniazide. Il fallait aller vite, car le temps était compté : même s'il reste muet sur ce point, il paraît tout de même difficile de croire que Kline ignorait que Geigy était en

235. Kline, « The Monoamines Oxydase Inhibitors : an Unfinished Picaresque Tale », p. 199.

236. Dans López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1567, les auteurs présentent cet épisode comme postérieur à la conférence de Syracuse (il en est question au paragraphe suivant), au moment où malgré l'accord trouvé avec la FDA, Hoffmann-La Roche jugea que l'emploi du Marsilid en tant qu'antidépresseur n'était pas assez sûr, et qu'il ne paraissait pas y avoir de marché pour un tel médicament.

train de développer l'imipramine, et que son ambition d'apparaître comme un pionner génial et solitaire ne tenait qu'à un fil.

Au cours de cette année 1957, Kline se montra brillant dans sa façon d'évincer la concurrence. Notamment George Crane, du New York Montefiore Hospital, qui venait de publier un article sur le bénéfices thérapeutiques de l'iproniazide sur des patients tuberculeux *et* déprimés [237] — c'est Svenson en personne qui informa Kline — qui n'eut pas la carrière de Kline (qui alla même à essayer d'empêcher sa venue à la réunion scientifique au cours de laquelle Kline promut l'imipramine devant un parterre de médecins et de journalistes qui, espérait Kline, jouerait un rôle-clé dans l'acceptation de l'ipzoniazide par la profession) [238].

Les résultats des essais menés au cours des six mois précédents par l'équipe de Kline furent donc présentés à Syracuse dans l'après-midi du samedi 6 avril 1957 : ils étaient édifiants. 70 % des patients traités avec de l'iproniazide voyaient leur état s'améliorer substantiellement, ce qui se signalait par une amélioration générale de l'humeur, une prise de poids, une capacité accrue à entretenir des relations interpersonnelles, un regain d'intérêt pour leur environnement et une plus grande attention prêtée à leur propre personne.

Le travail du Rockland State Hospital était le fruit d'une collaboration entre trois hommes : à qui devait donc revenir les lauriers ? Comme convenu, ce fut Loomer qui monta à la tribune : en bonne logique, au cas où l'auditoire se fût montré convaincu par les résultats, c'est à lui qu'aurait dû échoir la couronne. Ce ne fut pas le cas. L'édition du *New York Times* datée du 7 avril 1957 incluait dans ses pages un article intitulé « *TB Drug is Tried In Mental Illness* », qui lui ravit la vedette. L'article n'était pas un compte-rendu de la conférence de Loomer, mais faisait suite à la conférence de presse qui concluait les exposés scientifiques. Or, celle-ci n'avait pas été tenue par Loomer, mais par Kline et Spiegel, qui jouaient dans la cour des grands. Le papier du *New York Times* comportait en effet une erreur, mais une erreur très opportune, puisqu'il faisait de Kline l'auteur de l'exposé, oubliant Loomer, et coupant l'herbe sous le pied de tout le monde.

Le temps de la science n'est pas celui de l'actualité, et Kline ne pouvait l'ignorer : en faisant de l'iproniazide un sujet d'actualité ouvert et même destiné au grand pubic, et non pas un objet de discussion scientifique exigeant d'être conduite d'abord par des pairs, Kline attira à lui toute la lumière, et en priva son collègue. Les comptes rendus

237. George E. Crane. « Iproniazid (Marsilid) Phosphate : a Therapeutic Agent For Mental Disorders and Debilitating Diseases ». In : *Psychiatric Research Reports* 8 (1957), p. 142-152.

238. Kline n'est pas très clair sur cet épisode, mais il n'est pas interdit de supposer que la présence de Crane à la Regional Research Conference de Syracuse, qui se tint en avril 1957 dans l'État de New York, ne fut pas facilitée par Kline, qui avait eu vent de la conférence et de son thème à l'avance, puisqu'il était à la tête (« *Chairman* ») du comité qui organisait le cycle de conférences en question. Crane, néanmoins, en fut. L'histoire ne dit pas si cela suffit à consoler l'homme.

officiels de la Conférence ne furent publiés qu'en 1958 : dans ces derniers, Loomer est bien le premier signataire de l'article. Mais, en ce week-end d'avril 1957, le mal (si on ose dire) était fait : la première publication (à paraître, donc, un an plus tard) qui mentionnait les effets de l'iproniazide sur les troubles de l'humeur, qui le présentait comme un médicament spécifique des troubles thymiques, bref, comme un antidépresseur, était attribuée à Nathan S. Kline. Loomer eut un droit de réponse le lendemain, le 8 avril. C'était trop tard. Kline avait gagné la course. Il restait un dernier clou à poser : en mai, devant le Comittee on Appropriations du Sénat américain, il parla haut de fort de l'iproniazide comme d'un « *psychic energizer* » (c'est-à-dire de « tonifiant psychique »). L'expression avait le mérite d'être nouvelle, et elle évitait l'assimilation de l'iproniazide aux molécules psychostimulantes (et noostimulantes, souvent) connues de longue date comme les amphétamines. L'expression plut, on en parla.

C'est pour toutes ces raisons qu'on voit en Nathan S. Kline le découvreur des « antidépresseurs », et le père fondateur d'une thérapie nouvelle, qui, là aussi, révolutionna le domaine dans lequel elle se diffusa.

* * *

Au cours de l'année 1957, Hoffmann-La Roche obtint de la FDA qu'elle étendît les indications thérapeutiques du Marsilid à la dépression. La décision fut effective en 1958. Hoffmann-La Roche organisa un Symposium sur l'iproniazide, et sur les IMAO en général, où 300 cas cliniques furent présentés et discutés. La molécule s'implantait doucement mais sûrement dans l'esprit et dans la pratique des professionnels de la santé mentale.

Rapidement, le nouveau médicament se fit une très bonne réputation. De nombreux psychiatres américains témoignèrent de sa remarquable efficacité : Carl Breitner, au Phoenix State Hospital, qui l'administra à des schizophrènes catatoniques — avant de conclure que cette catégorie diagnostique et la dépression ne faisaient qu'une, puisqu'elles étaient améliorées par la même substance — ; Zale Yanof, un interne de Toledo (Ohio) en arrivait aux mêmes conclusions ; les praticiens du Mercywood Neuropsychiatric Hospital de Ann Arbor annonçaient que 70 % de leurs patients répondaient au traitement ; Samuel Joel, à Boston, conclut en mai 1957 que l'iproniazide était la seule molécule efficace sur les troubles obsessionnels-compulsifs [239] ; Theodore Robie, d'East Orange, établit que dans 70 % des cas (décidément), l'iproniazide rendaient les électrochocs superflus [240] ; à Londres, William Sargant y vit une thérapie particulièrement efficace sur les dépressions atypiques (les anxiétés hystériques, par exemple) ; en

239. Samuel W. Joel. « Twenty month study of iproniazid therapy ». In : *Diseases of the Nervous System* 20 (1959), p. 521-524.
240. Theodore R. Robie. « Iproniazid Chemotherapy in Melancholia ». In : *American Journal of Psychiatry* 115.5 (1958), p. 402-409.

1959, le premier essai clinique *contrôlé* sur l'iproniazide eut lieu dans la capitale du Royaume-Uni, sous la supervision de C. M. B. Pare et Merton Sandler, au Bethlem Royal Hospital et au Maudsley Hospital [241], signe que l'iproniazide était résolument pris au sérieux ; etc. Au-delà de ces résultats, particulièrement positifs, une question restait en suspens : on se demandait si l'iproniazide était un traitement spécifique de la dépression, ou bien si c'était tout simplement un psychostimulant ou un euphorisant ; à première vue, c'était là une question pertinente, mais qui n'intéressait pas grand monde. Au fond, et étant donné les résultats, quelle importance ? Le grand public et la presse parlaient déjà du Marsilid comme d'une substance qui dessinait le « sourire de Mona Lisa » sur le visage de ses utilisateurs : pour les médecins qui avaient suivi l'idée de Kline, cela suffisait sans doute. L'époque était à la recherche de résultats, pas d'analyses conceptuelles [242]

Entre 1957 et 1958, entre 400 000 et 600 000 patients déprimés se virent prescrire de l'iproniazide aux États-Unis. Les chiffres émanaient de données récoltées par l'industrie pharmaceutique mais aussi par la FDA : il était peut-être exagéré, mais la fourchette n'était pas irréaliste [243]. C'était devenu, de manière fulgurante, « un médicament culte », selon l'expression de Shorter [244].

Kline fut pressenti pour le prix Nobel, mais et Crane et Saunders lui disputèrent la découverte — c'était de bonne guerre [245] de l'effet antidépresseur de la molécule, ce qui rendait l'attribution du Nobel problématique : il reçut son second prix Lasker en guise de compensation.

L'ascension fulgurante de Kline, qui devint un psychiatre de premier plan, ne manqua pas d'en étonner (et, visiblement, d'en irriter) certains, à l'image de George Simpson, un de leurs confrères du Rockland State Hospital, qui connaissait le triumvirat formé par Kline, Saunders et Loomer et qui jugeait « le simple fait qu'ils aient été capables de découvrir quoi que ce soit [était en soi] remarquable [246] ».

En 1961, Kline participa à la fondation de l'American College of Neuropsycho-

241. Charles Michael Bromiley Pare et Merton Sandler. « A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 22.3 (1959), p. 247-251.

242. Voir Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 55-56. De très nombreuses publications mentionnées dans le paragraphe précédent viennent de Ernst A. et al. Zeller, éd. *Amine Oxydase Inhibitors. Annals of the New York Academy of Sciences*. T. 80. 3. 1959, p. 553-1045.

243. Kline, « The Monoamines Oxydase Inhibitors : an Unfinished Picaresque Tale », p. 202 ; Robert A. Maxwell et Shohreh B. Eckhardt. *Drug discovery : a casebook and analysis*. Berlin : Springer Science & Business Media, 2012, p. 149.

244. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 57.

245. Le litige fit la une des journaux en 1965, et se régla devant plusieurs cours de justice, jusqu'en 1981. Saunders remporta le procès. Voir López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1567 et Maxwell et Eckhardt, *Drug discovery : a casebook and analysis*, p. 148-149.

246. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 54.

pharmacology (ACNP) : l'iproniazide ne transforma pas seulement la clinique de la dépression : il contribua beaucoup plus généralement à l'essor considérable de la psychopharmacologie américaine des années 1950–1960, et c'est d'autant plus frappant qu'il ne resta sur le marché que dix ans, dont trois et demi en tant qu'antidépresseur. Comme la chlorpromazine avant lui, l'iproniazide implanta une idée dans l'esprit des médecins de l'époque, qui germa à une vitesse folle.

L'iproniazide était en effet un traitement risqué. Même si Kline, avec une mauvaise foi désarmante [247], minimisait de toutes ses forces les effets secondaires de la molécule — qui avaient déjà été notés chez les patients tuberculeux [248] —, ces derniers étaient suffisamment graves et fréquents pour que Hoffmann-La Roche décidât de reculer. Le problème principal de l'iproniazide était son hépatotoxicité qui touchait un patient sur trois ou quatre mille, et, lorsqu'elle survenait, tuait un patient sur cinq. Ce n'était pas un risque jugé acceptable par les autorités de santé publique. Les médecins de la Veterans Administration et des National Institutes of Health plaidèrent en faveur de la molécule, en vain : la FDA retira l'iproniazide du marché en 1961 [249]. Les laboratoires pouvaient cependant se consoler, car ce qui n'était pas vrai avant l'apparition de l'iproniazide l'était devenu : il existait un marché pour les médicaments antidépresseurs. Il suffisait d'en créer d'autres. L'industrie pharmaceutique savait faire.

* * *

L'iproniazide fut donc un épisode bref mais intense de l'histoire de la pharmacie psychiatrique, et de la pharmacologie tout court.

Même si on était après guerre, les effets induits sur la *clinique* psychiatrique par l'iproniazide sont comparables à ceux induits par les traitements de chocs et, ceux qu'il eut par la suite sur la *conception* des psychopathologies, sont, pour leur part, du même ordre que ceux consécutifs à l'apparition de la chlorpromazine.

Au plan de la pratique, les chiffres vus jusqu'ici l'attestent déjà : les antidépresseurs devinrent au cours du temps un élément essentiel de la pratique psychiatrique, asilaire comme ambulatoire. Au plan de la réflexion médicale et diagnostique, l'introduction des antidépresseurs conduisit les médecins à affiner les catégories diagnostic en usage, et à établir des sous-catégories de dépressions [250].

Comme les antipsychotiques, les IMAO croisèrent et multiplièrent, même si la recherche se tarit par la suite, en raison du fait que leur usage lui-même fut quelque peu

247. Kline, « The Monoamines Oxydase Inhibitors : an Unfinished Picaresque Tale ».
248. Robert G. Bloch et al. « The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis ». In : *Annals of Internal Medicine* 40.5 (1954), p. 881-900.
249. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 57.
250. Ibid.

délaissé lorsque de nouveaux principes actifs apparurent [251]. En 1961, trois molécules-phares furent introduites aux États-Unis, la tranylcypromine de SK&F [252], la phénelzine du laboratoire Warner-Lambert, et l'isocarboxide de Hoffmann-La Roche. La première, contrairement aux deux autres, était un analogue des amphétamines — ce qui témoigne de la porosité qui persistait alors encore entre les tout récents antidépresseurs et les psychostimulants, plus connus car plus anciens [253] et du fait que la spécificité des antidépresseurs n'allait pas de soi : c'était un concept à construire (voir *infra*).

Le groupe des hydrazines, dont tout était parti, permit la mise au point de nombreux autres IMAO, comme la nialamide et la phéniprazine, dans les années 1950, suivies de la mébanasine, de l'iproclozide, et de l'octamoxine dans les années 1960. On en dériva également des indoles, qui aboutirent par exemple à l'alpha-éthyltryptamine (étryptamine), synthétisée par Updjohn autour de l'année de l'élection de JFK, et brièvement [254] commercialisée sous le nom de « Monase ». Pour autant, aucune de ces molécules n'eut le succès de l'iproniazide : les hydrazines avaient déjà pris de l'âge, et une nouvelle génération de molécules IMAO leur faisait déjà de l'ombre — ce qui ne fit que s'amplifier par la suite : au milieu des années 1980, la phénelzine et la tranylcypromine représentaient à elles seules 90 % des prescriptions d'IMAO [255]. Les IMAO n'étaient pas des molécules sûres, et celles de première génération, surtout, comportaient des risques trop importants pour être vues comme des médications satisfaisantes. Leur défaut le plus manifeste était qu'elles provoquaient une hypertension artérielle, catalysée et accrue par la prise de certains aliments (à savoir, tous ceux qui contenaient de la tyramine, comme certains fromages). Certains laboratoires cherchèrent donc à

251. E.A. Zeller avait montré dès 1952 que l'iproniazide inhibait la monoamine oxydase (Ernst A. Zeller et J. Barsky. « In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. » In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 81.2 (1952), p. 459-461 ; Ernst A. Zeller et al. « Action of Isonicotinic Acid Hydrazide and Related Compounds on Enzymes of Brain and Other Tissues ». In : *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 40.6 (1952), p. 965-966 ; Ernst A. Zeller et al. « Action of Isonicotinic Acid Hydrazide and Related Compounds on Enzymes Involved in The Autonomic Nervous System ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 106.4 (1952), p. 427-428 ; Ernst A. Zeller et al. « Influence of Isonicotinic Acid Hydrazide (Inh) and 1-Isonicotinyl-2-Isopropyl Hydrazide (Iih) on Bacterial and Mammalian Enzymes ». In : *Experientia* 8.9 (1952), p. 349-350), mais ce fut Kline qui affirma que son action thérapeutique sur les symptômes de la dépression venait de l'augmentation conséquente des concentrations synaptiques d'amines cérébrales (Harry P. Loomer, John C. Saunders et Nathan S. Kline. « A Clinical and Pharmacodynamic Evaluation of Iproniazid as a Psychic Energizer ». In : *Psychiatric Research Reports* 8 (1957), p. 129-141).

252. Elle fut retirée du marché très vite, en 1964, car elle induisait de l'hypertension artérielle.

253. On les verra plus loin dans ce chapitre.

254. L'entreprise de Kalamazoo, dans le Michigan, fut néanmoins contrainte de retirer l'étryptamine du marché dès 1962 — la molécule avait, entre autres, des propriétés stimulantes et hallucinogènes. On ne peut pas gagner à tous les coups.

255. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1564-1567.

les améliorer. Après que J.P. Johnston, chercheur britannique travaillant pour May & Baker mit au jour, en 1968, l'existence de deux sous-types de monoamine oxydases (les MAO-A et les MAO-B), et après qu'il fut établi que l'action des antidépresseurs étaient corrélés à la MAO-A (en 1972), on chercha des molécules qui inhiberaient *sélectivement* certaines enzymes (les MAO-A, donc [256]) et dont l'action biochimique serait *réversible* [257]. De ces recherches naquirent le toloxatone (en 1973) et, sous les doigts de W. Wurkart et Moussa Youdim, le moclobémide, en 1976 [258].

* * *

Voici donc comment un enchevêtrement complexe de travaux de chimie organique, de sens de l'observation clinique et laborantine, d'ambition personnelle et d'habileté politique permit l'introduction d'une nouvelle classe médicamenteuse, qui répondait en partie à une certaine attente, même implicite, des cliniciens (les chocs électriques n'étaient un idéal pour personne, il fallait pouvoir mieux soigner les patients, et à moindre coût), des patients. Mais en créant un marché nouveau, ce médicament d'un genre nouveau se devait également de d'assurer sa propre rentabilité : comme ce fut le cas avec la chlorpromazine, la réclame publicitaire tourna à plein régime [259].

L'iproniazide fit définitivement des États-Unis un acteur de premier plan du champ de la psychopharmacologie, au point même que, selon David Healy, « au milieu des années 1970, un composé chimique qui ne trouvait pas preneur aux États-Unis, quand bien même il fût un succès sur les marché européen et japonais, était un composé dont

256. Ce qui permettrait que la MOA-B, dont la concentration n'était pas diminée par le médicament, puisse désaminer normalement la tyramine contenue dans les aliments. En effet, cette dernière provoquait des crises d'hypertension, selon un mécanisme relativement simple : les IMAO, en inhibant les enzymes responsables du métabolisme de la tyramine, faisaient indirectement augmenter sa concentration, en empêchant aux agents responsables de sa régulation d'exécuter leur fonction. Or, la tyramine augmente la libération de noradrénaline synaptique, qui elle-même a des effets sur la tension : cela explique le fameux « *cheese effect* » qu'observaient de nombreux médecins et patients. Pour la bonne bouche, on notera que d'autres aliments étaient également susceptibles de déclencher des crises hypertensives chez les patients sous IMAO : certains vins, les pâtes à tartiner Bovril (à base de bœf) et Marmite, le foie de poulet, les fèves, l'avocat, le harreng, la bière, le yahourt, et, enfin, les protéïnes végétales aromatisées, comme celle de la marque Honeyville, contenant, entre autres choses, du glutamate monosodique (A. Richard Green. « Gaddum and LSD : the birth and growth of experimental and clinical neuropharmacology research on 5-HT in the UK ». In : *British journal of pharmacology* 154.8 (2008), p. 1583-1599, p. 1594).

257. Cela évitait la latence d'une quinzaine de jours entre l'inhibition de l'isoenzyme par les IMAO dits irréversibles et la réactivation de ses mécanismes de synthèse, et permettait donc à la MAO de continuer à exercer son action métabolique, même si elle était forcément amoindrie, sous l'effet des IMAO. Les IMAO réversibles le sont car, en cas d'excès de noradrénaline causé par la tyramine ingérée au cours d'une prise alimentaire, la noradrénaline « chasse » le médicament, ce qui permet à la MAO, dont la concentration demeure suffisante, de métaboliser la tyramine et d'éviter l'hypertension.

258. López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 1567-1568.

259. On en trouve des exemples difficiles à croire à l'adresse `https://memolition.com/2014/02/21/vintage-drug-ads/`.

l'influence, au plan théorique, était réduite à néant [260] ». Car, on va le voir, les antidépresseurs, davantage que les antipsychotiques — car ils le furent plus tôt — furent la clé de voûte de la biologisation neurophysiologique des troubles mentaux. Cette biologisation eut pour décor, principalement, les États-Unis, et il n'est pas exagéré de dire que l'iproniazide en fut, sinon l'un des principaux, du moins l'un des premiers responsables.

Son influence si situait ainsi tout autant au plan clinique qu'au plan intellectuel et sociologique : il transforma les habitudes cognitives du champ de la psychiatrie américaine, peut-être plus que la chlorpromazine avant lui — il est vrai que les psychiatries nord-américains la considéraient davantage comme un tranquillisant (*major tranquilizer*) ; sans doute l'iproniazide leur fit reconsidérer la chlorpromazine après coup.

Mais il ne fut pas le seul antidépresseur à faire son entrée dans la clinique psychiatrique ; il fut le premier, certes, mais il se retira des planches assez vite. Même si de nombreux laboratoires travaillèrent encore sur les IMAO, ceux-ci déclinèrent peu à peu au profit d'une série de composés chimiques d'un genre nouveau — à savoir, les antidépresseurs dits « tricycliques » —, au point qu'en 1998, une conférence de consensus relégua les IMAO au rang de pis-aller dans le traitement de la dépression [261].

La molécule qui développa exponentiellement le champ de la psychopharmacologie de la dépression était née quelques années avant l'iproniazide, dans le chef-lieu du canton suisse de Bâle-Ville. Elle ne pénétra le marché des États-Unis qu'en 1959, trop tard pour jouer le rôle de première de cordée. Les échos de sa création sur le champ de la psychiatrie, aussi bien sur la clinique que sur la production scientifique et théorique, fut sans équivalent. En interne, parmi les chercheurs de Geigy, elle avait pour identifiant « G-22355 » ; elle fut commercialisée sous le nom de « Trofanil ». Son patronyme complet (et compliqué) est « 10,11-Dihydro-5-(3-(diméthylamino)propyl)-5H-dibenz[b,f]azépine ».

L'histoire l'a retenue sous celui, plus commode, d'« imipramine ».

L'imipramine

Il faut donc revenir en Europe pour suivre le second acte de naissance des antidépresseurs. Il faut même faire un retour dans le passé. En effet, même si l'imipramine, le premier antidépresseur « tricyclique [262] » descend en droite ligne du noyau iminodiben-

260. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 258.

261. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1572-1573 ; Edward Shorter et Peter Tyrer. « Separation of Anxiety and Depressive Disorders : Blind Alley in Psychopharmacology and Classification of Disease ». In : *The British Medical Journal* 327.7407 (2003), p. 158-160, p. 159.

262. Elle fut ainsi nommée en raison de la sa structure chimique, qui, à l'instar des phénothiazines dont elle dérive, est constituée de trois anneaux benzéniques. Son mécanisme d'action ne fut élucidé que quinze ans après sa synthèse, contrairement à l'iproniazide, qui est donc, lui, couramment désigné

zyle synthétisé par les soins de deux Allemands, Johannes Thiele et Otto Hölzinger en 1898–1899 [263], on peut néanmoins affirmer, dans la mesure où le noyau iminodibenzyle lui-même dérive de la phénothiazine de Bernstern, que l'imipramine est une arrière-descendante de la chlorpromazine.

En 1948, les laboratoires Rhône-Poulenc travaillaient activement, on l'a vu, sur les phénothiazines, dont ils dérivaient essentiellement des antihistaminiques. Robert Domenjoz (1908–2000), à la tête du Département de pharmacie du laboratoire pharmaceutique suisse J.R. Geigy, estima alors qu'il valait la peine de suivre la voie de recherche de son concurrent français. Dans l'espoir de mettre la main sur un sédatif également commercialisable, il encouragea ses équipes à travailler sur la famille des phénothiazines. Au cours de l'année 1948, F. Häflinger et W. Schindler obtinrent ainsi quarante-deux composés iminodibenzyles originaux pour le compte de Geigy, que les chimistes testèrent sur des animaux, et, dit-on, sur eux-mêmes [264].

C'est en 1950 que le protagoniste de l'histoire de l'imipramine entre en scène. Roland Kuhn (1912–2005) [265], un psychiatre suisse de trente-huit ans qui se destina d'abord à la chirurgie, fut celui qui permit au composé G-22355 de devenir le Tofranil, un médicament antidépresseur de premier plan.

Kuhn semble avoir un homme curieux et ouvert d'esprit : au début de sa carrière, ses centres d'intérêt allaient de la *Daseinanalysis* de Ludwig Binswanger à la cure de sommeil chimique que son compatriote Jakob Klaesi avait élaborée. Kuhn demeura un temps hésitant sur la carrière qu'il souhaitait mener, mais la seconde Guerre mondiale décida pour lui [266].

En 1950, Domenjoz prit contact avec Kuhn afin qu'il étudiât le profil et les éventuels indications psychiatriques des antihistaminiques synthétisés dans les années précédentes, et, plus particulièrement, du G-22150. Kuhn accepta l'offre de Geigy et se mit au travail. Le composé se révéla décevant : il n'était pas hypnotique. Kuhn affirma plus tard [267] que dès 1950, en revanche, ses collègues de la clinique de Münsterlingen et lui-même avaient observé que le G-22150 avait une action « antipsychotique », et que Geigy n'avait pas donné suite. La chlorpromazine fit parler d'elle en 1952, avec

---

par son mécanisme d'action, comme « IMAO » et non en référence à sa structure chimique, laquelle est plus simple que celle de l'imipramine.

263. Johannes Thiele et Otto Holzinger. « Ueber O-Diamidodibenzyl ». In : *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 305.1 (1899), p. 96-102.

264. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1568.

265. Holger Steinberg et Hubertus Himmerich. « Roland Kuhn 100th Birthday of an Innovator of Clinical Psychopharmacology ». In : *Psychopharmacology Bulletin* 45.1 (2012), p. 48-50.

266. Healy, *The Psychopharmacologists, II*, p. 93-118 ; David Healy. « Obituary : Roland Kuhn (1912–2005) ». In : *History of Psychiatry* 17.2 (2006), p. 253-255.

267. Roland Kuhn. « The Imipramine Story ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 204-217, p. 210.

l'éclat que l'on sait : Geigy n'oublia pas son échec.

Entre 1953 et 1954, Geigy et Kuhn reprirent contact, et Kuhn recommença à travailler sur le G-22150, dans l'espoir, cette fois-ci, que ce dernier eût des propriétés antipsychotiques — la chlorpromazine était alors hors de prix, et il semble que Kuhn se tourna vers Geigy lorsqu'il fut à cours d'échantillons de la phénothiazine [268]. Le problème, c'était que la molécule sans nom fournie par Geigy était mal tolérée par les patients, et qu'elle était, par surcroît, jugée dangereuse et inefficace sur la schizophrénie comme sur la maniaco-dépression ; les essais de Kuhn furent interrompus mars 1955. Mais tout n'était pas perdu : en 1948–1949 (année du dépôt de brevet en Suisse) F. Häflinger et W. Schindler avaient obtenu, par modification de la chaîne latérale du noyau phénothiazine, dont ils avaient remplacé l'atome de soufre par un pont éthyl, le composé G-22355 — structurellement, c'était le produit le plus proche de la chlorpromazine que Geigy avait à sa disposition. Il est difficile de savoir exactement à l'initiative de qui [269], toujours est-il que Kuhn reçut ce composé en 1956, et qu'il procéda à de très nombreux essais au cours des dix-huit mois suivants, à l'hôpital cantonal, sur des patients atteints de pathologies psychiques très variées. Sur les 150 individus qui reçurent du G-22355 pendant cette année et demie, certains étaient touchés par ce que Kuhn appelle la « dépression endogène [270] » ou « vitale [271] » ; au vu des résultats obtenus, ce fut vers eux que le médecin concentra ses efforts et son attention. Dans une lettre datée du 4 février 1956, Kuhn fit parvenir un rapport à Geigy, dans lequel il écrit que l'effet de la molécule sur ces formes de dépression était « évident ». À la recherche d'un antipsychotique — c'est pour cela que l'entreprise avait confié la molécule à Kuhn —, Geigy ne releva pas. Kuhn poursuivit néanmoins ses essais sur les patients dépressifs : il en traita une quarantaine pendant les mois suivants.

L'événement capital, qui permit à la molécule de prendre son envol, fut le deuxième Congrès Mondial de psychiatrie, qui se tint à Zurich du 2 au 4 septembre 1957, et qui suivait de près le premier article de la littérature scientifique — signé par Kuhn

268. Steinberg et Himmerich, « Roland Kuhn 100th Birthday of an Innovator of Clinical Psychopharmacology », p. 49.

269. D'après Geigy, Robert Domenjoz, Paul E. Schmidlin et Otto Kym furent à l'initiative de cette rencontre. Voir Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 60, López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1569 et Steinberg et Himmerich, « Roland Kuhn 100th Birthday of an Innovator of Clinical Psychopharmacology », p. 49. Kuhn mentionne quant à lui une lettre datée du 17 février 1954,qui prouverait que l'idée venait bien de lui (Kuhn, « The Imipramine Story », p. 210). Peut-être y eut-il une rencontre dans un hôtel zurichois, au cours de laquelle Domenjoz montra quarante schémas à Kuhn, et que celui-ci choisit le composé qui possédait la même chaîne latérale que la chlorpromazine, auquel cas, Domenjoz et Kuhn seraient en quelque sorte *ex æquo*. Mais peut-être pas.

270. Ibid., p. 211.

271. Une forme de mélancolie très sévère, accompagnée d'épuisement et de douleurs, décrite par Kurt Schneider dans les années 1920 (Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 60).

—consacré aux effets antidépresseurs de l'imipramine, qui parut en allemand le 31 août [272]. L'exposé de Kuhn n'attira que peu de médecins — une douzaine tout au plus. Mais parmi ces derniers se trouvaient Frank J. Ayd et Heinz E. Lehmann, deux poids lourds venus d'outre-Atlantique. L'exposé de Kuhn ne tomba pas dans l'oreille d'un sourd, encore moins de deux. L'intérêt des deux hommes fut piqué au vif. Ayd alla jusqu'à comparer l'exposé de Kuhn à la déclaration de Gettysburg — pas moins [273]. Le duo d'Américains, de plus, était très enclin à concevoir les troubles mentaux sous l'angle de la biologie cérébrale, et, par là même, très enclin à employer la chimiothérapie ; du reste, ils avaient déjà adopté la chlorpromazine.

Ayd était en train de reprendre ses analyses cliniques sur l'iproniazide au moment où il entendit la communication de Kuhn : l'imipramine lui parut digne d'intérêt, c'est peu dire. Son appétence pour la chimiothérapie psychiatrique ne datait pas de la veille : il avait été l'un des introducteurs de la chlorpromazine, qu'il l'avait étudiée dès 1952, et de la réserpine, et il avait promu leur usage devant la très puissante l'American Psychiatric Association (APA) en mai 1955 [274]. Mais Ayd avait quelque peu raté le coche avec l'iproniazide [275] : il ne laisserait pas passé l'imipramine, dont la naissance en tant qu'antidépresseur avait été proclamée de façon si discrète. Lehmann fut également très prompt à réagir à l'exposé de Kuhn : il commença à traiter des patients à l'imipramine dès son retour au Veteran Protestant Hospital de Montréal. Ils publièrent, chacun de leur côté, les résultats de leurs recherches cliniques, et ce très rapidement [276]. Leurs articles eurent une influence notable sur la destinée du nouvel antidépresseur — celui de Lehmann, surtout, est considéré comme une publication majeure, et le prestige de l'homme légitima l'imipramine elle-même aux yeux de très nombreux psychiatres [277]. Lorsque l'imipramine fut introduite aux États-Unis, en 1959, on comptait déjà soixante études à son sujet.

En Europe, le continent dont elle était partie, l'imipramine fut mise sur la marché dès la fin de l'année 1957 ; elle était alors commercialisée par Geigy sans plus d'enthousiasme. Les choses prirent un autre tournant l'année suivante. En septembre 1958, à

272. Roland Kuhn. « Über die Behandlung depressiver Zustande mit einem Iminodibenzylderivat (G.-22355) ». In : *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 87.35–36 (1957), p. 1135-1140.
273. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 61.
274. Voir la rubrique nécrologique dans le *New York Times* daté du 21 mars 2008.
275. Voir *supra*, page 165 et les suivantes.
276. Heinz E. Lehmann, Charles H. Cahn et R.L. De Verteuil. « The Treatment of Depressive Conditions with Imipramine (G 22355) ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 3.4 (1958), p. 155-164 ; R.L. DeVerteuil et Heinz E. Lehmann. « Therapeutic trial of iproniazid (Marsilid) in depressed and apathetic patients ». In : *Canadian Medical Association Journal* 78 (1958), p. 131-133 ; Frank J. Ayd Jr. « Tofranil, a new anti-depressant ». In : *Bulletin of the School of Medicine (Baltimore, Md.)* 44.2 (1959), p. 29-32 ; Frank J. Ayd Jr. « Tofranil therapy for depressed states ». In : *Journal of neuropsychiatry* 1 (1959), p. 35-35.
277. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1570.

Rome, se tint le première Congrès du Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (ou CNIP), fondé un an auparavant à Zurich : l'historien de la psychiatrie Edward Shorter rapporte qu'un des actionnaires majoritaires de l'entreprise, Robert Boeringher demanda à Kuhn s'il existait un remède pour traiter la mélancolie de son épouse. L'imipramine fit, semble-t-il, des miracles, et Boeringher convainquit alors Geigy de promouvoir l'imipramine avec plus de ferveur [278]. Mais il est aussi possible que Geigy, voyant que le composé faisait de plus en plus parler de lui, et que la concurrence (voir *infra*) cherchait à s'en inspirer pour mettre au point d'autres antidépresseurs, comprît qu'il était temps de capitaliser sur le fruit de ses recherches et de donner un coup d'accélérateur à la promotion de l'imipramine. L'exposé de Kuhn, à Rome, eut un retentissement bien plus considérable que celui de l'année précédente. Et déjà, l'intérêt pour l'imipramine commençait de se faire jour. Côté français, si Delay et Deniker avaient snobé les échantillons qu'ils avaient reçus en 1957, Raymond Coireault, représentant l'équipe du Val-de-Grâce — il est des guerres qui peinent à s'éteindre...— vint présenter à la réunion du CNIP de septembre 1958 les résultats de ses travaux.

Les articles de l'équipe de Lehmann parurent en octobre 1958. Les résultats annoncés étaient très positifs, en adéquation avec ceux de Kuhn. Avec Ayd, Lehmann en fit autant pour l'imipramine que Kuhn lui-même, si ce n'est plus.

Rien ne semblait pouvoir arrêter l'essor du médicament de Geigy. C'est en Angleterre que d'importantes études furent ensuite menées : celle de Leslie Gordon Kiloh, de l'université de Durham, et de son collègue John R.B. Ball, de Newcastle, fut conduite en en 1958 et publiée en 1959 [279] ; cette étude est considérée comme pionnière, car il s'agissait du premier essai clinique contrôlé (au moyen d'une comparaison avec un placebo) sur l'imipramine, notamment de ses effets sur les dépressions endogènes et les psychoses dépressives [280] ; elle fut suivie par celle de Jan T. Leyberg [281], puis celle de Hilda C. Abraham [282]. En mars de la même année, à l'université de McGill, au cours de la *McGill Conference on Depression and Allied State* (19–21/03), Delay et Deniker se refirent une santé en présentant les conclusions d'un essai qui portait sur une cohorte de 74 patients dépressifs traités à l'imipramine [283], tandis qu'au cours du même congrès, Fritz Freyman, du Delaware, insistait sur l'efficacité à nulle autre

278. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 61.
279. John R.B. Ball et Leslie Gorgon Kiloh. « A Controlled Trial of Imipramine in Treatment of Depressive States ». In : *British Medical Journal* 2.5159 (1959), p. 1052-1055.
280. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1571.
281. Jan T. Leyberg et John C. Denmark. « The Treatment of Depressive States with Imipramine Hydrochloride (Tofranil) ». In : *Journal of Mental Science* 105.441 (1959), p. 1123-1126.
282. Hilda C. Abraham et al. « A Controlled Clinical Trial of Imipramine (Tofranil) with Out-Patients ». In : *The British Journal of Psychiatry* 109.459 (1963), p. 286-293.
283. Ils en profitèrent également pour répéter le terme « antidépresseur », fidèles à leur penchant pour les néologismes, même si sans doute celui-ci ne leur revient pas.

pareille de l'imipramine sur le trouble maniaco-dépressif [284] ; des résultats tout aussi positifs furent annoncés depuis l'Italie, la Pologne, la Russie, l'Afrique du Sud [285].

Aux États-Unis, enfin, l'imipramine eut une fortune considérable à de nombreux égards.

En clinique, tout d'abord : quelques années après les papiers de Ayd et Lehmann, la vaste méta-analyse conduite par Jonathan O. Cole et Gerald Klerman, publiée en 1965, prônait une amélioration des symptômes de la dépression chez 65 % des patients, ce qui était considérable [286]. Shorter rapporte qu'Alexander Glassman se souvient, pour sa part, de résultats allant jusqu'à 75 voire 80 % de réponses positives au traitement, lorsqu'il exerçait au New York State Psychiatric Institute [287]. Mais elle eut également un effet déclencheur sur l'explosion que connut la recherche pharmaceutique dans les années 60, non seulement aux États-Unis, mais dans le reste du monde également. En 1958, Merck & Co. Pharmacuticals avait confié à Ayd le soin de développer un antipsychotique dans les meilleurs délais. L'amitriptyline, sur laquelle débouchèrent les efforts de Ayd, fut mise sur le marché américain en 1961, non comme antipsychotique, mais comme antidépresseur : rien ne se perdait, et, par chance, la molécule n'avait rien à envier à ses concurrentes. Merk eut l'exclusivité aux États-Unis, mais se partagea le marché mondial avec Hoffmann-La Roche. L'amitriptyline devint rapidement le médicament antidépresseur le plus prescrit au monde.

Évidemment, le succès des antidépresseurs est attribué par une partie de la littérature sur laquelle je m'appuie à leur formidable efficacité, et au fait qu'en comparaison avec les traitements de choc d'avant-guerre, ils semblaient d'une innocuité (relative, certes) très appréciable [288].

Mais une autre manière de concevoir ce qui se joua au tournant de la décennie 1950

284. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 62-64.
285. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1570 ; Gerald L. Klerman et Jonathan O. Cole. « Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds ». In : *Pharmacological Reviews* 17.2 (1965), p. 101-141.
286. Klerman et Cole, « Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds ».
287. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 64.
288. Les textes d'Andreasen sont de bons exemples de cette manière d'interpréter les choses : par exemples, les parties historiques de l'ouvrage Andreasen, *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. Voir également Lehmann et Ban, « The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia », Edward F. Domino. « History of modern psychopharmacology : a personal view with an emphasis on antidepressants ». In : *Psychosomatic Medicine* 61.5 (1999), p. 591-598, Daniel Ginestet. « L'Essor de la psychopharmacologie et son impact sur la psychiatrie ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 160 (2002), p. 767-771, M.-G. Schweitzer et N. Puig-Verges. « Psychopathologie, neurosciences et postgénomique. Causalités et étiopathogénie dans l'histoire de la psychiatrie ». In : 163.3 (2005), p. 323-328, Thérèse Lempérière. « Brève histoire de la psychiatrie (1960-2010) ». In : *L'Encéphale* Hors-série.3 (2011), p. 17-18 — c'est-à-dire les travaux de médecins ou de pharmacologues qui, dans cette affaire, se retrouvent tous, nécessairement, juges et parties.

se fait jour chez d'autres auteurs : qu'ils le fassent de manière nuancée, comme Valenstein [289], conceptuellement argumentée, comme Moncrieff [290], ou bien encore, beaucoup moins subtile et extrêmement critique, comme Healy [291], ces auteurs, dont aucun ne peut être suspecté de mal connaître les faits, soulignent que le succès des antidépresseurs doit beaucoup, et beaucoup trop, aux campagnes publicitaires massives lancées par les deux entreprises, Hoffmann-La Roche et Merck, et que les efforts de la deuxième pour vendre ses médicaments furent les plus considérables [292].

Il faut noter, enfin, et pour anticiper sur la seconde partie de ce travail, que l'imipramine eut une influence qu'on ne saurait surévaluer sur la recherche scientifique et la théorisation médicale des psychopathologies : elle fit définitivement basculer une partie du champ de la psychiatrie vers la biologie. En effet, c'est en mettant au jour le mécanisme d'action de l'imipramine, en 1959, que l'équipe de Julius Axelrod [293], parvint à établir le mécanisme neurophysiologique fondamental de la recapture des amines cérébrales aux niveaux membranaires et intracellulaires, mécanisme que l'imipramine se trouve précisément inhiber. Mais les neurobiologistes étaient prudents dans leurs conclusions, plus, en tout cas, que les médecins : conclure des résultats d'expériences que (a) l'effet antidépresseur de l'imipramine était l'effet de l'inhibition de la recapture des amines, et que donc (b) la dépression elle-même était l'effet d'une insuffisance en amines cérébrales au niveau synaptique, c'était franchir un pas qu'Axelrod ne franchit pas. L'équipe de Brodie était moins réservée dans ses interprétations.

Celui qui franchit le Rubicon, ce fut Joseph Schildkraut (que l'on reverra). Dès 1959, avec William Bunney Jr, Schildkraut s'intéressa de très près aux résultats d'Axelrod. Ce fut un événement imperceptible — l'apparition d'un embryon d'idée — mais décisif pour l'histoire de la biologisation des troubles mentaux : car c'est à partir de ces résultats que Schildkraut commença à réfléchir à l'article de synthèse célèbre, « *The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence* », qui parut en 1965 dans l'*American Journal of Psychiatry*, et qui marque l'acte de naissance de l'ensemble d'hypothèses théoriques diparates qui constituent le versant conceptuel de la psychiatrie biologique.

* * *

289. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*.
290. Joanna Moncrieff, Steve Hopker et Philip Thomas. « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network ». In : *Psychiatric Bulletin* 29.3 (2005), p. 84-85.
291. Healy, *The Creation of Psychopharmacology* ; Healy, *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*.
292. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1572.
293. Ibid., p. 1572 crédite également celle de B. Brodie.

Le sort en était donc jeté. La décennie 1960–1970 vit débarquer une foule d'antidépresseurs tricycliques sur le marché, et donc dans la clinique : Geigy mit au point la clomipramine en 1958, la désipramine [294] en 1959 (autorisée par la FDA en novembre 1964), la protriptyline en 1961 (Merck la commercialisa également en 1966), la nortryptiline en 1962 (elle fut mise sur le marché anglais en 1963, américain en 1964) ; en 1962 également, fut lancée la dothépine (ou dosulépine) ;en 1966, la trimipramine fut introduite en clinique et en officine ; Wyeth commercialisa l'iprindole en 1967, et Galenus, la doxépine ; Geigy, encore, produisit la clomipramine [295] à partir de 1969, et la maprotiline en 1972 ; en 1974, Organon, une entreprise néerlandaise, mit en vente la miansérine, synthétisée sept ans plus tôt [296] ; on est tenté d'écrire : etc.

* * *

Un exemple de rivalité, un exemple de collaboration : voici les deux façons antagonistes dont sont nées les deux premières familles de molécules utilisées dans la dépression.

Voyons brièvement les suites de cette histoire.

2.5.4 Développements ultérieurs

L'événement le plus marquant de l'histoire des antidépresseurs, à l'exception de l'apparition de l'iproniazide et de l'imipramine — qui transformèrent encore plus la clinique psychiatrique, et finirent par faire partie du tableau de la vie sociale d'après guerre [297] — est sans aucun conteste la synthèse de la fluoxétine, commercialisée en décembre 1987 sous le nom de « Prozac ».

C'est une des molécules les plus célèbres du monde, les plus vendues, les plus critiquées. Elle a pu faire dire tout et son contraire : on l'a célébrée pour ses effets secondaires peu nombreux (Wong) ; on l'a accusée de tuer un grand nombre de patients en les poussant au suicide [298] ; on l'a vue comme une des principales contributrices de la médicalisation de la tristesse (Horwitz), et comme un facteur de décrédibilisation de

294. Thomas A. Ban considère que cette molécule fut très importante pour le champ de la neurobiologie en général, puisque l'étude de ses effets neurophysiologiques renforça l'idée selon laquelle l'action des tricycliques s'expliquait en termes de transmission adrénergique : voir ibid., p. 1574-1575.

295. Possédant un groupe chlore, qui potentialise son action, la clomipramine se révéla être un très puissant inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, ce qui contribua à mettre en lumière, dans les années suivantes, l'importance thérapeutique du mécanisme de recapture et de son inhibition chimique (ibid., p. 1574-1575).

296. Ces deux dernières sont considérées comme ouvrant la seconde génération d'antidépresseurs tricycliques — ibid., p. 1571.

297. Voir la fin de ce chapitre.

298. David Healy, Claus Langmaak et Marie Savage. « Suicide in the Course of the Treatment of Depression ». In : *Journal of Psychopharmacology* 13.1 (1999), p. 94-99.

la psychiatrie ; etc. Son histoire a été racontée à de nombreuses reprises, et avec une profusion de détails à côté de laquelle le présent travail semble une esquisse.

Ce qui m'intéresse, ce sont les facteurs intellectuels et économiques qui ont contribué à son élaboration : les voici.

Les IMAO posaient de véritables problèmes de tolérance ; les tricycliques prirent peu à peu leur place, et devinrent le choix préférentiel des praticiens enclins à pratiquer la thérapie chimique — leur nombre allait en effet croissant. Or, les tricycliques étaient des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline : fait qui non seulement rendit possible la première théorie aminergique de la dépression (celle de Schildkraut [299]) mais plaça par là même les amines cérébrales au cœur de la recherche biomédicale et des synthèses de composés chimiques que l'industrie destinait à la pharmacopée psychiatrique. La noradrénaline avait été le première amine cérébrale à donner lieu à des hypothèses étiopathologiques dans le champ psychiatrique ; mais celle qui, dans les années 1960, devint, ou redevint, en quelque sorte, une molécule star, ce fut la sérotonine — au point même que sa réputation a fini par excéder largement le monde médical, jusqu'à aujourd'hui encore. La sérotonine n'était pas une découverte récente. Les premiers travaux lui attribuant un rôle thymorégulateur, voire psychohoméostatique, remontaient aux années 1950 [300]. Dans les mêmes années, elle avait même fait l'objet de spéculations médicales qui lui attribuaient un rôle causal, notamment dans la schizophrénie. Mais l'effervescence de la décennie 1950 avait mis la noradrénaline sur le devant de la scène ; la découverte du mécanisme d'action de la chlorpromazine avait également mis la dopamine sous le feu des projecteurs, et rendues caduques (au moins pour un temps) les hypothèses sérotoninergiques de la schizophrénie. Mais les années 1960 avaient incité les psychiatres et les biologistes à se pencher à nouveau sur les rapports entre les amines cérébrales et l'état affectif du sujet, et avec les comportements observables chez l'animal de laboratoire : les antidépresseurs qui inhibaient la recapture de noradrénaline semblaient leur donner raison. Ils justifiaient également de revenir à la sérotonine, et de chercher à mettre au point une substance analogue à l'imipramine, c'est-à-dire un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), dont on pouvait espérer qu'il aurait lui aussi des effets antidépresseurs. La théorie et la pratique, depuis quelques années, ne pouvaient que porter à croire qu'un ISRS se-

299. Voir le chapitre 4.

300. A.H. Amin, T.B.B. Crawford et John H. Gaddum. « The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog ». In : *The Journal of Physiology* 126.3 (1954), p. 596-618 ; John H. Gaddum. « Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine ». In : *CIBA Foundation Symposium on Hypertension, Humoral and Neurogenic Factors*. Sous la dir. de G.E.W Wolstenholme et M.P. Cameron. Boston : Brown et Compagny, 1954, p. 75-77 ; John H. Gaddum et Khan A. Hameed. « Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 9.2 (1954), p. 240-248 ; John H. Gaddum. « Serotonin–LSD Interaction ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.6 (1957), p. 643-647 ; Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 204.

rait effectivement un psychotrope efficace. Et sans doute, qu'il serait davantage un antidépresseur qu'un antipsychotique.

L'article de López-Muñoz et Alamo, sur lequel ce chapitre s'est énormément appuyé, retrace en deux pages d'une efficacité spectaculaire, les principales acquisitions de la neurobiologie et de la physiopathologie qui montrent bien que la fluoxétine, en plus d'être une molécule en de nombreux points révolutionnaire — pour le pire et pour le meilleur — le fut aussi par la façon dont elle fut mise au point. En effet, au cours de la décennies 1970–1980, les chimistes de Eli Lilly ne souhaitaient pas simplement élaborer un nouvel antidépresseur : ils voulaient mettre au point un antidépresseur d'un type nouveau, un produit original dont ils espéraient qu'il serait un succès ; ils souhaitaient fabriquer un inhibiteur *sélectif* de la recapture de la sérotonine. Et ce faisant, ils commencèrent le deuxième chapitre de l'histoire de la psychopharmacologie de la dépression, dont il n'est pas dit qu'il soit achevé.

* * *

Voici les faits : les années 1950 avaient vu fleurir les recherches — notamment aux NIMH, par les équipes de Bernard Brodie et de Julius Axelrod, un de ses anciens élèves — mettant en évidence les interactions nombreuses et de natures diverses entre les amines supposément (à l'époque) cérébrales, qui comptaient la sérotonine parmi leurs rangs, et différentes molécules psychotropes. Les travaux de Alec Coppen (en 1963[301]) et Hermann de van Praag (en 1964[302]) avaient insisté sur la relation entre neurotransmetteurs et pathologies mentales. Surtout : au cours des années 1960, deux publications avaient proposé de reformuler les troubles mentaux affectifs dans les termes de dysfonctionnements du système de neurotransmission : celle de Schildkraut[303], en 1965, et celle de Coppen, deux ans plus tard[304]. À chaque fois, le rôle de la sérotonine était pris en compte, mais les travaux en question portaient plus généralement sur les amines cérébrales. Les IMAO étaient connus pour leur effet non spécifique sur ces dernières (c'est-à-dire, celles que l'on connaissait) ; mais les IMAO étaient tristement célèbres, aussi, pour leurs effets secondaires.

Il fallait donc interagir avec les amines cérébrales afin de remédier à la dépression : d'où vint alors l'idée de construire une molécule qui sût inhiber spécifiquement la sérotonine ? Celle-ci était, depuis le début des années 1950, de plus en plus considérée

301. Coppen montra que l'administration du tryptophane, connu pour être un précurseur de la sérotonine, avait des effets bénéfiques sur la dépression.
302. Qui visait, entre autres choses, à distinguer des sous-types de dépressions selon les niveaux de déficience en sérotonine.
303. Joseph J. Schildkraut. « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence ». In : *American Journal of Psychiatry* 122.5 (1965), p. 509-522.
304. Alec Coppen. « The Biochemistry of Affective Disorders ». In : *The British Journal of Psychiatry* 113.504 (1967), p. 1237-1264.

comme un neurotransmetteur central. Les travaux déjà cités, ainsi qu'une série de publications des années 1950 et 1960 achevèrent de faire de la sérotonine une cible de choix : l'article de Page et McCubbin, paru en 1956 [305], avançait l'idée que la sérotonine ouvrait une période nouvelle, voire donnait aux psychiatres un nouveau mandat (« *a tenure* ») pour les pharmacologues, l'article de Aschcroft et Crawford, en 1966 sur les taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (un métabolite de la sérotonine, noté 5-HIAA) chez les patients déprimés [306] ; celui de Shaw et Camps, en 1967, sur les taux de 5-HIAA dans le rhombencéphale de suicidés [307]. L'article de Izyaslav P. Lapin et Gregory F. Oxenkrug, enfin, qui, prenant modèle sur les théorisations de Schildkraut et Coppen, faisait pour sa part de la sérotonine l'amine cérébrale expliquant *biologiquement* les troubles dépressifs [308].

Axelrod avait montré entre 1959 et 1961 que l'imipramine était un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline [309]. Par ailleurs, l'imipramine avait de effets secondaires bien mieux tolérés que les IMAO — même si elle en avait, la littérature est moins locace à leur propos. Dans ce contexte, donc, inhiber la recapture de la sérotonine, plutôt que chercher à dégrader l'amine cérébrale dans la fente synaptique, sembla une bonne idée. Du point de vue médical et clinique, elle l'était ; du strict point de vue économique, elle ne fut pas bonne, elle fut proprement géniale.

Les laboratoires de l'entreprise Eli Lilly, situés à Indianapolis, étaient donc activement à la recherche d'un ISRS. Le principal architecte de cette recherche, ce fut David T. Wong, pharmacien américain né à Hong-Kong, diplômé en chimie et biochimie, qui avait soutenu sa thèse de doctorat en 1966 et rejoint Eli Lilly en 1968. En 1971, deux événements marquèrent le point de départ des travaux qui aboutirent à la création du Prozac : à Ray W. Fuller, employé chez Eli Lilly depuis 1963, se joignit Wong, suivi de Bryan B. Molloy et de Robert Rathbun. Cette équipe de quatre hommes fut une véritable « *task force* ». La même année, Solomon H. Snyder exposa à l'entreprise de l'Indiana la technique du synaptosome, qui consiste à isoler par centrifugation une jonction synaptique unique, rendant possible sa manipulation *in vitro*, et qui fut

305. Irvine H. Page et J.W. McCubbin. « "Serotonin" or "Tenure for the Pharmacologist" ». In : *Circulation* 14.2 (1956), p. 161-162.
306. George Warburton Ashcroft et al. « 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases ». In : *The Lancet* 288.7472 (1966), p. 1049-1052.
307. David M. Shaw, Francis E. Camps et Eric G. Eccleston. « 5-Hydroxytryptamine in the hindbrain of depressive suicides ». In : *The British Journal of Psychiatry* 113.505 (1967), p. 1407-1411.
308. L'article s'ouvre en effet en ces termes : « La dépression pourrait bien être le résultat d'une déficience du cerveau en sérotonine. (*Psychic depression may result from deficiency of brain serotonin.* » (Izyaslav P. Lapin et Gregory F. Oxenkrug. « Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect ». In : *The Lancet* 293.7586 (1969), p. 132-136).
309. L'inhibition de la recapture avait pour avantage de ne pas perturber trop fortement le système neurochimique, puisqu'elle n'intervient pas au niveau des stocks de neurotransmetteurs, qu'elle laisse inchangés, mais permet d'augmenter tout de même leur concentration dans la fente synaptique, en les empêchant de la quitter.

l'instrument de travail le plus utile au développement de la fluoxétine.

Ce furent d'abord les travaux de Molloy et et Rathbun qui mirent en lumière les propriétés du groupe des phénoxy-phényl-propylamines, dont le composé LY-14939 fut le prototype. Suite à cela, Wong modifia le LY-14939 et en dériva cinquante-cinq substances. Le 8 mai 1972, l'oxalate de fluoxétine, ou LY-82816, fut testé par Jon-Sin Horng, et se révéla très prometteur. De la série de modifications de sa structure qu'il subit, la plus heureuse fut l'ajout d'un groupe trifluorométhyle sur le cycle phénoxyl : elle donna lieu au LY-110140.

Breveté en 1974, le LY-110140 devint la *fluoxétine* le 11 septembre 1975.

Entre-temps, Wong et ses collègues avaient présenté leurs travaux à la Federation of American Societies for Experimental Biology, et à l'American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics [310] La première publication mentionnant le dernier-né de Eli Lilly suivit de près [311].

Les essais en clinique eurent lieu de 1976 à 1981 — les premiers résultats publiés n'étaient pas très enthousiastes, soit dit en passant. Mais ce qui était vrai des années 1960 l'était encore dans les années 1980 : pour prendre son envol, un médicament avait besoin d'être adoubé par un praticien de renom. Cela avait été le cas de l'imipramine ; ce fut celui de la fluoxétine. John Feighner, l'un des psychiatres les plus respectés des États-Unis, qui avait élaboré en 1972 les critères diagnostics qui permirent la refonte du DSM en 1980, collaborait étroitement avec l'équipe de Wong, et publia un article qui promouvait sans équivoque la nouvelle molécule en 1983, qu'il avait testé dans son cabinet californien de La Mesa en 1980 et 1983. La fluoxétine fut commercialisée en Belgique dès 1986 ; Eli Lilly attendit l'autorisation de la FDA jusqu'au 12 décembre 1987. Le Prozac entra sur le marché américain le premier janvier 1988 [312]. Son succès fut sans précédent. En 1990, la fluoxétine était la molécule la plus prescrite par les psychiatres ; en 1994, le Prozac devint même le médicament le plus vendu au monde, seulement concurrencé à cette place par la ranitidine, prescrite pour lutter contre les aigreurs d'estomac. Entre 1974 et 2009, on estime à 25 000 le nombre de publications scientifiques relatives à la fluoxétine : autrement dit, depuis une quarantaine d'années maintenant, deux articles sont publiés au sujet de la molécule de Wong quotidiennement — dimanche compris [313].

D'autres ISRS virent le jour dans le sillon de la fluoxétine [314] : Wong participa par

310. Deux associations qui ont leurs sièges à Bethesda, où se trouve également le National Institute of Mental Health.

311. David T. Wong et al. « A selective inhibitor of serotonin uptake : Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine ». In : *Life Sciences* 15.3 (1974), p. 471-479.

312. Cody J. Wenthur, Megan R. Bennett et Craig W. Lindsley. « Classics in Chemical Neuroscience : Fluoxetine (Prozac) ». In : *ACS Chemical Neuroscience* 5.1 (2013), p. 14-23.

313. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1576-1578.

314. David Healy, qui — c'est de notoriété publique — a le Prozac en horreur, rapporte que le

exemple à mise au point de la tomoxétine (1984), de la duloxétine (1989), de la dapoxétine (1993). La concurrence ne resta pas les bras ballants : dans les laboratoires de Kali-Duphar, une branche de l'entreprise belge Solvay Pharmaceuticals, la fluvoxamine fut mise en forme en 1973, et sur le marché en 1983 ; au début des années 1970, Klaus Bøgesø, du groupe danois Lundbeck, fit naître le citalopram, qui arriva en clinique en 1989 ; entre 1977 et 1979, Willard Welch, chez Pfizer, s'employa à transformer la tramétraline, jugée trop dangereuse, en une molécule efficace et sûre : il obtint la sertaline, qui arriva au Royaume-Uni en 1990, aux États-Unis en 1993 ; en 1978, Ferrosan, autre entreprise danoise, vendit à Boechman Pharmaceuticals la paroxétine, qu'avait conçue Jorgen Buus-Larsen : devenue Smith, Kline & Beecham en 1989, l'entreprise lança le Seroxat en 1991 en Grande Bretagne, le Paxil en 1992 aux États-Unis, et la même année, le Deroxat en France ; encore une fois : etc [315].

* * *

L'article de López-Muñoz et Alamo comporte une synthèse des développements ultérieurs des composés chimiques qui sont devenus, au fil des décennies, des antidépresseurs [316] : je la reproduis dans un tableau, et renvoie les lectrices et lecteurs aux Annexes pour une chronologie plus développée.

premier ISRS fut en réalité la zimelidine, qu'on doit à un groupe de chercheurs suédois de Arvid Carlsson, Paul Kielholz, Hanns Corrodi et Peter Berndtsson, et qui soumit sa demande de brevet le 28 avril 1971, laquelle ne lui fut accordée qu'en 1972 (Healy, *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*, p. 24-27).

315. Healy, *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*, p. 24-27 ; López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1578.

316. On peut également consulter Francisco López-Muñoz, Cecilio Álamo et Eduardo Cuenca. « Fármacos antideprisivos ». In : *Historia de la Neuropsicofarmacología*. Sous la dir. de Francisco López Muñoz et Cecilio Álamo. Madrid : Eurobook, S.L./Universidad de Alcalá, 1998, p. 269-303.

Famille	**Substances prototypiques**	**Période de référence**
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (avec une action sur d'autres récepteurs)	imipramine (1948-1951)	1957-1980
IMAO irréversible	iproniazide (1951-1952) phénelzine (1961)	1960-1965
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (avec une action sur d'autres récepteurs)	maprotiline (1964)	1970-1980
Antagonistes des autorécepteurs adrénergiques α-2	miansérine (1964-1978)	1970-1980
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la dopamine	bupropion (1970)	1980-1990
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	fluoxétine (1971-1974)	1980-1990
IMAO réversibles	moclobémide (1976)	1980-1995
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a}	néfazodone (1981)	1985-1995
Antagonistes des auto- et hétéro-récepteurs α_2 et 5-HT_{2-3}	mirtazapine (1976)	1975-2000
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	venlafaxine (1978)	1975-2000
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline	réboxitine (1978)	1980-2000

Table 4 – D'après López-Muñoz, Alamo, 2009, p. 1564

2.6 Les régulateurs de l'humeur

2.6.1 Les médicaments des troubles de l'humeur

Même s'ils intéressent moins la suite de ce travail, les troubles affectifs ont également bénéficié de découvertes — et même de redécouvertes — dans le domaine de la psychopharmacie.

Les médicaments présentés dans la suite de ce chapitre sont intéressants pour une raison : ils bénéficièrent de l'air du temps, qui mettait à l'honneur les chimiothérapies des troubles mentaux ; et, en retour, ces médicaments, qui venaient grossir les rangs de la psychopharmacie, contribuèrent à ancrer cette façon de faire dans la durée et dans les esprits.

À l'exception du chlordiazépoxide, ces molécules ne furent pas mises au point en vue de soigner des troubles psychiques, mais ils furent présentés, et promus comme tels auprès de la communauté médicale : de ce point de vue, leur histoire n'est pas sans rappeler celles des molécules vues jusqu'ici. Faire feu de tout bois : voilà le trait le plus caractéristique, peut-être, le plus invariant, le plus robuste, de la psychiatrie du XX^e siècle.

Les traitements de la manie et du trouble bipolaire

La redécouverte du lithium Le lithium est utilisé, aujourd'hui, pour traiter la manie — c'en est le traitement de référence — et pour prévenir les rechutes de la dépression. Il commença à être utilisé dans la clinique psychiatrique dès la fin du XIX^e siècle : dans les années 1870, par Silas Weir Mitchell, de Philadelphie, puis, à la fin des années 1880, par le clinicien danois Carl Georg Lange — entre autres. Bref, les sels de lithium étaient connus, mais, dans la première moitié du XX^e siècle, ils étaient globalement peu utilisés par les psychiatres, qui possédaient, on l'a vu, un arsenal thérapeutique bien à eux.

La redécouverte de ses effets bénéfiques sur la manie : procède des travaux de deux hommes : John F. J. Cade, qui exerçait alors au Bundoora Repatriation Hospital, dans la banlieue de Melbourne, en remarqua les effets et publia en 1949 un compte-rendu qui passa presque inaperçu [317]. Il y annonçait avoir traité, avec succès, dix patients atteints de manie, six de schizophrénie et trois dépressions psychotiques chroniques [318].

Aujourd'hui, l'article de Cade est davantage cité que celui de Mogens Schou, le second protagoniste de cette brève histoire, mais à l'époque, le crédit revint davantage

317. John F.J. Cade. « Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement ». In : *Medical Journal of Australia* 2.10 (1949), p. 349-352.
318. John F.J. Cade. « The Story of Lithium ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 218-229, p. 223.

au clinicien danois qu'à l'Australien : Schou reçut le prix Lasker en 1987, mais pas Cade. Mogens Schou, alors à l'université de Aarhus, et qui, pour des raison familiales, avait un compte à régler avec la maniaco-dépression, se mit à étudier les propriétés du pharmaceutiques du lithium dans les années 1950, suite aux recommandations de son supérieur, Erik Strömgren. Avec ses collègues, Schou procéda à un essai thérapeutique randomisé en double-aveugle — l'un des premiers dans l'histoire de la psychiatrie [319]—, dont les conclusions furent publiées en 1954 [320] ; le résumé des travaux de Schou qu'on peut lire sur le site de la Lasker Foundation montre que la méthodologie utilisée par les Danois fut un argument de poids, et pour la communauté médicale des années 1950, et pour l'attribution du prix, quatre décennies plus tard. Schou ne s'était pas appuyé uniquement sur l'observation clinique, sur son expérience de praticien, sur son expertise personnelle, mais sur une méthode visant à établir le plus objectivement possible l'efficacité d'un traitement, en s'appuyant à la fois sur les outils des mathématiques — les tests d'hypothèses — et sur la neutralisation des biais interprétatifs des médecins chargés d'administrer le remède (qui ne savaient pas s'ils prescrivaient un médicament ou un placebo [321]).

Si, au Royaume-Uni, comme l'écrit Shorter, le lithium « faillit bien se noyer dans un océan de scepticisme typiquement anglais [322] » : la tradition psychanalytique et l'orientation psychothérapeutique que soutenaient Aubrey Lewis et Michael Sheperd, très peu portés sur la psychiatrie biologique mais très influents sur le champ de la médecine mentale britannique, y était plus ou moins dominante. Le lithium fut en revanche employé en France sous forme de gluconate de lithium à partir de 1961 [323], et connut une certaine fortune. Mais le traitement de Cade-Schou prit véritablement son essor outre-atlantique : les États-Unis, avaient déjà très bien absorbé la plupart des molécules psychopharmacologiques, et ils étaient en train de devenir le centre de gravité de la psychiatrie biologique. le lithium profita de l'appel d'air.

En 1960, deux études parurent coup sur coup, dues à Samuel Gershon [324] et à Eddie

319. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 66.
320. Mogens Schou et al. « The Treatment Of Manic Psychoses By The Administration Of Lithium Salts ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 17.4 (1954), p. 250-260.
321. Les essais de ce type, qui sont des éléments absolument capitaux de la pratique et de l'épistémologie médicale actuelles, commencèrent d'être thématisés dans la littérature médicale par Bradford-Hill au tournant des années 1940–1950. Sur leur histoire, voir l'indispensable livre Marks et Bouillot, *La Médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900–1990)*, notamment au chapitre 5.
322. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 66.
323. En France, on s'en servait pour minéraliser l'eau : l'histoire de l'invraisemblable bataille qui opposa le Docteur Gustin, à l'origine de la pratique, et les marques d'eau minérale, est très bien relatée dans Cécile Raynal. « Un exemple d'eau minérale artificielle à reconstituer chez soi : les fameux « Lithinés du Dr Gustin » ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 94.356 (2007), p. 505-518.
324. Samuel Gershon et Arthur Yuwiler. « Lithium Ion : A Specific Psychopharmacological Approach To The Treatment of Mania ». In : *Journal of Neuropsychiatry* 1 (1960), p. 229-241.

Kingstone [325]. La première eut une influence notable, notamment parce que Gershon, tout juste de retour d'Australie où il avait appris comment utiliser le lithium pour en tirer des bénéfices thérapeutiques en psychiatrie, collaborait à l'époque avec Ralph Gerard, lequel menait un vaste programme de recherche sur la biologie de la schizophrénie au Ypsilanti State Hospital, et à l'université du Michigan et qui, selon son confrère Jonathan Cole, « testaient [alors] tous les produits connus de l'homme [326]. R.W. Gerard et Cole avaient déjà publié, en 1959, un important rapport portant sur l'évaluation des médicaments de la neuropsychopharmacie (Jonathan O. Cole et Ralph W. Gerard. *Psychopharmacology. Problems in Evaluation.* T. 583. National Academies, 1959). » : le lithium ne pouvait que les intéresser, et la thérapie elle-même ne pouvait avait tout gagner au fait que ces deux hommes, précisément, s'intéressassent à elle. Le programme de Gerard, d'une durée de sept ans, était un creuset, où la psychiatrie biologique américaine fut en partie forgée. Au cours de la décennie qui suivit, Cole convainquit le président de la commission chargée d'évaluer la pharmacologie psychiatrique de la FDA, Merle Gibson, d'autoriser le lithium, tandis que Frank Ayd et Paul Blachly (un praticien de l'Oregon) menaçaient la FDA de prescrire la molécule même en l'absence d'autorisations officielles. La FDA accéda à leurs requêtes, et en 1970, Rowell, SK&F et Pfizer s'emparèrent du marché.

Au fil du temps, les effets thérapeutiques du lithium sur la maniaco-dépressioon furent évalués à nouveau, et reconnus, et promus par de nombreux praticiens à travers le monde : son efficacité prophylactique fut établie en 1971 par Alec Coppen [327]. Mogens Schou passa sa vie à écrire et à publier à propos de « sa » thérapie, comme de nombreux praticiens avant lui — qui sont apparus dans les pages et chapitres qui précèdent. Shorter affirme que les praticiens le tiennent pour le traitement de référence du trouble bipolaire [328], encore aujourd'hui.

Le valproate de sodium Cependant, les troubles maniaco dépressifs firent l'objet d'une autre médication, conçue à l'origine comme un traitement de l'épilepsie, et dont les applications cliniques se multiplièrent par la suite. L'acide valproïque fut mis au point par Beverly S. Burton, en 1882, et devait servir, à l'origine, de solvant organique. Ce furent des pharmaciens français de Grenoble, dans les années 1960, qui mirent au jour les « propriétés antiépileptiques » du di-n-propylacétique : dans les laboratoires Berthier [329], H. et Y. Meunier eurent l'idée, avec Pierre Eymard, d'utiliser le valproate

325. Eddie Kingstone. « The Lithium Treatment Of Hypomanic and Manic States ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1.5 (1960), p. 317-320.
326. Healy, *The Psychopharmacologists, I*, p. 245
327. Alec Coppen et al. « Prophylactic Lithium in Affective Disorders : Controlled Trial ». In : *The Lancet* 298.7719 (1971), p. 275-279.
328. Shorter, *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, p. 65-68.
329. Leur tisane des Chartreux de Durbon était, dit-on, fameuse.

comme solvant sur un ensemble de khellines [330] qu'Eymard avait synthétisées pendant sa thèse sous la supervision de Georges Carraz, à l'université de Grenoble. Ils testèrent les propriétés spasmolytiques des khellines ainsi dissoutes sur des lapins cardiazolés, se rendirent compte que le solvant seul — le valproate, donc — avait une action pharmacologique forte, puisqu'il prévenait ou faisait cesser les convulsions artificiellement induites. Le groupe de Grenoble exposa ses résultats en décembre 1962, puis publia trois mémoires dans la revue *Thérapie* entre 1963 et 1964.

La déclaration de commercialisation de la Depakine, par Sanofi, fut publiée le 19 janvier 1967 [331] ; elle arriva aux États-Unis en 1978, et fut mise sur le marché d'une centaine de pays au total. À l'indication thérapeutique des cas d'épilepsie furent ajoutées le trouble bipolaire, la migraine, et la manie — par la FDA, mais aussi d'autres agences nationales de santé [332].

Entre 1987 et 1994, la prise de valproate chez la femme enceinte fut corrélée à des malformations fœtales, puis à l'autisme infantile. Le scandale éclata en 2015 [333]. L'affaire n'a pas été tranchée par la justice, mais les témoignages — que Sanofi récuse — sont accablants [334].

Les remèdes de l'anxiété

Entre la fin du XIX^e^ siècle et le milieu du XX^e^ siècle, on avait tenté de remédier à l'anxiété par de très nombreuses voies : l'alcool, sous toutes ses formes, l'opium et les alkaloïdes en dérivant, les plantes à effets narcotiques, comme la datura, la belladone, la jisquiame noire — dont on tire deux alkaloïdes principaux, la hyoscyamine et la scopolamine —, mais aussi le paraldéhyde, l'hydrate de chloral, toutes une collection de bromides, et, surtout, les barbituriques, qui étaient le traitement de choix de toutes les pathologies identifiées comme mentales (plus ou moins bien, d'ailleurs), dont l'anxiété faisait partie [335]. Les dérivés du brome étaient toxiques pour le système gastro-intestinal

330. Les khellines sont des structures de la famille des furanochromes, lesquelles sont composées de trois cycles. La spécificité des khellines vient de la présence de deux groupes méthoxyles substitués (en positions 4 et 9 de la base tricyclique), et d'un groupe méthyle substitué (en position 7). Elles ont des propriétés vasodilatatrices connues.

331. Les laboratoires Berthier obtinrent tout de même un brevet CAM 244 en 1969.

332. Wolfgang Löscher. *Valproate*. Bâle : Birkhäuser, 2012 ; Torbjörn Tomson, Dina Battino et Emilio Perucca. « The Remarkable Story of Valproic Acid ». In : *The Lancet Neurology* 15.2 (2016), p. 141.

333. Cécile Bouchaya et al. *Affaire Dépakine — Rapport relatif au cours de responsabilité du fait de l'activité médicale*. 2017.

334. `https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/depakine-des-dizaines-de-milliers-denfants-atteints-de-troubles-mentaux-et-du-comportement_2818849.html`

335. L'élément fondamental des barbituriques est le cycle malonylurique, dont la synthèse remonte à Adolf von Baeyer (1863), et dont Emil Fisher, également responsable de la phénylhydrazine, en collaboration avec Jacob von Mering, tira l'acide diéthyl-barbiturique, ou barbital, commercialisé comme sédatif et hypnotique par Bayer en 1903. Le composé le plus répandu était le phénobarbital, qui avait été mis en vente en 1912, par Bayer toujours.

autant que pour le système nerveux — ils étaient hallucinogènes et provoquaient des délires. Leur demie-vie de près de douze jours les rendaient difficiles à manipuler. Les barbituriques eux-mêmes présentaient des risques, à savoir la dépendance, et les conséquences graves lors des surdosages [336]. Bref, la prise en charge thérapeutique de l'anxiété se révélait pour le moins périlleuse, et pas nécessairement efficace.

La famille des anxiolytiques apparut dans les années 1940 : on les désignait alors par le nom de « tranquillisants [337] » Ils furent pendant un temps le point de comparaison principal à la disposition des psychiatres pour mesurer les effets des molécules qu'on n'appelaient pas encore les « neuroleptiques » mais les « *major tranquilizers* » ; ils contribuèrent à la fortune des ISRS, lorsque les problèmes de dépendance à grande échelle se firent jours, en 1973, et que les pouvoirs publics, aux États-Unis, en Angleterre, et même l'OMS agirent pour réduire le nombre de prescriptions.

Sans être un pivot de l'histoire de la pharmacie des psychopathologies, le développement des anxiolytiques en est néanmoins un épisode important, aux enjeux moraux et politiques sérieux, car il signala à la société un problème qui, jusqu'alors, n'avait pas semblé préoccuper grand monde : celui de la surmédicalisation des états affectifs, et notamment de ceux qui sont le lot commun de tout un chacun (la tristesse, la peur) et de la dépendance aux psychotropes. Lorsque les neuroleptiques et les antidépresseurs entrèrent dans le monde de la clinique, la psychiatrie entra elle-même de plain-pied dans le monde de la médecine contemporaine ; lorsque les benzodiazépines sortirent de la clinique et devinrent un trait caractéristique d'une partie de la société — notamment, des femmes —, la société finit par prendre peur et réguler l'usage des anxiolytiques beaucoup plus strictement.

Le point de départ de la mise au point des médicaments anxiolytiques, fut la synthèse par Frank Milan Berger (1913–2008), chimiste à la British Drug Houses Ltd. de Londres, de la méphénésine, un myorelaxant que Berger mit sur pied au cours de l'année 1945. Même si, en 1970, lors du second Symposium scientifique du Taylor Manor Hospital, portant sur les découvertes en « psychiatrie biologique [338] », Berger insistait longuement, au début de sa communication, sur le concept d'anxiété, afin de montrer à l'auditoire combien le méprobamate — le premier anxiolytique de l'histoire de la médecine mentale — était alors une molécule révolutionnaire, et, surtout, combien elle était (plus ou moins) issue de la recherche d'un composé au profil thérapeutique *spécifique*, il n'est pas vrai que c'est en cherchant à soulager des patients de leur anxiété

336. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 555.

337. Ils devinrent les « tranquillisants mineurs », dans le monde anglophone, après l'arrivée de la chlorpromazine, qui était, elle, un « tranquillisant majeur ».

338. L'exposé de Nathan S. Kline que j'ai mobilisé plus haut dans ce chapitre, eut lieu pendant ce même cycle de conférences. L'expression « psychiatrie biologique » n'a, dans ce contexte, qu'un sens clinique.

pathologique qu'il conduisit ses travaux dans l'immédiat après-guerre : à vrai dire, les travaux en question n'avaient rien à voir avec la clinique psychiatrique [339].

Berger et William Bradley — ce dernier dirigeait le département de Chimie de l'entreprise britannique—, cherchaient à mettre au point un agent antibactérien capable de tuer les micro-organismes à gram négatif sur lesquelles la pénicilline demeurait sans effet. Constatant qu'un phénylglycol disponible dans le commerce avait un effet semblable à celui qu'ils souhaitaient obtenir, les deux hommes le prirent pour point de départ, et étendirent la chaîne carbone d'un éther de phénylglycol : ils venaient de synthétiser la méphénésine, qui se montra relativement efficace. Berger voulut évaluer la toxicité du produit, ce qui provoqua « une paralysie des muscles squelettiques de type placide et réversible » chez les souris auxquelles la substance nouvelle avait été administrée, et dont Berger ajoute qu'il « n'en avai[t] jamais observée de semblable [340] ». Le myorelaxant semblait également avoir des effets psychotropes, mais cela resta un élément marginal pendant quelques années.

La première publication [341] parut en 1946 : Berger y synthétisait ses observations (les souris étaient apparues, au cours des tests, « complètement relâchées », elles « avaient perdu leur réflexe de redressement », leurs muscles étaient « faibles », mais les animaux étaient demeurés « conscients ») au moyen du terme de « tranquillisation », afin de bien distinguer ses effets d'une « sédation [342] ». Pour autant, ce fut en tant que myorelaxant que la méphénésine fut introduite en clinique en 1947 : ni comme antibactérien, ni comme anxiolytique. Encore une fois, l'insistance rétrospective dont Berger fait montre en 1970 ne change rien au fait que l'opportunisme et la chance restent les deux pivots sur lesquels la mise au point de psychotropes tourna pendant au moins trois décennies.

La méphénésine avait cependant l'inconvénient d'être un composé peu puissant, et d'une demie-vie trop courte, requérant d'être utilisée à fortes doses pour se montrer efficace. Berger, après avoir compris, entre 1948 et 1950, pourquoi la méphénésine était si vit oxydée par l'organisme, chercha à « rendre son groupe hydroxyl terminal moins accessible aux attaques métaboliques, en l'esthérifiant au moyen d'un acide adéquate-

339. Ce genre de reconstruction est fréquent, on l'aura compris, dans l'histoire de la psychopharmacologie : en plus d'obscurcie les faits eux-mêmes, ce type de procédé rhétorique et auto-hagiographique donne de la médecine en général, et de la psychiatrie en particulier, une image trop déformée pour être satisfaisante. J'espère, dans ce chapitre, avoir jeté quelque lumière sur des éléments factuels (et sur les logiques épistémologiques, pratiques et sociales à l'œuvre dans le déroulement des faits, lesquels, à force d'être trop bien connus, ne le sont plus du tout.

340. Frank M. Berger. « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 115-129, p. 121.

341. Frank M. Berger et W. Bradley. « The Pharmacological Properties of α : β-dihydroxy-γ-(2-methylphenoxy)-propane (Myanesin) ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 1.4 (1946), p. 265-272.

342. Berger, « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers », p. 122.

ment choisi[343] ». Avec B. J. Ludwig, qui avait rejoint l'entreprise courant 1949, Berger travailla sur des carbamates dérivés du 1,3-propanédiol, sur lesquels des substitutions avaient été opérées sur le deuxième carbone — en 1948, Berger avait établi que celles effectuées sur le premier n'avaient aucun intérêt. Parmi ces dérivés, Ludwig mit au point en mai 1950 le 2-méthyl-2-n-propyl-1,3-propanédiol. Vite baptisé « méprobamate », ce dérivé du propanédiol s'avéra être à la fois un sédatif et un relaxant, dont la durée de vie était huit fois supérieure à celle de la méphénésine. Ses propriétés furent étudiées par le chimiste pendant quatre ans, et Berger publia d'importantes conclusions en 1954[344]. Entre la synthèse du méprobamate et l'article de Berger, la chlorpromazine avait fait son entrée tonitruante en clinique ; la réserpine avait commencé à faire parler d'elle, de même que l'isoniazide, dont les propriétés psychotropes avaient été plébiscitées par *Life Magazine* en 1952 : autour des médicaments de l'esprit, il y avait une ferveur, un contexte favorable ; il soufflait un vent dans le sens duquel, en se montrant habile, on pouvait naviguer avec profit.

Le méprobamate fut mis sur le marché en avril 1955 au Royaume-Uni, approuvé par la FDA en juillet de la même année, et vendu à partir de novembre 1955 aux États-Unis : ce fut bien le premier composé explicitement commercialisé en tant qu'*anxiolytique*[345] : il venait, à son tour, grossir les rangs de la pharmacopée du mental. En retour, l'anxiété se voyait comme gratifiée du statut de pathologie *susceptible d'être chimiquement soignée*, donc de pathologie *médicale* — relevant de la médecine.

Le méprobamate fut retiré du marché américain une dizaine d'années plus tard : on le jugeait peu efficace, mal toléré, addictif, et passablement dangereux — les surdoses étaient vite létales[346]. Entre temps, il avait connu un succès remarquable. Surtout, grâce lui, l'idée qu'une molécule pût spécifiquement remédier à l'anxiété sans trop altérer les fonctions vigiles s'était fait une place dans l'esprit des médecins et des chercheurs en pharmacie : c'est alors que Léo Henryk Sternbach (1908–2005) entra en scène — comme on dit. Ce chimiste polonais avait soutenu sa thèse en 1931, à l'université de Cracovie, et, au cours de ses recherches post-doctorales, tandis qu'il étudiait les colorants, il avait travaillé sur la famille des benzophénones, ce qui l'avait conduit à mettre au point un ensemble d'heptoxdiazines[347]. Cependant, les substances de Sternbach n'avaient alors donné lieu qu'à des recherches fondamentales, sans applications pratiques, immédiates ou non.

343. Berger, « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers », p. 124.
344. Frank M. Berger. « The Pharmacological Properties of 2-Methyl-2-N-Propyl-1, 3-Propanediol Dicarbamate (Miltown), A New Interneuronal Blocking Agent ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 112.4 (1954), p. 413-423.
345. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 555.
346. Ibid., p. 555.
347. Des structures à sept groupes découvertes en 1891 et identifiées en 1924.

Sternbach entra chez Hoffmann-La Roche en 1941, mais, étant donné l'état déjà catastrophique du continent européen, il quitta Bâle en 1941 afin de préserver sa vie. Il continua à travailler pour Hoffmann-La Roche à Nutley, la ville du New Jersey où Hyman Fox, en 1951, synthétisa l'isoniazide.

En 1954, Sternbach reprit ses travaux sur les heptoxdiazines. S'inspirant des modifications structurales qui avaient permis d'inventer et la chlorpromazine, et les antidépresseurs tricycliques, dont on commençait alors à parler de plus en plus, Sternbach s'employa également à modifier la chaîne latérale d'un composé appelé 4,5-benzo(hepto 1,2,6-oxidazine), dont il tira une quarantaine de produits de la famille des halogénoaclanes — produits qui se distinguaient les uns des autres en fonction de leurs amines secondaires et ternaires. Les chimistes de Hoffmann-La Roche, avec qui Sternbach faisait équipe, se rendirent alors compte de deux choses : ce que Sternbach avait pris pour des composés aromatiques à cycle central à sept chaînons (ou atomes) pendant trente ans étaient en fait des composés à six atomes (des 3-oxides de quinazoline [348]) ; de plus, les travaux de Lowell O. Randall établirent que les composés de la série étaient tous pharmacologiquement inertes [349] : ils n'étaient ni sédatifs, ni relaxants, ni anticonvulsivants — ce qui était manifestement dû à leur structure. À la fin de l'année 1955, cependant, Sternbach décida (ou bien fut-ce une erreur [350]) de modifier l'amine primaire du dernier composé quinazolinique de la série, et utilisa pour cela de la méthylamine : cela donna le composé Ro 5-0690, qui ne fut cependant pas mis à l'essai — la série de molécules avait beaucoup déçu les chimistes de Nutley, qui passèrent à autre chose [351].

En mai 1957, Earl Reeder, un autre chimiste de Hoffmann-La Roche suggéra à Sternbach de tester le Ro 5-0690 plutôt que de s'en débarrasser ; Sternbach n'avait pas grand chose à perdre, et il avait peut-être un moyen de sauver la face — il s'était tout de même trompé pendant trois décennies. Le Ro 5-0690 fut envoyé à Randall, qui, le 26 juillet 1957 rédigea une note où l'on pouvait lire que « Chez la souris, la substance a des propriétés hypnotiques, sédatives et antagonistes de la strychnine comparables à celles du méprobamate. Chez le chat, elle cause un relâchement presque deux fois plus important que le méprobamate, et sa capacité à inhiber le réflexe de flexion est presque dix fois supérieure [352] ». Ce que Randall décrivait étaient les effets pharmacologiques

348. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 556 suggère que Sternbach lui-même s'en rendit compte, mais plus tard.

349. Irvin M. Cohen. « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 130-141, p. 132.

350. Les versions de Cohen et López-Muñoz diffèrent sur ce point. Mais que faire ?

351. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 555-556.

352. Cohen, « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers », p. 132.

d'un composé nouveau, qui n'était pas une quinazoline [353] : il s'agissait de la première 1,4-benzodiazépine, qui fut correctement décrite en mars 1958, et brevetée par Sternbach en mai de la même année. La méthaminodiazépoxide se vit rebaptisée, après 1960, d'un nom plus simple à prononcer et à retenir : celui de « chlordiazépoxide [354] ».

Les choses allèrent très vite, après cela : Leonard R. Hines fut chargé de tester la molécule, ce qu'il fit sur les animaux des zoos de Boston et de San Diego avant de le faire sur l'homme — si les tigres, les panthères, les pumas, les lions et les léopards étaient calmés par le chlordiazépoxide, quelle espèce ne le serait pas ?

Hines décida de passer ensuite aux essais sur les patients, pour vérifier si l'anxiété d'un sujet humain et l'agitation d'un tigre en captivité répondaient de la même façon au chlordiazépoxide : on n'était jamais trop sûr, ni trop prudent. Hines chargea I.M. Cohen, à Houston, T.H. Harris, à Galveston, au Texas, et J.R. Sussex, en Alabama, de coordonner parallèlement, en 1959, un vaste ensemble d'études cliniques, qui furent rapidement et efficacement menées. 16 000 patients avaient été traités quand les travaux des trois médecins furent présentés au Texas en novembre 1959. L'article séminal fut signé par Harris [355], il parut en 1960, la même année que les communications du Symposium de Galveston [356]. Les résultats annoncés étaient extrêmement positifs : un praticien du Wisconsin, J.M. Tobin, rapportait que l'anxiété avait significativement diminué chez 81 % de ses patients ; H.A. Bowes soulignait les très bons résultats obtenus sur des patients dont l'anxiété était chronique, mais aussi sur des patients phobiques ou obsessionnels [357].

La FDA donna son accord en février 1960 : le Librium fut mis sur le marché dans l'année. Le succès fut immédiat, et spectaculaire. La première décennie des psychotropes avait vu apparaître la chlorpromazine et l'halopéridol. La seconde, qui fut celle des antidépresseurs, débuta par un anxiolytique. Le temps des psychotropes était définitivement venu.

De nouveaux composés suivirent rapidement : le diazépam, mieux connu sous le nom de « Valium », fut obtenu par Sternbach en 1959, par simplification de la molécule

353. Pour être plus précis, l'usage de la méthylamine avait provoqué un élargissement du cycle, qui était passé de six à sept atomes.

354. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 555-556.

355. Titus H. Harris. « Methaminodiazepoxide ». In : *Journal of the American Medical Association* 172.11 (1960), p. 1162-1163.

356. Il y eut d'autres publications d'importance : par exemple, Vernon John Kinross-Wright, Irvin M. Cohen et James A. Knight. « The Management Of Neurotic and Psychotic States with RO 5-0690 (Librium) ». In : *Diseases of the Nervous System* 21 (1960), p. 23-26, Lowell O. Randall et al. « The psychosedative properties of methaminodiazepoxide ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 129.2 (1960), p. 163-171.

357. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 557.

de chlordiazépoxide [358], et commercialisé par Hoffmann-La Roche en décembre 1963. Il devint le prototype des benzodiazépines dits de deuxième génération. S.C. Bell, de Wyeth Laboratories, mit au point l'oxazépam, qui fut disponible en juin 1965, tout comme le nitrazépam. Le clorazépate et le médazépam furent introduits en 1968 [359]. La troisième génération — López-Muñoz justifie ainsi sa classification en raison du fait que les benzodiazépines en question étaient souvent utilisées pour leurs effets hypnotiques plutôt qu'anxiolytiques — arriva à l'aube des années 1970 : l'alprazolam, conçu en 1969 par la Upjohn Compny, une filière de Pfizer sise dans le Michigan, qui mit au point le triazolam également — mis sur le marché en Belgique en 1977, en 1983 aux États-Unis [360].

Le méprobamate de Berger avait été, en quelque sorte, un faux départ. Mais les médicaments de Sternbach eurent l'effet d'une bombe sur les sociétés industrielles des Trente Glorieuses. Les benzodiazépines se montraient efficaces sur l'anxiété, l'agitation, les complications de l'alcoolisme sévère, les convulsions, la tension musculaire. On l'a dit, ils étaient également d'efficaces hypnotiques [361]. Ces molécules avaient quelque chose d'une panacée ; ce fut rapidement un problème.

Au début des années 1970, Peter A. Parish, de l'université de Swansea, exprima ses inquiétudes dans plusieurs publications [362] ; il y écrivait qu'entre 1965 et 1970, si les prescriptions de médicaments psychotropes en général avaient progressé de 98 %, celles de benzodiazépines avaient fait un bond de 110 %. Karl Rickels, de l'université de Pennsylvanie, affirmait en 1978 que le diazépam et le chlordiazépoxide occupaient, toutes catégories de médicaments confondus, les première et troisième place, respectivement, en termes de nombres de prescriptions [363]. Hors du champ médical, l'expression de « pilules du bonheur (*happy pills*) » était devenu un trope pour désigner les anxiolytiques.

López-Muñoz *et al.* citent [364] des publications scientifiques (d'époque [365] ou rétros-

358. Le chlordiazépoxide avait été débarrassé de sa chaîne latérale et de son radical d'oxyde d'azote.
359. Cohen, « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers », p. 136.
360. Martin J. MacNeill. « Strict Liability in the Manufacture of Pharmaceuticals : The Halcion Homicide ». In : *Bringham Young University Journal of Public Law J.* 5 (1991), p. 69-117.
361. Cohen, « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers », p. 137.
362. Peter A. Parish. *The Prescribing Of Psychotropic Drugs in General Practice*. Devonshire Press, 1971 ; Peter A. Parish. « Drug prescribing–the concern of all ». In : *Royal Society of Health Journal* 93.4 (1973), p. 213-217.
363. Karl Rickels. « Use of antianxiety agents in anxious outpatients ». In : *Psychopharmacology* 58.1 (1978), p. 1-17.
364. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 558.
365. David J. Greenblatt et Richard I. Shader. « Meprobamate : A study of irrational drug use ». In : *American Journal of Psychiatry* 127.10 (1971), p. 1297-1303 ; Mitchell B. Balter, Jerome Levine et Dean I. Manheimer. « Cross-national study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use ». In : *New England Journal of Medicine* 290.14 (1974), p. 769-774 ; David J. Greenblatt et Richard

pectives[366]) contenant, de fait, des chiffres pour le moins explicites : aux États-Unis, à la veille des années 1980, on estime qu'entre 10 et 20 % de la population générale consommait régulièrement des benzodiazépines depuis les milieux des années 1970. Dans le monde, les prescriptions annuelles s'élevaient à 80 millions entre 1973 et 1975, pour atteindre un pic de 100 millions fin 1975. En Europe, 10 % de la population espagnole avait consommé au moins une fois des benzodiazépines dans ces années-là ; en Italie, 11 % ; aux Pays-Bas, 13 % ; en Allemagne et au Royaume-Uni, 14 % ; 15 % aux États-Unis et au Danemark, 16 % en Suède, tandis qu'en France et en Belgique le chiffre s'élevait à 17 %. Les campagnes publicitaires agressives et extrêmement efficaces de Hoffmann-La Roche avaient fonctionné — tout comme celles de Merk, au début des années 1960, avaient réussi, non seulement à vendre l'amitriptyline, mais surtout à « vendre une idée », en l'espèce, la notion d'« antidépresseur », et avait ainsi énormément contribué au succès des nouvelles molécules[367].

De nombreux psychiatres étaient de plus en plus préoccupés par le phénomène. Le drapeau rouge avait pourtant commencé d'être agité au début des années 1960, notamment par David J. Greenblatt, qui avait déjà critiqué le mésusage du méprobamate. Il fallut près de quinze ans pour que les autorités sanitaires s'en aperçoivent, et décident de répondre au signal.

Les pouvoirs publics ne tardèrent pas à suivre le mouvement : le scandale éclata en Angleterre en 1973. La Commission des Monopoles rendit un rapport établissant le coût très lourd de la consommation massive d'anxiolytique pour les finances publiques ; se fondant sur les arguments du rapport, le National Health Service attaqua Hoffmann-La Roche en justice.

D'influents praticiens britanniques attaquèrent les benzodiazépines : Peter Tyrer publia *Benzodiazepines : the Opium of the Masses*, et l'ouvrage de Malcolm Lader, *The Benzodiazepine Bonanza*, parut en 1978. *Stopping Valium, and Ativan, Centrax, Dalmane, Librium, Paxipam, Restoril, Serax, Tranxene, Xanax*, de Eve Bargmann, médecin de Virginie, parut en 1982. Les médias suivirent, un peu partout dans le monde : la BBC lança un programme télévisé qui aboutit, en 1991, au retrait du triazolam au Royaume-Uni. D'autres pays saisirent la justice : ce fut, en quelque sorte, la fin d'un miracle.

I. Shader. « Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and β-adrenergic blockers ». In : *Psychopharmacology : A Generation of Progress*. Sous la dir. d'A. Lipton et A. DiMascio. New York, NY : Raven Press, 1978, p. 1381-1390 ; David J. Greenblatt et Richard I. Shader. « Dependence, tolerance, and addiction to benzodiazepines : clinical and pharmacokinetic considerations ». In : *Drug Metabolism Reviews* 8.1 (1978), p. 13-28.

366. Richard I. Shader, David J. Greenblatt et Mitchell B. Balter. « Appropriate use and regulatory control of benzodiazepines ». In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 31.9 (1991), p. 781-784.

367. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1572.

Les mesures légales concrètes ne tardèrent pas à tomber : en 1975, la FDA classa les benzodiazépines, dans la section 1308.14 du chapitre 2 du Volume 9 du 21 titre de sa réglementation, au *Schedule IV* (c'est-à-dire au deuxième échelon, sur une échelle allant de I à V, cinq, des médicaments à surveiller : à titre de comparaison, la codéine se situe à l'échelon V (le moins contraignant), l'héroïne à l'échelon I, le méthylphénidate à l'échelon II [368]. En 1984, à la demande de l'OMS, l'ONU classa les benzodiazépines au rang des substances « à contrôler ». La réglementation de l'État de New York traite les anxiolytiques comme les opiacés, les barbituriques et les amphétamines depuis 1989, obligeant les prescriptions à être triplées (une pour le médecin, une pour le pharmacien, et, surtout, une pour le New York Departement of Health), et limitées à trente jours.

Ces contraintes pour les patients et les praticiens portèrent leurs fruits : en 1979, les prescriptions annuelles étaient redescendues à 70 millions, 30 millions de moins que quatre ans auparavant [369].

La consommation annuelle se stabilisa, autour de 27 millions de prescriptions annuelles entre 1980 et 1989, et semble être arrivée à une « forme de stabilité scientifique et commerciale depuis les milieux des années 1990 [370] ». Un facteur décisif, en plus des mesures drastiques de restriction qui touchèrent les benzodiazépines, fut l'arrivé sur le marché des ISRS, dont la fluoxétine fut la molécule pionnière, et qui se substituèrent peu à peu, sous l'influence de la communauté médicale, mais aussi d'Eli Lilly, qui organisa des conférences de consensus dont les répercutions furent manifestes, aux anxiolytiques [371] — la dépression s'accompagnant souvent d'anxiété, et vice-versa, cela ne paraît pas absurde, d'autant que les ISRS n'affectent pas sensiblement les fonctions cognitives et vigiles, du moins, pas aussi sensiblement que les anxiolytiques.

Après les psychoses et peu avant les troubles dépressifs, l'anxiété avait donc vu apparaître, elle aussi, « son » médicament. Il n'est pas interdit de penser que ce changement de statut d'un complexe affectif, c'est-à-dire ce moment où l'anxiété fut médicalisée, phénomène en partie catalysé par l'introduction d'un médicament — mais en partie seulement — bénéficia aux antidépresseurs, qui entrèrent sur le marché peu après. L'idée selon laquelle, en psychiatrie comme dans les autres spécialités médicales, l'existence de thérapies chimiques et spécifiques était le signe de la vitalité et de la

368. Voir `https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1308`.

369. En contrepartie, entre 1988 et 1989, la consommation d'hydrate de chloral augmenta de 27 %, celle d'ethchlorvyrol (Ciba, 1954) de 129 %, celle de glutéthimide (Pfizer/Abbott, 1955) de 87 % : or il s'agissait des substances moins efficaces, et beaucoup plus dangereuses. On n'a rien sans rien, dit-on.

370. López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs », p. 559.

371. Shorter et Tyrer, « Separation of Anxiety and Depressive Disorders : Blind Alley in Psychopharmacology and Classification of Disease ».

scientificité du champ de la médecine mentale était peu à peu en train de devenir un principe, voire un article de foi — et peu importât, alors, que la représentation de la médecine et des sciences médicales et pharmaceutiques sur laquelle reposait ce principe fût très schématique, pour ne pas dire inexacte.

2.6.2 Les indications successives des psychostimulants

Il semble y avoir peu de rapport entre l'asthme, la dysménorrhée, l'obésité et les troubles déficitaires de l'attention ; et pourtant, ces troubles de la santé — organique, psychique — ont pour point commun de s'être vus traités, au cours du XX^e siècle, au moyen des amphétamines ou de leurs dérivés. Quoique les amphétamines soient assimilées, dans la langue vernaculaire, à des drogues récréatives, à des substances sujettes à toutes formes d'abus, et quoique ces idées, certes très grossièrement brossées ici, soient toutes vraies, il n'est reste pas moins que ce molécules ont joué, dans l'histoire de la clinique psychiatrique — et, marginalement, dans la théorie — deux rôles importants. Elles furent tout d'abord les premières molécules de synthèse employées explicitement comme des antidépresseurs, bien avant les composés dérivés de l'hydrazine : signe, encore une fois, que l'idée de spécificité médicamenteuse qui a accompagné l'essor des neuroleptiques et des antidépresseurs fut un concept davantage polémique qu'épistémologique, et davantage normatif que descriptif, et que pour toute une partie des psychiatres des années 1950–1960 distinguer les effets d'une molécule de ceux d'une autre, c'était démarquer un médicament d'un autre, et faire la preuve, par là même, de la rationalité, et même de la scientificité de la médecine mentale.

Ensuite, elles sont, encore aujourd'hui, le traitement de référence d'un trouble mental qui donne lieu à des discussions incalculables et très peu apaisées, aussi bien dans la littérature médicale que dans les analyses épistémologiques, historiques et sociologiques, à savoir le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (le TDA/H) : signe que la psychiatrie porte en elle des enjeux trop graves pour que certains n'excèdent pas — légitimement — les discussions entre pairs. Les composés amphétaminiques révèlent en effet, peut-être plus nettement que toutes les autres molécules présentées jusqu'à présent, les relations étroites et complexes faites d'influences réciproques qu'entretiennent le champ médical et clinique, le champ économique (celui de l'industrie pharmaceutique), et le champ politique et social.

Dans son *Histoire des amphétamines*, parue en 2009, Pascal Nouvel écrit, en effet, dès le deuxième paragraphe de son introduction : « Amphétamine, Mescaline, Méthamphétamine, Ritaline, Ecstasy : retirez ces cinq substances de l'histoire du XX^e siècle et cette dernière prend instantanément un visage différent [372] » : manière de signaler

372. Pascal NOUVEL. *Histoire des amphétamines*. Paris : Presses Universitaires de France, 2009, p. 1.

l'importance des composés phényléthylamines dans l'histoire générale des sociétés industrialisées contemporaines — et donc, de ce fait même, dans l'histoire du champ clinique, dans lequel les amphétamines ont occupé et occupent encore une place à la fois polémique et impossible, dans le cadre qui est le nôtre, à négliger.

Cependant, l'histoire des psychostimulants de synthèse excède trop largement le cadre de la clinique psychiatrique pour pouvoir donner lieu à une présentation autre que synthétique, et, de plus, limitée à leur place dans la clinique psychiatrique, cela va de soi [373].

* * *

L'invention des amphétamines, en 1928, se comprend en effectuant, une fois de plus, un retour en arrière : en effet, le chimiste américain Gordon Albert Alles (1901–1963) ne synthétisa pas l'α-méthylphényléthylamine dans le but de mettre au point une substance psychotrope, et même psychostimulante, mais dans l'idée de concevoir une substance sympathomimétique qui fût un bronchodilatateur, afin d'en tirer un médicament efficace contre les allergies et sur l'asthme. Or, l'histoire de telles substances remonte à l'aube du XX^e siècle, lorsque l'entreprise Parke, Davis & Co., une filiale de Pfizer, commercialisa (en 1901) l'adrénaline, synthétisée par Jōkichi Takamine, qui travaillait pour l'entreprise [374]. Les propriétés de la forme cristalline élaborée par le chimiste japonais intéressèrent très vite la profession médicale, et l'adrénaline de Parke-Davis inonda le marché : on s'en servait contre les hémorragies (l'adrénaline est un vaso-constricteur), contre les états de choc (car elle est, corollairement, un hypertenseur artériel), mais, surtout, pour soulager les symptômes de l'asthme (l'adrénaline était le bronchodilatateur le plus puissant et le plus efficace du marché).

L'adrénaline donna lieu à de multiples recherches — un marché s'était ouvert, des profits étaient donc à espérer. En Angleterre, George Barger et Henry H. Dale [375] isolèrent la tyramine, et constatèrent que son action hypertensive durait davantage que celle de l'adrénaline — ses formes synthétiques furent également un beau succès

373. Cette section s'appuie de façon quasi exclusive sur les textes de Nicolas Rasmussen cités en bibliographie : Nicolas Rasmussen. « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 ». In : *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 61.3 (2006), p. 288-323, Nicolas Rasmussen. « America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971 : A Quantitative And Qualitative Retrospective With Implications For The Present ». In : *American Journal of Public Health* 98.6 (2008), p. 974-985, et, surtout, Nicolas Rasmussen. *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*. New York : New York University Press, 2008. On pourra également consulter Elaine A. Moore. *The Amphetamine Debate : The Use Of Adderall, Ritalin And Related Drugs For Behavior Modification, Neuroenhancement And Anti-Aging Purposes*. Jefferson/Londres : McFarland & Company, Inc., 2014.

374. Le chapitre suivant reviendra sur cet épisode d'un autre point de vue.

375. Qu'on reverra, lui aussi.

commercial [376]

Dans ce contexte, le succès de l'éphédrine, dont l'amphétamine s'inspira, commercialisée en 1926 par Eli Lilly, se conçoit aisément : le principe actif de l'*Ephedra vulgaris* (l'*Ephedra sinica* s'appelle « *Ma Huang* » en Chine) avait déjà été isolé et mis sur le marché au Japon, quand il arriva en Occident par le biais de Ku Kuei Chen [377] et Carl Schmidt — formés aux États-Unis, ils avaient redécouvert l'éphédrine au Peking Union Medical College en 1923. Si l'éphédrine ne présentait pas le même profil pharmaceutique que l'adrénaline sur la physiologie sanguine, elle était en revanche extrêmement précieuse dans le traitement des allergies, du rhume saisonnier et de l'asthme. Vaporisée ou sous forme orale, l'éphédrine était un décongestionnant irremplaçable. Mais l'éphédrine était chère : selon Nicolas Rasmussen, les deux principaux facteurs historiques conduisant à la synthèse de l'amphétamine sont la recherche d'un équivalent thérapeutique à l'éphédrine, mais bon marché, et le « climat général exubérant qui régnait autour du développement des nouvelles molécules à destination du marché du médicament dans les années 1920 (...) une véritable frénésie de collaborations industrialo-académiques [378] ».

Formé à Cal Tech, le père de l'amphétamine, Gordon Alles, arrivait à maturité intellectuelle dans se contexte propice aux découvertes. Entre 1924 et 1926 (année où il soutint sa thèse de Doctorat), il travailla sur des protéines destinées à insensibiliser les patients sujets aux allergies, puis sur un substitut synthétique de l'insuline. Il effectua ses années post-doctorales à Harvard auprès de Edwin Cohn, qui collaborait étroitement avec Eli Lilly — suite à quoi Alles ne parvint pas à obtenir de poste universitaire, et retourna en Californie. Il reprit les recherches qu'il avait entamées auprès de l'allergologue George Piness, et, dans sa quête d'une substance insensibilisante, s'intéressa à un composé nouveau, la phényléthanolamine, qu'il mit au point en prenant l'éphédrine pour modèle. La phényléthanolamine possédait bien des propriétés sympathomimétiques, mais n'était efficace que sous forme de gouttes administrées localement dans les voies nasales. Or, le succès de l'éphédrine venait en partie de sa disponibilité *per os*. Espérant parvenir à une forme orale, Alles modifia donc sa molécule en deux endroits — il supprima la chaîne hydroxyle et ajouta le carbone caractéristique de l'éphédrine à la chaîne latérale. Alles venait de donner naissance à la phénylisopropylamine, dont il dériva l'alpha-méthylphényléthylamine [379]. Il s'administra le composé

376. Certains créditent même les deux chimistes britanniques de la découverte, dès 1910, de l'alpha-méthylphényléthylamine : voir David J. Heal et al. « Amphetamine, Past And Present — A Pharmacological And Clinical Perspective ». In : *Journal of Psychopharmacology* 27.6 (2013), p. 479-496.

377. Chen dirigea le département recherche d'Eli Lilly pendant trente-quatre ans.

378. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 295-296.

379. L'acronyme (**a**lpha-**m**éthyl**ph**ényl**éth**yl**amine**) fut trouvé par Alles une dizaine d'années plus tard (ibid., p. 297). Par ailleurs, on trouve dans la littérature un article de Lazăr Edeleanu (Lazăr

pour en tester les effets en juin 1929, l'année qui suivit la synthèse de l'amphétamine, puis confia à Piness le soin d'essayer le composé sur des asthmatiques. Les résultats sur l'asthme et la congestion nasale furent décevants, même si Piness et Alles prirent la peine de les présenter à l'American Medical Association (AMA) lors du meeting annuel de Portland, en 1929 ; mais l'important n'est pas là. Alles et Piness notèrent en effet, l'un comme l'autre, les effets sympathiques et surtout psychostimulants très manifestes de la molécule (Alles employa les expressions de « bien être », de « palpitations », et écrivit avoir fait une « nuit blanche » au cours de laquelle « son esprit sautait d'une idée à une autre » [380]). En effet, Alles, entre 1928 et 1932 poursuivit ses recherches dans le domaine de la pharmacie respiratoire, et ne sembla pas entrevoir, dans ces années-là, les débouchés cliniques potentiels de son invention, dont les effets secondaires psychostimulants étaient précisément la raison pour laquelle il cherchait à mettre au point un composé différent. Il breveta néanmoins les sels d'amphétamine en 1932. On ne savait jamais.

Mais le tournant de l'histoire des amphétamines intervient en 1933, lorsqu'Alles confia à deux de ses anciens camarades de classe le soin d'étudier les effets de la molécule. Myron Prinzmetal administra l'amphétamine à des patients narcoleptiques à l'hôpital de Saint Louis ; Morris Nathanson, à Minneapolis, devait à l'origine évaluer les propriétés inotropes et chronotropes de l'amphétamine, mais il prit sur lui de traiter également des patients narcoleptiques, atteints de fatigue générale et d'asthénie. Dans tous les cas, les résultats furent très positifs. Mais Alles ne se contenta pas de ces résultats : S. Anderson Peoples, du Maudsley Institute de Londres, lui avait confié son désir d'essayer le composé sur des patients psychiatriques, et Alles accéda volontiers à sa requête, ainsi qu'à celle de Michael Levanthal, gynécologue de Chicago, qui cherchait un remède à la dysménorrhée [381].

Pour comprendre le succès des composés chimiques caractérisés par le groupe méthyle (CH_3) en position α, il faut prendre en compte le rôle d'une entreprise pharmaceutique qui, dans ces années-là, n'avait pas encore l'envergure qu'elle eut par la suite, et qui était distancée par les poids lourds du champ, comme Merck et Eli Lilly [382]. Cette entreprise avait son siège à Philadelphie, et s'appelait Smith, Kline and French (SK&F) [383]. Tandis qu'Alles recevaient les résultats des essais de ses confrères, Fred

EDELEANU. « XLII.— Some derivatives of phenylmethacrylic acid ». In : *Journal of the Chemical Society. Transactions* 53 (1888), p. 558-561), qui tendrait à faire de lui l'inventeur « alpha » de l'amphétamine.

380. RASMUSSEN, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 297.

381. Ibid., p. 298-299.

382. Ibid., p. 300.

383. Voir *supra*, page 124.

Nabenhauer mettait au point la β-phénylisopropylamine, une amphétamine que SK&F commercialisa en 1933 en inhalateurs, sous le nom commercial de « Benzédrine [384] » — la culture populaire américaine déborde de référence à cette amphétamine [385]. Mais la forme orale avait la préférence des laboratoires : Alles prit contact avec Merck et SK&F en avril 1934, et en décembre de la même année, il céda son brevet en échange de 5 % de royalties sur les ventes de Benzédrine [386].

La direction de SK&F, sous l'impulsion notamment de Francis Boyer et W. Furness Thompson, profita du succès de la Benzédrine pour faire son entrée dans la cour des très grands. La stratégie de SK&F consistait à étudier le plus largement et le plus rigoureusement possible l'amphétamine — au moyen d'études utilisant des placebos, pratique qui chez SK&F était la norme —, afin de déterminer des usages cliniques spécifiques. Rasmussen note la « grande finesse [387] » avec laquelle cette stratégie tout à la fois scientifique et commerciale fut le porte-étendard de l'entreprise dans les années 1930–1940, et même plus tard. Elle reposait, non seulement sur le financement des études cliniques et sur l'exploration active du marché potentiel, mais également sur l'usage de la littérature scientifique [388], présentant des conclusions qui fussent à même de convaincre les autorités de régulation mais aussi — et surtout — les patients. Cette stratégie permettait au laboratoire de contourner les premières lois fédérales régulant la publicité des médicaments en s'adaptant à elles, et elle fit la fortune du groupe pharmaceutique.

Cette stratégie fut double : explorer et exclure, d'une part, et approfondir, d'autre part [389]. Les résultats des essais menés par le « réseau informel de cliniciens chercheurs » autour d'Alles [390] furent étudiés par l'entreprise, afin de déterminer quels pouvaient être les usages de la forme orale de la molécule — les principales attentes tournaient autour de l'asthme, des allergies, des douleurs menstruelles et de la narcolepsie.

Parallèlement à cela, SK&F envoya le composé à une soixantaine de médecins, afin d'étudier de possibles utilisations cliniques complémentaires de celles envisagées par le groupe d'Alles, : William Sargant, à Londres, mais aussi Georges Carl et William Turner, rattachés à la Penn State University, s'employèrent à tester des sujets normaux

384. Même si, bien entendu, SK&F prétendit avoir découvert la Benzédrine indépendamment des recherches d'Alles, il est aussi probable que la conférence qu'il donna en 1929 dans l'Oregon servît de point d'appui aux travaux de Nabenhauer.

385. On peut, pour s'en convaincre, ouvrir un des romans du premier cycle que James Ellroy consacra à Los Angeles, comme *Le Dahlia Noir*, et en lire une page au hasard — ou presque.

386. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 300.

387. Ibid., p. 302.

388. Rasmussen affirme même que SK&F s'investissaient dans les recherches qu'elle finançait au point d'imposer aux médecins la structure de leurs articles (ibid., p. 301).

389. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 27-31.

390. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 299.

afin de voir si l'amphétamine améliorait les performances cognitives. L'université de Pennsylvanie fut également l'endroit où Wallace Dyer mesura les effets de l'amphétamine sur la pression sanguine, et où Joseph Stokes la testa sur des enfants atteints de diverses pathologies [391].

Les résultats, dans le domaine de la physiologie médicale, furent globalement décevants. C'est dans le domaine mental que l'amphétamine se révélait la plus efficace, et donc, que le marché se montrait le plus prometteur. C'est de ce côté-là que SK&F joua à plein la stratégie de l'approfondissement. Trois événements événements y contribuèrent, entre 1935 et 1936.

Premièrement, l'entreprise américaine se rendit peu à peu compte que le manque d'efficacité clinique de la Benzédrine sur les douleurs menstruelles et l'asthme la privait d'un marché considérable : il fallait absolument rebondir.

C'est ce que permit le second tournant de cette histoire : la publication de l'article de Prinzmetal [392], en 1935, mit en lumière les résultats positifs de la Benzédrine sur la narcolepsie, et éveilla l'intérêt des psychiatres ; au cours de l'année 1936, SK&F pratiqua un lobbying intensif auprès des psychiatres et neuropsychiatres, en leur demandant de trouver des applications à la molécule d'Alles [393].

Enfin, entre mars et avril 1936, le principal promoteur de l'usage psychiatrique de l'amphétamine entra en scène. Au cours d'un congrès qui se tint à Boston, on put entendre Prinzmetal rapporter de bons résultats de l'amphétamine sur la forme post-encéphalique de la maladie de Parkinson ; mais on put surtout entendre Abraham Myerson, un très éminent (neuro)psychiatre [394], prendre la parole et relater les conclusions de trois essais. Deux portaient sur les effets de l'amine synthétique sur le système nerveux autonome ; la troisième, qui eut beaucoup plus d'échos, portait sur les bénéfices thérapeutiques que les patients déprimés, en institution ou non [395]. SK&F décida de financer les recherches de Myerson — qui bénéficiait déjà de l'appui financier de Rockfeller, à raison de 13 000 dollars par an [396]. Comme l'explique Rasmussen, la frontière entre les psychiatres biologistes et les médecins davantage influencés, dans leurs conceptions comme dans leurs pratiques, par les théories de la psychologie pa-

391. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 302 ; Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 27-31.
392. Myron Prinzmetal et Wilfred Bloomberg. « The Use Of Benzedrine For The Treatment Of Narcolepsy ». In : *Journal of the American Medical Association* 105.25 (1935), p. 2051-2054.
393. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 303.
394. Il était à la fois Professeur de neurologie à l'université de Tufts, située près de Boston, Professeur de psychologie clinique à Harvard et Directeur de recherche au Boston State Mental Hospital.
395. Abraham Myerson. « Effect of Benzedrine Sulfate On Mood And Fatigue in Normal And in Neurotic Persons ». In : *Archives of Neurology & Psychiatry* 36.4 (1936), p. 816-822.
396. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 305.

thologique, était à l'époque très poreuse : les positions de Myerson sur la dépression en sont une illustration parfaite. Sans être lui-même un freudien en bonne et due forme, Myerson concevait malgré tout la dépression au travers d'une grille conceptuelle appartenant à la psychopathologie ; pour autant, l'idée d'une thérapie chimique de la dépression était parfaitement compatible avec ses vues. Considéré comme le principal théoricien de la notion d'« anhédonie », il vit en la Benzédrine et en ses effets euphorisants une manière tout à fait appropriée de soulager les patients déprimés de leur mal. La Benzédrine avait été mise sur le marché en 1935, et Myerson s'était rué sur les tablettes afin d'en évaluer les effets, tant sur lui-même que sur ses patients. En septembre 1936, ce fut devant l'éminente American Psychological Association que Myerson recommanda d'utiliser l'amphétamine. D'autres cliniciens suivirent même voie, soit de façon concomitante, soit sous l'influence directe des propos de Myerson : Eugene Davidoff, du Syracuse Psychopathic Hospital ; M. Nathanson, également. Le *Time* du 14 septembre 1936 relaya l'exposé de Myerson. SK&F émit une note interne destinée à accentuer le travail de diffusion de la molécule début 1937 — un courrier fut envoyé à 90 000 praticiens à travers les États-Unis, soit à un peu moins de 90 % des médecins exerçant alors dans la Fédération [397].

L'essentiel était fait : en 1937, le Conseil de validation de l'AMA autorisa l'amphétamine pour soigner la narcolepsie, certaines formes de Parkinson et, surtout, pour traiter la dépression mais aussi, plus largement, pour rétablir une bonne humeur dans tous les cas où une maladie, quelle qu'elle fût, l'eût altérée. En 1939 et 1940, les publicités de SK&F vantant les mérites de l'amphétamine se concentraient massivement et très efficacement sur ses propriétés antidépressives. Les années suivantes virent les campagnes publicitaires élargies aux revues de médecine générale [398] — ce qui fonctionna très bien, puisque jusqu'au début des années 1960, alors même que d'autres molécules étaient apparues, les généralistes prescrivaient encore très souvent des amphétamines, au grand dam des psychiatres eux-mêmes [399].

Il fallut attendre les années 1950 pour que les amphétamines soient présentées comme un traitement complémentaire du traitement moral, et non comme la panacée.

Mais la guerre était passée par là. La consommation d'amphétamine ayant explosé, la production se devait de suivre : entre 1941 et 1945, les ventes quadruplèrent, passant de 500 000 dollars de revenus (grâce à la seule Benzédrine) à 2 millions de dollars (dont 650 000 grâce à la dextroamphétamine que SK&F avait commencé à commercialiser sous le nom de « Dexedrine » en 1944). Les ventes annuelles passèrent

397. Rasmussen, « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 », p. 306-311.
398. Ibid., p. 315-316.
399. Rasmussen, « America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971 : A Quantitative And Qualitative Retrospective With Implications For The Present », p. 978.

de 2,9 millions en 1946 à 5,7 millions en 1947 : la croissance s'accélérait. Le brevet de la Benzédrine expirait en 1949 : SK&F devait se trouver une nouvelle poule aux œufs d'or, d'autant que la concurrence se faisait sentir (en 1943, Abott mit en vente la Désoxyn, et Burroughs-Wellcome, la Méthédrine — dans les deux cas, il s'agissait de métamphétamine). En 1949, un composé mêlant dextroamphétamine et amobarbital (un barbiturique dû à Eli Lilly, remontant à 1923) vit le jour : la Déxamyl pénétra le marché l'année suivante, et permit à SK&F de conserver sa position dominante — la Déxamyl continua d'être présentée comme un antidépresseur jusqu'en 1959 au moins : l'iproniazide et l'amitriptyline étaient alors arrivés sur le marché, et commençaient à faire de l'ombre aux amphétamines.

Jusqu'aux années 1970, les amphétamines continuèrent donc leur bonhomme de chemin : la concurrence des antidépresseurs nouveaux incita les laboratoires à promouvoir l'effet anorexigène d'un grand nombre d'amphétamines substituées, présentées comme des médicaments contre l'obésité. Plus généralement, les amphétamines étaient dans l'air du temps, et que leur usage fût médical — les généralistes les adoraient, les femmes au foyer en consommaient beaucoup [400] — ou récréatif — les exemples de personnalités ayant usé et (ou) abusé d'amphétamines sont légion — si bien qu'elles finirent par colorer toute la décennie 1950–1960 de leur présence. Malgré l'arrivée d'une cohorte d'antidépresseurs, leur consommation ne fit que croître [401]. Leurs indications préférentielles étaient la dépression, l'obésité, mais aussi d'autres situations médicales beaucoup plus vagues, comme le manque d'énergie ou d'efficacité [402].

La consommation d'amphétamines préoccupaient certains médecins, d'un côté et de l'autre de l'Atlantique, depuis longtemps. En 1947, deux praticiens sonnèrent l'alarme [403] — mettant en avant les risques d'abus et de dépendance —, et de nombreux autres après eux [404], sans grands résultats. Mais ce n'est qu'en 1970 que commença à retentir la cloche qui mit fin à la récréation — au bout d'un an. Un Député de la Virginie Occidentale, Harley O. Staggers, présenta un projet de loi devant le Congrès, qui prit effet le 27 octobre 1970, le *Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act*, qui régulait les substances pharmaceutiques selon cinq degrés : les amphétamines furent classées sur la liste III, et leur consommation diminua de 17 %. En 1971, le Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs (ou BNDD, qui devint la Drug Enforce-

400. Elles représentaient 85 % de la patientèle consommant régulièrement des amphétamines (ibid., p. 977).
401. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 120-130.
402. Ibid., p. 231.
403. Russell R. Monroe et Hyman J. Drell. « Oral Use Of Stimulants Obtained From Inhalers ». In : *Journal of the American Medical Association* 135.14 (1947), p. 909-915.
404. Sydney Brandon et David E. Smith. « Amphetamines in General Practice ». In : *The Journal of the College of General Practitioners* 5.4 (1962), p. 603-606 ; Leslie Gorgon Kiloh et Sydney Brandon. « Habituation And Addiction to Amphetamines ». In : *British Medical Journal* 2.5296 (1962), p. 40-43.

ment Administration, la célèbre DEA, en 1973) inscrivit toutes les molécules de type amphétaminiques sur la liste II, beaucoup plus contraignante : l'effet fut immédiat, et les ventes s'écroulèrent de 60 %. Parallèlement, la cocaïne devint la drogue récréative de référence — si l'on ose dire [405].

* * *

Encore un mot, très bref.

Les travaux conduits sur des enfants par Joseph Stokes dans les années 1930 furent peut-être à l'origine de deux enquêtes ultérieures, d'une importance historique capitale, qui prolongeaient, dans les années 1936–1936, les recherches de Sargant, Carl et Turner, mais dans le domaine de la psychiatrie infantile : celle de Matthew Molitch, du New Jersey State Home for Boys, et celle de Charles Bradley (1902–1979), pédopsychiatre exerçant au Emma Pendleton Bradley Hospital de Providence, dans le Rhode Island. Le premier essaya la Benzédrine sur des enfants présentant des profils comportementaux problématiques, notamment dans le contexte scolaire, tandis que le second s'intéressa davantage aux enfants présentant des troubles de l'apprentissage dus, selon lui, à un dysfonctionnement cérébral sous-jacent.

Si, sur le moment, ce fut Molitch qui retint l'attention de SK&F (les travaux de Molitch ne portaient pas sur des enfants présentés comme atteints d'une hypothétique pathologie cérébrale, ce qui ne restreignait pas *a priori* la patientèle potentielle [406]), c'est à Bradley que les amphétamines durent leur succès dans la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Dans la clinique érigée par son grand-oncle à East Providence — et qui se trouve également être l'une des premières institutions neuropsychiatriques spécifiquement destinées aux enfants qui virent le jour sur le territoire américain [407] — Bradley constata, entre 1935 et 1937, l'effet paradoxalement bénéfique des psychostimulants sur la concentration et l'agitation de certains enfants [408] à qui il avait administré de la Benzédrine afin de stimuler les plexus choroïdes (responsable de la sécrétion du fluide cérébro-spinal), espérant ainsi écourter les céphalées que les enfants éprouvaient après les examens auxquels ils étaient soumis dans la clinique (ponction lombaire ou pneumoencéphalographie, selon les sources). Les conséquences de l'emploi de la molécule que les autres médecins et les enseignants rapportèrent à Bradley étaient spectaculaires, aussi bien sur les résultats des enfants que sur leur attitude. Certains

405. Rasmussen, « America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971 : A Quantitative And Qualitative Retrospective With Implications For The Present », p. 980-981.

406. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 29-30.

407. La Bradley Home accueillit ses premiers patients en 1931.

408. Certains présentent la découverte des effets de la Benzédrine sur le comportement et la cognition comme un fruit du hasard : voir Klaus W. Lange et al. « The History Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». In : *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2.4 (2010), p. 241-255, p. 248.

appelaient même plaisamment la Benzédrine « la pilule des mathématiques ». Bradley procéda à un essai plus rigoureux, sur trente de ses propres patients : la moitié répondit très favorablement au traitement, aussi bien au plan des résultats scolaires qu'au plan comportemental ; parmi les autres, Bradley nota les effets habituels des psychostimulants tels que la pratique les avaient identifiés sur les adultes — euphorie, bonne humeur, accroissement de la confiance en soi — ; à noter qu'un des enfants devint, en revanche, hyper-agressif sous l'effet de la Benzédrine. Bradley renouvela l'expérience sur une centaine de patients en 1941 [409], ce qui ne fit que confirmer ses observations et ses intuitions antérieures : les psychoanaleptiques pouvaient bénéficier aux enfants présentant certains traits, sinon objectivement pathologique (si une telle idée a même un sens), du moins suffisamment embarrassants (pour eux, ou pour leur famille, ou encore aux yeux du monde social) pour que ces enfants soient confiés aux bons soins de psychiatres.

Plusieurs auteurs considèrent que les observations de Bradley, publiées en 1937 [410], avaient un caractère révolutionnaire ; Mortimer D. Gross va jusqu'à comparer la découverte des effets thérapeutiques du méthylphénidate sur les symptômes de l'hyperactivité à celles du traitement des maladies auto-immunes à l'aide des stéroïdes et de l'acétylcholine (dans les années 1940), et, surtout, de l'introduction de la chlorpromazine dans le champ psychiatrique dans les années 1950 [411] ; rien que cela. Quoiqu'il en soit de la révolution ritalinique qu'elle n'existe que dans les yeux de Gross ou qu'elle doive être considérée comme une révolution psychopharmacologique avant l'heure, il n'en reste pas moins vrai que pendant vingt-cinq ans, les résultats de Bradley n'eurent pas d'écho retentissant dans la littérature, ni d'influence directement visible dans la pratique. Madeleine P. Strohl résume parfaitement l'importance que prend cependant ce premier essai : « Les travaux de Bradley restèrent largement ignorés du champ de la psychiatrie pendant près de vingt-cinq ans ; cependant, il apparaît qu'ils furent les importants précurseurs des études postérieures relatives aux effets thérapeutiques de la Ritaline sur le TDA/H. Très fortement influencés par les conceptions alors en vogue des conduites inappropriées et par l'explosion dans le domaine de la recherche pharmaceutique à l'échelle industrielle, les observations de Bradley sur les effets de la Benzédrine sur les enfants ont modelé notre compréhension en termes pharmacolo-

409. Mortimer D. Gross. « Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder ». In : *The American Journal of Psychiatry* 152.2 (1995), p. 298-299 ; Madeleine P. Strohl. « Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders ». In : *The Yale Journal Of Biology And Medicine* 84.1 (2011), p. 27.

410. Charles Bradley. « The Behavior of Children Receiving Benzedrine ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.3 (1937), p. 577-585.

411. Gross, « Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder » ; Walter A. Brown. « Images in psychiatry : Charles Bradley, MD, 1902-1979 ». In : *The American Journal of Psychiatry* 155.7 (1998), p. 968-968.

giques des troubles du comportement infantile, en dépit du fait que Braldey lui-même en concevait les médicaments que comme un traitement d'appoint dans le processus de soin [412]. » Et la même d'ajouter que Bradley offrit dès 1937 à l'industrie pharmaceutique et à la clinique pédopsychiatrique deux directions de recherches concernant le rôle des amphétamines : leurs effets calmants sur certains enfants, et leurs effets stimulants (ou normalisants) sur les performances scolaires de tous [413].

C'est ainsi que quelques années plus tard, alors que le marché des amphétamines était en pleine expansion, et que la consommation annuelle flirtait avec son zénith, l'entreprise Riker commença à infléchir le ton de ses réclames pour le Deaner (le nom commercial de diméthylaminoéthanol ou déanol). Ce dernier avait été lancé par la petite entreprise de Saint Paul (Minnesota), au début des années 1950 : il était présenté alors comme un tranquillisant ou un sédatif potentiel (au motif qu'il antagonisait l'adrénaline). Dès 1958, le déanol prit un virage à 180 degrés : les publicités soulignaient ses effets bénéfiques sur la dépression, les troubles de la concentration et les troubles du comportement chez l'enfant. Cet argument fut repris en 1959, année où les pages de publicité présentaient le Deaner à la fois comme un antidépresseur léger — il ne provoquait ni irritabilité ni pertes d'appétit — et comme une molécule capable de traiter les enfants « sujets à des perturbations affectives, et dont l'intelligence [était] masquée par leurs problèmes de comportement [414] ».

Mais c'est le méthylphénidate, qui entra dans la clinique psychiatrique infantile dans les années suivantes, qui devint la molécule-phare des troubles de l'attention, et le point de crispation majeur des polémiques qui, des années 1970 à nous, n'ont pas cessé un instant.

Synthétisée en 1944 par Leandro Panizzon [415], chimiste chez Ciba-Geigy, cette nouvelle phényléthylamine fut commercialisée en 1954 en Suisse sous le nom de « Ritaline [416] », et en 1955-1956 aux États-Unis, alors que son profil pharmaceutique était tout juste établi [417]. Tout comme le déanol, le méthylphénidate ne présente pas les effets secondaires de la Benzédrine, ou alors, à un moindre degré : M. D. Gross fait l'hypothèse que cela fut un facteur décisif dans l'acceptation de la molécule à la fois par les praticiens et par les patients et leurs parents [418].

412. Strohl, « Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders », p. 28.
413. Ibid., p. 31.
414. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 164-165.
415. Leandro Panizzon. « La preparazione di piridil-e piperidil-arilacetonitrili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia) ». In : *Helvetica Chimica Acta* 27.1 (1944), p. 1748-1756 ; Leandro Panizzon. « La preparazione di piridil-e piperidil-arilacetonitrili e di alcuni prodotti di transformazione (Parte IIa) ». In : *Helvetica Chimica Acta* 29.2 (1946), p. 324-328.
416. Le prénom de Madame Panizzon était Margerite ; on la surnommait « Rita ».
417. R. Meier, F. Gross et J. Tripod. « Ritalin, A New Synthetic Compound With Specific Analeptic Components ». In : *Klinische Wochenschrift* 32.19-20 (1954), p. 445-450.
418. Gross, « Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder », p. 299.

Je n'ai pas été en mesure de trouver la date à partir de laquelle la Ritaline cessa d'être présentée comme un antidépresseur (c'était le cas depuis 1955–1956, et son efficacité était peu claire) : il semble que l'usage de la Ritaline sur les troubles du comportement infantile apparut dès 1961 ; en 1968, la FDA intégra les troubles infantiles aux indications du méthylphénidate, et continue d'avaliser l'usage des autres formes. Entre-temps, des études avaient été publiées [419], reprises, discutées. En 1967, le NIMH finança le premier programme de recherche autour de l'efficacité clinique des psychostimulants sur les comportements infantiles problématiques [420]. L'efficacité de la Ritaline s'imposait peu à peu. Elle est, encore aujourd'hui, le traitement de référence du TDA/H.

La Ritaline et le TDA/H sont, historiquement, très intimement liés : même si d'autres amphétamines substituées furent employées dans le traitement du trouble de l'attention au cours du XX^e siècle — la méthamphétamine, approuvée dès 1965 par la FDA (Désoxyne), la pémoline (entre 1975 et 1976), la dextroamphétamine (en 1976), la dextroamphétamine mêlée d'amphétamine (en 1979), le dexméthylphénidate en 2001, etc [421] — c'est elle qui focalisa l'attention, et sur elle que fondirent toutes les critiques.

Deux versions de l'histoire des relations entre psychostimulants et troubles de l'attention infantiles sont possibles : on les trouve dans la littérature, et je laisse le soin à qui lira ces lignes de se faire sa propre opinion.

Selon une première version, la seconde moitié du siècle dernier vit le champ psychiatrique reconnaître peu à peu, et de mieux en mieux, un trouble mental plus ou moins propre à l'enfance, présent dans la littérature médicale depuis la fin du XVIII^e siècle, et dont les éditions successives du DSM ne firent que préciser toujours davantage — et au plus grand bénéfice des patients — les critères d'identification. Dans cette histoire, qui a la préférence des médecins [422], du *Zappelphilipp* de Heinrich Hoffman, cas clinique décrit en 1844, au « *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* » de la *Text Revision* du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) de 2000, en passant par les symptômes décrits par Sir George Frederic Still en 1902, devant le Royal College of Physicians de Londres au cours de ses *Goulstonian Lectures*, et par les édi-

419. Sam D. Clements et John E. Peters. « Minimal Brain Dysfunctions in The School-Age Child : Diagnosis And Treatment ». In : *Archives of General Psychiatry* 6.3 (1962), p. 185-197 ; Leon Eisenberg et al. « A psychopharmacologic experiment in a training school for delinquent boys : Methods, problems, findings. » In : *American Journal of Orthopsychiatry* 33.3 (1963), p. 431-447.

420. Rick Mayes et Adam Rafalovich. « Suffer the restless children : the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900–80 ». In : *History of Psychiatry* 18.4 (2007), p. 435-457, p. 449.

421. Florence T. Bourgeois, Jeong Min Kim et Kenneth D. Mandl. « Premarket Safety and Efficacy Studies for ADHD Medications in Children ». In : *PLoS One* 9.7 (2014), p. 1-8, p. 3.

422. C'est, du reste, le cas de toutes les hagiographies sous-tendues par l'idée selon laquelle l'évolution de la médecine n'est et ne peut qu'être un progrès, dans lesquelles il faut savoir séparer le bon grain de l'ivraie. Voir, par exemple, Seija Sandberg. *Hyperactivity and attention disorders of childhood.* Cambridge University Press, 2002.

tions successives du DSM, dans lesquelles l'hyperactivité changea de nom souvent [423], il y a, non pas une continuité stricte, mais un air de famille en évolution perpétuelle, sous lequel une psychopathologie infantile se découvre peu à peu — ce qui rend sa prise en charge, au cours du XX^e siècle, possible, et, grâce au méthylphénidate, efficace. Dans cette présentation des faits, les travaux les plus éminents et les plus influents, qui conduisirent à reconnaître un trouble souvent négligé par les praticiens, ou interprété comme une faiblesse morale de la volonté, furent ceux de Franz Kramer et Hans Pollnow, en 1932 [424], qui formulèrent les éléments constitutifs du trouble hyperkinétique dans des termes qui influencèrent jusqu'au DSM ; ceux de M.W. Laufer [425], le successeur de Bradley à East Providence, publiés peu avant l'arrivée de la Ritaline dans la clinique psychiatrique infantile, et qui furent décisifs en ce qu'ils éveillèrent l'intérêt des cliniciens pour la psychopharmacologie pédopsychiatrique ; ceux de Dorothea M. Ross et Sheila A. Ross, en 1976, qui portèrent la pathologie à la connaissance du grand public et soutinrent que l'hyperactivité était une maladie cérébrale plus qu'un trouble mental [426] ; ceux de Biederman, enfin, qui, en établissant des composantes génétiques du trouble, ouvrit la voie à d'autres travaux (notamment ceux de Döpfner [427], en 2000, entre autres [428]) qui mirent au jour l'existence d'une hyperactivité de l'adulte [429].

Bref, dans cette histoire-là, la rencontre entre la Ritaline et le TDA/H est du même ordre que celles de la chlorpromazine et de la schizophrénie, ou celle de la fluoxétine et de la dépression : elle est historique, décisive, et heureuse.

Mais dans une autre variante [430], la corrélation entre l'évolution de la réglementa-

423. L'hyperactivité apparut dans le DSM à sa deuxième édition (1968) sous le nom de « *Hyperkinetic reaction of children* », devint l'« *Attention Deficit Disorder* » (ADD) en 1980, dans le DSM-III (en rupture avec la neuvième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9), qui faisait de l'hyperactivité un critère nécessaire), puis prit son nom définitif, « *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* » dans la révision du DSM-III de 1987 (DSM-III-R), avant d'être distinguée en trois sous-types (mixte, inattention prédominante, impulsivité-hyperactivité prédominantes) dans le DSM-IV (1994) suite aux travaux de Lahey, sous-types reconduits, enfin, sans changements majeurs, dans le DSM-IV-TR de 2000.

424. Franz Kramer et Hans Pollnow. « Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter ». In : *Aus der Psychiatrischen und Nerven-Klinik der Charité in Berlin — Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 82 (1932), p. 21-40.

425. Maurice W. Laufer, Eric Denhoff et Gerald Solomons. « Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems ». In : *Psychosomatic Medicine* 19.1 (1957), p. 38-49 ; Maurice W. Laufer et Eric Denhoff. « Hyperkinetic Behavior Syndrome in Children ». In : *The Journal of Pediatrics* 50.4 (1957), p. 463-474.

426. Dorothea M. Ross et Sheila A. Ross. *Hyperactivity : Research, Theory, and Action*. Oxford : John Wiley & Sons, 1976.

427. Manfred Döpfner et al. *Hyperkinetische Störungen*. Göttingen : Hogrefe Göttingen, 2000.

428. Véronique Delvenne. « De l'hyperactivité dans l'enfance à la dépressivité à l'adolescence ». In : *La psychiatrie de l'enfant* 50.1 (2007), p. 81-96.

429. Joseph Biederman et al. « Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder ». In : *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29.4 (1990), p. 526-533 ; Joseph Biederman. « Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Life-Span Perspective ». In : *The Journal of Clinical Psychiatry. Supplement* 59.7 (1998), p. 4-16.

430. Voir Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, Healy, *The*

tion des substances stupéfiantes et l'explosion des diagnostics d'hyperactivité et des prescriptions subséquentes de méthylphénidate et de dextroamphétamine est trop manifeste pour n'être due au hasard ; on pourrait même dire : c'est un peu gros. C'est la position de Rasmussen, lorsqu'il donne des chiffres qui semblent effectivement parler d'eux-mêmes : au moment où les ventes d'amphétamines commençaient à chuter, et que celles de Ritaline, en particulier, étaient divisées par deux suite aux mesures prises par la FDA et le BNDD [431], le nombre d'enfants diagnostiqués comme hyperactifs se mit à croître rapidement, passant de 150 000 environs dans les années 1970, à 500 000 (c'est une estimation) dans les années 1980, pour atteindre le million de patients suivant une chimiothérapie à base de psychostimulants dans les années suivantes — le fait que le critère d'hyperactivité ait disparu du DSM en 1980 élargissait encore le nombre de situations cliniques justifiant la prescription. En 2008, Rasmussen, s'appuyant sur de nombreuses sources, estimait qu'au début des années 2000, entre quatre et cinq millions d'enfants étaient sous Ritaline aux États-Unis, et que selon certains experts, 10 % de la population infantile et 5 % de la population adulte étaient atteints de TDA/H, soit près de vingt millions de consommateurs potentiels de méthylphénidate ou autre [432]. Afin d'expliquer cette augmentation de 100 000 % en une génération — tout de même — Rasmussen mobilise cinq hypothèses, qui semblent légitimes dans la mesure même où elles sont plusieurs.

Premièrement, la demande des patients s'est faite au cours du temps « plus agressive » : on attend de plus en plus de la médecine qu'elle soit de plus en plus rapidement efficace. En second lieu, les changements subis par la définition du trouble ont contribué à l'augmentation du nombre de personnes sujettes à être diagnostiquées. En troisième lieu, il faut, selon l'auteur, prendre en compte l'enthousiasme des parents eux-mêmes vis-à-vis d'un jugement clinique qui non seulement cesse de faire porter le poids de la responsabilité sur leurs choix éducatifs — si le trouble est génétique et neurologique, ce n'est de la faute de personne — permet aussi aux enfants d'intégrer des programmes scolaires adaptés à leurs besoins. En quatrième lieu, Rasmussen mentionne l'influence des entreprises pharmaceutiques qui, entre les règles drastiques appliquées aux stupéfiants et le succès des antidépresseurs, eurent besoin, dans les années 1970, de trouver de nouvelles raisons de produire et de vendre légalement, dans le cadre clinique, des amphétamines. Enfin, la nature protéiforme des situations dans lesquelles les stimu-

Creation of Psychopharmacology, Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, mais aussi Sami Timimi et Eric Taylor. « ADHD is best understood as a cultural construct ». In : *The British Journal of Psychiatry* 184.1 (2004), p. 8-9 et Mayes et Rafalovich, « Suffer the restless children : the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900–80 », pour des points de vue plus nuancés.

431. Lucy Jo Palladino. *Dreamers, Discoverers & Dynamos : How to Help the Child Who Is Bright, Bored and Having Problems in School*. New York : Ballantine Books, 2010, p. 222.

432. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 232.

lants ont des effets positifs (l'inattention, le comportement en général, les performances scolaires ou professionnelles, qui, dans une société compétitive comme l'est la société américaine, ne compte pas pour rien) explique le flou artistique qui entoure le diagnostic de TDA/H et la croissance monstrueuse des prescriptions au cours des cinquante dernières années [433] — sans parler des usages récréatifs [434].

Que l'on soit face à une pathologie légitimement identifiée par les psychiatres, alors que ses derniers estiment que quand la psychanalyse régnait en maître sur le champ (dans les années 1960, la guerre faisait rage), elle négligeait totalement le trouble de l'attention ; que l'on soit face à une construction culturelle, due à une société de marché fondée sur la recherche du profit exacerbée, sur la compétitivité économique et donc la performance individuelle, le tabou de l'échec et le culte de la réussite, et que tout cela explique pourquoi les psychostimulants servent d'étai à tant d'adultes et d'enfants — Rasmussen estime que la consommation brute d'amphétamines est revenue à son niveau de 1969–1970, qui en fut le pic historique — ce qui ne va pas sans poser de sérieux problèmes de santé publique, à plus ou moins long termes. De très nombreux travaux, en effet, pointent les risques sévères d'abus, de dépendance, d'accidents vasculaires cérébraux dus à la vasoconstriction induite par la méthylphénidate, et même d'altérations psychiques sévères liés à la consommation régulière d'amphétamines : on sait que les phényléthylamines peuvent conduire à des psychoses paranoïaques. On le sait même depuis 1938 [435].

433. Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 233-234.

434. Sur l'hyperactivité et la place de la Ritaline dans la pharmacopée psychiatrique, on pourra lire avec profit Lawrence H. Diller. *Running on Ritalin : A physician reflects on children, society, and performance in a pill*. New York : Bantam, 2009 et le plus récent Alan Schwarz. *ADHD Nation : Children, Doctors, Big Pharma, and the Making Of An American Epidemic*. New York, NY : Simon et Schuster, 2017, qui prennent sur le diagnostic comme sur la molécule une approche sociale et culturelle, et les comparer avec l'ouvrage classique d'Edward Hallowell, à la fois généraliste, très scientiste, mais aussi très simpliste : Edward M. Hallowell et John J. Ratey. *Driven to distraction : recognizing and coping with attention deficit disorder*. Anchor Books, 2011.

435. David Young et William B. Scoville. « Paranoid Psychosis in Narcolepsy and the Possible Danger Of Benzedrine Treatment ». In : *Medical Clinics of North America* 22.3 (1938), p. 637-646.

2.7 Conclusion : l'ancrage durable des psychotropes — ses raisons, ses torts

2.7.1 Point de vue global

Le nombre de molécules qui furent mises au point dans la seconde moitié du siècle dernier dit certaines choses, mais il ne les dit pas toutes.

Il permet, à partir d'une vue synoptique mais détaillée, de se faire une idée plus exacte du fait qu'à partir du milieu des années 1950, et jusqu'à aujourd'hui, de nombreux chercheurs (médecins, pharmaciens, chimistes) et de nombreux laboratoires investirent de considérables moyens financiers et humains pour mettre au point une pharmacopée complète des psychopathologies ; que les logiques qui sous-tendirent ces recherches étaient diverses, cliniques, thérapeutiques, commerciales, aussi, parfois théoriques, en tout cas, « jamais pures [436] ».

Mais le récit circonstancié des découvertes ne permet pas de prendre toute la mesure du rôle que les molécules psychotropes ont effectivement joué dans la reconfiguration du champ psychiatrique après la guerre.

Un document, parmi une multitude d'exemples possibles, permet de s'en faire une idée : l'ouvrage que le praticien français Jean Thuillier fit paraître en 1980, intitulé *Dix ans qui ont changé la folie* [437], ouvrage dans lequel il relate la manière dont il vécut, en tant que membre actif du champ de la médecine mentale, la décennie 1950–1960 — et dont le titre, à lui seul, dit déjà beaucoup.

Ce dernier, volontairement ou non, suggère en effet que ce n'est pas seulement la *médecine mentale*, mais son *objet* en lui-même qui ont été affectés par l'apparition des médicaments psychotropes. Il laisse entendre par là même, si l'on veut et sait lire entre les lignes, qu'en plus de devenir la norme dans l'activité clinique du psychiatre, dans la prise en charge d'un grand nombre de pathologies allant toujours croissant, les psychotropes ont profondément transformé la conception que les médecins, et au-delà d'eux, le grand public, se font des psychopathologies ; et qu'ils le firent en donnant corps, plus précisément, à deux idées. La première, c'était qu'il existait des remèdes à la folie, et des remèdes médicamenteux, qui plus est : en comparaison de la première vague de « thérapies » que se virent administrer les malades à partir des années

436. Pour emprunter une expression — absolument pas péjorative — de Steven Shapin, qui me paraît s'appliquer avec une acuité toute particulière au champ médical du XX^e siècle, même si son livre s'intéresse à un contexte historique qui n'est pas le nôtre. Voir Steven SHAPIN. *Never pure : Historical Studies of Science as if it was Produced by People with Bodies, Situated in Time, Space, Culture, and Society, and Struggling for Credibility and Authority*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2010.

437. Jean THUILLIER. *Les Dix ans qui ont changé la folie*. Paris : Robert Laffont, 1981.

1920, on comprend pourquoi l'idée même de *médicament* psychiatrique était en soi révolutionnaire. Les témoignages que cite J.-N. Missa dans son ouvrage sont ici un document précieux, indispensable [438]. La seconde, liée à la première mais pas absolument dépendante d'elle (et donc pas aussi universellement répandue parmi les praticiens, surtout si l'on compare l'Europe aux États-Unis), c'était l'idée selon laquelle les psychopathologies sont, pour la plupart (sinon toutes), des dysfonctionnements cérébraux.

Ces dix années vinrent donc rebattre les cartes, et la place que la psychopharmacologie finit, à leur suite, par prendre dans la clinique psychiatrique, et même dans la vie sociale, fut sujette à de nombreuses lectures rétrospectives, parfois très élogieuses, parfois très critiques, rarement objectives, mais jamais neutres. Sur la psychopharmacologie, il est possible de tout lire — tout, c'est-à-dire tout et son contraire : les quelques remarques conclusives qui suivent ne sauraient donc en aucun cas prétendre clore des débats ouverts depuis près de sept décennies.

2.7.2 Le problème psychopharmacologique

Peu de branches de la médecine, sans doute, peuvent se vanter d'inspirer autant de répulsion, de haines, et d'encourir autant de blâmes que la psychiatrie ; mais la médecine mentale, à l'heure où les thérapies alternatives, relayées par la vitesse sans cesse croissante de la production et de la diffusion de l'information — quelle qu'en soit la valeur — à l'échelle du monde, viennent peu à peu fragiliser l'autorité et la légitimité de la médecine, est, sans aucun doute, celle qu'on critique et déprécie le plus [439]. Et de cela, la pharmacopée psychiatrique est, aujourd'hui plus qu'hier, en grande partie tenue pour comptable.

Car la psychopharmacologie apparaît-elle tout à la fois comme une méthode de soins ; un ressort permettant la pleine acceptation, par les autres spécialités médicales, de la psychiatrie au même rang qu'elles ; comme un marché extrêmement rentable ; comme un outil de domination des marginalités par un capitalisme tout puissant recourant à la science pour construire des outils de domination et pour les légitimer par le discours. Les pages qui précèdent ne permettent pas de mettre en lumière tous ces aspects de manière équivalente : il est nécessaire, cependant, de ne pas les perdre de vue, car ils justifient le fait que d'un point de vue philosophique, la neuropsychopharmacologie — pour employer son patronyme le plus imposant — se présente d'emblée

438. Voir Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, *passim*.

439. Une amusante expérience est d'ailleurs à conduire régulièrement sur Google si l'on souhaite s'en assurer, laquelle consiste à taper « *psychiatry is* » dans la barre de recherche et de lire les suggestions. Je dois à Kathryn Tabb cette découverte tout à fait amusante. En 2012, le premier terme proposé par le moteur de recherche était « *hoax* » ; aujourd'hui, c'est le lexème « *sham* » qui s'affiche d'abord : peu de choses ont donc changé.

comme un *problème*.

La raison principale en est simple à concevoir : l'apparition et l'implantation de « ces drôles de médicaments [440] » de l'esprit fut un événement qui bouleversa *et* la clinique, *et* la science psychiatriques. Mais si pour certains praticiens (pas forcément des tenants d'un scientisme dur et naïf), ce bouleversement fut et demeure un progrès incontestable, pour d'autres le déclin d'autres approches thérapeutiques qui s'est ensuivi, de même que le manque de robustesse des éléments que les sciences neurobiologiques versèrent au dossier en faveur de la généralisation de la chimiothérapie psychiatrique, ce bouleversement n'a de révolution que le nom — sauf à en revenir au sens premier du mot : celui d'un retour au même.

Je le redis donc : les remarques qui suivent font office de conclusions, mais de conclusions elles-mêmes problématiques : il ne saurait en être autrement.

2.7.3 Un ancrage clinique, social et intellectuel

Comment donc, entourés d'un tel océan de remises en cause, les psychotropes se sont-ils ancrés dans les pratiques, les modes de penser, les mœurs de la psychiatrie ?

On peut à cela apporter plusieurs réponses [441], qui sont un mélange d'hypothèses de travail et de conclusions puisées dans toute la littérature citée jusqu'ici, ou issues de celle-ci : c'est la raison pour laquelle les renvois à la bibliographie y seront peu nombreux. Il va de soi que je souscris à toutes, et que j'assume la responsabilité de toute reformulation malheureuse, et de toute conclusion qu'on jugera contestable.

1.– Il paraît difficile de ne pas convoquer pour commencer l'explication qui apparaît comme la plus simple — la plus naïve, aussi —, à savoir, l'explication selon laquelle les molécules psychotropes furent considérées comme des médicaments révolutionnaires *parce qu'elles l'étaient*, c'est-à-dire en raison du fait que la manière dont elles influaient sur les symptômes de la schizophrénie, sur le cours d'une dépression majeure, sur un état d'anxiété généralisée ou sur une hyperactivité infantile était proprement nouvelle et parfaitement spectaculaire. Les psychotropes faisaient cesser les hallucinations, ils restauraient bien l'élan vital des patients, ils atténuaient bien les an-

440. Je reprends ici un titre de P. Pignarre (voir Philippe Pignarre. *Des drôles de médicaments*. Paris : Delagrange/Les empêcheurs de penser en rond, 1990).

441. Ma réponse à cette question ne passera donc pas, pour ce qui nous occupe à présent, par un examen du type d'améliorations cliniques que rendent possibles les molécules qui virent le jour dans la seconde moitié du XX^e siècle ; à la limite, on pourrait affirmer qu'évaluer l'efficience des thérapies biologiques des troubles mentaux est une activité propre au champ médical, et que le champ philosophique peut, au mieux, s'employer à évaluer cette évaluation elle-même – ce chapitre n'est pas le lieu pour examiner les notions de médication et de guérison, analyses que je réserve à un prochain travail, dans la mesure où le champ de la médecine mentale pose, à leur propos, des problèmes trop nombreux, difficiles et spécifiques pour être envisagés ici.

goisses, ils canalisaient bien les comportements agités ; bref, ils faisaient ce qu'aucune substance psychoactive n'avait jamais fait, ou jamais aussi bien : ils soignaient — ne guérissaient pas, mais soulageaient — les affections pathologiques de l'esprit. Même si cette efficacité était parfois contestée (J.-N. Missa cite des praticiens qui comparaient la chlorpromazine à de l'eau [442]), la grande majorité des témoignages que j'ai pu lire convergent vers l'idée que la chlorpromazine et ses dérivées étaient des molécules dont les pouvoirs sur les patients relevaient d'une sorte de miracle. Il faut comprendre : on avait l'habitude de devoir passer par un rapport de force parfois extrêmement éprouvant entre le patient et les équipes de soin pour espérer calmer l'agitation quelques heures ; on n'avait plus qu'à lui injecter quelques centaines de milligrammes de solution pour obtenir, non pas le même résultat [443], mais un résultat encore plus satisfaisant. Il faut ajouter à cela que la multiplication du nombre de médicaments psychotropes et même de catégories de médicaments psychotropes élargit, au fil des années puis des décennies, les possibilités d'interventions des praticiens, et permit la prise en charge de troubles qui jusque là demeuraient plus ou moins dans l'angle mort des psychiatres — l'anxiété, la dépression, l'hyperactivité.

2.– Mais on peut d'ores et déjà complexifier cette première raison, et en faire apparaître l'une des causes : si les médicaments psychotropes apparurent comme des techniques de soin inédites au point d'être jugées révolutionnaires, c'est sans aucun doute parce qu'en plus d'avoir des effets véritablement (sinon objectivement) jugés comme bénéfiques par une partie du monde médical, elles semblaient, en regard des thérapeutiques somatiques, bien inoffensives — entre le leucotome et la seringue, entre le bistouri et la gélule à libération prolongée, le choix paraît vite fait. En rédigeant une ordonnance qui ne conduisait pas le patient à une séance de convulsions ou à une plongée artificielle dans le coma, il est évident que les praticiens se sentaient davantage médecins que lorsqu'ils avaient recours aux thérapies de choc [444]. L'arrière-plan historique sur lequel se détachent les découvertes pharmaceutiques n'est ni tout à le fait le même que celui des années 1920–1930 — ne serait-ce que parce que des thérapies biologiques existaient déjà — ni tout à fait un autre : l'esprit général selon lequel tout ce qui avait une chance de produire des effets devait effectivement être testé n'avait pas disparu [445]. Les traitements, médicamenteux ou non, demeuraient, dans les esprits

442. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 189 et p. 309.

443. Je n'oublie pas les nombreux effets secondaires dus aux neuroleptiques.

444. Qui elles-mêmes, du reste, avaient déjà aidé les aliénistes à opérer leur mue — exorcistes, bourreaux, gardiens, ils avaient commencé à devenir psychiatres, c'est-à-dire médecins, soignants : peut-être s'avaznce-t-on beaucoup en estimant que la psychopharmacologie fit entrer la psychiatrie dans le champ de la médecine scientifique ; mais elle la fit entrer dans le champ de la médecine tout court : voir *supra*, page 38.

445. De ce fait même, les mécanismes mentaux et sociaux à l'œuvre dans les années 1950 ressemblent

du moins, des pis-aller, et la pharmacologie ne fut pour certains qu'un autre moyen de juguler l'agitation, moins pénible et chronophage que l'insuline, moins traumatisante que le cardiazol, moins mutilante que la lobotomie, moins risquée que les cures de sommeil. Dans cette version des faits, il est difficile de croire que dès 1952, les psychiatres aient unanimement partagé le sentiment qu'ils vivaient une révolution, et qu'ils fussent persuadés de tenir dans leurs mains un remède spécifique à la schizophrénie ou à la psychose. Mais il est en revanche sûr qu'en renforçant le prestige de leur pratique, les médicaments acquirent, aux yeux des psychiatres, une aura dont le rayonnement ne fit que s'intensifier au cours du temps. Deux ensembles de faits le signalent : d'une part, la variété de symptômes qui justifièrent, dans les premiers temps, le recours à la chlorpromazine, de même que la grande liberté que les médecins prenaient avec les dosages qu'il convenait d'administrer aux malades ; peut-être cette liberté, pour ne pas dire cette licence, n'était-elle pas un trait exclusif de la psychiatrie, mais elle rattache sans aucun doute possible les manières de faire des années 1950 de celles des années 1920 [446].

D'autre part, le flottement lexical autour des psychotropes, qui dura au moins pendant les dix premières années, avant de se stabiliser par la suite : aux États-Unis, on jugeait que la chlorpromazine était un « tranquillisant majeur (*major tranquilizer*) », pour la distinguer des hypnotiques, mais aussi des anxiolytiques ; en France, on suivait Delay et Deniker en parlant de « neuroleptiques », pour tenter de promouvoir une sorte de spécificité (très vague, cependant) de la chlorpromazine. Mais un médicament « qui coupe les nerfs », était-ce vraiment un médicament spécifique de la schizophrénie, de la folie, voire des désordres du psychisme ? Ou bien n'était-ce pas une métaphore très approximative, reposant sur un usage particulièrement peu clair du mot « nerf », et dont il semble curieux, avec le recul, qu'on se soit tant rengorgé à l'époque ? Et si la chlorpromazine était à ce point spécifique, et miraculeuse pour cette raison même, pourquoi la commercialiser sous un nom qui précisément disait tout le contraire (Largactil) ?

Qu'on ne s'y trompe pas, cependant : comme on va le voir, l'idée de spécificité joua un rôle majeur dans l'acceptation, par la communauté médicale, des médicaments psychotropes ; mais cela vint dans un second temps seulement.

Bref, si la psychopharmacologie fut révolutionnaire, elle ne le fut pas plus, dans les

---

donc beaucoup à ceux des années 1920–1930 ; les deux points d'inflexion historiques que connut la thérapeutique biologique en psychiatrie (l'introduction des traitements de choc, puis celle des médicaments) ont en commun d'avoir eu pour objectif plus ou moins affiché de mettre fin au calvaire des soignants en calmant l'agitation des internés — l'attention portée aux autres symptômes, ou aux autres patients, était parfois bien secondaire

446. L'ouvrage de J.-N. Missa donne de bons aperçus de ces premiers usages de la chlorpromazine dans les institutions belges qui servent de terrain empirique à son propos : voir Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* aux pages 289 (pour les indications thérapeutiques), et 268 et 297 (pour les exemples de posologies extrêmes, qui allaient parfois, disait-on, jusqu'à mille gouttes chez certains praticiens particulièrement enthousiastes qui exerçaient à Namur).

premières années, que ne l'avaient été avant elle les thérapies de choc. Mais elle ne le fut pas moins non plus.

3.– Le rapprochement entamé avec les thérapeutiques biologiques entre le monde de l'asile et la clinique générale était donc en voie d'achèvement. Mais s'il ne fait aucun doute que les médicaments psychotropes renforcèrent considérablement le sentiment de légitimité fraîchement acquis chez les psychiatres, contribuant à les mettre enfin sur un pied d'égalité avec leurs confrères, et qu'ils participèrent grandement à ce rapprochement entre la clinique psychiatrique et les autres branches de la médecine, les médicaments psychotropes, notamment ceux qu'on qualifiait de neuroleptiques, permirent à certains praticiens de rétablir ou d'instaurer une relation thérapeutique avec leurs patients. Si la psychiatrie biologique, dans son aspect clinique, semble souvent opposée, même tacitement, aux pratiques relevant de la psychothérapie, il n'y a là aucune nécessité logique : que ce soit dans les témoignages recueillis par Jean-Noël Missa ou David Healy, ou dans les écrits d'auteurs que je considère comme de bonne foi, il m'est souvent arrivé de lire que pour bon nombre de praticiens, les neuroleptiques eurent au départ pour effet de rendre les patients de nouveau accessibles au dialogue, à l'échange — en un mot, à la psychothérapie — leur évitant par là même d'en être réduits à subir les traitements de choc sans autre forme de suivi clinique. Peut-être tous ces récits ne sont-ils pas aussi honnêtes qu'ils le devraient ; et sans doute, les pratiques de prescription de psychotropes ont-elles changé. Mais il n'en reste pas moins vrai qu'on n'était pas forcé d'être un fervent partisan de la chimie industrielle, ni de manifester une foi inébranlable envers les théories qui apparurent dans les années 1960 pour avoir recours à la chimiothérapie : on le pouvait en étant même un partisan du traitement moral. En un sens, et d'une manière quelque peu inattendue, les médicaments psychotropes restituèrent à la psychiatrie clinique une part de sa spécificité [447].

4.– Rendre compte de la place actuelle de la psychopharmacologie dans le champ médical, et, plus généralement, dans les sociétés qui sont les nôtres, et rendre compte de son implantation dans le paysage de la clinique mentale ; c'est nécessairement mentionner une idée absolument géniale, qui fut promue à la fois par le champ médical et le monde de l'industrie, requise par le champ politique et même parfois exigée — à certaines périodes, ou dans certains pays — par les organismes publics ou privés de sécurité sociale : l'idée de spécificité.

Et même : de double spécificité.

Car d'une part, des molécules comme la chlorpromazine, l'halopéridol, l'imipra-

447. Voir, par exemple, Greald J. Sarwer-Foner. « The role of neuroleptic medication in psychotherapeutic interaction ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1 (1960).

mine, l'iproniazide, le chlordiazépoxide, la fluoxétine, l'olanzapine, le sulpiride, le méthylphénidate ont fini, chacune en son temps, chacune à son rythme, par accréditer l'idée selon laquelle il existait, et il existe toujours un arsenal thérapeutique propre à la médecine mentale, adapté à son objet — les psychopathologies — en raison de sa nature et non simplement de son usage. Les substances psychoactives, naturelles ou synthétiques, sont connues de toute éternité, à peu de choses près, et leurs usages sont légion : on peut penser à l'éthanol, au tabac, à certaines plantes, aussi, comme la famille des *Cannabaceae*, le *Papaver somniferum* ou l'*Erythroxylum coca* : mais qu'ont-elles à voir avec la psychiatrie clinique ? Les hypnotiques de synthèse, comme les barbituriques, employés par les médecins aliénistes depuis le XIX^e^ siècle, n'avaient rien de spécifique à la prise en charge des troubles mentaux, si ce n'est en raison du fait qu'ils permettaient au personnel soignant d'avoir un peu de répit et de silence ; et puis, qui n'a jamais eu besoin d'aide pour trouver le sommeil ? Et quel rapport rationnel, scientifique, existe, abstraction faite de la pratique clinique, entre l'insuline et la schizophrénie, entre le cardiazol et la manie, entre la lobotomie et la dépression ?

On l'a vu en tête de ce chapitre : la pharmacie dont disposait tant bien que mal la psychiatrie avant les années 1950 était devenue, bon an mal an, la pharmacie *de la psychiatrie*, mais pas *une pharmacie psychiatrique*. Et c'est précisément ce que les molécules qui virent le jour à partir des années 1950, surtout, en vinrent à constituer peu à peu. Prescrire rationnellement, ce n'était plus administrer n'importe quoi ; calmer, ce n'était plus abrutir ; soigner, ce n'était plus maltraiter : la psychiatrie avait enfin accès aux *médicaments*, et n'avait plus à se contenter de techniques plus proches du rafistolage d'amateur que de la médecine scientifique ; et bien plus : elle possédait *ses* médicaments, lesquels permettaient de remédier aux troubles ou même aux symptômes comme les hallucinations qui relevaient *spécifiquement* de la psychiatrie, c'est-à-dire aux symptômes ou ensemble de symptômes *psychiques*, et même *essentiellement psychiques* (par différence avec la dégénérescence mentale due à la syphilis, s'entend [448]).

448. Il y aurait bien deux objections à cette manière de présenter les choses : le fait que la spécificité thérapeutique dont s'enorgueillit la psychiatrie grâce à la chlorpromazine relevait, et relève toujours, davantage du fantasme que de la réalité du champ médical, et ce, quelle que soit la spécialité médicale considérée : c'est surtout de leur usage, et de la rationalisation de cet usage, que les molécules tirent leur spécificité en tant que médicaments, plus que de leur nature chimique ou de leur mode d'action. Si la psychiatrie avait des choses à envier aux autres branches de la médecine, c'était plus sûrement l'efficacité des traitements utilisés ailleurs (dont on peut parier que le modèle, après la guerre, furent les antibiotiques, et, plus généralement, tous les remèdes aux maladies infectieuses, vaccins compris), et le fait que ces traitements, lorsqu'ils étaient administrés, ne ressemblaient pas à des séances de ce que par le passé on appelait la « question préalable ». Et le fait, également, que l'ensemble des troubles mentaux et ses sous-ensembles avaient des contours particulièrement flous, que les éditions successives du DSM (de 1952, pour la première édition, à 2015, pour la cinquième) essayèrent et essayent encore de préciser. Mais elles étaient de peu de poids face au soulagement que représentaient, pour les praticiens comme pour les malades, ces nouveaux pouvoirs. Sur l'histoire et l'analyse philosophique

D'autre part : si cette pharmacopée développée tout au long de la seconde moitié du XX^e siècle en vint peu à peu à être considérée comme spécifiquement psychiatrique, c'est en raison du fait que les médicaments qui entrèrent dans la clinique les uns après les autres furent promus comme étant les remèdes spécifiques de tel ou tel ensemble de symptômes, ou de telle ou telle maladie, ou de telle ou telle entité nosologique. C'est à ce point de vue, précisément, que l'idée de spécificité joua à plein, et qu'elle contribua à transformer la psychiatrie, sa pratique, ses conceptions, en profondeur et pour (très) longtemps — c'est-à-dire jusqu'à nous, au moins.

Ce point se situe, par ailleurs, dans la continuité du précédent : selon Charles E. Rosenberg, il existe un lien à la fois objectif et subjectif entre la spécificité d'un traitement médical, et le statut plus ou moins prestigieux qu'on attache à la spécialité médicale qui dispense un tel traitement [449] ; on est ici face à un cas d'école [450].

Dans plusieurs textes extrêmement éclairants, Joanna Moncrieff [451], dont les positions théoriques sont toujours très précisément informées, a mis en lumière ces glissements au cours des années 1950–1980, et leur ancrage progressif et durable dans la littérature médicale, qui sert souvent de base empirique aux conclusions de l'autrice britannique [452].

Cette idée de spécificité de l'action des médicaments psychotropes, doit beaucoup à Delay et Deniker d'une part, et à Kline d'autre part. Elle fut tout autant un coup de dés

---

des classifications en psychiatrie, je renvoie une fois encore à Demazeux, « Le Lit de Procuste du DSM-III ».

449. Charles E. Rosenberg. « The therapeutic revolution : Medicine, meaning, and social change in nineteenth-century America ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* 20.4 (1977), p. 485-506.

450. Cette idée vient de Joanna Moncrieff. « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis ». In : *Social Science & Medicine* 66.11 (2008), p. 2346-2355, p. 2354.

451. Si toute la littérature critique sur laquelle je me suis appuyé mentionne, d'une façon ou d'une autre, le développement et l'implantation de cette idée de spécificité des médicaments psychotropes, il revient à Joanna Moncrieff, de l'University College de Londres, d'en avoir produit les analyses les plus fines et les plus informées : la lecture de ses travaux, sur ces questions, est irremplaçable. Parmi les plus notables sur ce problème : Moncrieff, « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry » ; Moncrieff, Hopker et Thomas, « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network » ; Joanna Moncrieff et David Cohen. « Rethinking models of psychotropic drug action ». In : *Psychotherapy and psychosomatics* 74.3 (2005), p. 145-153 ; Joanna Moncrieff. « Psychiatric drug promotion and the politics of neoliberalism ». In : *The British Journal of Psychiatry* 188.4 (2006), p. 301-302 ; Joanna Moncrieff et David Cohen. « Do antidepressants cure or create abnormal brain states ? » In : *PLoS Med* 3.7 e240 (2006), p. 0961-0965 ; Joanna Moncrieff. *The Myth of The Chemical Cure. A Critique of Psychiatric Drug Treatment*. Basingstoke/New York : Palgrave Macmillan, 2008 ; Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis » ; Joanna Moncrieff. « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 22.1 (2013), p. 30-46 ; Joanna Moncrieff. *The Bitterest Pills : The Troubling Story of Antipsychotic Drugs*. Basingstoke/New York : Palgrave Macmillan, 2013.

452. La question de la spécificité, non seulement des médicaments psychotropes, mais des médicaments en général, est une question à la fois centrale, très épineuse et qui, surtout, demanderait qu'y soit consacrée une thèse de doctorat à part entière : les quelques remarques qui suivent ne sont qu'une synthèse très partielle et partiale, qui mériterait sans doute d'être approfondie.

qu'un coup de génie, car elle consista à user des ressources cognitives du langage pour, progressivement, passer de l'usage du mot à l'existence reconnue de la chose : le principal facteur d'implantation des psychotropes dans la clinique et dans l'appareillage cognitif des praticiens se trouve, en effet, dans une série de glissements terminologiques étonnants, qui touchèrent simultanément trois familles de médicaments psychotropes (celle regroupant les molécules qui devinrent les « antipsychotiques », celle regroupant les molécules qui devinrent les « antidépresseurs », et, dans l'entre-deux, celle des molécules « anxiolytiques »). Ces changements de dénominations, qui furent à la fois le reflet et le moteur de modifications de la perception des troubles mentaux comme de la médecine mentale elle-même, furent décisifs.

Pour rendre compte de l'importance de l'idée de spécificité dans l'acceptation des médicaments psychotropes par le champ de la psychiatrie à partir des années 1950, Moncrieff part d'un constat que les historiens de la psychiatrie acceptèrent plus vite que les psychiatres, à savoir qu'il existait une continuité entre les traitements biologiques des années 1920–1950 et les premières molécules : si j'ai déjà souligné plus haut ce qui les séparait, il ne faut pas perdre de vue que l'insulinothérapie et la chlorpromazine avaient toutefois trois traits communs, qu'il était difficile d'ignorer : elles étaient efficaces ; elles tiraient manifestement leur efficacité (ou une grande part de celle-ci) de leurs conséquences somatiques ou biologiques ; enfin, leurs mécanismes d'action étaient inconnus.

Une certaine continuité existe ainsi entre les thérapeutiques biologiques ou de choc et la psychopharmacologie, même si, par la suite, beaucoup fut fait pour l'éclipser — et il y avait de bonnes raisons à cela. On pourrait en effet imaginer que la violence des traitements de choc aurait fait place, après la guerre et l'incessant cortège de traumatismes qu'elle engendra d'un bout du monde à l'autre, à un retour en grâce des thérapies morales, et de l'humaine (ou humaniste ?) empathie qui leur sert de principe : s'il n'en fut rien, c'est que les traitements de choc, je le répète, étaient parvenus à s'imposer comme des traitements efficaces et rationnels, et rationnels parce qu'efficaces. Cette rationalité thérapeutique, même si elle nous semble étonnante, provenait du caractère somatique de ces traitements : de ce point de vue, la psychopharmacologie s'inscrivait bien dans une logique similaire, médicale (en un sens étroit, implicite, et insuffisamment interrogé) plutôt que psychologique.

Mais très vite, c'est-à-dire dès les premiers comptes rendus cliniques de l'action de la chlorpromazine parus en 1952, le fait que la molécule de Rhône-Poulenc présentât un profil très particulier fut relevé par de nombreux praticiens. Parmi eux, on trouvait Jean Delay et Pierre Deniker, deux hommes qui, on l'a vu plus haut, ne ménagèrent

jamais leurs efforts pour faire reconnaître la découverte des effets de la chlorpromazine sur les troubles mentaux comme leur œuvre propre, et pour occuper une place centrale dans l'histoire de la révolution neuroleptique. Pour y parvenir — mais sans doute pas uniquement pour cela —, ils s'employèrent précisément à caractériser le produit des laboratoires lyonnais d'une façon telle qu'elle ferait immédiatement apparaître sa spécificité en tant qu'agent thérapeutique. La chlorpromazine n'était pas un simple hypnotique ; ce n'était pas à proprement parler un sédatif ; Henri Laborit l'avait noté en 1952, Jean Sigwald en 1953 [453] ; David Anton-Stephens, à Brentwood [454], le couple Elkes, à Birmingham [455], mais également Lehmann, introducteur de la molécule au Canada, le relevèrent en 1954. Delay et Deniker publièrent leurs observations entre 1955 et 1956 [456]. Mais la forme d'indifférence à l'environnement que provoquait la molécule, et le calme qu'elle restaurait chez les malades les plus agités n'était pas sa seule spécificité : s'y ajoutait tout un ensemble de phénomènes neurologiques — qui, par contraste avec les effets recherchés par les psychiatres, étaient des effets secondaires, mais dont la fréquence finit par en faire un élément constitutif de la définition d'un neuroleptique — parmi lesquels la rigidité musculaire, la diminution de l'initiative motrice, ainsi que l'ensemble du tableau symptomatologique de la Maladie de Parkinson. Encore une fois, de ce côté-ci de l'Atlantique (à Lausanne, par Hans Steck, à la Heinrich-Heine Universität de Düsseldorf, par Hans-Joachim Haase [457], à Roskilde [458]) comme de l'autre (Léo Hollister, à Stanford [459], et Nathan S. Kline, à New York [460]), nombreux furent les médecins qui écrivirent au sujet du trouble qui finit par être connu sous l'expression de « syndrome extra-pyramidal » (en référence aux faisceaux nerveux responsables de la motricité volontaire).

Le génie opportuniste de Delay et Deniker, ce fut de prendre en compte cet en-

453. Jean Sigwald et Daniel Bouttier. « Le chlorhydrate de chloro-3 (dimethylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine en pratique neuro-psychiatrique courante ». In : *Annales de Médecine Interne* 54.2 (1953), p. 150-182.

454. Anton-Stephens, « Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (Largactil) ».

455. Elkes et Elkes, « Effect of Chlorpromazine on the Behaviour of Chronically Overactive Psychotic Patients ».

456. Pierre Deniker. « Psychophysiologic Aspects of the New Chemotherapeutic Drugs in Psychiatry : Some Practical Features of "Neuroleptics" in Order to Screen New Drugs ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 124.4 (1956), p. 371-376 ; Jean Delay et Pierre Deniker. « Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry ». In : *Journal of clinical and experimental psychopathology* 17.1 (1956), p. 19-24.

457. Hans-Joachim Haase. « Occurrence and interpretation of psychomotor parkinsonism in Megaphen or Largactil prolonged therapy ». In : *Der Nervenarzt* 25.12 (1954), p. 486-492.

458. Uhrbrand et Faurbye, « Reversible and Irreversible Dyskinesia After Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, Reserpine and Electroconvulsive Therapy ».

459. Leo E. Hollister. « Complications from the use of tranquilizing drugs ». In : *New England Journal of Medicine* 257.4 (1957), p. 170-177.

460. Nathan S. Kline. « Psychopharmaceuticals : effects and side effects ». In : *Bulletin of the World Health Organization* 21.4–5 (1959), p. 397.

semble de phénomènes mentaux et nerveux causés par la chlorpromazine, pour baptiser celle-ci, et, du même coup, la réserpine, dont les effets cliniques étaient très proches de ceux du Largactil. La chronologie précise est incertaine [461], de même qu'il est difficile de savoir de quelles publications Delay et Deniker prirent connaissance. On sait que les deux confrères hésitèrent ; qu'ils commencèrent par parler de la chlorpromazine comme d'un « neuroplégique » (ou « psychoplégique », en hommage à Pierre Janet, selon les sources) puis qu'ils s'arrêtèrent, vers janvier 1955 [462], sur le terme « neuroleptique », qui assura leur place au Panthéon de toute cette histoire. La force du concept, c'était non seulement de distinguer les effets psychocomportementaux de la phénothiazine de ceux des barbituriques ou des dérivés de la morphine, mais aussi, et surtout, d'inclure très opportunément et très intelligemment les effets de type parkinsonien dans les critères de définition d'un neuroleptique (s'inspirant peut-être de Haase, qui publia avant eux sur la même question [463]). Cela jetait peut-être un flou autour de la détermination précise des effets de la chlorpromazine (les bénéfices sur le plan psychique étaient-ils vraiment les effets principaux, et les perturbations extra-pyramidales étaient-elles vraiment des effets secondaires ?) ; cela montre, avec le recul, combien des notions comme la pharmacovigilance, la sûreté du médicament, le calcul bénéfice/risque, et, en fin de compte, la santé générale du patient étaient des préoccupations aussi étrangères aux psychiatres des années 1950–1960 qu'elles l'avaient été aux médecins d'avant-guerre. Mais il n'en reste pas moins que cette inclusion d'effets, si ce n'est secondaires, du moins manifestement indésirables, dans la définition des neuroleptiques, était une idée brillante : le syndrome pyramidal objectivait la nouvelle classe de médicaments ; et c'était précisément ce qu'il fallait à cette nouvelle classe, dans un contexte de rationalisation scientifique affichée de la pratique médicale, pour se faire admettre par la profession.

Delay et Deniker promurent donc leur idée très activement, et y investirent une indiscutable énergie entre 1957 [464] et 1960 [465], notamment après que Rhône-Poulenc mit la prochlorpérazine — une phénothiazine pipérazinée — à la disposition des cliniciens : ses effets sur le système moteur furent manifestement l'élément décisif qui incita Delay

461. C'est souvent le cas quand tout le monde clame haut et fort être « le premier qui a... » — un trait récurrent chez les acteurs de cette histoire, on l'aura compris.

462. Jean Delay et Pierre Deniker. « Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry ». In : *International Record of Medicine and General Practice Clinics* 168 (1955), p. 318-326.

463. Hans-Joachim Haase. « Definition and mode of action of the psychomotor Parkinson syndrome therapeutically induced by Serpasil and Largactil ». In : *Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie* 131.4 (1956), p. 201-214.

464. Jean Delay et al. « Excito-motor syndrome provoked by neuroleptic drugs ». In : *La Presse médicale* 65.79 (1957), p. 1771-1774.

465. Pierre Deniker. « Experimental neurological syndromes and thenew drug therapies in psychiatry ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1.2 (1960), p. 92-102.

et Deniker à inclure la dyskinésie au rang des critères d'identification de cette nouvelle famille [466]. Le fait que la prochlorpérazine, aux effets psychiques moins marqués que la chlorpromazine, mais de même nature, provoquât des effets neurologiques identiques eux aussi ne laissait apparemment plus de doute : les molécules qui amélioraient l'été général des patients psychotiques avaient, à plus moins long terme, des conséquences sur les faisceaux moteurs. L'inférence paraissait valide. Chlorpromazine, réserpine, prochlorpérazine : *two's company, three's a crowd.*

En Europe, et dans le monde, le terme eut une fortune considérable ; de même, les critères de définition énoncés par Delay et Deniker furent reconnus comme valides un peu partout — en Angleterre [467], mais aussi au Canada [468] et aux États-Unis [469].

Une nouvelle famille de médicaments venait donc de voir le jour, qui avait pour nom « neuroleptiques » — « qui coupent les nerfs ». Cependant, aux États-Unis, le lexème ne prit pas, ou mal : la chlorpromazine y était conçue comme un « *major tranquilizer* », pas comme un neuroleptique.

Et ce fut ce refus de parler de la chlorpromazine autrement que comme d'un « tranquillisant » (majeur) paradoxalement, qui permit aux praticiens nord-américains de pousser beaucoup plus loin l'idée selon laquelle les molécules nouvelles étaient spécifiques ; d'en faire une ne idée nouvelle, et aux conséquences bien plus remarquables, et

466. Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 34.

467. John Denham et David Jel Carrick. « Therapeutic importance of extra-pyramidal phenomena evoked by a new phenothiazine ». In : *American Journal of Psychiatry* 116.10 (1960), p. 927-928 ; John Denham. « Clinical use of the phenothiazines ». In : *The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatry. Proceedings of a Symposium Held at St. Bartholomew's Hospital, London.* Sous la dir. de John Marks et Charles Michael Bromiley Pare. Londres : Pergamon Press, 1965, p. 55-61.

468. Sarwer-Foner, « The role of neuroleptic medication in psychotherapeutic interaction ».

469. Voir William Nicholas Jr. Karn et Sidney Kasper. « Pharmacologically induced Parkinson-like signs as index of the therapeutic potential ». In : *Diseases of the Nervous System* 20.3 (1959), p. 119-122 ; Fritz A. Freyhan. « Clinical and Investigative Aspects ». In : *Psychopharmacology frontiers : second international congress of psychiatry psychopharmacology symposium.* Sous la dir. d'Heinz E. Lehmann et Nathan S. Kline. Londres : J. & A. Churchill Ltd, 1959, p. 7-14 ; Fritz A. Freyhan. « Clinical Effectiveness of Tofranil in the Treatment of Depressive Psychoses ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 4.S1 (1959), p. 86-99 (le premier des deux articles de Fritz A. Freyhan reprenait une communication donnée en Suisse en 1957). — Les paragraphes qui précèdent s'appuient sur Moncrieff, « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry » (de façon assez libre) et sur Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 33-35. Dans son article, Moncrieff renvoie à Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry* et à Healy, *The Creation of Psychopharmacology* comme sources d'information relatives au vocabulaire ; on peut consulter, en plus, les témoignages de Deniker dans Pierre Deniker. « Introduction of Neuroleptic Chemotherapy in Psyhciatry ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry.* Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 155-164 et Pierre Deniker. « Discovery of the Clinical Use of Neuroleptics ». In : *Discoveries in Pharmacology : Psycho- and Neuro-Pharmacology.* Sous la dir. de Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983, p. 163-180, ainsi que Healy, « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century ».

d'ancrer une représentation nouvelle des molécules psychotropes, dans laquelle celles-ci n'étaient plus caractérisées par *certains effets pharmacologiques spécifiques*, mais par *leur capacité à soigner spécifiquement certaines pathologies*. La chlorpromazine et les molécules aux effets similaires cessèrent peu à peu d'être conçues comme des « neuroleptiques » ou des « tranquillisants majeurs », et, sur une période difficile à borner avec précision [470], devinrent des « antipsychotiques ». Ils le devinrent dans les manuels de référence ; dans les publicités pour les médicaments ; et la conception physiopathologique qui leur était sous-jacente finit peu à peu par occuper le devant de la scène : cette conception *disease-centered* (« fondée sur la maladie [471] ») devint dominante. Et l'idée de spécificité en était au principe [472].

Pour comprendre comment cela fut possible, il faut tout d'abord saisir le contexte américain, et s'intéresser ensuite au parcours d'autres molécules.

Dans les années 1950, un certain flottement existait donc à propos de la question de savoir comment il fallait désigner les psychotropes. Les Américains préféraient parler de « tranquillisants majeurs » plutôt que de « neuroleptiques », on vient de le voir : « tranquillisants majeurs » était, en somme, une appellation pragmatique, qui ne s'embarrassait pas des détails, ni du souci de la belle étymologie. Elle permettait de distinguer la chlorpromazine du méprobamate, qui, depuis mars 1956, était désigné comme un « *tranquili[z/s]er* » dans la littérature médicale [473]. La réserpine avait elle-même été qualifiée par le même terme en juin de la même année [474] : une clarification s'imposait. Les sources manquent pour savoir comment elle le fit [475], mais un article de 1960, en parlant d'une phénothiazine comme d'un « tranquillisant majeur [476] », et suggérant par là même que le méprobamate et le chlordiazépoxide étaient des « tranquillisants mineurs » (ce qu'ils devinrent dans la littérature médicale), régla momentanément la question [477].

---

470. Selon Moncrieff, la terminologie est définitivement ancrée en 1980 dans le champ médical anglo-saxon (Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 38).
471. Voir immédiatement *infra*.
472. Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug ».
473. Il s'agit peut-être de Joseph Thimann et Joseph W. Gauthier. « Miltown as a tranquilizer in the treatment of alcohol addicts ». In : *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 17.1 (1956), p. 19-23.
474. Michael Shepherd. « Reserpine : Problems Associated with the Use of a So-called "Tranquillizing Agent" ». In : *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 49.10 (1956), p. 849-52.
475. Dilip Ramchandani, Francisco López-Muñoz et Cecilio Álamo. « Meprobamate–Tranquilizer or Anxiolytic ? A Historical Perspective ». In : *Psychiatric Quarterly* 77.1 (2006), p. 43-53, p. 48.
476. Possiblement dans J.C. Brougher. « The treatment of emotional disorders in obstetrics and gynecology with thioridazine ». In : *Quarterly Review of Surgery, Obstetrics and Gynecology* 17 (1960), p. 44-47.
477. Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 35.

C'était une appellation qui doit peut-être inciter, également, à nuancer l'idée d'une action clinique absolument révolutionnaire de la chlorpromazine (après tout, elle était bien *aussi* un tranquillisant), et à voir dans l'idée de spécificité des psychotropes, non pas un artifice, mais le résultat d'une construction sociale complexe [478]. C'était, en tout cas, une appellation qui, par son absence de technicité même, ne faisait pas obstacle à une requalification, plus technique en apparence, moins vague, aussi ; plus vendeuse, pourrait-on dire — à tous les sens du terme.

La requalification de la chlorpromazine et de la réserpine en molécules « antipsychotiques », qui instaura un partage de nature entre elles et les tranquillisants mineurs, en lieu et place de la différence de nature qu'on pouvait, jusqu'ici, se contenter d'y voir, cette requalification donc ne fut cependant ni arbitraire ni gratuite ; elle eut lieu sous l'effet de plusieurs facteurs complémentaires qui, dans le temps, s'entremêlent.

Le premier est d'ordre épistémologique : des praticiens de renom conçurent en effet l'action de la chlorpromazine sous un angle différent de celui de Deniker ou Haase, en se demandant, non pas ce que la molécule faisait au malade, mais ce qu'elle faisait à la maladie. Selon ces praticiens, les molécules fraîchement arrivées dans la clinique américaine avaient des effets sur les mécanismes ou sur les processus schizophréniques : c'est ce que soutinrent par exemple Vernon Kinross-Wright [479] et Anthony Sainz [480] au Congrès organisé par le Département de Sciences médicales de l'American Association for the Advancement of Science et par l'American Psychiatric Association qui se tint à Washington en 1954 [481]. C'est ce que soutint le Président de la Society of Biological Psychiatry lui-même, en 1955 [482]. Cette idée fut reconduite trois ans plus tard par l'introducteur de la chlorpromazine sur le continent, H.E. Lehmann [483], et elle trouva

478. Voir Maya J. Goldenberg. « On evidence and evidence-based medicine : lessons from the philosophy of science ». In : *Social science & medicine* 62.11 (2006), p. 2621-2632. Ce problème se pose d'une façon semblable avec les catégories diagnostics regroupées dans le DSM : la question de la validité et celle de l'objectivité des concepts en usage dans le champ psychiatrique, quels qu'ils soient, sont, pour reprendre très librement l'expression de Walter Bryce Gallie, des questions « essentiellement contestées » (voir Walter Bryce Gallie. « Essentially contested concepts ». In : *Proceedings of the Aristotelian society*. T. 56. 1955, p. 167-198).

479. Vernon John Kinross-Wright. « Clinical Application of Chlorpromazine ». In : *Psychopharmacology : A Symposium Held by the Section on medical Sciences of the American Association for the Advancement of Science and the American Psychiatric Association. Washington DC, American Association for the Advancement of Science*. Sous la dir. de Nathan S. Kline. Chicago : Yearbook Medical Publishers, Inc., 1956, p. 31-38.

480. Anthony A. Sainz. « Considerations on the cerebral action of Reserpine ». In : *Psychopharmacology : A Symposium Held by the Section on medical Sciences of the American Association for the Advancement of Science and the American Psychiatric Association. Washington DC, American Association for the Advancement of Science*. Sous la dir. de Nathan S. Kline. Chicago : Yearbook Medical Publishers, Inc., 1956, p. 59-63.

481. Les actes du congrès, publiés deux ans plus tard, le furent sous la supervision de Nathan S. Kline : on va voir que c'est un détail qui, en réalité, n'en est pas un.

482. Harold E. Himwich. « Prospects in psychopharmacology ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 122.5 (1955), p. 413-423.

483. Heinz E. Lehmann et Nathan S. Kline, éd. *Psychopharmacology frontiers : second internatio-*

son vocable dans un article de 1962[484], signé par Yoland Mapp sous la supervision de John Nodine, du Hahnemann Medical College and Hospital de Philadelphie, qui contenait, apparemment pour la première fois, le mot « antipsychotique[485] ». L'essai mené par le National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group dont les conclusions furent rendues publiques en 1964[486] signa l'ancrage définitif de l'idée (sinon du terme) de médicaments antipsychotiques.

Le second est d'ordre social et professionnel : revenons à Nathan Kline. En 1954, ses travaux sur la réserpine avaient fait de lui un précurseur dans le domaine de la psychopharmacologie, mais la molécule française qui devint le chef de file de « neuroleptiques » lui avait en quelque sorte damé le pion : il s'était alors tourné vers l'imipramine et l'iproniazide — les molécules qui devinrent les « antidépresseurs », notamment grâce à lui. On l'a vu, la reconnaissance de l'originalité des effets de l'imipramine fut une des (nombreuses) œuvres de Kline. Mais pas seulement : George E. Crane, du V. A. Hospital de Brockton l'avait relevée aussi[487], et, bien entendu, Roland Kuhn, qui se devait d'assurer le succès de son invention[488]. Mais on l'a vu dans ce chapitre : Kline coiffa tous ses concurrents au poteau. En 1959, s'il ratait quelque peu le coche dans le domaine de la pharmacie de la schizophrénie (emporté par son élan, il tenta bien de qualifier la chlorpromazine et la réserpine d'« ataraxiques », mais ne convainquit que lui-même), il promouvait avec force l'idée qu'il portait avec lui depuis deux ans[489], à savoir que l'iproniazide et l'imipramine, même si elles étaient employées chez les mêmes patients que les amphétamines[490], n'étaient pas des « euphorisants » ou des « stimulants » (« *psycho-stimulants* ») mais bien des « tonifiants psychiques » (« *psychic energizers* ») qui, contrairement à ce que pensait Crane, ne produisaient pas d'euphorie chez les personnes non déprimées, mais restauraient le tonus psychique

nal congress of psychiatry psychopharmacology symposium. Londres : J. & A. Churchill Ltd, 1959.

484. Yolanda Mapp et John H. Nodine. « Psychopharmacology II : tranquilizers and antipsychotic drugs ». In : *Psychosomatics* 3.6 (1962), p. 458-463.

485. Dont Lehmann dit qu'il en avait fait usage en passant, et de manière imagée vers 1956 (Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 35).

486. M.S. Guttmacher. « Phenothiazine treatment in acute schizophrenia ; effectiveness : The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group ». In : *Archives of General Psychiatry* 10 (1964), p. 246-261.

487. George E. Crane. « Further Studies on Iproniazid Phosphate : Isonicotinil-isopropylhydrazine phosphate Marsilid ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 124.3 (1956), p. 322-331 ; Crane, « Iproniazid (Marsilid) Phosphate : a Therapeutic Agent For Mental Disorders and Debilitating Diseases ».

488. Kuhn, « Über die Behandlung depressiver Zustande mit einem Iminodibenzylderivat (G.-22355) » ; Roland Kuhn. « The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride) ». In : *American Journal of Psychiatry* 115.5 (1958), p. 459-464.

489. Loomer, Saunders et Kline, « A Clinical and Pharmacodynamic Evaluation of Iproniazid as a Psychic Energizer ».

490. Voir *supra*, section 2.6.2, aux pages 206 *sqq.*

chez les personnes dépressives [491]. Le mot « antidépresseur » est peut-être dû à Kuhn. La fortune de l'idée revient à Kline. Elle prit très vite : on passa de quelques mentions du lexème dans la littérature médicale à plus d'une centaine d'occurrences annuelles entre 1959 et 1961, un nombre qui tripla quasiment en 1962, pour atteindre cinq cents occurrences (en 1963 et 1965), voir six cents (en 1964 [492]). Nathan Kline réussit admirablement à faire reconnaître la spécificité des antidépresseurs : une seconde famille de médicaments, elle aussi nouvelle, avait également vu le jour.

Mais il ne faudrait pas qu'on se fasse ni de l'homme, ni de son travail — plus de cinq cent publications, tout de même, et, pour rappel, deux prix Lasker — une image trop déformée, car trop peu flatteuse. L'ambition et le succès ne sont pas l'antithèse de la probité intellectuelle ni du talent : la carrière de Kline ne permet pas de penser que son intérêt, voire sa fascination pour les psychotropes, et notamment pour les antidépresseurs était purement carriériste : l'ambition de mieux soigner, de mieux traiter (dans tous les sens de ce terme) les malades, l'ambition aussi de contribuer à rendre la psychiatrie toujours plus scientifique furent, il faut le croire, des motifs sincères à l'engagement, aux vues et aux travaux de Kline, mais aussi de Lehmann et de Ayd, de Deniker et de Delay, de Kuhn, de Bradley, et *tutti quanti*.

Il ne fait aucun doute que Kline n'était pas homme à se sous-estimer : mais force est de constater qu'il avait, en cela, parfaitement raison. Son insistance, auprès de la communauté médicale, à défendre la spécificité des antidépresseurs, et sa contribution indirecte à l'essor de la requalification des neuroleptiques en antipsychotiques n'auraient peut-être pas connu un tel succès, y compris au-delà du cercle des médecins, si l'idée de spécificité des médicaments psychotropes n'avait pas été à ce point dans l'air du temps. On l'a vu [493], au moment de leur arrivée en clinique, les anxiolytiques avaient été présentés eux aussi, parallèlement aux neuroleptiques et aux antidépresseurs, comme des remèdes spécifiques d'un symptôme ou d'un état préjudiciable à l'individu, à savoir, comme leur nom l'indique, l'anxiété : auprès des professionnels comme du grand public, cela avait mené le méprobamate et le chlordiazépoxide à un succès indiscutable, qui finit même par devenir un problème de santé publique.

Encore une fois, si on suit Charles Rosenberg [494] sur ce point, la psychiatrie des an-

491. L'article de 1959, Kline, « Psychopharmaceuticals : effects and side effects » développe une classification pharmacologique et clinique des psychotropes, très détaillée, et qui occupe les quatre premières pages de l'article.
492. Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis », p. 2350.
493. Voir la section 2.6.1 de ce chapitre, page 197 et suivantes.
494. Rosenberg, « The therapeutic revolution : Medicine, meaning, and social change in nineteenth-century America ».

nées 1950 était en mal de science, mais aussi en mal de moyens thérapeutiques efficaces et dignes des autres branches de la médecine, ou du moins, acceptables aux yeux des personnes, médecins ou non, qui n'étaient pas familières de la réalité asilaire : l'idée de spécificité redora son blason. Elle permit à la psychiatrie de mettre en avant sa scientificité quand, dans les années 1970, les critiques pleuvaient de toute part, et de réduire considérablement la place que la psychanalyse occupait alors (selon la doxa, mais pas selon tous les historiens [495]) dans la clinique américaine [496]. Il n'est pas non plus anodin que lorsque Robert Spitzer, tandis qu'il travaillait alors à la refonte des critères diagnostics qui allait aboutir au DSM-III, ouvrage qui constitua une révolution à lui tout seul [497], défendît son projet en arguant justement du fait que le diagnostic permettait d'apporter une solution précise à un problème précis ; qu'à une pathologie spécifiée correctement, on pouvait apporter des réponses thérapeutiques elles-mêmes spécifiques [498]. Sur ce paragraphe de l'article de Spitzer, tout a déjà été écrit ; les débats sont noueux, animés, car certains ont voulu voir dans le projet même du DSM-III une immense entreprise de falsification scientifique uniquement destinée à promouvoir l'usage de médicaments, et à permettre à l'industrie pharmaceutique d'écouler d'autant plus efficacement ses produits que leur usage était adossé à la science [499] — oubliant un peu vite que le système de santé états-unien fait du diagnostic une condition nécessaire à la prise en charge d'une pathologie, mentale ou pas, et qu'au-delà du grand capital, c'est le libéralisme constitutif de la société américaine qu'il faudrait,

495. Castel, *Âmes scrupuleuses, vies d'angoisse, tristes obsédés — Obsessions et contrainte intérieure de l'Antiquité à Freud* ; Castel, « La fin des coupables, suivi de Le cas Paramord. — Obsessions et contrainte intérieure de la psychanalyse aux neurosciences ».

496. Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis », p. 2350 ; Mitchell Wilson. « DSM-III and the transformation of American psychiatry : a history ». In : *The American Journal of Psychiatry* 150.3 (1993), p. 399-410.

497. Demazeux, « Le Lit de Procuste du DSM-III » ; Demazeux, *Qu'est-ce que le DSM ? La Bible de la psychiatrie américaine*.

498. Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis », p. 2350 ; Robert L. Spitzer. « On pseudoscience in science, logic in remission, and psychiatric diagnosis : A critique of Rosenhan's "On being sane in insane places" ». In : *Journal of Abnormal Psychology* 84.5 (1975), p. 442-452, p. 450.

499. C'est, en gros, la position qu'on trouve dans Stuart et al., *Aimez-vous le DSM ? Le triomphe de la psychiatrie américaine* (très mauvaise traduction du titre original, Stuart A. Kirk et Herb Kutchins. *The Selling Of DSM : the Rhetoric of Science in Psychiatry*. Aldine de Gruyter, 1992) et à laquelle ma restitution ne rend pas justice : elle y est argumentée, très argumentée (et brillamment battue en brèche dans les travaux de Steeves Demazeux déjà cités, qui en font apparaître les insuffisances et le caractère anachronique). Mais de là, une partie de la littérature affirme que certaines catégories diagnostiques furent élaborées pour que les traitements médicamenteux aient des cibles thérapeutiques qui correspondissent à leur dénomination. C'est ainsi que le point de vue de Wakefield et Horwitz incite à penser que si la dépression existe, c'est parce qu'il existait avant des antidépresseurs ; ou, pour suivre Shorter, que si on a distingué l'anxiété généralisée de la dépression, c'est davantage à cause de l'invention du Prozac qu'en raison de la nature de ces deux maux, dont il existe de nombreux arguments pour concevoir qu'ils ne font en réalité qu'un (voir page 205 pour des références).

éventuellement, remettre en question [500]. Impossible de consacrer aux rapports entre les molécules et l'évolution des critères diagnostics plus que ces quelques mots ; mais il n'était pas possible, ici, de ne pas signaler l'existence de ce problème.

5 .– C'est ici que mentionner le rôle prépondérant de l'industrie pharmaceutique dans cette histoire s'impose : en percevant l'opportunité formidable que représentait ce pan nouveau de la pharmacopée universelle, on a vu que de nombreuses entreprises investirent énormément, tout au long de la deuxième moitié du XX^e^ siècle, pour mettre au point de nouvelles molécules, en affinant les techniques d'élaboration des nouveaux produits, en multipliant les arguments promotionnels, en s'appuyant sur la littérature scientifique de manière extensive, en changeant de cap lorsqu'il le fallait, en louvoyant entre les régulations, etc. Qu'on le veuille ou non, l'industrie du médicament n'est pas pour rien dans l'essor et le statut actuel des médicaments psychiatriques : les auteurs les plus informés, les plus sérieux et les plus rigoureux de la littérature historico-critique le disent — ce qui constitue sans doute, depuis la fin des années 1980, un gage de sérieux et d'honnêteté intellectuelle, dont tout le monde ne peut pas faire preuve (les auteurs dont les travaux d'histoire de la pharmacie sont commandés par une entreprise, par exemple, soulignent rarement, s'il y a lieu, les torts de l'entreprise en question). Shorter, dans son histoire générale de la psychiatrie, va même jusqu'à écrire que l'industrie pharmaceutique fut « le moteur ultime (« *the ultimate force* ») du mouvement d'adoption des nouvelles molécules comme la chlorpromazine [501] » tant il est vrai qu'auprès du grand public comme auprès des praticiens, des entreprises comme Merck, SK&F ou Eli Lilly (pour ne citer qu'elles) ne comptèrent ni leur temps ni leurs deniers pour faire entrer dans les esprits, et dans l'air du temps :

(i) que les dysfonctionnements psychiques, affectifs ou cognitifs, étaient, pour la plupart d'entre eux, et éventuellement lorsqu'ils se manifestaient à un certain degré, des désordres pathologiques, autrement dit, des maladies ;

(ii) que ces dysfonctionnements psychiques étaient l'effet de dysfonctionnements neurophysiologiques, et, plus précisément, de déséquilibres neurochimiques ;

(iii) qu'à ce double titre, les dysfonctionnements en questions relevaient pleinement de la médecine, et, partant, de traitements médicamenteux spécifiques [502] ;

500. L'ouvrage LUHRMANN, *Of Two Minds* est, sur ce point comme sur beaucoup d'autres, absolument formidable.

501. SHORTER, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 250.

502. Il ne faut pas non plus exagérer cette idée : Shorter montre bien comment, à l'arrivée des ISRS, les psychiatres adeptes des thérapies médicamenteuses et les laboratoires pharmaceutiques n'eurent aucun mal à convaincre le champ médical et l'opnion publique que les antidépresseurs et les anxiolytiques avaient, bon an mal an, les mêmes effets, et ce afin de répondre aux restrictions sévères qui affectèrent la prescription des benzodiazépines dans les années 1970 (voir *supra* page 204 pour la référence).

(iv) et que ces traitements existaient, et — heureusement pour les malades, donc ! — qu'ils étaient disponibles sur le marché, il n'y avait qu'à demander.

Voici, résumé à très gros traits, l'acte d'accusation que formulent et partagent, à certaines nuances près, tous les auteurs de mon corpus. Les éléments à charge sont nombreux : la rentabilité des psychotropes, immense, parle pour ainsi dire d'elle-même [503], et n'incite pas à la confiance envers les compagnies à qui ces médicaments profitent.

Les liens entre les psychiatres et les industries, qui sont légaux mais doivent être déclarés — l'histoire de l'encadrement législatif des relations entre les praticiens et l'industrie serait à faire —, ont toujours existé : Kline lui-même était proche de Ciba [504], et il ne semble pas qu'en France, les principaux promoteurs des neuroleptiques eussent jamais à se plaindre de Rhône-Poulenc. D'après David Healy [505], dans les années 1960, Merck envoya 50 000 exemplaires du livre de Frank Ayd, *Recognising the Depressed Patient* [506]. C'est Ayd qui supervisa l'évaluation de l'amitriptyline pour le compte de Merck. Dans les années 2010, lorsque sous la pression et les menaces, un certain nombre d'entreprises rendirent publics les noms des médecins avec qui elles collaboraient, et les montants que représentaient les rémunérations des praticiens par les entreprises en question, le public put constater que ces montants s'élevaient à 320 millions de dollars annuels ; et il ne s'agissait que d'une évaluation partielle.

Eli Lilly, Merck et Hoffmann-La Roche ont la réputation d'avoir fait preuve d'un esprit d'initiative et d'à-propos remarquable, en promouvant de très nombreuses rencontres scientifiques, en organisant de très nombreux congrès : l'événement inaugural

503. Celle de la chlorpromazine a été évoquée plus haut, page 122 et suivantes, ainsi que celle du Prozac, page 153 et suivantes. J'ajouterai ici que la Thorazine, à elle seule, rapporta plus de 75 millions de dollars (de l'époque) à SK&F (Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 97 et p. 225). On peut aussi mentionner celle des composés amphétaminiques, dont les taux de profits et les variations de ces taux de profits sont parfois spectaculaires : alors qu'elle rapporta à SK&F 1,3 million en 1945, la benzédrine permit à l'entreprise de Philadelphie d'engranger 2,2 millions de dollars en 1947, l'année où les ventes atteignirent leur pic : autrement dit, les ventes progressèrent de 30% entre 1945 et 1946, et progressèrent encore de 33% de 1945 à 1946. Les sels de déxedrine, en revanche, illustrent combien le profit pouvait croître, et combien il pouvait croître vite : de 1946 à 1947, les ventes explosèrent, augmentant de 260% pour rapporter 3,6 millions de dollars ; ce chiffre passa à 5,2 millions en 1948 (+ 45%), et, après trois années stables, il repartit à la hausse et doubla entre 1952 et 1954 : il représenta cette année-là 11 millions de dollars : 110 millions actuels (ces données viennent de Rasmussen, *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*, p. 115-119). En 1996, en Angleterre, les psychotropes représentaient à eux seuls 7,6% de toutes les prescriptions médicamenteuses, pour un coût total de 256 millions de livres sterling. En 2011, un article de *Guardian* estimait que les antipsychotiques rapportaient annuellement à l'industrie 14,6 milliards de dollars, tandis que le BCC Report de 2010 estime à 80 milliards de dollars le profit total du marché de la santé mentale. Les chiffres concernant les prescriptions sont plus aisés à trouver que ceux concernant les profits eux-mêmes : dans les deux cas, ils sont pharaoniques.

504. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 104.

505. David Healy. *The Antidepressant Era*. Cambridge : Harvard University Press, 1997.

506. Frank J. Ayd Jr. *Recognizing the depressed patient : with essentials of management and treatment*. New York : Grune & Stratton, 1961.

fut sans doute celui organisé par Hoffmann-La Roche en 1957 autour des IMAO [507] ; Eli Lilly promut le Prozac de la même façon [508]. Il était peut-être plus facile, sans doute, de voir que les programmes télévisuels produits par Merck, Geigy ou Hoffmann-La Roche relevaient bien davantage de la réclame que de la promotion du savoir scientifique [509] ; il est en tout cas difficile de ne pas se dire que si les entreprises du secteur pharmaceutique finançaient des événements scientifiques entre psychiatres à hauteur de 6 millions de dollars, en 1974, et de 86 millions de dollars en 1988, ce n'était sans doute pas dans l'espoir que les médecins y couvriraient les psychotropes d'opprobre [510] — ce qu'ils ne firent pas.

Il ne paraît pas absurde que les instruments de travail du praticien soient élaborés avec ce même praticien, ni que l'industrie cherche à favoriser le pouvoir que l'argent donne à l'industriel sur le professionnel de la médecine mentale (que ce pouvoir s'exerce de manière tacite ou assumée) ne peut qu'éveiller les soupçons, même chez les plus fervents partisans de la médecine scientifique. Et c'est là la conséquence la plus dramatique de cette histoire : l'introduction d'un doute de plus en plus systématique, non seulement envers les pratiques psychiatriques et les médicaments psychotropes, mais également envers les travaux scientifiques eux-mêmes, dont la valeur se trouve parfois nier *a priori* chez certains auteurs. C'est en somme pour mettre à l'épreuve cette valeur que tout ce travail aura été mené. Mais, à la différence de l'écrasante majorité des auteurs qui auront servi de support et de sources à mes analyses et à ma réflexion, n'étant pas médecin moi-même, je ne me permettrai en aucun cas de conclure tout mon propos par des leçons, ou par une morale : là n'est pas la tâche de la philosophie.

Mais, en cela comme en toutes choses, et même si ce n'est pas un élément que la littérature, à ma connaissance, met en avant souvent, ce qui frappe lorsqu'on réfléchit au poids de l'industrie dans la balance des pratiques et des modes de pensée de la psychiatrie actuelle, c'est la contradiction, l'inconséquence dont l'industrie sait faire preuve lorsque la perspective d'un profit accru se fait jour, une inconséquence d'autant plus perturbante que personne ne cherche à la dissimuler. Voici : nul ne saurait nier que le concept et le terme de « spécificité » des médicaments de l'esprit furent des éléments essentiels dans la promotion des psychotropes. La spécificité cristallisait en effet tout ce que la psychiatrie souhaitait devenir, tout ce que le médecin comme le malade, la société comme l'individu, désiraient qu'elle fût : une médecine capable de soigner efficacement, et qui sait ?, un jour peut-être de guérir les maladies mentales

507. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today », p. 1567.
508. Voir supra, page 197 et les suivantes.
509. Moncrieff, « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry », p. 485.
510. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 310.

expliquées par la science, grâce à des traitements qui, grâce à la science, faisaient ce qu'ils avaient à faire. Le pas était vite franchi entre la découverte du mode d'action des antidépresseurs qu'on appelait encore « tricycliques », comme l'imipramine, qui est bien mieux définie comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et l'hypothèse d'une origine (ou d'une nature) neurochimique de la dépression, voire de la schizophrénie ; entre la découverte du mode d'action de la chlorpromazine et de l'halopéridol et la théorie dopaminergique de la schizophrénie.

Mais il est alors quand même piquant de constater que l'industrie pharmaceutique, tout en vantant les mérites de ses produits en référence aux mécanismes physiopathologiques qu'ils étaient réputés corriger, ait pu, au fil des décennies, se montrer aussi volatile dans les indications thérapeutiques des substances chimiques. Encore une fois, comment peut-on faire de la chlorpromazine « *le* » médicament de « *la* » schizophrénie et l'appeler « Largactil » ? On comprend les soupçons qui pèsent sur le diagnostic d'hyperactivité et sur les prescriptions de stimulants qui l'accompagnent quand on s'aperçoit que les psychostimulants étaient le traitement privilégié de la dépression et de la fatigue (des femmes, dont les photographies publicitaires révèlent, sans le vouloir, la violence de la condition sociale, psychologique, morale, avec une force terrifiante) dans les années 1930–1940, et qu'après trois décennies de traversée du désert imposée par les antidépresseurs, le TDA/H ait fourni aux dérivés de l'amphétamine un débouché qu'on n'espérait plus. On ne peut s'empêcher d'être surpris par l'incohérence entre l'accumulation de discours et d'observations cliniques montrant que la dépression et l'anxiété sont inextricablement liées (ce qui, du reste, tombe un peu sous le sens), et l'existence de deux catégories de médicaments, ici les antidépresseurs, là les anxiolytiques, qu'en fonction des époques, il convient de distinguer conceptuellement, et de disjoindre pratiquement (c'est-à-dire de prescrire spécifiquement aux bons patients la bonne molécule) ou au contraire, lorsque le temps se gâte pour les benzodiazépines, on peut indifféremment rapprocher, en substituant la fluoxétine aux anxiolytiques, décidément trop addictifs. Plus généralement, comment ne pas s'étonner de cette avalanche de classifications, de tableaux, de listes, de catégorisations des traitements, des molécules, des médicaments, dans les articles, les manuels, et dans les travaux de recherche (ce travail n'y fait d'ailleurs pas exception), et l'expérience clinique dont les enquêtes, les expertise, les témoignages, montrent qu'un schizophrène reçoit des anxiolytiques aussi volontiers qu'un hyperactif des antidépresseurs ou un dépressif des anxiolytiques ? Comment ne pas sourire en apprenant que dans une certaine littérature, l'idée de spécificité thérapeutique confine à l'absurde — Shorter relève ainsi que selon certains, les antidépresseurs cibleraient les psychopathologies avec une précision digne de la microchirurgie [511], tandis que dans le même temps, les plus grandes entreprises

511. Il conviendrait ainsi de réserver la paroxétine à l'anxiété sociale, la fluvoxamine au trouble

du domaine se sont vues infligées de lourdes voire très lourdes pénalités financières pour ne pas avoir respecter, dans leurs arguments publicitaires, les indications thérapeutiques encadrées par les administrations publiques et les lois [512] ?

Pour toutes ces raisons, on s'en doute, sur une question comme celle du rôle que l'industrie pharmaceutique joua dans l'implantation des psychotropes, non seulement dans la clinique psychiatrique, mais beaucoup plus largement, dans la culture des pays occidentaux, les positions sont parfois nuancées et mesurées, mais parfois très unilatérales (négativement, le plus souvent, mais il arrive qu'elles le soient positivement : cette littérature recèle des perles à côté desquelles il serait dommage de passer [513]) ; rarement tièdes — même si cela arrive aussi [514]. Il ne s'agit nullement ici de distribuer les bons et les mauvais points à des auteurs dont les travaux ont servi de point de départ et de point d'appui au mien, seulement de situer l'espace discursif dans lequel on trouve des analyses plus ou moins poussées, plus ou moins bien défendues et défendables, des relations entre le monde industriel et le monde de la science — dont certains semblent parfois s'étonner avec quelque tartufferie de ce que ces deux mondes soient inextricablement mêlés, alors que c'est là, depuis le XIX^e siècle au moins, une évidence : on sait ce que la chimie doit à l'industrie allemande, et ce que la physique nucléaire et l'aéronautique doivent au complexe militaro-industriel américain. Pour autant, l'industrie pharmaceutique essuie des reproches qu'aucune industrie n'encourt, en tout cas pas au même degré ; on attend d'elle une moralité particulière, parce que la finalité de ses marchandises — la santé — n'a pas de valeur quantifiable : comme la dignité, qui n'est que l'autre nom de l'humanité de l'homme, la santé semble bien exiger un respect

obsessionnel compulsif, et de surtout bien veiller à ne prendre en charge le stress post-traumatique qu'à l'aide de la sertaline (SHORTER et TYRER, « Separation of Anxiety and Depressive Disorders : Blind Alley in Psychopharmacology and Classification of Disease », p. 159).

512. Dans MONCRIEFF, *The Bitterest Pills : The Troubling Story of Antipsychotic Drugs*, p. 204-206, on apprend ainsi qu'au moment de l'introduction massive des antipsychotiques atypiques, qui permirent aux firmes de relancer un secteur qui commençait à battre de l'aile (les brevets arrivaient à terme, la recherche de molécules originales stagnait), de nombreux éléments perturbateurs furent collés au piquet par les autorités : pour avoir fourni aux patients et aux professionnels des éléments d'informations volontairement erronés concernant les indications de l'olanzapine, Eli Lilly dut s'acquitter d'une amende d'1,4 milliard de dollars en 2009. Le même écart de conduite, avec la quétiapine cette fois-ci, valut à AstraZeneca un coup de règle sur les doigts d'un montant de 520 millions de dollars. Les incartades de Johnson & Johnson et de son risperdal valurent au laboratoire des heures de colles à hauteur de 2,2 milliards de dollars. Les sommes sont colossales, mais il faut croire qu'elles n'impressionnèrent guère les intéressés : Pfizer, pour avoir promu le ziprasidone hors des règles, en fut de sa poche pour 2,3 milliards de dollars. C'était, en cinq ans, la quatrième fois que le cancre de laboratoire payait sa conception à géométrie variable de l'idée de spécificité thérapeutique ; idée qui faisait, par ailleurs, sa fortune et celle de ses camarades de classe.

513. Par exemple : H. Christian FIBIGER. « Psychiatry, The Pharmaceutical Industry, and The Road To Better Therapeutics ». In : *Schizophrenia Bulletin* 38.4 (2012), p. 649-650.

514. Par exemple : Thomas A. BAN. « Academic Psychiatry and The Pharmaceutical Industry ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30.3 (2006), p. 429-441.

inconditionnel, signe que sa valeur est infinie. Peut-être tout simplement parce qu'elle n'est que l'autre nom de la vie et de la liberté.

Les ouvrages de David Healy reflètent, dans la colère qui les anime de façon croissante — au sein de chacun, et d'un livre à l'autre —, cette exigence de respect pour la liberté et la vie, que l'auteur accuse l'industrie pharmaceutique de fouler aux pieds. Les intuitions de Healy sont légitimes, et son expérience irrécusable ; ses arguments et ses analyses manquent parfois de densité. Il n'en reste pas moins que les trois ouvrages de David Healy dont je me suis servi, et dont les titres annoncent à chaque fois très clairement la tonalité générale et les intentions de l'argumentation (*The Antidepressant Era*, écrit en 1995 mais sorti en 1997[515], *The Creation of Psychopharmacology*, paru en 2002[516], et qui joue sur le mot « création » de façon non pas subtile mais très claire, et enfin *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression* qui date de 2012[517]) font de lui une figure incontournable de ces débats, et, en un sens, peuvent faire passer leur auteur, avec le recul, comme un lanceur d'alerte avant l'heure. Leur faiblesse, cependant, vient de ce qu'ils sont, dans leurs grandes lignes, exclusivement à charge, et qu'ils balayent d'un revers de manche ou écrasent sous le marteau-pilon certains points qui mériteraient des analyses plus fines : l'impression générale qui se dégage de la lecture des textes de Healy, c'est qu'aucune hypothèse biochimique relative à la nature des psychopathologies, hypothèses dont l'industrie pharmaceutique a évidemment fait ses choux gras, ne trouve grâce à ses yeux, ni ne mérite d'ailleurs qu'on lui accorde le moindre crédit scientifique, comme si la science et le marché ne pouvaient en aucun cas cohabiter. Comme si, dans l'ombre portée de « Big Pharma », toute proposition à prétention scientifique (puisqu'on parle des « théories » aminergiques ou dopaminergiques), apparaît au mieux comme un alibi marketing, au pire, comme un mensonge — en tout cas, jamais comme une proposition scientifique sérieuse. Si une telle attitude face à l'industrie pharmaceutique se défend, elle peut finir par être contre-productive : son *Pharmageddon* paru en 2012[518], et qui résonne comme un écho au *Pharmacracy* de Szasz Thomas Szasz. *Pharmacracy : Medicine and politics in America*. Syracuse : Syracuse University Press, 2003, se présente sous un titre qui paraît encourager davantage le complotisme le plus grisâtre et le moins digne que la réflexion calme et structurée requise par les problèmes qui sont tout à la fois épistémologiques, moraux, et politiques.

515. Healy, *The Antidepressant Era*.
516. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*.
517. Healy, *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*.
518. David Healy. *Pharmageddon*. Berkeley : University of California Press, 2012.

Tout aussi sévères [519], mais exclusivement dévolues à l'analyse de la clinique américaine sont les vues de Robert Whitaker : son ouvrage de 2002, *Mad in America : Bad science, bad Medicine, and the enduring mistreatment of the mentally ill* [520] laisse peu de place au doute. Néanmoins, ses stratégies argumentatives, plus volontiers quantitatives (statistiques) que qualitatives et axiologiques, peuvent apparaître comme plus convaincantes car plus objectives. Son originalité par rapport à Healy est de s'intéresser davantage aux neuroleptiques qu'aux antidépresseurs — ce qui, d'une certaine façon, rend sa critique de la psychiatrie biologique encore plus radicale. Par ailleurs, Whitaker dénonce davantage les dérives que la pratique psychiatrique a connues à mesure que la pharmacopée se développait et occupait toujours plus de place, sans nécessairement tenir « l'industrie pharmaceutique », cet être générique qui fait un coupable commode parce que vague, pour la seule responsable des mots de la médecine mentale. La pratique du médecin demeure de sa responsabilité : les textes de Whitaker le crient avec force.

Plus nuancées sont les vues de Joanna Moncrieff, compatriote de Healy citant volontiers Whitaker, qui reposent sur des modes de démonstration beaucoup plus fins, qui la conduisent à des conclusions moins radicales, laissant à qui les lit la possibilité de réfléchir [521]. S'appuyant sur les analyses séminales [522] des relations entre le monde de l'industrie et le champ médical, et sur une lecture patiente de la littérature médicale, Moncrieff met en avant le caractère socialement construit et financièrement très rentable des conceptions (ou croyances) biologiques (telle la « théorie dopaminergique de la schizophrénie ») qui sous-tendent l'usage de la chimiothérapie psychiatrique [523].

L'ouvrage récent qui tire en quelque manière les conséquences de tous les types d'analyses exposés précédemment pour en souligner les effets anthropologiques et moraux les plus graves est celui de Allan V. Horwitz et Jerome C. Wakefield [524], dont le sous-titre (« *How Psychiatry Transformed Normal Sorrow Into Depressive Disorder* ») est plus qu'éloquent. S'il s'agit d'un ouvrage sur la psychiatrie en général, il n'en établit pas moins la responsabilité immense de l'industrie pharmaceutique — et, au-delà,

519. Voir par exemple Robert Whitaker. « The Case Against Antipsychotic Drugs : A 50-Year Record of Doing More Harm Than Good ». In : *Medical hypotheses* 62.1 (2004), p. 5-13.
520. Robert Whitaker. *Mad in America : Bad science, bad Medicine, and the enduring mistreatment of the mentally ill*. Basic Books, 2002.
521. Moncrieff, Hopker et Thomas, « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network ».
522. Elizabeth A. Boyd et Lisa A. Bero. « Assessing faculty financial relationships with industry : a case study ». In : *JAMA* 284.17 (2000), p. 2209-2214 ; Ray Moynihan, Iona Heath, David Henry et al. « Selling sickness : the pharmaceutical industry and disease mongering ». In : *The British Medical Journal* 324.7342 (2002), p. 886-891.
523. Moncrieff, *The Myth of The Chemical Cure* ; Moncrieff, *The Bitterest Pills : The Troubling Story of Antipsychotic Drugs*.
524. Horwitz et Wakefield, *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*.

des pouvoirs publics — dans la transformation de la tristesse en dépression, et de la dépression en cœur de cible, et de la personne dépressive en consommatrice. Tout le monde n'estime pas avoir le temps de faire une psychanalyse ; tout le monde n'estime pas en avoir besoin ; mais tout le monde, en revanche, éprouve de la tristesse ; et tout le monde a le temps d'entrer dans une officine pharmaceutique : pour toutes ses raisons, l'industrie pharmaceutique doit être vue comme l'une des principales responsables de l'ancrage durable des psychotropes dans la pratique médicale dans la seconde moitié du XX^e siècle, mais de l'accès de ces mêmes psychotropes au rang de fait de culture majeur.

Un dernier mot sur ce point. J'ai pris le parti de considérer les médicaments usités en psychiatrie à la fois comme des objets techniques et comme des marchandises (des produits d'une industrie spécifique à destination d'un marché spécifique) ; ce qu'ils sont. Je n'ignore pas la littérature qui, des années 1960 aux années 2000, insiste, parfois au détriment de la rigueur des argumentations, sur les relations entre société capitaliste, lutte des classes, et assimilation idéologique des écarts cognitifs et comportementaux de certains individus par rapport aux normes socio-politiques à des pathologies : sur ces questions, la littérature est légion. Ce point de vue est défendable, puisqu'il est défendu. Ce n'est pas celui que ce travail a choisi de privilégier, dans la mesure où l'examen d'une pluralité de facteurs, condition d'une forme de neutralité politique et morale, est, lui, plus rare. Que le capitalisme ait la psychiatrie qu'il mérite, voilà qui ne fait aucun doute ; mais une fois que l'on a dit cela, il est difficile de considérer que l'on a tout dit — le capitalisme a en effet la physique, la biologique, les mathématiques, les arts qu'il mérite, pourtant, le discours, dans ces domaines, ne s'épuise pas une fois qu'on a noté cet état de choses. Mais plus sérieusement : que l'histoire des techniques et celle des sciences industrielles aient mis tant de temps à être prises au sérieux, voilà, d'une certaine façon, la cause de nombreux maux qui affectent l'historiographie de la psychopharmacologie ; voilà la raison pour laquelle, sur fond d'une certaine ignorance, on en vient à enflammer les débats et à engourdir la réflexion, au point de rendre la discussion stérile. Cette section conclusive ne propose pas de position tranchée sur la question des rapports entre l'industrie, le marché et la science, tout simplement parce que mes lectures ne m'ont pas permis d'en déterminer une. J'espère seulement avoir soulevé quelques questions, et avoir su « obéir à une exigence de la pensée philosophique qui est de rouvrir les problèmes plutôt que de les clore [525] ».

C'est la raison pour laquelle l'ouvrage d'Elliot Spiro Valenstein, *Blaming the Brain. The TRUTH bout Drugs and Mental Health*[526], paru en 1988, et que la revue de

525. Canguilhem, *Le Normal et le pathologique*, p. 9.
526. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*.

littérature précédente ne mentionne pas, est d'une importance capitale pour la suite de ce travail. On peut en effet le tenir comme un n-ième opus destiné à faire éclater la vérité à la face du monde — comme on dit parfois. Mais ce serait inexact. Et ce pour deux raisons : la première, c'est que l'ouvrage de Valenstein précède ceux de David Healy, et que la prise de conscience des effets de l'influence de l'industrie pharmaceutique sur la psychiatrie américaine, prise de conscience qui toucha une partie de la profession aux État-Unis est venue, en grande partie, de ce livre, qui fut un succès. La seconde : la ligne d'argumentation principale de Valenstein, c'est l'analyse des contenus des publications scientifiques. Bien entendu, comme Healy après lui, mais aussi Moncrieff, d'autres font référence au corpus d'articles et d'ouvrage qui, au fil du temps, a fini par incarner la « psychiatrie biologique » (au sens que François Gonon donne à ce terme [527] c'est-à-dire la science biologique des troubles mentaux) : cet ensemble d'hypothèses théorique est un pan essentiel de la biologisation théorique des troubles mentaux, et Valenstein eut le mérite, et il fut l'un des premiers, de prendre sérieusement à sa charge l'analyse et la discussion critique de ces hypothèses. Ainsi, les auteurs qui ont raconté après lui l'histoire des changements qui ont affecté les conceptions des troubles mentaux à partir des années 1950, et qui l'ont fait le mieux, l'ont fait en s'inscrivant dans le sillage de Valenstein — c'est-à-dire en prenant au sérieux les hypothèses neurobiologiques des troubles mentaux.

Mon ambition, très modeste au fond, est de le faire ; et d'avancer que si les théories des années 1950 aux années 1980 ont effectivement acquis la valeur d'arguments publicitaires, avant de tomber dans l'oubli à mesure que l'industrie pharmaceutique s'enlisait dans la répétition du même et ne parvenait pas à mettre au point de nouveaux composés (au point qu'elle a fini par mettre les psychotropes un peu à l'écart), *elles ne furent pas que cela.*

6.– Le trait le plus saillant, enfin, qui signale l'implantation durable des molécules psychotropes dans le paysage mental de la psychiatrie, qui constitue également leur aspect proprement révolutionnaire, c'est que contrairement aux thérapies somatiques, les thérapies chimiques ont essaimé jusque dans le champ scientifique, et contribué à l'éclosion des théories biologiques des troubles mentaux.

Je souscris en partie aux vues précédentes, selon lesquelles cet état de faits s'explique en partie par l'apparition de la pharmacologie : en cela, je ne fais que suivre tous les auteurs de la bibliographie, mais ce sont ici les arguments de Joanna Moncrieff qui me paraissent, de loin, les plus originaux. Selon elle, en effet, derrière ce que j'ai pour ma part appelé les types (ou degrés) de spécificité des médicaments psychiatriques se tapissent deux manières différentes de concevoir les médicaments, ayant elles-mêmes

527. François Gonon. « La psychiatrie biologique : une bulle spéculative ? » In : *Esprit* 11 (2011), p. 54-73.

une incidence directe sur la manière de concevoir les psychopathologies.

Dans les premiers temps donc, dans l'usage et dans la dénomination des molécules comme la chlorpromazine, la réserpine et l'halopéridol, ce fut une approche *drug-centered* (« fondée sur le médicament ») qui prévalut, avant de faire peu à peu place à une approche *disease-centered* (« fondée sur la maladie ») [528].

Une telle approche « fondée sur le médicament » conçoit la molécule « comme une substance psychoactive qui, à l'instar de l'alcool ou des opiacées, modifie les affects et les comportements normaux, en altérant l'état de conscience [529] », et vise à en décrire les effets (sur la conscience) le plus précisément possible [530] : les premières classifications des neuroleptiques ne se contentant pas de les distinguer par ensembles et sous-ensembles de produits chimiques [531], c'est-à-dire les classifications cliniques [532], les plus utiles aux praticiens, s'organisaient effectivement en fonction des effets repérables en clinique sur tel ou tel symptôme, effets dont l'intensité et la durée étaient particulièrement scrutées.

En d'autres termes, les psychotropes ne visent pas, dans ce modèle, « à guérir telle ou telle maladie » mais à « produire un certain effet neuropharmacologique », lequel dépend de la molécule, et constitue à la fois son mode d'action, et ce qu'il y a à en savoir [533].

Selon une autre façon de voir, en revanche, que Moncrieff appelle *disease-centered* (« fondée sur la maladie », la molécule n'est plus caractérisée par ses effets cliniques, mais par sa cible thérapeutique : elle est un remède à la psychose, à la dépression,

528. Cette distinction est récurrente chez Moncrieff : voir Moncrieff, Hopker et Thomas, « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network » ; Moncrieff et Cohen, « Do antidepressants cure or create abnormal brain states ? » ; elle est employée abondamment dans Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis » et dans Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », sur lesquels s'appuient mes remarques.

529. Ibid., p. 31.

530. Puisque « cet état de conscience altéré par la substance chimique est alors conçu comme un effet qui abrase ou dissimule les symptômes de perturbation ou de souffrance psychique » (ibid., p. 31).

531. Même si de telles classifications, peu utiles pour les praticiens, avaient néanmoins leur vertu : elles injectaient rigueur, rationalité et objectivité dans la description des principales thérapeutiques utilisées en psychiatrie. Elles permettaient de montrer qu'il était possible de savoir certaines choses à propos des nouveaux médicaments qui se répandaient comme une traînée de poudre dans toutes les cliniques du monde ou à peu près. Les premières années, leurs mécanismes d'action restèrent un mystère : si on ignorait leurs fonctions, au moins pouvait-on être certain de leurs structures. Les mauvaises langues pourraient reléguer ces classifications chimiques au rang de vernis scientifique servant d'argument maladroit à une psychiatrie qui, en 1950, était en mal de science. Mais on peut y voir, au contraire, le signe d'une volonté de plus en plus marquée d'élever les sciences médicales au rang des sciences de la nature.

532. J'en donne des exemples en annexe.

533. Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 35 ; Whitaker, *Mad in America : Bad science, bad Medicine, and the enduring mistreatment of the mentally ill*, p. 146.

à l'anxiété, et pas à autre chose. Elle soigne parce qu'à l'instar des médicaments en usage dans la médecine générale (ou somatique, pour faire simple), elle restaure le fonctionnement d'un mécanisme, ou altère un dysfonctionnement.

Dans une telle conception, qui devint la conception dominante dans le champ de la psychopharmacologie à partir des années 1960 et jusqu'à nous, le mal et le remède deviennent, conceptuellement et cognitivement, éminemment liés dans leurs définitions respectives : si un IMAO a des effets antidépresseurs, comment ne pas conclure que la dépression provient d'une insuffisance en monoamines cérébrales ? Si un ISRS a le même effet, comment ne pas en arriver à assimiler état dépressif et insuffisance en sérotonine ? Puisque la chlorpromazine augmente le métabolisme de la dopamine et a des effets antipsychotiques, ne faut-il pas se rendre à l'évidence, et finir par admettre que la schizophrénie n'est que le résultat, ou le versant psychique, d'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques du système nerveux central ? [534]

Ces vues n'embrassaient pas tout le champ de la psychiatrie : mais, on va le voir,

534. Voir Moncrieff, « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug », p. 31-32 : « Dans un autre travail, j'ai qualifié cette façon de concevoir l'action des médicaments psychiatriques (« *psychiatric drugs* ») de modèle « fondée sur le médicament » pour souligner que dans ce modèle, les médicaments psychiatriques apparaissent comme des substances psychoactives au même titre que l'alcool et les opiacés, substances capables de modifier les affects et les comportements normaux, et de produire ce faisant une altération de l'état de conscience. Dans le cadre de ce modèle, l'état de la conscience modifié par le médicament est conçu comme un état qui lui-même abrase ou recouvre (« *is understood to suppress or mask* ») les symptômes de la détresse mentale ou de la perturbation psychique (Moncrieff et Cohen, « Rethinking models of psychotropic drug action »). En revanche, les discussion contemporaines relatives à l'action des médicaments psychiatriques (dont font partie les antipsychotiques) reposent sur le présupposé selon lequel les médicaments agissent spécifiquement sur telle ou telle maladie, c'est-à-dire que leur action est conçue d'une manière « fondée sur la maladie » (Moncrieff et Cohen, « Rethinking models of psychotropic drug action » ; Moncrieff, « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis »). Selon cette conception, les médicaments psychiatriques sont efficaces en raison du fait qu'ils inversent (ou du moins transforment) les processus physiologiques dont on suppose qu'ils produisent certains symptômes particuliers, fonctionnant ainsi comme les médicaments employés dans les autres spécialités médicales (« *in other areas of medicine* ») [*Note de l'autrice* : la grande majorité des médicament ciblent les mécanismes responsables de l'apparition de symptômes ou de dysfonctionnements (« *the underlying mechanisms that produce symptoms or disorders* »). Les médicaments contre l'asthme, par exemple, produisent leurs effets thérapeutiques en dilatant les voies respiratoires contractées ; les médicaments contre le cancer ciblent les mécanismes de prolifération cellulaire ; les anti-douleur ont une action sur les voies physiologiques qui produisent la douleur.] Dans cette conception, l'altération de la conscience ou les effets psychoactifs que les médicaments induisent deviennent de simples « effets secondaires », accessoires et sans relation pertinente avec leurs mécanismes d'action (« *irrelevant to their therapeutic actions* »). Bien que dans la littérature psychiatrique les présupposés relatifs au mode d'action des traitements médicamenteux, les manuels d'aujourd'hui regorgent au contraire d'analyses approfondies relatives aux effets qu'ont les médicaments sur divers systèmes de neurotransmission, et de théories concernant les anomalies de la neurotransmission qui sous-tendent les troubles psychiatriques (comma la théorie dopaminergique de la schizophrénie), mais ces manuels ont tendance à oublier d'inclure l'étude des effets psychoactifs des médicaments (la manière dont ils modifient les affects et les comportements normaux) et des conséquences que de tels effets ont sur les symptômes mentaux (voir Herbert Y. Meltzer et William V. Bobo. « Antipsychotic and anticholinergic drugs ». In : *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Sous la dir. de Michael G. Gelder et al. Oxford : Oxford University Press, 2009, p. 1208-1231). »

elles suffirent à transformer durablement et profondément la conception des troubles mentaux. Avec la schizophrénie et la dépression, on tenait le noyau dur des troubles mentaux, dont, peut-être, on pourrait dériver les autres.

Ce furent donc les théories relatives à la schizophrénie et à la dépression qui jouèrent un rôle matriciel, et dessinèrent un cadre d'intelligibilité nouveau, qui finit par devenir le cadre d'intelligibilité préférentiel de toute une partie du champ psychiatrique.

Bref, un faisceau disparate de raisons porte à admettre que les psychotropes donnèrent l'occasion aux psychiatres, tandis que la neurobiologie faisait découverte sur découverte, de formuler des hypothèses pathologiques dans les coordonnées de la physiologie du système nerveux central. Et cela était proprement nouveau.

Ces hypothèses au statut théorique toujours incertain, on le verra, se voulaient, ou, plus exactement, étaient de fait plus précises, plus rigoureuses, plus scientifiques que les (rares) contributions théoriques des introducteurs ou des partisans des thérapies de choc, dont les théoriciens d'après-guerre ne paraissent même pas s'être souvenus ; sans doute se voulaient-elles également plus scientifiques que les explications psychologiques des pathologies du mental.

Elles affermirent, certainement, l'idée selon laquelle le système nerveux central et le cerveau étaient bien le lieu où la maladie était à chercher, à expliquer — puisqu'il était à présent certain que l'action thérapeutique efficace avait précisément le cerveau pour point d'application. La biologie du cerveau fournit un cadre, des méthodes, un lexique, des connaissances, des lois, des preuves ; elle constitua, pour qui était disposé, psychiatre ou physiologiste, à parler la langue de la science dans l'idée de sonder les mystères des maladies de l'esprit, ce que Wittgenstein appelle une grammaire.

La seconde partie de ce travail se demandera comment ; et pour quels motifs.

Deuxième partie

Expliquer

Introduction à la seconde partie

Cette seconde partie constitue d'une certaine manière le négatif, historiquement et conceptuellement complémentaire de la première, puisqu'elle s'intéresse au versant théorique, et non plus clinique, de la biologisation des troubles mentaux.

Pour cela, elle se présente sous la forme de deux chiasmes historiques. Cette forme a été choisie pour démontrer la continuité entre les deux moments d'émergence de la psychiatrie biologique [1] — entendue ici, non plus comme un type de *pratique thérapeutique* mais comme *un mode d'explication particulier* des pathologies psychiques, qui cherche à en déterminer les causes biologiques, et donc à adopter, sur les psychopathologies, le point de vue de l'anatomopathologie et de la physiopathologie.

Le premier chapitre montrer comment la théorisation des maladies de l'esprit a pris forme au XIX^e^ siècle dans les travaux de Griesinger, et dans quelle configuration historique elle l'a fait. Dans sa seconde moitié, ce chapitre montre ensuite comment, après s'être peu à peu retiré de la science psychiatre, le cerveau, qui en constitue le soubassement ontologique principale a été pris en charge par la neurophysiologie, jusqu'à ce qu'un modèle satisfaisant de la cellule nerveuse et de sa capacité à transmettre l'influx nerveux apparaisse, en 1952, formant ainsi le noyau dur des recherches à venir, qui débouchèrent sur la mise au jour des mécanismes de transmission synaptique, dont la découverte fut l'élément capital de la biologisation théorique de la psychiatrie à partir des années 1950 (Chapitre 3).

Le second chapitre de cette partie (Chapitre 4), dans la continuité du précédent, reprend l'histoire de la neurophysiologie en 1952, qui est une année clé non seulement parce qu'elle est le point culminant auquel l'électrophysiologie a abouti, mais également parce qu'elle est aussi le tournant vers la conception neurochimique de la transmission synaptique. Cette conception est précisément celle qui rend possible l'intégration des données relatives aux substances biochimiques que de très nombreux travaux considéraient comme des neurotransmetteurs centraux potentiels. Cette conception rend également possible l'émergence de la notion de récepteur synaptique, dont la seconde psychiatrie biologique, celle du XX^e^ siècle, s'empara par la suite lorsque furent formu-

1. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.

lées les principales hypothèses biologiques de l'étiologie des psychopathologies. Donc, dans ce second chiasme historique, c'est l'étude de ces hypothèses biologiques qui vient conclure ce quatrième et dernier chapitre, afin de montrer que contrairement à une idée très répandue, pas entièrement fausse mais souvent trop simpliste, on ne saurait expliquer le versant théorique de la psychiatrie biologique(que j'ai qualifié, par commodité, et en empruntant une formule de François Gonon [2], de « discours biopsychiatrique ») uniquement par la psychopharmacologie. Elle en fut une pièce essentielle, mais elle ne fut pas la seule : ce que ces théories expriment, c'est l'enthousiasme provoqué par près d'un siècle de découvertes neurobiologiques.

2. Gonon, « La psychiatrie biologique : une bulle spéculative ? »

Chapitre 3

Psychiatrie cérébrale et neurobiologie cellulaire : d'un programme de recherche à l'autre (1864–1952)

> De la nécessite de la nature divine doivent suivre en une infinité de modes une infinité de choses, c'est-à-dire tout ce qui peut tomber sous un entendement infini.
>
> **Spinoza**, *Éthique*, « I., prop. 25 »

3.1 Présentation de ce chapitre

On l'a vu [1], sous la plume de Shorter, il est possible de distinguer deux périodes, séparées d'une cinquantaine d'années, au cours desquelles la conception théorique des psychopathologies eut lieu, institutionnellement et conceptuellement/théoriquement, dans le cadre des sciences de la nature, et, pour être plus exact, de la biologie du cerveau.

Ce chapitre et celui qui lui succède ont pour ambition de montrer quelles furent les inflexions intellectuelles et matérielles — c'est-à-dire disciplinaires — qui rendirent ces deux phases possibles [2] ; ce n'est qu'ainsi, et c'est l'idée que je défendrai, qu'on peut

1. Voir l'introduction à la partie 2
2. Phases que j'ai caractérisées plus haut, afin de prendre quelque distance avec la chronologie et les regroupements de Shorter lui-même.

comprendre à la fois le contenu théorique des ces approches biologiques des psychopathologies, mais également leurs limites.

En effet, même si aucun jugement définitif n'est à ce jour possible, il est tout de même bien clair que ces deux phases de *biologisation*, et même de *neurobiologisation* de la psychiatrie ne constituèrent ni un aboutissement théorique, ni même une révolution ; en un sens, ce furent des impasses théoriques : on verra pourquoi à la fin de cette section.

Un tel constat s'appuie sur deux ordres d'arguments : le premier est pratique, le second, épistémique.

Le premier est d'ordre pratique et normatif : dans la mesure où ces explications neuropsychiatriques ne permirent en rien d'améliorer l'efficacité des traitements disponibles pour venir en aide aux malades, on peut arguer qu'elles échouèrent, par là même, à entrer dans « le modèle médical », cette organisation idéale (purement idéale, pourrait-on dire) des connaissances et des pratiques médicales, et dans laquelle les secondes dérivent des premières, qui leur sont donc logiquement et chronologiquement antérieures. Ne donnant lieu à aucune réforme, et, *a fortiori*, à aucune révolution thérapeutique, ces hypothèses et connaissances neuropsychiatriques, littéralement ineffectives, n'étaient pas amenées à durer dans le temps.

Mais à la limite une telle objection n'est pas celle qui m'intéresse le plus, et ce n'est sûrement pas la plus pertinente : on l'a vu, la biologisation thérapeutique, aussi bien dans les années 1910 que dans les années 1950 ne se fonda nullement sur des considérations théoriques *a priori* — ou plutôt antérieures ; ses justifications étaient d'ordre clinique, à la fois éminemment subjectives et paternalistes [3].

Or l'explication d'un phénomène pathologique ne se mesure pas, en effet, à l'aune seule de ses débouchées thérapeutiques ; celles-ci peuvent passer pour suffisantes, lorsqu'elles existent [4] mais elles ne sont pas nécessaires à l'explication rigoureuse, dans le langage et selon les méthodes des sciences de la nature, du phénomène pathologique. Ce qui l'est, c'est une cohérence des données, une reproductibilité expérimentale, une inférence possible à la meilleure explication [5].

C'est là la seconde raison, peut-être, qui justifie le tarissement de ce filon de recherches mêlées de spéculations : c'est le second argument, d'ordre épistémique.

Il manquait tout cela à ces théories ; les hypothèses auxquelles je consacrerai la

3. Voir Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, *passim*.

4. L'idée de cette suffisance des débouchées thérapeutiques sera discutée plus bas : se reposer implicitement sur cette idée, c'est en effet l'erreur dont furent victimes, malgré elles, les hypothèses neurobiologiques qui virent le jour à partir des années 1960.

5. Gilbert H. Harman. « The Inference to the Best Explanation ». In : *The Philosophical Review* 74.1 (1965), p. 88-95.

première partie de ce chapitre ne permirent pas d'aboutir, *in fine*, à une explication plus objective et scientifique, et donc à une meilleure compréhension des psychopathologies elles-mêmes ; elles n'en révélèrent pas la nature.

La deuxième partie de ce chapitre montrera comment les sciences du neurone prirent en quelque sorte le relais des recherches médicales, neurologiques, anatomopathologiques et psychiatriques, et firent le lit de la deuxième phase de la biologisation des troubles mentaux, qui a très peu à voir avec la première.

Mais il convient de voir, avant cela, comment les premières tentatives de théorisation neurobiologiques de troubles mentaux apparurent, quelles furent leurs ambitions, et quelles furent les raisons de leur essoufflement.

3.2 La psychiatrie cérébrale du XIX^e siècle : le rôle de Griesinger

3.2.1 Des recherches au statut historiographique ambigu

Ainsi la biologisation des psychopathologies eut-elle lieu deux fois. La seconde, prenant son essor dans les année 1950, est toujours d'actualité : c'est elle qu'on verra au chapitre suivant.

La première, qui nous occupe à présent, est en revanche, et ce sur tous les plans, très loin de nous ; elle eut lieu dans un contexte intellectuel, institutionnel et scientifique extrêmement différent de celui qui succéda à la seconde Guerre mondiale. Bien qu'on ne puisse réduire l'histoire de ces premiers développements à l'espace germanique — la littérature secondaire insiste très souvent sur ce point [6], soit parce qu'elle définit plus largement que moi ce que recouvre l'expression « physiatrie biologique », soit pour rendre à chaque nation ce qui, de droit, lui revient —, c'est malgré tout sur les travaux allemands que ce concentrera cette section.

Non pas tant en raison de l'importance théorique que ses résultats eurent dans l'histoire des sciences — l'apport de ce que j'appellerai faute de mieux la « neuropsychiatrie allemande [7] » fut, comme on dirait, essentiellement négatif — qu'en raison du fait que cette psychiatrie neurobiologique (relativement éphémère) s'inscrivit dans un mouvement de réorganisation sociale et institutionnelle de la production du savoir médical en Allemagne, qu'elle contribua, en retour, à ancrer dans les pratiques, les esprits et les institutions.

L'Allemagne étant devenue, au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle, le centre de gravité et de référence de la médecine mondiale, il n'est pas exagéré de soutenir que le rapprochement opéré par les médecins allemands entre l'université et la clinique constitua un modèle médical pour le monde entier : mais, assez paradoxalement, la neuropsychiatrie allemande, pour ce qui la concernait, n'eut, du point de vue de son organisation, que peu d'imitatrices hors de ses frontières. Elle paraît, rétrospectivement, avoir été la première incarnation d'une psychiatrie conforme à l'idée de modèle médical, cherchant à comprendre scientifiquement avant de soigner rationnellement. Mais, on vient de le voir, elle n'eut aucune influence sur la prise en charge thérapeutique —

6. Voir John G. Howells. *World History of Psychiatry*. Londres : Baillière Tindall, 1975 ; Pichot, *Un siècle de psychiatrie* ; Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, par exemple.

7. Berrios, dans German E. Berrios et Ivana S. Marková. « The concept of neuropsychiatry : a historical overview ». In : *Journal of psychosomatic research* 53.2 (2002), p. 629-638, fonde son approche de l'histoire des idées, de son propre aveu, sur Arthur Lovejoy. *The Great Chain of Being*. Cambridge : Harvard University Press, 1936, sur Donald R. Kelley. *The History of Ideas. – Canon and Variations*. Rochester : Rochester University Press, 1990 et sur Mark Bevir. *The Logic of the History of Ideas*. Cambridge : Harvard University Press, 1999.

à quelques exceptions près. Par là même, l'idée selon laquelle la neuropsychiatrie de la fin du XIX^e siècle fût la première incarnation d'une médecine mentale conforme à la juste et droite définition de ce qu'est la médecine ne tient pas la route.

Au cours de cette période, la psychiatrie acquit, en Allemagne, un statut. Mais de ce statut, la science des psychopathologies ne retira pas grand chose ; en tout cas, les aboutissements théoriques (ceux de Wernicke, en l'espèce) n'eurent-ils qu'une postérité limitée. Et lorsqu'elle le fit, un siècle plus tard, ce ne fut pas non plus en conformité à ce modèle médical : la question de la pertinence épistémologique de ce concept fera l'objet de la conclusion générale. On verra que dans cette mesure même, il est possible que la psychiatrie ne se singularise en réalité que très peu par rapport aux autres branches du savoir médical. Comme elles, la psychiatrie se développa, au fond, toujours de la même manière : tant bien que mal, et, à la lettre, comme elle le put.

Ce que ces travaux, et d'autres qui excèdent le cadre de ce travail [8], montrent en réalité, c'est l'ancrage progressif d'une conception neurobiologique des psychopathologies dans le champ de la médecine européenne (et états-unienne, en partie).

Une conception qui fut éclipsée peu à peu par deux ensembles pratico-théoriques pourtant très différents, à savoir la psychanalyse, d'une part, et les thérapeutiques biologiques d'autre part [9], mais qui, si l'on suit sur ce point Shorter [10] et Berrios [11] réapparut, sous une autre forme et pour d'autres motifs, dans les années 1960.

On verra en conclusion de cette section si de telles analyses sont suffisantes pour rendre compte, non pas tant de l'apparition que de la disparition de cette manière de concevoir les psychopathologies.

3.2.2 Le contexte européen d'émergence de la neuropsychiatrie allemande

Simplifions : c'est en suivant l'historiographie que ce travail prend pour point de départ le contexte germanique et la date de 1864 — ce dernier se trouve être le plus petit dénominateur commun aux travaux d'histoire de la psychiatrie dont les ouvrages m'ont été les plus utiles.

Mais ce point de départ lui-même doit être brièvement expliqué.

Découvertes neuroanatomiques

Comme la suite de ce chapitre et le début du suivant le montreront (relativement à un autre contexte), l'essor de la neuroanatomie et de la neuropathologie dont l'Europe

8. Voir l'introduction générale ainsi que l'introduction à la seconde partie.
9. Voir la première partie de ce travail.
10. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 69-113.
11. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview ».

fut le théâtre tout au long du XIX^e siècle doit beaucoup aux contributions techniques d'un certain nombres d'acteurs : pour ne citer que deux exemples, Johann Christian Reil (1759–1813), physiologiste qui exerça à Halle, Berlin, puis Leipzig, proposa une nouvelle manière de solidifier et de fixer les éléments cérébraux destinés à l'étude anatomique [12] ; Benedikt Stilling (1810–1879), à Kassel, mit au point la technique des sections sériées [13].

Les instruments (l'ophtalmoscope de Helmholtz, en 1850, par exemple), les techniques d'examens médicaux (Landry 1852 signe de Westphal en 1882 [14], le réflexe de Babinski en 1896) permirent d'affiner l'évaluation des états neurologiques des patients, tandis que les progrès que connurent les techniques photographiques contribuaient à diffuser de plus en plus largement et de plus en plus précisément les résultats obtenus par les anatomistes.

D'importants résultats physiologiques méritent également d'être mentionnés : en 1836, la distinction établie par Robert Remak (1815–1865) entre les fibres nerveuses myélinisées et non-myélinisées [15], alors qu'il travaillait à Berlin auprès de Johannes Peter Müller (1801–1858) [16] ; la dégénérescence des fibres nerveuses post-mortem fut mise au jour par Augustus Vollney Waller à Londres en 1850 [17], son sens dans les fibres sensitives et son sens dans les fibres motrices fut précisé par Ludwig Türck, neurologue viennois peu après [18].

Mais pour ce qui concerne l'étude des pathologies mentales, ce furent bien davantage les avancées dans le domaine de la neurologie, c'est-à-dire de l'étude des pathologies

12. Devin K. Binder, Karl Schaller et Hans Clusmann. « The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry ». In : *Neurosurgery* 61.5 (2007), p. 1091-1096.

13. Benedict Stilling et J. Wallach. *Untersuchungen über die Functionen des Rückenmarks und der Nerven : mit specieller Beziehung auf die Abhandlungen J. van Deen's, zur Physiologie des Rückenmarks etc.* Leipzig : Wigand, 1842 ; Francis Schiller. « Stilling's nuclei–turning point in basic neurology ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 43.1 (1969), p. 67-84 ; Edwin Clarke et Charles Donald O'Malley. *The human brain and spinal cord : A historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century. Norman Neurosciences Series No.2.* San Fransisco : Norman Publishing, 1996, p. 271.

14. David Ferrier. « Westphal on the Knee-phenomenon ». In : *Brain* 5.2 (1882), p. 286-288.

15. Voir page 314.

16. Figure centrale de la physiologie allemande, il fut le maître de bon nombre de physiologistes dont il est question dans les pages qui suivent.

17. Augustus Volney Waller. « XX. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres ». In : *Philosophical transactions of the Royal society of London* 140 (1850), p. 423-429.

18. Ludwig Türck. « Über sekundare Erkrankung einzelner Riickenmarksstrange und ihrer Fortsetzungen zum Gehirne ». In : *Sitzungsberichte der mathematisch-naturwissenschafilichen Classe der kaiserlichen Akademie der Wissenschafien* 6 (1851), p. 288-312 ; Ludwig Türck. « Über sekundare Erkrankung einzelner Riickenmarksstrange und ihrer Fortsetzungen zum Gehirne ». In : *Zeitschrift der kais. kon. Gesellschaft der Aerzte zu Wien* 9 (1853), p. 289-317 ; Jeremy D. Schmahmann, Roger M. Nitsch et Deepak N. Pandya. « The mysterious relocation of the bundle of Türck ». In : *Brain* 115.6 (1992), p. 1911-1924.

du système nerveux, qui incitèrent certains savants — Griesinger en tête — à former l'espoir que la psychiatrie pourrait bien bénéficier des ressources à la fois scientifiques et institutionnelles de l'anatomie pathologique, c'est-à-dire du laboratoire.

La connaissance des pathologies du système nerveux périphériques progressa en effet très nettement au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle : à la description de la paralysie ascendante s'ajouta celle des polynévrites, des dystrophies musculaires, de la myotonie congénitale, de la myasthénie. Les maladies de la colonne vertébrale furent explorées en parallèle : l'ataxie spinale, la poliomyélite, le syndrome de Brown-Séquard, de même qu'étaient décrites les importantes entités nosologiques correspondant aux maladies affectant le système nerveux dans son ensemble, telles que la sclérose amyotrophique latérale (maladie de Charcot), la sclérose en plaques, la paralysie bulbaire progressive, la chorée de Huntington et le syndrome de Korsakoff — maladies à propos desquelles, bien entendu, il existe des bibliothèques entières [19].

Mais ce développement de la physiopathologie du système nerveux contribua à donner du crédit à l'idée selon laquelle il était possible d'associer des dysfonctionnements nerveux particuliers à des aires cérébrales localisées.

La localisation des fonctions cérébrales, et des pathologies résultant de leurs altérations n'était pas une idée absolument neuve, loin s'en fallait.

On la fait en général remonter à trois sources principales.

Premièrement, au travaux de Franz Joseph Gall (1758–1828), dont le caractère révolutionnaire, souligné parfois tenait aux deux hypothèses qu'il introduisit dans l'histoire des sciences du cerveau au cours de ses recherches : « Gall avait introduit une double idée révolutionnaire : la structure du cerveau est hétérogène ; il existe des corrélations entre morphologie de l'encéphale et fonctions psychologiques ». Cette théorie fit sentir ses effets longtemps sur le champ de la psychopathologie [20], notamment chez Wernicke, même si (un trait de l'époque) les vues de Gall allaient de paire avec une dimension excessivement spéculative [21].

19. Les paragraphes précédents doivent tout ou presque à Albrecht HIRSCHMÜLLER. « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century ». In : *History of Psychiatry* 10.40 (1999), p. 395-423, notamment aux pages 402–405.

20. PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 71 sqq.

21. Voir Mario LANCZIK et G. KEIL. « Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 2.6 (1991), p. 171-180, p. 172, qui renvoie à Paul Julius MÖBIUS. *Ausgewählte Werke : Franz Joseph Gall*. Leipzig : Johann Ambrosius Barth, 1905 ; Owsei TEMKIN. « Gall and the phrenological movement ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 21.3 (1947), p. 275-321 ; Erna LESKY. « Structure and function in Gall ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 44.4 (1970), p. 297-314 ; E.H. ACKERNECHT. « Contributions of Gall and the Phrenologists to Knowledge of Brain Function ». In : *The History and Philosophy of Knowledge of the Brain and its Functions. An Anglo-American Symposium. London, 1957*. Sous la dir. de Frederick Noël Lawrence POYNTER. Amsterdam : B.M. Israël, 1958, p. 149-153, pour des approfondissements sur Gall. Il faut aussi garder à l'esprit que les idées de Gall eurent des conséquences parfois funestes,

En deuxième lieu viennent les apports de John Hughlings Jackson (1835–1911), à qui la connaissance de l'épilepsie doit tant. S'il ne s'intéressa pas directement aux troubles mentaux, ses travaux eurent quelque incidence sur la conception de certains psychiatres [22]. Pierre Pichot résume ainsi les principales thèses de Jackson :

> « Bien que Jackson ne s'intéressât pas à la psychiatrie, il élabora un modèle qu'il qualifie de "physiologique" essentiellement hiérarchique avec trois niveaux anatomiques correspondant respectivement à la mœlle épinière, aux formations de la base du cerveau et au cortex, supports d'une hiérarchie fonctionnelle allant des aspects les plus automatiques aux plus volontaires. L'atteinte pathologique frappe habituellement le niveau le plus élevé, le plus fragile parce que le plus récent, et en en supprimant l'activité provoque directement des symptômes négatifs et indirectement, par la libération du niveau inférieur, des symptômes positifs. Les structures les plus élevées, déclare-t-il en 1881 au Congrès International médical de Londres, sont "l'analogue physiologique des organes de l'âme" et le substrat anatomique de la conscience [23]. (...) »

Viennent enfin les apports de plusieurs savants comme le médecin padouan Giovanni Battista Morgagni (1682–1771), le neurologue français Marc Dax (1771–1837) [24], ou de Marshall Hall, physiologiste de Brighton qui tenta de classifier les pathologies nerveuses à partir des données anatomopathologiques dans un ouvrage qui parut en 1841 [25], qui permettent d'affermir l'idée que la théorie des localisations (si on peut parler de théorie [26]) n'était pas un épiphénomène.

Il est certain qu'en l'espace de deux décennies, entre 1860 et 1880 [27], cette façon de concevoir le cerveau comme un ensemble d'aires anatomiquement et fonctionnellement distinctes, et desquelles il fallait comprendre le fonctionnement normal pour ensuite comprendre les pathologies cérébrales [28].

---

notamment à la suite des développements de la *phrénologie*, comme l'appelait le disciple de Gall, Johann Gaspar Spurzheim (1776–1832), qui consistait à tenter de déduire les caractéristiques de l'esprit d'une personne à partir des propriétés anatomiques de son crâne. Si certaines intuitions de Gall furent peut-être « révolutionnaires », ses thèses étaient, pour l'essentiel, fausses.

22. E. Stengel. « Hughlings Jackson's influence in psychiatry ». In : *The British Journal of Psychiatry* 109.460 (1963), p. 348-355.

23. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 57-58.

24. Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 404.

25. Marshall Hall. *On the Diseases and Derangements of the Nervous System.* Londres : H. Baillière, 1841.

26. On verra en effet au chapitre suivant et dans les conclusions générales que l'usage de ce terme en médecine est d'un usage particulièrement souple.

27. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 72 ; Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 402-403.

28. Sur l'influence du localisationnisme dans l'histoire de la neurologie, et plus largement de la médecine, voir Walther Riese. « History and principles of classification of nervous diseases ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 18.5 (1945), p. 465-512 ; Walther Riese et Ebbe C. Hoff. « A history of the doctrine of cerebral localization : Sources, anticipations, and basic reasoning ». In :

« Paradigme » ou « style de pensée », le localisationnisme était en tout cas devenu une tendance intellectuelle véritablement *effective*. Non pas que la suite de cette histoire en montre l'influence directe sur toute la biopsychiatrie allemande : ce n'est pas tout à fait le cas chez Griesinger [29], même si son œuvre majeure (à savoir le traité de 1845 analysé plus loin) participe d'une recherche des lieux anatomiques de la maladies mentales, elle le fait dans des coordonnées théoriques qui lui sont propres.

je mentionne cette tendance — à gros traits, cela va sans dire — pour souligner l'attraction qu'exerçaient sur les savants et les médecins des XVIII[e] et XIX siècles les 1 400 g de cellules qui composent le *Cerebrum* ; une telle attraction n'a depuis fait que s'intensifier, et ses effets *philosophiques* sont encore loin d'être évidents [30].

Les travaux de Paul Broca sur ce que Armand Trousseau (1801–1867) appela plus tard l'« aphasie [31] », qui conduisirent à identifier l'ère motrice du langage apparaissent ainsi comme le premier résultat anatomopathologique d'une importance capitale, et pour l'histoire de la neurologie, et pour celle de la neuropsychiatrie.

Les travaux de Wernicke sur l'aphasie sensorielle, également publiés en 1874, vinrent en quelque sorte couronner de succès l'approche localisationniste, et confirmer qu'elle était la bonne, en même temps qu'ils en complexifiaient et en enrichissaient substantiellement la signification (en raison du fait, pour le dire vite, que l'anosognosie mise au jour par Wernicke ne s'expliquait pas par l'altération d'une structure anatomique déterminée, et donc, à strictement parler, *localisable*, mais par celle d'une *fonction* [32]).

En 1881, le septième Congrès International de Médecine qui se tint à Londres vit s'opposer le Viennois Friedrich Leopold Goltz (1834–1902) et l'Écossais David Ferrier (1843–1928) sur la question de la pertinence de la tendance localisationniste ; Ferrier l'emporta : au vu et su des hommes les plus influents dans le champ de la médecine et dans celui de la physiologie, le localisationnisme s'imposa donc, pour un temps. La même année, Siegmund Ritter Exner von Ewarten (1846–1926) [33] fit paraître à Vienne ses *Recherches sur la localisation des fonctions dans le cortex cérébral chez l'Homme* [34], dont les conclusions étaient étayées par l'analyse de 167 cas ; le localisationnisme n'était ainsi pas seulement une idée qu'attestaient les travaux d'anatomopathologie en labora-

Journal of the History of Medicine and Allied Sciences 5.1 (1950), p. 50-71.

29. Pour l'évidente raison que les travaux de Jackson, sans conteste les plus importants, furent publiés vingt ans après la mort du psychiatre allemand.

30. Carl F. Craver. *Explaining the brain*. Oxford University Press Oxford, 2007 ; Denis Forest. *Neuroscepticisme : les sciences du cerveau sous le scalpel de l'épistémologue*. Paris : Éditions d'Ithaque, 2014.

31. Broca parlait d'« aphémie » (Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 72).

32. Sur Wernicke, voir Denis Forest. *Histoire des aphasies. Une anatomie de l'expression*. Paris : Presses Universitaires de France, 2005 ; Denis Forest. « La frontière entre psychiatrie et neurosciences ». In : *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 1 (2008), p. 147-173.

33. Exner avait été l'élève de Ernst Wilhelm von Brücke (1819–1892).

34. Siegmund Exner. *Untersuchungen über die Localisation der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen*. Vienne : Braumüller, 1881.

toire, ou les expérimentations sur l'animal. Les travaux de Exner en étaient une preuve manifeste ; pas la seule, mais une preuve qui permet néanmoins de justifier l'idée selon laquelle, vers 1880, il devenait de moins en moins aisé de contester que les états psychologiques, normaux ou pathologiques, trouvaient dans l'approche neurologique des éléments d'explication ; autrement dit, que de tels états avaient des causes (au double sens étiologique et constitutif [35] neurophysiologiques [36]).

Plus ou moins en parallèle de ces découvertes, avec quelques décalages dans le temps, on trouve également un certain nombre d'individus dont les travaux, les ambitions, les intuitions décelables dans leurs pratiques ou dans leurs écrits, ou encore dont les positions institutionnelles montrent que le terreau intellectuel sur lequel allait croître de façon éphémère cette première neuropsychiatrie occupait une surface toujours plus importante.

Quelques figures marquantes

Mais un terreau intellectuel n'est rien s'il ne s'incarne pas concrètement dans les travaux de personnes de chair et de sang. Pour triviale que soit cette remarque, elle justifie les quelques lignes qui suivent, et qui, justement, s'intéressent aux figures que la littérature secondaire mentionne le plus régulièrement.

En effet, la plupart des ouvrages ou articles se rapportant à l'histoire générale de cette période de la médecine mentale prennent soin de s'intéresser à l'état de l'art et des pratiques concrètes à l'échelle européenne : c'est le cas de Pichot, qui procède par aires géographiques [37] ; de Shorter [38], qui procède peu ou prou de la même façon, injectant une approche thématique au découpage géographique ; c'est le cas de Berrios [39], qui présente dans son article une chronologie s'étirant sur trois siècles, en procédant par pastilles biographiques.

Chez Shorter, William Battie (1703–1776), médecin londonien, qui commença à enseigner la psychiatrie en 1753, et son confrère ultra-marin et ultra-montin, Vincenzo Chiarugi (1759–1803), médecin florentin qui fit de même en 1805, font figures de précurseurs de l'apparition de la discipline (quel qu'en fût le nom) consacrée aux troubles mentaux au sein des autres spécialités médicales, en cours de constitution elles aussi.

35. Voir Larry Wright. *Teleological explanations*. University of California Press, 1976 ; Wesley C. Salmon. « Scientific explanation : Three basic conceptions ». In : *PSA : Proceedings of the biennial meeting of the philosophy of science association* 1984.2 (1984), p. 293-305.

36. Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 403 ; Kenneth L. Tyler et Rolf Malessa. « The Goltz–Ferrier debates and the triumph of cerebral localizationalist theory ». In : *Neurology* 55.7 (2000), p. 1015-1024.

37. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*.

38. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.

39. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview ».

Les travaux de Eugène Billod (1818–1886), et notamment son traité de 1884 [40], insistaient sur la nécessité de connaître le fonctionnement du système nerveux central, et se démarquait par là, selon Shorter, de la conception globalement morale et théologique de la folie qui était alors, implicitement, celle de nombreux praticiens [41] s'inscrivent également, pour l'historien anglais, dans cette mouvance.

Aux côtés de Battie, et remontant au XVIII^e siècle, Berrios inclut, dans sa recension des précurseurs, des hommes comme David Hartley (1705–1757), Pierre Cabanis (1757–1808), Etienne-Jean Georget (1795–1828), un élève de Philippe Pinel. Le travail de Antoine Laurent Jessé Bayle (1799–1858), qui identifia la neurosyphilis dans sa thèse de 1822 [42], est peut-être, de ce point de vue, le plus important, quoique l'homme soit souvent éclipsé par Pinel et Esquirol dans l'historiographie. Pourtant, comme le note Hirschmüller, c'est lui qui « pour la première fois, permit d'établir qu'une cause anatomopathologique était à l'origine d'une véritable maladie psychiatrique [43] ».

La recherche de précurseurs ou de pionniers revêt souvent un caractère peu pertinent, car bien souvent partiale ou stérile — mais, en rapprochant des individus et des événements qui ne tiennent que par un fil ténu (en l'occurrence, l'idée selon laquelle *une maladie mentale est une maladie du cerveau* [44]), elle permet de mettre en avant deux choses : le caractère européen du mouvement de neurobiologisation des psychopathologies ; et la nature mixte des débats et des arguments alors invoqués, souvent en dialogue avec des thèses métaphysiques (celles de Descartes, celles de Hobbes, mais aussi de Condillac ou Helvétius [45]) ; la neuropsychiatrie de la fin du XIX^e siècle émergea, entre autres choses, en s'émancipant de ces disputes philosophiques et en intégrant à sa réflexion des éléments empiriques, de plus en plus nombreux et de mieux en mieux établis.

À l'intersection de ces deux ensembles d'éléments historiques, on trouve toujours le contexte allemand du XIX^e siècle et la figure de Griesinger, qui en fut, en quelque sorte, la cristallisation.

Voici pourquoi.

---

40. Eugène Billod. *Des maladies mentales et nerveuses*. Paris : Masson, 1882.
41. Voir Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, au chapitre 3.
42. Voir le chapitre 1, à la page 32.
43. Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 399.
44. Berrios précise pourquoi il n'écrit pas que « les maladies mentales sont causées par des dysfonctionnements cérébraux » (Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », p. 630).
45. Ibid., p. 632.

Contexte allemand

Le contexte de ce qui ne s'appela l'Allemagne qu'en 1871, dans lequel le projet de Griesinger vit le jour avant d'être poursuivi par Meynert et Wernicke apparaît en effet, au mitan du XIX^e siècle, comme une synthèse des évolutions présentées plus haut, qui ont affecté la physiologie et la neurologie. De nombreuses découvertes vues juste avant eurent ainsi lieu en Allemagne [46].

Mais dans cette société de savants et de médecins en pleine expansion, c'est la psychologie qui, au moment où Griesinger publia son traité-manifeste, était traversée de tensions, au point qu'on peut parler, sans trop de risques, d'une crise disciplinaire (préparagidmatique) dans la psychologie allemande.

Ces trois grandes lignes d'investigations, psychologique (et psychiatrique), neurologique et médico-clinique, se répercutaient dans la prise en charge médicale des troubles de l'esprit, c'est-à-dire dans la psychiatrie elle-même. C'est ainsi que Otto Marx, explique le caractère favorable du contexte allemand, véritable boîte de Pétri des idées autour des rapports entre les dysfonctionnements cérébraux et les affections mentales.

> « D'une façon générale, les analyses de la psychologie se développaient en relation avec les traitements qu'on apportait alors à la folie (la psychiatrie), l'étude des troubles neurologiques et la prise en charge de ce qu'on appelait les maladies nerveuses, et les problèmes que posaient les patients affectivement instables présentant des troubles d'ordre somatique (médecine clinique) [47]. »

Une distinction archi-connue, dont le caractère moteur car générateur de débats et de discussions — souvent, mais pas toujours — est souligné dans l'historiographie [48] partage ainsi la psychologie allemande en deux courants principaux, les « psychologistes » d'une part, et les « somatistes » de l'autre [49].

Ce partage des eaux est révélateur, en ce qu'il montre que la psychologie du XIX^e siècle ne s'était pas déprise, loin s'en fallait, des questions métaphysiques relatives à la substance même de l'esprit humain — la matière, pour les somatistes, un

46. Shorter explique pourquoi le chapitre qu'il consacre à la première psychiatrie biologique se concentre sur l'Allemagne, en invoquant le fait que, d'une façon plus générale, c'est entre 1840 et 1860 que le centre de gravité de la médecine mondiale bascule peu à peu de Vienne vers les villes allemandes (SHORTER, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 75).

47. Otto M. MARX. « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke ». In : *Isis* 61.3 (1970), p. 355-370, p. 357.

48. MARX, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 359 ; LANCZIK et KEIL, « Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry », p. 172 ; PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 36 et p. 51 ; HIRSCHMÜLLER, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 399.

49. PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 39-44.

autre principe, immatériel, pour les autres — n'est simple qu'en apparence.

Il montre surtout que la médecine mentale allemande avant Griesinger était essentiellement désunie, pour ne pas dire éclatée en divers courants, eux-mêmes pluriels ; le statut de Griesinger, l'importance de son travail (alors même que son œuvre écrite est relativement peu abondante) s'expliquent en partie par le fait que son projet d'unification de la neurologie et de la psychiatrie (autrement dit, d'inclusion de la médecine mentale dans le champ de la médecine scientifique dont la neurologie, pourtant encore à la recherche, alors, d'un statut institutionnel digne de ce nom faisait déjà partie et que Griesinger souhaitait) s'inscrivait dans un contexte de tensions entre différents courants théoriques, tensions dont le traité de 1845 put faire croire qu'il permettait de les surmonter avec succès, et de le faire au moyen d'arguments empiriques, là où les courants psychologiques s'affrontaient à coups d'arguments spéculatifs.

Sans entrer dans les détails, il convient de présenter brièvement les deux écoles (si l'on peut dire) avant d'en arriver à l'œuvre de Griesinger, qu'on a pu interpréter, plus ou moins légitimement, comme une synthèse entre les deux.

Pichot souligne le caractère « étrange [et] fascinant pour les historiens » des positions théoriques en provenance du camp des psychologistes, et ajoute que « la séduction qu'elle provoque provient de son intrication avec le mouvement romantique allemand, la philosophie, la littérature et la peinture de l'époque [50] ». Notant que « l'inspiration » des auteurs de ce courant « est à beaucoup d'égards commune [51] », Pichot opère une classification commode de ces conceptions théorético-cliniques de l'esprit et de ses pathologies qui partagent toutes le présupposé selon lequel les troubles de l'esprit sont les maladies d'une substance immatérielle — esprit, âme — dont la connaissance relevait, il faut bien le dire, de la métaphysique plus que de la science empirique.

Il range ainsi Johann Christian Reil (1759–1813), de Halle (et, manifestement, inventeur du lexème « psychiatrie » [52]), et, au passage, déjà partisan de traitements musclés, et Alexander Haindorf (1764–1862) [53] de Heidelberg [54] dans la catégorie des

50. Ibid., p. 36-37.

51. Ibid., p. 39.

52. Auteur, en 1803, de Johann Christian Reil et Herrn Prediger Wagnitz. *Rhapsodieen uber die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerruttungen.* Halle : Curt'sche Buchhandlung, 1803 (*Rhapsodies sur l'emploi de la méthode de cure dans les dérangements de l'esprit*).

53. Auteur, en 1811, de Alexander Haindorf. *Versuch einer Pathologie und Therapie der Geistes- und Gemüthskrankheiten.* Heidleberg : Gottlieb Braun, 1811 (titre traduit par Pichot *Essai d'une pathologie et de thérapeutique des maladies de l'esprit et du caractère*).

54. L'école de Heidelberg est un passage obligé de l'histoire de la psychiatrie. Mais dans la mesure où le lieu s'est distingué, dans cette histoire, pour d'autres raisons que celles qui m'occupent, c'est un point que je ne développe pas. Sur Heidelberg, voir Werner Janzarik, R.G. Dening et T.R. Dening. « 100 years of Heidelberg psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 3.9 (1992), p. 5-27 ; Werner Janzarik, R. Viviani et German E. Berrios. « Jaspers, Kurt Schneider and the Heidelberg school of psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 9.34 (1998), p. 241-252. Et pour des analyses conceptuelles de Kraepelin, de son travail et de sa postérité : Robert E. Kendell. *The Role of Diagnosis in Psychiatry.* Oxford : Blackwell Scientific Publishing, 1975 ; Demazeux, « Le Lit de Procuste du DSM-III ».

médecins représentatifs d'une « tendance philosophico-spéculative ». Johann Christian August Heinroth (1773–1843), de Leipzig, incarnait, pour sa part, une vue « éthico-religieuse », liant la maladie mentale et l'aliénation substantielle qu'elle constitue au péché originel [55], présentant elle-même un air de famille avec la position qui était celle de Karl Wilhelm Ideler (1795–1860), qui exerçait à la Charité de Berlin, que Pichot qualifie de « moralisante [56] ».

Partagée par des individus aux biographies diverses, la dernière tendance identifiée par Pichot est celle qu'il appelle « romantique ». Les œuvres qui en relèvent sont qualifiées par Pichot d'« étranges », participant d'une attitude théorique qu'il dit « attirée par toutes les manifestations de l'occultisme, inspirée souvent par une religiosité mystique [57] » ; on y trouve, par exemple, Dietrich Georg von Kieser (1779–1862), Gotthilf Heinrich von Schubert (1780–1860), Justinus Andreas Christian Kerner (1786–1862), Carl Gustav Carus (1789–1869), Johann Michael Leupoldt (1794–1874). Pour la plupart médecins, poètes ou peintres pour certains, ces personnages difficilement classables révèlent cependant une chose — à savoir la profonde disparité, le caractère particulièrement bigarré — certains vont jusqu'à dire : « absolument incompréhensible [58] » — de la psychologie et de la psychopathologie allemande du XIX^e siècle.

La singularité de ces quatre courants de pensée explique que leur intérêt, en tout cas pour ce qui m'occupe ici, soit avant tout négatif : c'est en grande partie en réaction au psychologisme que la conception somatique vit le jour. Comme le note Pichot :

> « Une telle doctrine idéaliste et spéculative, érigée par des théoriciens qui, pour la plupart, n'avaient que peu ou pas de contact avec les malades, isola complètement la psychiatrie allemande de la médecine mentale française et anglaise, clinique et empirique. En même temps, en Allemagne même, elle provoqua une réaction, souvent aussi marquée de dogmatisme, celle des somatistes. Sans grande influence au début, ceux-ci finirent par triompher entre 1840 et 1860 et contribuèrent à donner une coloration particulière à l'évolution ultérieure [59]. »

Face à cette tendance psychologiste, on trouve en effet une école que la tradition critique appelle « somatique » : dans la mesure où Griesinger est connu pour être ce médecin qui, partant d'un si bon pas, promut la neuropsychiatrie, on a pu voir dans son œuvre et dans ses positions un prolongement de la conception somatiste de l'esprit

55. PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 40.
56. Voir ibid., p. 41. Ideler voyait en Johann Gotfried Langermann (1768–1832), que Pichot range parmi les « philosophico-spéculatifs », l'un des fondateurs de la psychiatrie, aux côtés (si on peut dire) de Georg Ernst Stahl (1659–1734), qui exerça à Halle puis à Berlin.
57. Ibid., p. 41.
58. HIRSCHMÜLLER, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 399.
59. PICHOT, *Un siècle de psychiatrie*, p. 43.

et de ses troubles (conception selon laquelle la pensée, les différents états de conscience, ont une cause matérielle : en l'espèce, le cerveau, mais, plus généralement, l'organisme humain).

Pichot évoque la cohérence globale de leurs vues. En premier lieu, de leurs vues théoriques, tout d'abord, que les somatistes essayaient d'étayer par des éléments empiriques, des observations cliniques, des études anatomopathologiques cérébrales, voire des analyses statistiques, lorsqu'il s'agissait pour Friedrich, par exemple, de soutenir la thèse d'une hérédité des maladies mentales [60].

Il signale également que leurs vues théoriques et thérapeutiques étaient cohérentes entre elles – pour Jacobi, dans la mesure où toute affection mentale dépend d'un ensemble de causes organiques, ou, pour le dire mieux, dans la mesure où « il n'exist[ait] que des maladies somatiques, d'ailleurs pas nécessairement cérébrales [61] », tout traitement, même moral, ne devait son efficacité éventuelle qu'au fait qu'il modifie l'état du corps.

Mais, pour antithétique de la position des psychologistes qu'elle fût, la vision des somatistes partageait avec sa sœur ennemie un travers, qui justement explique en grande partie pourquoi l'apport de Griesinger — aussi sévère envers l'une que l'autre de ces deux façons de voir — constitua une petite révolution. Ce travers, c'était le dogmatisme. Et les querelles dont il était gros, de part et d'autre, prirent les allures d'une lutte « qui immobilis[a] pendant un demi-siècle l'énergie des psychiatres allemands, et les détourn[a] largement aussi bien de l'observation clinique que des préoccupations institutionnelles [62] ».

La psychiatrie allemande était donc en retard sur le reste de la médecine. Mais les résultats de la neurologie et l'enthousiasme (peu fécond, il est vrai) des somatistes la conduisaient, bon an mal an, sur le chemin sûr de la science ; à tout moins indiquaient-ils, même vaguement, où se trouvait le chemin en question.

Le dernier élément de contexte théorique qu'il convient de mentionner, c'est la construction de la psychologie rationnelle, qui s'élaborait peu à peu, en même temps que la neurologie accomplissait ses percées spectaculaires et que s'affrontaient les doctrines psychiatriques — même si tel n'était pas leur nom, encore. Toute une constellation de psychologues, philosophes, biologistes, eurent, dans ce domaine une influence non négligeable : Johann Friedrich Herbart (1776–1841), Friedrich Eduard Beneke (1798–1854), « fondateurs de la physique de l'expérience intérieure (intime ?), comptaient leur discipline parmi les sciences de la nature [63] », qui bénéficia aussi de l'aura

60. Contre la position d'un Heinroth, par exemple, envers laquelle Friedrich n'avait pas de mots assez durs.

61. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 44.

62. Ibid., p. 44.

63. Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century »,

de Rudolf Hermann Lotze (1817–1881), qui avait la réputation d'être à la fois un philosophe reconnu et un excellent physiologiste.

Des hommes comme Friedrich-Albert Lange (1828– 1875), Müller, Helmholtz et Fechner, et, enfin, Wilhelm Maximilian Wundt (1832–1920) prirent le relais de cette rationalisation, liée chaque jour un peu plus à la physiologie, et donc de plus en plus empiriquement fondée (plus ou moins scientifiquement) de la connaissance de l'esprit et de ses contenus. Et quoiqu'on puisse être tenté de ranger Griesinger parmi les somatistes, son œuvre entretient une dette envers la psychologie au moins autant qu'envers la neuroanatomie et la neurophysiologie.

3.2.3 Griesinger : volonté de réforme et ancrage institutionnel

Pour toutes les raisons précédentes, la date que j'ai retenue pour inaugurer cette période est 1845 : c'est celle de la publication de la première édition du traité de psychiatrie de Griesinger [64], une publication relativement discrète si on la compare à celle de la deuxième édition. Mais une publication extrêmement importante, non seulement eu égard au succès de la seconde édition [65], mais encore dans l'économie générale de la carrière et des travaux publiés de Griesinger lui-même – ce traité, incontestablement, apparaissant comme sa grande œuvre.

Mais l'ouvrage seul ne justifie pas le fait que Shorter, et d'autres avec lui [66], voient en Griesinger le père fondateur de la psychiatrie biologique, avec les risques d'anachro-

---

p. 401.

64. Ayant travaillé sur plusieurs éditions du traité, notamment une édition anglaise, une édition française, une édition américaine, enfin (essentiellement choisies en raison de leur accessibilité uniquement), que j'ai croisées entre elles afin de palier au mieux ma méconnaissance de la langue allemande. Les éditions allemandes consultées sont les trois suivantes : Wilhelm Griesinger. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende*. Stuttgart : Verlag von Adolph Krabbe, 1845 ; Wilhelm Griesinger. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende. 2te Ausgabe*. Stuttgart : Verlag von Adolph Krabbe, 1861 ; Wilhelm Griesinger. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende. 3. Ausgabe*. Braunschweig : Wreden, 1871 ; l'édition anglaise est Wilhelm Griesinger. *Mental Pathology and Therapeutics*. Londres : The New Sydenham Society, 1867 ; l'édition américaine est Wilhelm Griesinger. *Mental Pathology and Therapeutics*. New York : William Wood & Company, 1882, l'édition française, sur laquelle je me suis appuyé le plus, est Wilhelm Griesinger. *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*. Paris : Adrien Delahaye, 1865. C'est d'elle qu'est tirée la pagination des passages que je citerai plus bas.

65. Shorter en parle comme d'un « *best seller* » (Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 94), ce que confirme Marx (Otto M. Marx. « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 46.6 (1972), p. 519-544, p. 522) ; à l'époque, Westphal, élève, proche et successeur de Griesinger il est vrai, disait du manuel de son maître que c'était le premier manuel de psychiatrie digne de ce nom et qui, de surcroît, se voulait complet (ibid., p. 524).

66. Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 357 ; Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*.

nisme que cela comporte [67] — un schéma dont l'histoire de la psychiatrie (et ce travail l'a fait apparaître) est coutumière, notamment parce qu'elle est est très souvent écrite par des médecins, dont l'intérêt pour l'histoire, la plupart du temps, est au service de la résolution de problèmes conceptuels, thérapeutiques ou institutionnels qui se posent à eux au présent [68].

Une carrière polémique

Comme le note en effet Berrios, l'œuvre écrite de Griesinger est relativement peu abondante [69] ; mais elle est, en revanche, de grande importance — ainsi son traité sur les maladies infectieuses, paru en 1857 [70], eut une fortune non négligeable, huit ans avant que la nouvelle édition de son traité de psychiatrie (on utilisera le terme pour plus de commodité, sachant bien qu'il conserve quelque chose d'anachronique [71]) lui assurât une renommée mondiale.

C'est que Griesinger était un activiste, si l'on peut dire, ou mieux : un réformateur, en plus d'être un excellent médecin, et, si l'on en croit la littérature secondaire — quelle raison de ne pas le faire ? — un professeur efficace [72], et un professionnel respecté, enfin.

Mais c'était un réformateur convaincu, persuadé d'avoir raison, et peu versé dans la diplomatie, ce qui lui valut d'entrer en conflit avec un grand nombre de ses confrères, qu'il ne ménageait pas de ses critiques : dès son premier article scientifique, en 1842, il s'attaqua avec virulence à un « psychologiste » de Munich, avant de dénoncer la mystification que constituait à ses yeux la pseudo-doctrine de Hahnemann, fondateur de l'homéopathie [73].

Alors qu'il est tentant de voir dans son travail une forme de synthèse des deux camps antagonistes qui, dans le champ de la théorie du moins, se faisaient face dans les États allemands, il faut bien garder à l'esprit que l'opposition entre psychologistes et somatistes n'avait, au yeux de Griesinger, que peu de valeur et, surtout, que peu d'intérêt, dans la mesure où elle présupposait un partage métaphysique entre l'âme et le corps que Griesinger refusait pour lui substituer un matérialisme non dogmatique

67. Anachronisme dont témoignent les quelques tentatives de réappropriation plus ou moins fines de son travail qui eurent lieu dans les années 1960–1970 dans la littérature médicale.

68. Otto M. Marx. « What is the history of psychiatry ? (I–II) ». In : *History of Psychiatry* 3.11 (1992), p. 279-301 ; Scull, « Psychiatry and its Historians » ; Gerald N. Grob. « Essay Review : Who should write the history of psychiatry ? » In : *History of Psychiatry* 19.1 (2008), p. 86-90.

69. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », 633 note 33.

70. Wilhelm Griesinger. *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. – Infectionskrankheiten*. Erlangen : Ferdinand Enke, 1857.

71. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », p. 629-631.

72. Shorter rapporte que les étudiants de Griesinger étaient de très bons internes, extrêmement polyvalents, ce qui, pour l'époque, était manifestement inattendu de la part d'apprentis médecins destinés à devenir des spécialistes des maladies mentales (Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 94-95).

73. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 47-48.

et mâtiné de scepticisme[74], plus fécond car bien plus compatible avec le projet de fonder la totalité du savoir médical sur l'anatomopathologie — mais également sur la précision du diagnostic, bien que Griesinger ne fût pas le psychiatre allemand à qui la nosologie dût ses développements les plus importants entre le XIX^e^ et le XX^e^ siècle.

Tel était le projet général de Griesinger — et sur ce point, l'historiographie critique est unanime[75] — : mettre la psychiatrie (qui ne s'appelait pas ainsi) au niveau des autres branches de la médecine. Selon les mots de Karl Jaspers[76], par ailleurs assez peu enthousiaste face à la production théorique de Griesinger, mais qui reconnaissait (comme tout le monde) en l'homme et sa carrière un point de bascule dans l'histoire de la médecine mentale, Griesinger fut celui qui permit à la « psychiatrie universitaire » (l'expression est de Jaspers) de remplacer la « psychiatrie asilaire[77] ».

Et c'est précisément la raison pour laquelle ce fut surtout avec ses confrères aliénistes, plus âgés que lui, que Griesinger eut maille à partir tout au long de sa carrière, et même après sa mort : les aliénistes étaient peu portés sur la théorie. Leur tâche — prendre en charge, le mieux, ou le moins mal possible, les aliénés — était autre ; leur revue s'intitulait *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medicin, herausgegeben von Deutschlands Irrenärzten*[78] reflétait des modes de penser et d'agir qui ne satisfaisaient en rien Griesinger.

Il fonda en réponse la « *Berliner Medicinisch-psychologische Gesellschaft* », ou « Société de psychologie médicale berlinoise », également en 1867, regroupement de professionnels destiné à permettre aux médecins, et, plus généralement, aux savants spécialisés dans la psychologie clinique d'échanger leurs vues[79].

La différence de tons entre les nécrologies des élèves et partisans de Griesinger — qui voyaient en lui un visionnaire — et ses ennemis aliénistes atteste la virulence du conflit et le caractère aussi acide que durable des haines latentes qui en résultèrent. Au point même qu'en septembre 1868, alors que l'état de santé de leur collègue et ennemi ne lui permettait pas de participer à la réunion, l'association des aliénistes rejeta par un

74. Il l'écrit très clairement et très lucidement au § 4 du traité, dans un passage qui laisse entrevoir, par ailleurs, l'étendue réelle de la culture de Griesinger.

75. Votre la bibliographie (ici même, à compter de la page 585), et les auteurs cités dans MARX, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 527-528.

76. Ibid., p. 528.

77. Ibid., p. 527-528.

78. Revue fondée en 1844, elle était l'organe officiel de la Société des Psychiatres allemands (ibid., p. 525). Cette association naquit avec la revue, de façon informelle, et publia ses statuts en 1864 seulement. Elle s'appelait alors la *Verein der Deutschen Irrenärzte* (voir `https://www.dgppn.de/en/the-dgppn/history.html`), que vinrent concurrencer (puis remplacer, si l'on en croit Shorter) les *Archiv für Psychiatrie und Nervenheilkunde* fondées par Griesinger lui-même en 1867 après avoir tenté en vain de phagocyter la revue de ses confrères aliénistes, si l'on en croit Karl F. Flemming, un de ses plus fervents adversaires (voir ibid., p. 526. Marx ajoute n'avoir lui-même pas trouvé trace de cet incident).

79. Ibid., p. 522.

vote deux des plus ambitieux projets de réforme de la psychiatrie allemande qu'avait souhaitée Griesinger, à savoir :

(i) la fusion systématique des chaires universitaires de psychiatrie et de neurologie en une seule (à l'image de la chaire berlinoise que Griesinger n'accepta d'occuper qu'à plusieurs conditions [80], et qui fut intitulée, justement, « *Klinik für Nerven- und Geistes-krankheiten* » (« Clinique des maladies nerveuses et mentales » [81]) ;

(ii) la construction de « cliniques asilaires » dans les centre urbains, que Griesinger destinait à une prise en charge d'un mode nouveau, allant de l'hospitalisation de jour aux séjours de courte durée [82].

La démarche de Griesinger ne doit pas être lue comme une somme de polémiques et de querelles ouvertes pour l'amour de l'art : elle constitue, d'une certaine manière, le versant non écrit de son œuvre. Les relations exécrables que Griesinger put entretenir avec ses collègues sont la conséquence, peut-être inévitable [83], d'un projet général, celui de fonder empiriquement la psychiatrie sur les méthodes, les acquis et les perspectives ouvertes par les sciences de la nature [84], projet que Griesinger porta tout au long de sa carrière, et destiné, encore une fois, à refonder la médecine mentale, ou, pour mieux dire, à la fonder enfin.

Le parcours personnel de Griesinger, fait d'allers-retours entre la médecine interne [85] et la médecine mentale, vers laquelle il fut attiré, dans les premiers temps, en raison de son appétence pour la psychologie clinique et la psychopathologie [86] est en lui-même l'indice le plus probant de cette volonté d'inscrire la médecine dans les habitudes, les connaissances, les institutions et les pratiques qui étaient en cours dans les autres domaines de la médecine [87].

Alors qu'en 1845, Griesinger renonçait encore à fonder la classification des psychopathologies sur les critères neurologiques explicites et clairement caractérisés, il semble

80. Ibid., p. 521-522.

81. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 48.

82. Dans Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 522-527, Otto Marx cite et analyse longuement les nécrologies qui parurent après la mort du fondateur de la neuropsychiatrie, et dont la connaissance est très instructive.

83. Voir, ibid., p. 538-539 où est évoquée la condescendance dont Griesinger pouvait faire preuve, et qui n'était pas pour améliorer ses relations professionnelles.

84. Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 357.

85. C'était là sa spécialité originelle. Il cofonda en 1841 les *Archiv für physiologische Heilkunde*, et en fut le directeur de 1842 à 1849.

86. Même si, plus tard, il renonça à mettre l'accent, *non pas* sur *l'importance de la description clinique des maladies de l'esprit*, nécessaire, selon lui, à la médicalisation de la prise en charge de ces maladies, *mais* sur *la place et le rôle de la psychologie empirique parmi les disciplines devant servir de fondement et scientifique à la neuropsychiatrie*, la psychologie demeura une composante importante de son travail de psychiatre, ce dont l'ouvrage de 1845 atteste.

87. Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 357-358.

qu'au cours du temps, il en conçut peu à peu le projet, même si la seconde édition du *Traité* ne le montre pas avec évidence, avant de revenir, enfin, à l'idée qu'il fallait lier les résultats et les savoirs anatomopathologiques et physiopathologiques à ceux de la psycho(patho)logie clinique [88].

Bref, la psychologie eut, tout au long de sa carrière (et du traité) une place considérable : selon Griesinger, la psychiatrie se devait d'avancer sur les deux fronts de la psychopathologie empirique et de l'anatomopathologie cérébrale [89] — ce qui, concrètement, signifiait que la psychiatrie avait autant besoin de patients que de microscopes, et davantage besoins d'observations cliniques que de livres [90].

Griesinger fut ainsi, comme Meynert et Wernicke après lui, de ceux qui voyaient en la psychiatrie une discipline qui faisait, devait faire partie intégrante de la neurologie [91], à certaines précautions (notamment descriptives et classificatoires) près [92]. Mais il ne faudrait pas voir dans dans ce projet de programme de recherche [93] une conséquence des tendances métaphysiques de Griesinger, comme l'expression somme toute logique mais nécessairement vague de son ontologie matérialiste. Il n'en est rien : le projet de Griesinger est un projet médical : son ambition fut toujours et avant tout celle de mieux

88. La création de la Société de psychologie médicale berlinoise, en 1867, sembla répondre à ce retour de Griesinger vers la psychologie (Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 361). Dans ce même article, p. 358, Marx a d'ailleurs apporté les clarifications suivantes : « Au moment de l'inauguration de la clinique psychiatrique de Berlin Griesinger eut l'occasion de faire un bilan de sa carrière de psychiatre, et il rappela alors que son intérêt pour la psychiatrie avait été, au départ, un intérêt purement psychologique. Il avait commencé par penser que la possibilité de soigner ses patients dépendait du degré auquel il serait capable de comprendre leurs pensées les plus enfouies, et il avait alors tâché de "pénétrer les recoins les plus profonds de leurs esprits". Ce ne fut que plus tard dans sa carrière que l'idée selon laquelle il était indispensable au premier chef de comprendre les patients lui parut de moins en moins convaincante, et qu'il cherche à fonder la psychiatrie sur le robuste socle de la neuropathologie. Mais dans la mesure où il était parvenu à réaliser ce projet, Griesinger pensait qu'il était temps de retourner à la psychologie, et d'étudier les aspects psychologiques de la maladie mentale. »

89. « Sa classification "préliminaire" des dérangements de l'esprit (« *mental disturbances* ») se fondait sur des critères psychologiques, et Griesinger en appelait d'ailleurs à poursuivre les efforts en vue de définir plus exactement encore les troubles mentaux (« *mental disorders* »). Il suggérait que la psychiatrie se devait d'avancer sur deux fronts en même temps — autrement dit, les avancées dans le domaine de la psychologie et celles dans le domaine de la neurologie avaient vocation à se compléter mutuellement. » (ibid., p. 359).

90. Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 399.

91. Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 357.

92. Or, étant donné qu'à la même période, la neurologie elle-même était en voie d'émancipation, et à la recherche d'une reconnaissance institutionnelle pleine et entière (Hirschmüller, « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century », p. 406), la position de Griesinger, en ce qu'elle avait pour conséquence indirecte de dénier, précisément, à la neurologie une telle prétention, ne pouvait, de ce côté-là également, que lui attirer les foudres des autres médecins.

93. Il serait peut-être plus exacte de parler d'un ce projet de programme de recherche.

soigner, et, peut-être, de parvenir à guérir les malades mentaux. L'architectonique conceptuelle, doctrinale et factuelle mise au service de cette réforme espérée de la psychiatrie ne visait, dans l'esprit de Griesinger, qu'à permettre aux personnes dont l'esprit était malade de bénéficier d'une prise en charge thérapeutique aussi sérieuse, scientifique, professionnelle, experte, que si elles étaient atteintes d'une pathologie somatique. Et le plus simple, dans cette perspective, à la fois en vue de professionnaliser le métier d'aliéniste pour le muer en celui de psychiatre, et pour que la connaissance des maladies de l'esprit bénéficiât des résultats et des méthodes des sciences de la nature, c'était de considérer que c'était bien le cas.

Pour mieux dire : le plus simple, était de considérer que les pathologies mentales étaient des pathologies du cerveau.

C'est là la thèse que le *Traité des maladies mentales*, entre autres choses, s'employait à soutenir.

La deuxième édition du traité de Griesinger (1861)

Nul doute possible : l'ouvrage de Griesinger, foisonnant de détails, de nuances, mais aussi de paradoxes et de contradictions — parfois seulement apparentes, parfois plus résistantes à l'examen — exigerait une monographie entière ; telle n'est évidemment pas mon ambition. Mon souhait est de montrer comment, à travers la succession des chapitres de son livre, Griesinger commença à mettre en pratique le projet qui était le sien : concevoir et expliquer les pathologies de l'esprit à travers le prisme de la biologie pathologique du cerveau.

Dans un lumineux passage, particulièrement fin, de son article de 1972, Otto Marx justifie les raisons qui, s'ajoutant au manque évident de place dont dispose l'auteur, l'ont conduit à renoncer à proposer ce que je ai, pour ma part, décidé malgré tout d'essayer (même très modestement), c'est-à-dire produire un résumé succinct du propos général du traité publié en 1845 et remanié en 1861.

La raison en est simple : selon Marx, le risque axiologique auquel une telle opération expose est ou bien de présenter les thèses de Griesinger sous un jour trop favorable à ses propres tendances, et de faire de lui un précurseur de toutes les personnes qui, par la suite, de près ou de loin, s'employèrent à expliquer la nature et les causes des psychopathologies en termes de biologie cérébrale ; ou bien, au contraire, de ne choisir que les passages les moins convaincants et les moins clairs, les plus datés aussi, et de provoquer un désintérêt pur et simple pour ses écrits, voire de provoquer leur rejet [94].

94. Dans les termes de Marx lui-même : « Comment serait-il possible de juger dans son ensemble cette œuvre de synthèse, et qui est à la fois un tableau systématique de la maladie mentale, une classification psychologique faisant appel à des explications génétiques, un exposé critique complet

Je ne prétends évidemment pas avoir surmonté un tel obstacle, et je dois assumer les conséquences de la synthèse critique de l'ouvrage qui suit [95].

Cela pour deux raisons : premièrement, mon propos n'est pas celui d'un historien, aussi l'anachronisme dans l'analyse des contenus conceptuels n'est-il pas le problème principal qui se pose à moi.

Deuxièmement, le fait d'avoir mis en regard, dans cette seconde partie de mon travail, les explications théoriques de la fin du XIX^e siècle et celles des années 1950–1990 présuppose une continuité, chez des médecins pourtant séparés d'un siècle entier, dans les mécanismes de pensées, dans les idées ayant valeur de principes, dans certaines ambitions également : en cela, je souscris aux suggestions de Berrios [96] relativement à l'histoire des idées ; plus encore, je suis redevable au travail de Denis Forest sur les aphasies [97] et à la problématisation historico-conceptuelle originale qui en structure les analyses— travail auquel celui-ci ne prétend nullement ressembler, mais envers lequel celui-ci a une dette, et ce à bien des égards.

Si Griesinger, donc, apparut très tôt dans l'historiographie comme le père de la psychiatrie biologique, c'est en raison du contenu de son traité.

Le travail de Griesinger se compose de cinq livres.

Le premier est consacré à des « considérations générales », non seulement sur ce que l'auteur appelle « la folie » (laquelle fait l'objet de la section V seulement), mais aussi sur de nombreux concepts qui lui sont corrélatifs. Les considérations de Griesinger sont, dès l'abord, des considérations philosophiques — on comprend déjà un peu mieux la remarque de Pichot (voir *supra*) sur l'aspect spéculatif du travail de Griesinger.

---

de la neuropathologie de la maladie mentale (« *a thorough discussion of neuropathology and mental disease* »), et qui s'achève enfin par un chapitre sur les thérapies et les soins ? Il n'est pas possible de rendre justice à l'intelligence des nombreuses observations cliniques ni à leurs interprétations pénétrantes — lesquelles attestent la finesse du jugement clinique qui était celui de Griesinger — en se fondant uniquement sur quelques passages du traité considérés comme exemplaires. Citer certains propos avec lesquels il est probable que nous soyons d'accord aujourd'hui risquerait bien d'exagérer la proximité entre la pensée de Griesinger et la nôtre. À l'inverse, inclure des propos exprimant des vues qui ne sont plus les nôtres, voire contre lesquelles nous nous inscrivons aujourd'hui en faux, ce serait prendre le risquer d'inciter le lectorat à rejeter purement et simplement l'ouvrage, ou à ne le considérer qu'avec mépris. De plus, une synthèse générale du contenu du traité comporte également ses chausse-trappes : faite dans un esprit de bienveillance empathique, elle finit par laisser une impression globalement positive. Les résumés et les commentaires du texte de Griesinger qui figurent parmi les meilleurs soulignent la modernité de la démarche clinique qui était la sienne.Sous certains aspects, il est évident que la psychiatrie n'est pas parvenu à dépasser le travail de Griesinger, et, pour cette raison même, son travail nous paraît moderne. Cependant, une lecture plus serrée du texte révèle que ce qui semblait parfois être un strict équivalent de nos conceptions actuelles n'entretient en fait avec elles que de vagues similitudes. » (Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 530-531).

95. On trouve un résumé aussi clair que dense dans Erwin H. Ackerknecht. *A short history of psychiatry*. New York/Londres : Hafner Publishing Co., 1959, p. 64-73.

96. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview ».

97. Forest, *Histoire des aphasies. Une anatomie de l'expression*.

Le second livre est consacré à l'analyse des causes de la folies, qu'elles soient lointaines ou immédiates, qu'il s'agisse de facteurs de prédispositions ou de causes plus immédiates. Relativement cours, il est de nature heuristique plus que conclusive. En cela, il est également spéculatif, car bien qu'il s'appuie bien sur des considérations anatomopathologiques, bien plus, en fin de compte, que sur des exemples cliniques, il demeure quelque peu formel : c'est là l'inéluctable destin des œuvre pionnières. Peut-être faut-il préciser immédiatement que « spéculatif » n'est pas nécessairement un gros mot.

Le livre trois est consacré, quant à lui, à des réflexions et des apports nosologiques : Griesinger y examine les « formes des maladies mentales », fondant largement son propos sur des cas cliniques concrets et nombreux. C'est dans ce livre III que l'intérêt que Griesinger portait à la psychologie clinique trouve sa manifestation la plus saillante.

Le livre IV, sur lequel je ferai porter l'essentiel du propos à suivre, est le livre dans lequel le projet général de Griesinger prend véritablement corps. La longueur réduite du livre en question (moins de cinquante page) atteste bien la nature programmatique et heuristique du projet en question. C'est dans ce livre, en effet, que Griesinger propose une « anatomie pathologique des maladies mentales », c'est-à-dire qu'il propose une explication des maladies mentales qui prend la forme d'une description de leurs causes constitutives (pour reprendre le concept de Larry Wright). C'est à la fois le point d'aboutissement de l'aspect scientifique de l'ouvrage, et celui où certaines ambiguïtés définitionnelles (pour ne pas dire ontologiques) se font jour derechef, et de manière particulièrement aiguë, puisqu'il semble qu'à la fois Griesinger tende lui-même à considérer qu'une maladie mentale se caractérise par une lésion anatomique essentielle, et qu'il souligne pourtant combien cette recherche de lésion caractéristique est vaine.

Cet entre-deux, cette tension irréductible, procède en fait des deux intentions qui régissent l'ouvrage de Griesinger : d'une part, ce qui peut apparaître comme un idéal régulateur (comment opérer pleinement la fusion de la médecine mentale et de la neurologie si ce n'est, précisément, en définissant les maladies de l'esprit en référence à des altérations anatomiques du système nerveux central, et plus précisément, de l'encéphale ?), motivant toute l'entreprise de recherche et d'écriture ; d'autre part, un principe de réalité qu'impose à Griesinger la référence constante à la clinique de son temps, à la science de son temps, aux moyens thérapeutiques de son temps, et à ses propres observations de malades, et qui, nécessairement, limite souvent les conclusions empiriquement justifiables et justifiées — toutes ne le sont pas — à ce que, de fait, Griesinger a pu observer lui-même ou lire par ailleurs dans la littérature médicale.

Regardons le texte d'un peu plus près.

Les intentions générales : livre premier, section première

Le livre I, bien qu'il soit, dans son ton, son contenu, ses ambitions générales, le moins médical de tous, et, corollairement peut-être, le plus philosophique, n'en est pas moins un premier lieu d'élaboration de la biologisation théorique des maladies mentales opérée par Griesinger, et de justification de cette démarche.

Énoncée comme une quasi-évidence, cette biologisation découle des premières lignes de l'ouvrage : dès lors que Griesinger écrit que « la folie, état anomal de l'intelligence et de la volonté, n'est en elle-même qu'un symptôme », et qu'il ajoute que « le premier pas pour arriver à bien comprendre ces symptômes, c'est de les localiser [98] ». La suite du paragraphe premier mérite d'être citée entière :

> « À quel organe appartiennent les phénomènes de la folie ? Quel est l'organe qui doit toujours et principalement être malade quand il y a folie ? — La réponse à ces questions constitue la condition première de la psychiatrie tout entière. Si les faits physiologiques et pathologiques nous montrent que cet organe ne peut être autre que le cerveau, il en résulte que nous devons toujours voir avant tout dans les maladies mentales une affection du cerveau [99]. »

On ne saurait, en un sens, être plus clair. La suite du chapitre ne l'est pas nécessairement autant.

En effet, Griesinger semble soutenir dès le début du § 2 que le point de vue de l'anatomo-physiologiste, qui cherche à déduire la fonction d'un organe à partir de sa structure, est précisément le point de vue que doit adopter le psychiatre s'il souhaite comprendre sur les saines bases des sciences de la nature et du vivant les maladies de l'esprit. Mais il ajoute quelques lignes plus loin que « les phénomènes intimes de l'intelligence et de la volonté ne peuvent pas plus se déduire de l'organisation du cerveau que les phénomènes intimes de la sensibilité [100] », ce qui paraît anéantir d'emblée le projet épistémologique formulé quelques phrases au-dessus : dès l'abord, le prisme interprétatif adopté par Griesinger se montre émaillé de tensions, de doutes, c'est-à-dire de problèmes. Il est évident que c'est le cerveau qui doit, selon lui, livrer les clés de l'explication de la folie, et, par là, conduire à mieux la prendre en charge au plan thérapeutique. La question est de savoir comment.

Une concession, qui suit le propos tout juste cité, renforce la perplexité du lecteur, de même qu'elle met en lumière l'ambiguïté de l'entreprise de Griesinger, qui écrit : « Cependant il est facile, d'une manière générale, de rattacher à la structure des dif-

98. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 1.
99. Ibid., p. 1.
100. Ibid., p. 2.

férentes parties de cet organe la succession des faits dans les facultés psychiques[101] », avant d'asseoir son affirmation sur quelques exemples tirées de la neuroanatomie, et ce afin de montrer que si l'approche anatomique seule n'est évidemment pas suffisante, elle est néanmoins nécessaire.

La psychiatrie aurait pour tâche de concevoir et d'expliquer les maladies de l'esprit comme si elles étaient des maladies du cerveau (Griesinger nuance plus loin dans l'ouvrage) ; il lui faudrait prendre appui sur des bases physiologiques et anatomiques, et selon les méthodes de ces deux sciences, tout en sachant que dans le cas du cerveau, la structure et la fonction, si elles entretiennent *bien* des rapports, conservent également bien des mystères relativement à la *nature* des rapports en question ; et tout cela, guidé par l'ambition de localiser anatomiquement les symptômes de la folie.

On le voit, l'embarras est certain. La traduction, sans doute, n'aide pas le propos de Griesinger à paraître clair et distinct. On peut juger que les deux premiers paragraphes du livre, dès l'abord, s'ils ne discréditent pas totalement les ambitions de leur auteur, en montrent immédiatement les fragilités. Soutenir que toute maladie mentale est une maladie cérébrale, tout en soutenant que les méthodes de la science ne font qu'échouer à en apporter les preuves, voilà qui peut étonner.

La position de Griesinger trouve dans les paragraphes 3 à 8 sa pleine justification ; mais il s'agit là d'une justification à la fois empirique et conceptuelle — ce qui la rapproche, pour anticiper sur la suite, des explications neurobiologiques des troubles mentaux qui, un siècle plus tard, furent proposées par des chercheurs et médecins américains. Après tout, on voit en Griesinger un pionnier, parfois, sans doute, un visionnaire : c'est-à-dire un homme conduit par un projet. Or, l'idéal ne se réduit au réel que lorsque ce dernier satisfait à toutes nos exigences : la clinique des maladies mentales au milieu du XIX^e^ siècle était, pour Griesinger, une clinique profondément insatisfaisante, et ce, parce que la connaissance des maladies mentales n'était, de son point de vue, ni suffisante, ni suffisamment scientifique. Par conséquent, même à l'aide d'arguments peu nombreux, il lui fallait justifier au mieux son projet de biologisation des troubles mentaux — ce qui est, évidemment, une des finalités de l'ouvrage tout entier, et peut-être même son but premier.

C'est à cette fin que le début du § 3 vient répondre au paragraphe précédent : en plus des preuves anatomiques disponibles, qui montrent une corrélation entre les fonctions psychologiques et les structures cérébrales, il existe des preuves pathologiques, sans doute plus convaincantes encore que les données en provenance de l'anatomie humaine et comparée :

> « Les faits pathologiques démontrent, tout comme les faits physiologiques,

101. Ibid., p. 2.

> que le cerveau seul peut être le siège des facultés mentales, soit normales, soit morbides ; que l'intégrité du fonctionnement psychique dépend de l'intégrité de cet organe, qui toutes deux peuvent être d'ailleurs troublées par le fait d'un état pathologique ayant pour siège un organe plus ou moins éloigné du cerveau. Les symptômes constants et essentiels des maladies cérébrales, qu'elles soient produites par des causes internes ou par une lésion extérieure, consistent même, en outre des anomalies de la sensibilité et du mouvement, lorsque la maladie est grave, dans des troubles intellectuels (exaltation ou paresse de l'intelligence, perte de la conscience, délire, etc.) ; les cas plus rares où, en présence d'une désorganisation grave du cerveau, ou d'une perte de substance de cet organe, on ne voit aucun trouble mental ; ces cas, dis-je, ne peuvent en rien affaiblir les résultats que l'observation journalière nous fournit [102]. »

Partant des deux prémisses que sont (a) le fait que les observations anatomiques informent peu, en général, notre compréhension scientifique des états mentaux (qui, on le rappelle, ne s'en déduisent pas), et (b) le fait que les altérations fonctionnelles ou anatomiques du cerveau ont des conséquences pathologiques très manifestes et de plus en plus connues — ainsi que l'attestent les très nombreuses découvertes dans le domaine de la neurologie, citées plus haut — Griesinger ne peut qu'en arriver à la conclusion que c'est la physiologie cérébrale, jointe à l'étude des altérations fonctionnelles (la pathophysiologie cérébrale) qui doivent servir de point d'appui à une explication (neuro)biologique des troubles mentaux, laquelle pourrait (ou devrait ?) aboutir, un jour ou l'autre, à une cartographie cérébrale des constituants neuropsychiques de la folie.

La relative faiblesse des données neuroanatomiques (et, notablement, des observations post-mortem), que Griesinger reconnaît parfaitement [103]— et à propos desquelles, on va le voir, toute la question est de savoir s'il s'agit d'une faiblesse de fait ou bien de droit — n'abolit ainsi en rien le projet général, et son principe, dont Griesinger mentionne habilement au passage qu'il n'en est pas le seul père. Ce principe, c'est celui selon lequel « dans la folie, le cerveau est toujours malade, et [que] cette maladie

102. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 4.

103. Griesinger écrit ainsi (ibid., p. 5-6) : « Les autopsies d'aliénés nous fournissent une autre preuve plus directe encore à l'appui de notre thèse, que le cerveau est bien l'organe malade dans la folie. Dans un grand nombre de ces autopsies nous trouvons des altérations anatomiques manifestes du cerveau ou de ses membranes, et là où d'une manière générale on trouve des lésions anatomiques, celles du cerveau sont du moins les seules constantes. Ce fait, que quelquefois elles manquent, n'infirme en rien ce que nous disions tout à l'heure. En effet, dans les maladies du système nerveux qui sont surtout caractérisées par un état d'irritation (névralgies, convulsions, etc.), on ne trouve très ordinairement aucune lésion anatomique ; ces lésions s'observent plutôt surtout dans les états d'affaiblissement, paralysies, etc. Or beaucoup de maladies mentales rentrent dans la première catégorie des affections nerveuses que nous venons d'indiquer. Il en est donc de cette classe de maladies mentales comme d'une foule d'autres affections nerveuses, l'épilepsie, le tétanos, etc., dont le siège est évidemment pour tout le monde, d'après les données physiologiques, dans le cerveau ou dans la mœlle épinière, bien que l'anatomie pathologique, dans un grand nombre de cas, ne puisse nous faire toucher du doigt aucune lésion appréciable du cerveau ou de la mœlle. »

cérébrale est la cause prochaine de cette aliénation [104] ». Et c'est ce principe qui sert de point de départ à l'exposé de Griesinger, mais c'est également l'hypothèse que le traité cherche à fonder sur des éléments empiriques.

La question qui vient immédiatement à l'esprit, et à laquelle Griesinger n'a d'autre choix que de faire un sort avant d'aller plus loin, est celle de savoir ce qui, dans cette manière de concevoir les choses, permet de distinguer encore les maladies mentales des maladies cérébrales, ou, pour le dire autrement, les états pathologiques relevant de la compétence du spécialiste des maladies nerveuses de ceux requérant l'intervention de celui qu'on n'appelle pas encore systématiquement le psychiatre.

Ce sont les paragraphes 6 à 8 qui prennent cette question en charge, en même temps qu'ils précisent à nouveau le cadre épistémologique dans lequel doit être conduite l'explication médico-scientifique des troubles de l'esprit.

Le paragraphe 6 s'ouvre ainsi sur un passage qui affirme ainsi une différence entre ces deux ordres de maladies :

> « Mais si tous les cas de folie dépendent d'une affection cérébrale, toutes les maladies du cerveau ne rentrent pas pour cela dans les maladies mentales. Quelle est donc l'espèce d'affection cérébrale à laquelle nous avons affaire dans la folie [105] ? »

Le problème vient de ce que Griesinger se voit forcé d'ajouter immédiatement que « au point de vue anatomique, ce sont les maladies les plus diverses, dont les groupes de symptômes portent le nom de folie [106] », et que, par conséquent, ce qui regroupe les maladies de l'esprit, au moment où il écrit, c'est avant tout la façon dont sont prises en charge les personnes qui en sont atteintes : ce qui ne fait que répéter un état de fait, sans en fonder la légitimité théorique.

> « Simples irritations sans altération notable de tissu, inflammation de la couche corticale, atrophie, changements de nutrition, anomalies de la circulation de l'encéphale, apoplexie inter-méningée, hypérémies cérébrales simples, etc., tous ces états si extraordinairement différents entre eux peuvent donner lieu à des ensembles de symptômes, qui font que l'on place ces malades dans les maisons d'aliénés, et que l'on décrit dans les ouvrages de psychiatrie sous le nom de maladies mentales [107]. »

Le critère de distinction est énoncé à la fin du paragraphe de manière négative :

104. Ibid., p. 6.
105. ibid., p. 9. — La question de l'unité de la folie chez Griesinger est par ailleurs une question incontestablement passionnante, mais qui n'intéresse pas directement mon propos : c'est la raison pour laquelle je n'y reviens pas.
106. Ibid., p. 9.
107. Ibid., p. 9.

> « Tout ce que l'on peut dire en général avec certitude, c'est que les maladies du cerveau qui donnent naissance aux troubles intellectuels sont infiniment plus souvent diffuses, que localisées sous forme de foyers [108]. »

On comprend alors pourquoi les toutes premières pages de l'ouvrage peuvent paraître embarrassées : c'est que le projet de localisation anatomique qui est celui de l'auteur est un projet dont Griesinger sait très bien qu'il sera long et particulièrement difficile. Si, d'une part, la connaissance complète d'une maladie mentale consiste à en trouver les constituants, les causes, les aspects anatomiques et les mécanismes physiologiques, ou, plutôt, à la décrire et à l'expliquer en termes anatomo- et physiopathologiques ; et si, d'autre part, il est vrai que dans la folie, les altérations en question sont si diffuses, microscopiques et pour ainsi dire indétectables, alors il ne reste qu'à espérer un prompt développement de l'anatomie et de la physiologie cérébrale pour pouvoir parvenir à établir une telle connaissance des maladies mentales, et à admettre que l'anatomie et la physiologie cérébrales du milieu du XIX^e^ siècle n'y sauraient suffire ; du tout.

Griesinger n'affirme pas que la frontière entre neurologie et psychiatrie est infranchissable : au contraire, il parait même admettre que dans certains cas elle n'ait pas de sens, sinon au plan clinique, au moins au plan scientifique. C'est le cas quand il écrit que

> « Toute tentative pour distinguer rigoureusement la folie des maladies aiguës ou chroniques du cerveau, telles qu'elles sont données par le point de vue anatomique, par exemple de la méningite, de l'encéphalite, etc., serait l'entreprise la plus vaine parce que certains cas de maladie mentale ne sont autre chose qu'une méningite même, ou une encéphalite, etc. La notion des maladies mentales en tant que purement symptomatologiques rentre en très grande partie dans ces notions anatomiques, et les objets de l'une et de l'autre ne peuvent nullement se comparer [109]. »

On le voit, la distinction qu'il opère dans le paragraphe est souple. Un peu glissante, même. Car faudrait-il alors en déduire qu'à un horizon impossible à déterminer à l'avance, neurologie et psychiatrie ne fassent qu'une ?

Il semblerait que cela soit le cas, et c'est d'ailleurs ce que les articles de O. Marx cités dans ces pages laissent souvent entendre.

Dans le paragraphe 7, Griesinger précise cependant pourquoi tel n'est pas le principe à partir duquel il a explicitement élaboré son projet, bien qu'il ne puisse exclure qu'un jour, la psychiatrie se résorbe dans la neurologie. Plusieurs raisons à cela : la difficulté de l'entreprise, qui lui confère, selon Griesinger, un caractère irréaliste,

108. GRIESINGER, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 10.
109. Ibid., p. 9-10.

« impraticable [110] » — Griesinger ne précisant pas pourquoi, il faudra y revenir ; sa relative inutilité, donc ; le caractère contre-productif que pourrait même avoir avoir une telle volonté de faire « rentrer tout à fait [la psychiatrie], même formellement, dans la pathologie cérébrale », dans la mesure où la pathologie cérébrale elle-même, face au développement autonome de la psychiatrie « n'a rien à perdre, et ne peut que gagner au contraire à ces séparations formelles, monographiques, de ces maladies constituées à un point de vue symptomatologique [111] ».

Il me semble qu'on peut lire cette remarque de deux manières. La première, dans la continuité des thèses de O. Marx, consisterait à voir dans cette séparation disciplinaire une double stratégie institutionnelle de la part de Griesinger, qui aurait pour but, d'une part, de revendiquer l'importance de la psychiatrie dans le champ médical, en soulignant que son autonomie, issue d'une conquête de haute lutte, est une victoire ; et, d'autre part, de ménager quelque peu les neurologues eux-mêmes, qui durent également lutter pour faire exister leur spécialité. Mais il y a une autre raison pour laquelle Griesinger maintient cette distinction, au moins méthodologique et conceptuelle, entre les maladies de l'esprit et celle du cerveau : son intérêt pour la psychologie. Cela ne fait que traduire dans le texte même l'appréciation, très vive chez lui, du caractère si singulier de l'expérience vécue, de la conscience et de ses altérations, irréductibles peut-être aux concepts de la neurobiologie. Le paragraphe 4, en effet, a livré, avant celui qui nous occupe à présent, un plaidoyer pour le matérialisme. Chez Griesinger, ce matérialisme est revendiqué parce qu'il est « l'hypothèse la plus simple et la meilleure [112] » ; mais sûrement pas parce qu'il est absolument clair : « on ne doit encore rien préjuger en général des rapports qui existent entre ces actes psychiques et le cerveau, entre l'âme et la matière [113] », écrit-il, avant d'ajouter :

> « Ni le matérialisme, qui veut expliquer tous les actes psychiques par la matière, ni le spiritualisme, qui veut expliquer la matière par l'âme, ne nous donnent une idée exacte de ce qui se passe dans l'âme. Et d'ailleurs, quand même on arriverait à savoir tout ce qui se produit dans le cerveau quand il entre en action, à pénétrer tous les secrets de la chimie, de l'électricité, etc., à quoi cela nous servirait-il ? Oscillations, vibrations, électricité, mécanique, tout cela n'est pas un état de l'âme, une pensée. Mais comment ces faits peuvent-ils se transformer en des faits spirituels ? Ce problème restera toujours insoluble pour l'homme jusqu'à la fin des temps, et je crois que, quand même un ange descendrait du ciel pour nous expliquer ce mystère, notre esprit ne serait pas capable seulement de le comprendre [114]. »

110. Ibid., p. 11.
111. Ibid., p. 11.
112. Ibid., p. 7.
113. Ibid., p. 7.
114. Ibid., p. 7-8.

Ainsi, le matérialisme de Griesinger, qui tient en une phrase — il consiste « à considérer l'âme immédiatement et avant tout comme la somme de tous les états du cerveau » — est-il un matérialisme à la fois sceptique, agnostique, en un sens, et, avant tout, méthodologique. C'est en affirmant l'unité ontologique de l'esprit et du corps qu'il pense pouvoir rendre caduques les éventuelles réticences que rencontrerait son projet général de biologisation cérébrale des psychopathologies. C'est ainsi que la psychiatrie qu'il espère fonder, et dont le livre pose les premiers jalons, peut espérer devenir une branche de la médecine comme les autres — si l'on peut dire. C'est ainsi, et seulement ainsi, qu'on peut, en conséquence, nourrir l'espoir de mieux soigner les maladies mentales ; et même de les guérir. Et ce n'est qu'ainsi, enfin, qu'on rompt avec toutes les approches et les courants de pensée qui, jusqu'alors — je les ai évoqués plus haut — ont prévalu dans le champ de la médecine allemande. C'est ainsi qu'on peut, comme Griesinger le fait au paragraphe 8, le dernier de ce premier livre auquel je m'attacherai, récuser l'idée selon laquelle l'explication de la folie n'est ni du ressort du moraliste, ni de celui du poète : elle est, ou plutôt doit devenir la prérogative de la science.

La folie pose donc un problème à qui la veut expliquer selon les modalités des sciences de la nature, pour les raisons qu'on vient de voir. Par conséquent — et on verra, dans les conclusions, l'étrange similitude entre ce texte et un texte bien plus proche de nous [115], similitude qui signale sans ambiguïté combien les progrès de la science biologique des psychopathologies sont difficiles — elle exige, pour être pleinement et adéquatement comprise, que soient pris en compte les apports d'un ensemble de disciplines scientifiques :

> « La folie étant une maladie, et de plus une maladie du cerveau, il s'ensuit qu'elle ne peut être étudiée d'une manière convenable qu'au point de vue médical. L'anatomie, la physiologie et la pathologie système nerveux, et toute la pathologie et la thérapeutique spéciales prises dans leur ensemble, sont les connaissances préalables les plus nécessaires de toutes pour le médecin aliéniste. Toutes les études extra-médicales de la folie, et en particulier toutes celles qui ont été faites par les poètes et les moralistes, n'ont qu'une valeur très minime an point de vue de la connaissance de cette affection [116]. »

Cette prééminence des sciences biologiques, promue et souhaitée par Griesinger, se soutient donc d'une pluralité d'arguments, et d'une pluralité d'espoirs également. Il s'agit avant tout, pour le médecin allemand, de dissiper les fausses questions, ou les questions mal posées ; d'accorder à la folie, sous ses diverses formes, le statut qui lui

115. Bruce H. Price, Raymond D. Adams et Joseph T. Coyle. « Neurology and Psychiatry : Closing the Great Divide ». In : *Neurology* 54.1 (2000), p. 8-14.
116. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 12.

revient — une maladie — et, partant, l'attention scientifique qu'elle mérite ; en vue, et cela va sans dire, de lui apporter les soins les plus efficaces et les plus adaptés. En un mot : l'ambition de Griesinger, qui explique la place qu'il occupe dans l'historiographie, fut, avant que cette tendance ne refasse surface dans les années 1980, de faire de la psychiatrie une branche de la médecine — et de le faire d'une façon qui fût, comme on dirait, certaine et indubitable.

Il n'est pas sûr qu'en balayant les apports des penseurs « moralistes », Griesinger n'ait pas renoncé considérer dans ses réflexions certaines caractéristiques importantes de la folie — le désastre social qu'elle représentait, par exemple —, caractéristiques qui étaient (et sont toujours) pertinentes d'un point de vue médical. Mais il faut bien voir que renoncer à *moraliser* la folie, à voir en elle la conséquence plus ou moins méritée d'une vie dissolue, ce n'est pas renoncer, d'une façon générale, à prendre en compte la dimension psychologique de la folie, ni même à sa dimension morale. Au contraire, c'est à la fois chercher à rétablir l'ordre des causes et des raisons, en considérant que la misère résulte de la folie, et non que la folie est fille de l'immoralité qui était, de fait, regrettablement attachée à la condition des plus faibles ; et c'est aussi, pour Griesinger, promouvoir une approche clinique fondée sur une psychologie rationnelle, raisonnée et réfléchie [117], seule à même de garantir une description nosologique valable et opérationnelle, sur laquelle l'explication (neuro)biologique des psychopathologies doit prendre appui. Cette nosologie clinique, « ces séparations formelles, monographiques, de ces maladies constituées à un point de vue symptomatologique » mentionnées au paragraphe 7, voilà le point de départ de la biologisation des maladies mentales [118].

Griesinger le justifie à nouveau au paragraphe 110, situé dans le livre III, en écrivant :

> « Il n'est pas possible, quant à présent, de faire une classification des maladies mentales basée sur leur nature, c'est-à-dire sur les altérations anatomiques du cerveau qui leur donnent naissance ; comme la classe entière des maladies mentales repose simplement sur la symptomatologie, nous ne pouvons indiquer comme les différents genres de cette classe que des ensembles de symptômes différents, que différentes formes de la folie. Au lieu d'un principe de classification anatomique, nous devons prendre comme base les fonctions, la physiologie, et, comme dans l'aliénation les troubles

117. Le rôle que Griesinger accorde par exemple à l'empathie, au paragraphe 38, est extrêmement frappant, dans un ouvrage qui paraît situer son propos général aux antipodes d'une telle idée : la biologisation théorique n'annihile pas la valeur du regard et de l'expérience pratiques du clinicien.

118. C'est là l'objet des sections suivantes du livre I, et de l'ensemble du livre III. Dans la mesure où ces parties de l'ouvrage ne prennent pas en charge directement le problème de la biologisation, leur étude, ici, n'est pas pertinente. Il faut souligner tout de même que si Griesinger prend soin, à la fin du livre I, de décomposer la folie en éléments sensitifs, moteurs et, enfin mentaux (section IV, paragraphes 36–62), c'est pour mieux pouvoir fonder son propos sur des apports en provenance de la neurologie, et, plus généralement, de la physiologie générale. On fait avec ce que l'on a, toujours.

> du coté de l'intelligence et des sentiments affectifs sont les lésions capitales et les plus frappantes, la psychologie (...) [119]. »

Intéressant à plus d'un titre, ce passage est capital en ce qu'il identifie la maladie mentale à ses causes organiques, étiologiques comme constitutives : les termes ne sont pas de Griesinger ; l'idée d'une telle distinction, en revanche, se trouve incontestablement dans l'ouvrage, et se perçoit dans son architecture même.

C'est pourquoi on peut dire que la biologisation des maladies mentales, dans l'ouvrage de Griesinger, intervient deux fois : dans le livre II et dans le livre IV.

C'est à eux que je m'intéresserai à présent.

3.2.4 Le livre II

Le livre II [120] tout entier est un tableau présentant, de manière organisée, les facteurs étiologiques — Griesinger n'hésite pas à écrire « les causes » — des psychopathologies : c'est, on vient de le voir, le premier aspect de la biologisation dont Griesinger est l'auteur, que j'appellerai, faut de mieux, la biologisation *étiologique*.

La première chose qui frappe, à la lecture de ce chapitre, c'est le fait que Griesinger n'évince pas les causes morales de son propos ; affirmer par ailleurs que le moraliste n'a que peu à apprendre au psychiatre, ce n'est évidemment pas nier que la folie puisse découler de conditions psychologiques, matérielles, existentielles. Le soin que Griesinger prend à distinguer des causes « morales », « physiques », et, enfin, des causes « mixtes » atteste son souci de procéder à une biologisation des troubles de l'esprit qui soit à la fois précise, rationnelle et justifiée.

À la lumière de ce chapitre, il apparaît donc qu'une des raisons pour lesquelles il est légitime, et même nécessaire, d'assimiler les psychopathologies à des maladies du cerveau, tient précisément à la nature biologique de certaines de leurs causes.

Structure du livre II

La structure générale de ce livre permet de se faire une assez bonne idée de ce que Griesinger tente d'y établir. Sa première section consiste en un ensemble de considérations générales relatives à la causalité dans le domaine médical et aux problèmes spécifiques qu'elle pose dans le domaine de la médecine mentale (le § 97 venant compléter les § 81 et 82). La section 2, qui a pour objet les causes ultimes ou distales [121] (on pourrait dire : les conditions qui, sans être ni nécessaires, ni suffisantes, augmentent la probabilité pour un individu de présenter les symptômes de la folie), présente un ensemble de facteurs de prédisposition dont la nature variée anticipe la distinction que

119. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 246.
120. Ibid., p. 152-245.
121. Voir le chapitre suivant.

Griesinger établit dans la section 3, qui s'intéresse aux causes de la folie proprement dites, qui se distinguent en causes « morales » (c'est-à-dire psychologiques), « mixtes » (c'est-à-dire psycho-physiologiques) et « physiques » (c'est-à-dire anatomiques et physiologiques) : la biologisation étiologique de Griesinger n'est donc que partielle, ; elle n'est pas réductionniste au sens où l'auteur n'exclut pas la causalité psychopathologique (ce qui serait difficilement justifiable, au fond), et où il ne paraît pas non plus avoir l'intention de réduire à des éléments somatiques les causes psychologiques. Enfin, le biologisme qu'on descelle au livre II n'en est pas non plus le centre de gravité théorique, puisque Griesinger ne hiérarchise pas les causes dont il dresse une forme d'inventaire (sans prétendre à l'exhaustivité non plus). La nature des prédispositions et des causes mixtes évoquées dans ce livre II est un indice clair de l'importance que la psychologie (clinique, mais aussi sociale) occupe dans sa réflexion théorique.

Table 5 – Vue synoptique du livre II de Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*

Situation	**Sujet**	**Précisions**
§ 78-81	*Section 1 Des causes de la folie en général*	
§ 82-91	*Section 2 Prédisposition aux maladies mentales*	§ 82 : généralités
§ 83-91	Section 2, Chapitre 1 Prédispositions générales	§ 83-85 n° 1 nationalité § 86 n° 2 sexe § 87-88 n° 3 âge § 89-90 n° 4 position sociale (?) § 91 n° 5 climat
§ 92-96	Section 2, Chapitre 2 Prédispositions individuelles	§ 92-93 n° 1 hérédité (réf. à Morel) § 94 n° 2 éducation § 95 n° 3 constitution physique et intellectuelle § 96 caractère congénital de ces dispositions
§ 97-109	*Section 3 Des causes des maladies mentales*	
§ 97	Section 3 Chapitre 1 Du mode d'action des causes	
§ 98-99	Section 3 Chapitre 2 Causes morales	§ 99 : ces causes agissent soit directement soit indirectement
§ 100-101	Section 3 Chapitre 3 Causes mixtes	§ 100 n° 1 ivrognerie, dipsomanie § 101 n° 2 vie libertine, excès vénériens

§ 102-109	Section 3 Chapitre 4 Des causes physiques	§ 102 accouchement, tuberculose, blessures de la tête § 103 maladies du système nerveux § 104 névroses spinales et hystérie § 105 maladies aiguës ou fébriles § 106 maladies constitutionnelles chroniques § 107 maladies locales chroniques § 108 rôle des organes génitaux § 109 grossesse

Quelques remarques

Ce chapitre appelle plusieurs remarques.

Tout d'abord, il faut remarquer la place et le rôle que Griesinger y accorde aux causes morales, et, plus généralement, si l'on tient compte des « prédispositions » de nature morale du tableau, aux facteurs qui précisément *ne sont pas biologiques*. Certes, dans la mesure où elles ouvrent non seulement le chapitre, mais qu'elles y occupent une place relativement peu importante comparativement aux causes physiques, on pourrait voir dans les pages en question une manière de congédier une manière d'expliquer la folie qui ne lui convient pas, et qu'il prétend même remplacer, justement par la mise au jour des causes physiques de la folie.

Après les affirmations du premier livre, on aurait pu s'attendre à ce que Griesinger réservât aux causes morales une forme d'hommage avant de les congédier.

Or, et c'est là une ambiguïté qui traverse la psychiatrie biologique depuis lors, et sans aucun doute, depuis bien plus longtemps, l'affirmation selon laquelle les maladies mentales sont des maladies du cerveau n'implique pas nécessairement la thèse selon laquelle les causes de cette altération pathologique du cerveau sont elles-mêmes des causes biologiques, ni l'idée selon laquelle dans leur principe (ou, plus clairement : à l'origine) toutes les causes ayant des effets biologiques (matérielles) sont elles-mêmes de nature matérielle. Car, de fait comme de droit, la causalité et même toute la relation entre l'esprit et le monde physique enveloppe de telles difficultés qu'il n'est pas possible d'exclure *a priori* que la pensée puisse transformer les états de la matière (cérébrale, en l'occurrence), pas plus qu'il n'est possible d'affirmer sans réserve que seuls des événements d'ordre matériel peuvent être la cause d'autres événements d'ordre matériel.

Cela s'explique de deux manières : en premier lieu, on l'a vu (et on le reverra), le cerveau, pour être le postulat explicatif de toute explication biologique des troubles mentaux, n'en reste pas moins un postulat quelque peu flou, notamment au plan de

ses relations causales avec les phénomènes mentaux : dès lors que Griesinger admet que les liens entre la matière et la conscience sont et demeureront inaccessibles à notre entendement, *il n'est pas absurde* d'affirmer que des causes morales puissent avoir une action, directement ou indirectement, sur le cerveau lui-même, et, inversement, et en conséquence, que cette altération cérébrale produise les symptômes de la folie. Ce flou autour de la causalité entre le corps et l'esprit, est, de toute façon, l'asile de l'ignorance le plus caractéristique — et, plus tard, il devint également le plus commode — de la psychiatrie biologique.

La deuxième raison pour laquelle les causes morales ont une telle importance dans l'économie de l'ouvrage, en plus de ne pas être contradictoire avec le projet de (neuro)biologisation des troubles mentaux, c'est que leur prise en compte par Griesinger est est en réalité un élément essentiel du dispositif explicatif qu'il déploie dans le *Traité*.

D'une part, parce que les facteurs moraux dont il est question dans le tableau précédent prédisposent, à des degrés divers, selon des modalités diverses, certains individus à la folie, et, par là-même, en sont bien des causes [122], qu'une explication complète, même si elle se veut biologique, ne saurait négliger.

D'autre part, et surtout parce que le flou qui entoure les rapports de l'esprit et de son support matériel le plus probable autorise Griesinger à affirmer (§ 99) que certaines causes morales, celles dont l'action est directe, provoquent des transformations biologiques, en modifiant le fonctionnement du cerveau lui-même [123].

On peut tirer de ce premier point une première conclusion : ce que Griesinger promeut, c'est une biologisation ouverte, plurielle, et non pas une biologisation exclusive. Encore une fois, le projet de Griesinger est de promouvoir une psychiatrie scientifique, et une clinique psychiatrique qui soit une véritable clinique, c'est-à-dire un lieu de soins, et de soins qui, comme dans les autres domaines de la médecine, s'appuient sur la science.

En ce qui concerne les causes dites mixtes, elles manifestent de façon frappante toutes les ambiguïtés, toutes les incertitudes qui pèsent sur la nature exacte de la folie, cette maladie à la fois une et plurielle, dont l'évolution typique signale l'unité, mais dont les formes variées clament la pluralité de ses manifestations ; cette maladie tragique qui, telle une figure mythologique est capable de naître d'une chose et de son autre : de

122. John L. Mackie. « Causes and conditions ». In : *American Philosophical Quarterly* 2.4 (1965), p. 245-264.

123. « Les causes morales agissent soit directement, soit indirectement. Dans le premier cas, les émotions violentes peuvent déterminer immédiatement la folie en provoquant un état d'irritation intense et prolongée du cerveau. » (Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 198)

prédispositions physiques et de causes morales (un individu souffrant d'une faiblesse congénitale et que viendrait faire s'effondrer un événement dramatique) ; de causes la fois morales et physiques (l'alcoolisme, par exemple) ; de prédispositions morales et de causes physiques (telle une personne d'un tempérament maussade et que viendrait faire sombrer dans la mélancolie telle ou telle pathologie somatique).

Il n'est donc pas absolument évident de saisir pour quelles raisons médicales Griesinger range l'ivrognerie et le libertinage dans cette catégorie ; sans doute faut-il simplement reconnaître que tout moralisme n'a pas disparu de la position de Griesinger. Après tout, l'alcoolisme peut se concevoir comme une maladie chronique, un état général d'intoxication plus ou moins aigu, mais dont Griesinger ne parvient pas à écarter l'idée qu'il s'agit d'un « vice ». Les conséquences de certaines pathologies sexuellement transmissibles, au premier rang desquelles se trouvait la syphilis [124] entrent, en bonne logique, dans la catégorie des causes physiques de la folie ; mais il est piquant de constater que Griesinger associe lesdites causes à des formes de vie moralement condamnables lorsqu'il fait des « excès vénériens » l'une de ces causes mixtes de la folie, auxquelles vient s'ajouter, comme une coda, l'onanisme [125].

Les causes physiques

Venons-en aux causes physiques, de loin celles qui intéressent le plus notre travail, dans la mesure où elles sont le premier site textuel où Griesinger réalise et concrétise la biologisation qui sert à la fois de cause formelle (c'est-à-dire d'idée directrice) et finale (autrement dit, de programme de recherche à venir) au traité tout entier.

En voici le tableau synoptique, qui servira de base pour la suite :

- **n° 1 : Maladies du système nerveux**
  - **§ 103**. — méningite aiguë
  - épilepsie
  - plaies à la tête
  - blessure d'un nerf périphérique
  - affection d'un nerf sensitif
  - irritation violentes des nerfs sensitifs
  - **§ 104**. — névroses spinales
  - hystérie (affection générale du système nerveux)
- **n° 2 : Maladies aiguës ou fébriles**
  - **§ 105**. — fièvre typhoïde

124. On l'a vu, la paralysie générale devint, au début du XX^e siècle, le modèle de la folie, non pas en raison de ses composantes étiologiques, mais uniquement parce qu'on savait la guérir. Elle demeura un modèle néanmoins.

125. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 201-207 ; Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 531.

  - fièvres intermittentes
  - choléra
  - exanthème aigu
  - pneumonie
  - rhumatisme aigu
- **n° 3 : Maladies constitutionnelles chroniques**
  - **§ 106**. — épuisement
  - anémie post-hémorragique
  - misère, faim, jeûne
  - méningite syphilitique
  - cachexie tuberculeuse
  - phtisie
- **n° 4 : Maladies locales chroniques**
  - **§ 107**. — affections du cœur
  - emphysèmes et pathologies pulmonaires
  - pathologies abdominales
  - pathologies rénales
  - maladies de la peau
- **n° 5 : Organes génitaux et système reproducteur**
  - **§ 108**. — organes génitaux
  - **§ 109**. — grossesse

Cette grande variété de causes physiques possibles de la folie elles-mêmes, dont l'exposé forme la substance du chapitre 4 du livre II, appelle quelques remarques. Non pas en termes de pertinence médicale et scientifique [126] : on ne saurait juger le passé d'une médecine sans s'égarer dans des parages qui excèdent les limites de cette étude.

La première catégorie de ces causes physiques, les maladies du système nerveux, englobe à la fois des pathologies inflammatoires et souvent chroniques, et des altérations anatomiques dont le détail des conséquences n'est pas forcément clair, voire pas clair du tout : la méningite aiguë est un exemple des premières, les plaies à la tête, des secondes. Encore une fois, Griesinger ne peut pas fonder la thèse selon laquelle de telles pathologies sont elles-mêmes des causes de la folie autrement qu'en s'appuyant sur des observations cliniques, en première personne ou repérées dans la littérature : il s'agit d'un fondement empirique, certes, mais davantage qualitatif et coloré des intérêts subjectifs de l'auteur que d'un fondement qui se voudrait plus objectif parce que quantitatif [127].

126. Je m'en suis expliqué dans l'introduction générale (page 1 et les suivantes).

127. Griesinger rappelle au début du § 102 que selon lui, la statistique ne permet pas de trancher la question de savoir si ce sont les causes physiques ou les causes morales qui sont le plus souvent responsables des maladies mentales. Sans être directement en lien avec le problème de la nature des causes physiques, ce jugement (déjà en lui-même quelque peu étonnant) met en lumière l'aspect qua-

Les autres ensembles de causes étudiées par Griesinger le sont dans un ordre qui, aussi bien dans l'espace que dans le temps, s'éloigne des altérations anatomiques de la matière cérébrale : les « névroses spinales » et l'« hystérie » apparaissent ainsi comme des pathologies nerveuses, mais qui n'affectent pas uniquement le système nerveux central, ou pas seulement sa partie encéphalique ; les « maladies aiguës ou fébriles », ensemble bien plus vaste que ceux qui le précédent, l'est cependant moins que celui des « maladies constitutionnelles chroniques » ; les « maladies locales chroniques » n'interviennent qu'après tout ce tableau étiologique, dans la mesure où elles sont sans doute les moins évidentes à identifier, et, pour le lectorat, à admettre [128].

Mais au-delà de la manière dont ces cause sont présentées, ce qui frappe avant tout c'est la grande variété de nature qu'elles présentent, et dont Griesinger ne paraît pas se soucier de chercher s'il serait possible, par exemple, d'en réduire le nombre en remontant à des causes plus profondes : l'aspect heuristique de son ouvrage se manifeste précisément dans son caractère brut, presque inachevé, parfois. Je l'ai dit, mais j'y insiste cependant : cette variété de causes que Griesinger se contente, pour ainsi dire, de reconnaître, en assumant parfaitement ce pluralisme, de même qu'il reconnaît également l'opacité du mode d'action de ces causes, qu'elles soient physiques ou morales [129], est le prix dont se payent l'ambition du traité, et la probité de son auteur.

Si bien qu'à la fin de ce chapitre, on est confronté à une série de tensions propres au texte, et qui ne paraissent pas être facilement solubles dans le raisonnement logique, ni par l'apport des données empiriques. Il ne s'agit pas de souligner ici les défauts éventuels du texte : encore une fois, l'enjeu de l'analyse historico-conceptuelle est ailleurs. Il s'agit simplement de mettre en lumière l'extraordinaire faisceau de difficultés rencontrées par Griesinger dans son ouvrage, difficultés dont tout porte à croire qu'elles

---

litatif et subjectif de l'approche de Griesinger, comme, du reste, de toute la médecine du XIX^e^ siècle : que ce refus de recourir aux outils mathématiques soit un refus de principe ou un simple constat d'inutilité importe peu, puisque, de fait, Griesinger en digne fils de son temps (Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* montre de manière parfaitement convaincante que la médecine de la première moitié du XX^e^ siècle n'était pas si différente, de ce point de vue, de celle du siècle précédent), accordait à son expertise clinique une valeur épistémique bien plus grande qu'aux données disponibles dans la littérature de son temps. Voir Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 208, et les paragraphes qui y sont cités.

128. Cette manière d'interpréter l'organisation interne du chapitre est peut-être excessive. En effet, Griesinger écrit lui-même dans le chapitre consacré aux causes morales que ces dernières sont « sont si nombreuses et si diverses, leur mode d'action, — qui le plus souvent nous échappe, — est si varié, que l'on ne saurait établir parmi elles un ordre bien logique, et qu'il faut simplement les ranger les unes à côté des autres, en un certain nombre de groupes, suivant leur importance et leur gravité » (§ 98, ibid., p. 196). Il est très possible d'étendre au chapitre consacré aux causes physiques, qui nous occupe à présent, cette remarque d'ordre structurel, même si Griesinger fait explicitement mention du fait que leur présentation débutera par les causes ayant leur siège dans le système nerveux.

129. Le § 97 exprime très clairement la prudence, pour ne pas dire le scepticisme dont Griesinger fait preuve dès lors qu'il s'agit de rendre raison de la causalité d'une cause : voir ibid., p. 194.

sont essentiellement dues à l'entreprise de biologisation des troubles mentaux elle-même plutôt qu'à une forme de négligence coupable de la part du père fondateur de la première psychiatrie biologique.

Car, de fait, il semble bien que la folie, à le lettre, puisse bien provenir, sinon de toutes les pathologies connues, du moins, de tous les types de pathologies connus — à la condition implicite qu'elles aient atteint un certain degré de gravité. Aux états pathologiques, Griesinger ne manque pas d'ajouter, comme un leitmotiv qui parcourt l'ensemble de l'ouvrage, l'état gravidique (même s'il n'est que physiologique, c'est-à-dire même s'il n'est accompagné d'aucune complication mettant en péril la santé de l'organisme féminin), et les organes génitaux.

Ainsi, au plan physique, tout paraît pouvoir causer la folie, ou presque, aux prédispositions près, dont Griesinger a pris soin de souligne l'importance au début du livre II, que ces prédispositions soient mentales, somatiques, sociales, individuelles ou générales. Le premier effet que ce constat produit est celui d'une certaine dilution du propos, et de sa densité probatoire : comment concilier le caractère unitaire de la folie en tant qu'entité nosologique aux formes variables mais au cours toujours identique [130] et la pluralité irréductible des causes qui peuvent lui donner naissance ? Et si les causes biologiques sont tout à la fois si nombreuses et d'un mode d'action à chaque fois si mystérieux, comment sérieusement fonder l'espoir que la psychiatrie devienne une médecine comme les autres ? Comment soigner, et même prévenir un mal dont les causes sont si nombreuses qu'à moins de changer le monde, au sens propre, on voit difficilement ce qu'on pourrait bien y faire ? Enfin, l'action conjointe d'un si grand nombre de causes possibles, de nature physique, mais jamais tout à fait seulement physiques — et d'autant moins que Griesinger indique au § 97 que les causes prochaines, que l'on est autorisé à concevoir, par commodité (ou pour les besoins de la pratique clinique ?) comme les causes spécifiques de la folie de tel ou tel individu, sont les causes morales [131] — ne rend-elle pas illusoire la possibilité même de pleinement intégrer la psychiatrie à la neurologie ? Si tous les organes peuvent, de proche en proche, d'une façon ou d'une autre, conduire à la folie, et si, par ailleurs, la psychologie joue un rôle aussi considérable — la référence constante aux organes génitaux, est très difficile à

130. Voir le livre III du traité, et notamment le § 110.

131. La littérature secondaire, comme on le verra à la fin de section, rappelle très souvent que Griesinger, d'une façon assez inattendue eu égard aux intentions répétées dans le livre I comme dans le reste du traité — à savoir, qu'il faut concevoir les maladies de l'esprit comme des maladies du cerveau —, accorde malgré tout un place considérable à la psychologie ; non seulement dans la prise en compte des causes morales de la folie, mais aussi, plus généralement, dans la place qu'il fait à la psychologie, que ce soit dans la description théorique des formes de la folie, dans son approche clinique (voir le § 38), et jusque dans les paragraphes qui s'intéressent aux méthodes de soin (voir notamment les § 219 à 222). Voir Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 359-361 ; Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 531-535.

lire autrement que comme la preuve de l'intuition, chez Griesinger, de l'importance capitale de la vie sexuelle en général dans la pathogenèse des affections de l'esprit — à qui, en fin de compte, revient d'expliquer et de guérir la folie ? Et comment le psychiatre pourrait-il assurer son rôle sans posséder, non seulement à propos du corps humain et de ses maux, mais encore de la société et de la culture, un savoir confinant à l'absolu ? Sans doute ne faut-il pas accorder plus d'importance que cela au chapitre 4 de ce livre II : il n'est, après tout, qu'un instantané nécessairement vague de l'état des connaissances dont dispose Griesinger, relativement aux corrélations qui existent entre la folie et tout un ensemble de dysfonctionnements somatiques préjudiciables, auxquels Griesinger, conscient toutefois des limites d'une telle affirmation, attribue un rôle causal. Mais dans l'économie générale du projet qui est le sien, l'assignation d'une causalité physique, même ambiguë, dans l'explication scientifique de la folie, est déjà une première forme de biologisation, celle, précisément, que j'ai appelée la biologisation étiologique.

Mais si cette dernière est une étape nécessaire dans le processus théorique de biologisation des troubles mentaux, elle n'est cependant pas suffisante à asseoir définitivement l'idée selon laquelle « nous devons toujours voir avant tout dans les maladies mentales une affection du cerveau [132] ».

C'est la biologisation constitutive, objet du livre IV, qui doit, en principe, s'en assurer.

3.2.5 Le livre IV

La biologisation *constitutive*, qui prend la forme d'une réduction des pathologies de l'esprit à leurs constituants anatomo-pathologiques, est l'objet du court livre IV. En un sens, il s'agit du point d'aboutissement de l'entreprise de biologisation dont le traité de 1845 est le lieu d'élaboration et d'exposition. C'est un livre relativement court, puisqu'il ne totalise que trente-six pages (le livre II en compte, pour sa part, quatre-vingt-treize) ; c'est également un livre peu structuré, encore une fois, comparativement au livre II : Griesinger y présente ses résultats dans quinze paragraphes, là où il en fallait trente-quatre pour présenter l'étiologie des maladies mentales au livre II. C'est surtout, enfin, un livre dont les intentions et les principes, à force de non-dits et d'accumulations, finissent par être passablement confus.

Autrement dit : le livre IV, qui devrait manifester avec le plus d'évidence que les intentions de Griesinger sont les bonnes, que son travail et son projet général vont effectivement dans la bonne direction, est moins un livre conclusif qu'essentiellement heuristique. Le pionnier, il est vrai, est rarement celui à qui revient de livrer le fin mot

132. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 1.

de l'histoire.

Les paragraphes 181 à 183 : considérations générales

Quoiqu'ils soient longs, les paragraphes qui ouvrent ce quatrième livre méritent d'être cités dans leur intégralité : car nul mieux que Griesinger lui-même ne saurait exprimer les ambiguïtés de son entreprise.

> « § 181. — Si dans les maladies on ne voit pas seulement des symptômes, mais bien des états anormaux des organes donnant naissance aux phénomènes que l'on observe, on conviendra avec nous que les lésions révélées par les autopsies des aliénés constituent une partie importante de la psychiatrie. Dans le fait, c'est ici, dans l'étude anatomique de ces maladies, que devra se résoudre la question : quels sont les états pathologiques qui nous donnent ces séries de symptômes comprises sous la dénomination de maladies mentales ? C'est donc ici enfin que seront posées les bases d'un véritable diagnostic, c'est-à-dire d'un diagnostic anatomique. Les autopsies cadavériques ne sont pas pour nous un moyen seulement de satisfaire notre curiosité lorsque tout est fini pour le malade ; l'anatomie pathologique ne se borne pas simplement à constater et à enregistrer les anomalies constatées par les observateurs ; nous avons non seulement à signaler la valeur de l'absence ou au contraire de l'existence de telle ou telle lésion, à rechercher le lien plus ou moins étroit qui la rattache à la production de la maladie, mais encore nous avons à examiner si de l'enseignement qui résulte de la constatation des faits anatomo-pathologiques on ne peut pas déduire certaines données fondamentales capables de jeter une plus vive lumière sur la nature intime, sur l'essence de ces maladies, sur la physiologie et la pathologie du cerveau en général. À ce titre, nous osons espérer que cette partie de notre travail ne demeurera pas sans résultat. »

> « § 182. — Les altérations anatomiques qui correspondent à la folie, c'est-à-dire qui pendant la vie donnent naissance aux anomalies psychiques, ne doivent naturellement être recherchées nulle part ailleurs que dans la tête, dans le cerveau et ses membranes. — Dans l'état actuel de la science il est un fait incontestable, c'est que dans une foule d'autopsies de personnes ayant été atteintes de folie, on ne trouve aucune anomalie dans ces parties. En laissant de côté les observations incomplètes et les cas où la folie avait cessé avant la mort, il reste encore un certain nombre de faits appartenant à des observateurs soigneux et versés dans l'étude spéciale de la folie, dans lesquels la cavité du crâne et tout son contenu en général présentaient un état normal. »
>
> « La constatation de ces faits est tout aussi intéressante que les cas où l'on trouve des lésions anatomiques. En effet, puisque nous devons admettre dans tous les cas de folie une affection pathologique du cerveau, ces résultats négatifs nous montrent, d'une part, la grande analogie qui existe entre les affections cérébrales sans lésion anatomique et une foule d'affections

du système nerveux central ou périphérique sans altération de tissus, et d'autre part, ils nous fournissent quelques conjectures assez consolantes sous le rapport du pronostic et du traitement. »

« Toutefois, pour éviter de tirer des conclusions erronées de ces faits où l'on ne trouve aucune lésion anatomique, il ne faut pas perdre de vue que, d'après la statistique rigoureuse, ces faits ne représentent jamais que la minorité. Pour se faire une idée de leur fréquence, il ne faut pas s'appuyer sur les rapports des médecins aliénistes qui, occupés presque exclusivement d'administration, n'ont pas le temps de se livrer à des études approfondies sur la structure du cerveau et sur les altérations pathologiques dont il peut être le siège, qui ne font les autopsies du cerveau que d'une façon superficielle et grossière, et n'y trouvent jamais rien d'anomal. Dans de pareilles circonstances, que d'altérations fines et délicates, mais fort importantes déjà (et je ne parle pas ici des lésions qu'on découvre avec le microscope) doivent échapper aux modes ordinaires d'investigation ! Aussi ne doit-on généralement accorder une valeur réelle aux travaux dans lesquels les auteurs ont noté des lésions anatomiques ou des anomalies du cerveau, que dans les cas où l'esprit de ces travaux indique que leur auteur est versé dans l'étude de l'anatomie pathologique. Si l'on songe aux progrès qu'a faits la médecine moderne sous le rapport des maladies du cerveau, aux lésions naguère inconnues et que l'on a découvertes dans ces derniers temps, on admettra que les observations anciennes doivent nécessairement être incomplètes, et l'on comprendra toute l'importance qu'il y a à faire dans l'avenir des recherches exactes et précises, maintenant que l'anatomie pathologique du cerveau est mieux connue. »

« Ce n'est qu'avec une extrême réserve que nous devons accepter ces résultats négatifs des nécropsies d'aliénés, ainsi que les théories auxquelles ils ont servi de base et les conclusions qu'on en a tirées. De ce qu'on ne trouve parfois aucune lésion anatomique, on ne doit pas dire pour cela que les lésions du cerveau dans la folie n'ont aucune importance, ni vouloir conclure de là que ces altérations, dans les cas mêmes où elles existent, ne peuvent pas être la cause des dérangements intellectuels. C'est comme si l'on voulait, de ce que la toux et la dyspnée existent parfois sans lésion anatomique des poumons, en déduire que ces symptômes dans la pneumonie ne sont pas le résultat de l'inflammation pulmonaire, ou encore si l'on voulait, de ce qu'il existe des cas de convulsions, de paralysie, de contracture, sans altération de structure de la mœlle épinière, conclure de là que dans la myélite ces symptômes ne sont pas dus à l'inflammation de la mœlle, et sont le résultat d'une cause inconnue ! — Il est vrai que, lorsqu'on a constaté un état pathologique quelconque du cerveau, la question n'a encore fait qu'un pas, et que l'on ne doit pas vouloir s'en tenir là et y voir précisément l'altération qui a déterminé immédiatement les anomalies intellectuelles. Quant au rapport intime qui existe entre le genre d'altération que l'on observe et la forme de la folie que présentait le malade, on ne peut guère songer quant à présent à l'établir d'une manière bien précise. C'est déjà un grand point que d'établir que dans tel cas, chez tel aliéné, il existait dans la cavité du crâne un état pathologique palpable, de quelle nature était cette altération,

comment elle s'est développée et quel lien même éloigné elle peut avoir avec la production de la maladie mentale. »

« Nous n'avons plus aujourd'hui à réfuter les erreurs grossières, les allégations fausses que les écoles anciennes, qui étudiaient la folie exclusivement au point de vue psychologique et moral, faisaient valoir contre ceux qui voulaient chercher dans les maladies mentales des lésions anatomiques. De nos jours c'est plutôt dans le domaine même de l'anatomie pathologique que les méprises ont lieu. Il ne faut pas, en effet, vouloir chercher dans les lésions que l'on constate dans le crâne la cause immédiate de telle ou telle forme mentale déterminée, de telle ou telle forme de délire, ni vouloir rattacher directement les divers symptômes de l'aliénation aux lésions anatomiques révélées par l'autopsie. Les tentatives de ce genre ont complètement échoué jusqu'à présent et échoueront sans doute longtemps encore. Les lésions que l'on observe ne peuvent, dans l'état actuel de la science, que nous montrer d'une manière générale que le cerveau ou l'encéphale est malade, et quel genre d'altération il a éprouvé. Mais comment un dérangement intellectuel, comment telle ou telle forme mentale a pu être le résultat de cette altération, pourquoi cet état pathologique devait chez tel individu déterminer la folie, tandis que chez un autre un état analogue n'eût peut-être rien produit de semblable, voilà ce que nous ne saurions jusqu'ici décider même d'une façon approximative. Il est certain que l'on trouve chez les aliénés une foule d'altérations anatomiques qui n'ont aucun rapport avec la folie ; telles sont, par exemple, diverses lésions qui déterminent finalement la mort, méningite récente, foyers apoplectiques, noyaux de ramollissement, etc. ; ce sont là des complications qui sont venues mettre un terme à la série des symptômes, mais qui le plus souvent ne sont pas simplement accidentelles. Sans doute ces diverses affections peuvent se présenter d'une façon aiguë et entraîner promptement la mort ; mais quelquefois aussi elles surviennent comme de simples complications, elles restent stationnaires, ou même elles guérissent en partie, et alors on trouve à l'autopsie des lésions plus ou moins anciennes et qui n'ont pas un rapport direct avec les symptômes de la folie observés pendant la vie. Il est difficile d'établir une distinction bien précise entre ces divers ordres de faits, à moins de posséder des connaissances profondes en anatomie pathologique et une grande expérience spéciale. Personne ne saurait prétendre que tout trouble intellectuel doit s'accompagner de lésions palpables du cerveau ; — en effet, que trouverait-on dans le cerveau d'un homme qui dort ? et cependant le sommeil est une modification des facultés intellectuelles comme il n'en existe pas de plus profonde dans les maladies mentales ! — Le rôle de l'anatomie pathologique est de rechercher quelles sont les lésions que l'on trouve ordinairement dans les autopsies chez les aliénés, et d'arriver, par la comparaison de ces lésions, d'une part avec les travaux morbides qui les ont produites et de l'autre avec les symptômes qu'elles ont présentés, à établir des notions anatomiques précises sur ces affections cérébrales. — C'est ce que j'avais déjà indiqué dans la première édition de cet ouvrage, mais peut-être d'une manière moins explicite que je ne le fais aujourd'hui. »

« Une autre erreur enfin, mais qu'il est à peine nécessaire de mentionner,

> consistait à regarder les altérations anatomiques que l'on rencontre chez les aliénés comme étant exclusivement produites par la maladie mentale. Cette théorie n'a été imaginée qu'en vue de l'opposer aux résultats fournis par l'anatomie pathologique ; mais personne, il faut bien le dire, n'a cherché à démontrer comment la folie pouvait produire ces altérations. Les partisans de cette théorie, pour être conséquents avec elle, devraient alors regarder la microcéphalie ou un vice de conformation quelconque du cerveau comme étant produits par l'idiotie ! »
>
> « Les observations sérieuses et dignes de foi, dans lesquelles on a noté à l'autopsie l'absence totale de lésions anatomiques du cerveau, se rapportent pour la plupart à des cas de folie récente et simple, de mélancolie ou de manie ; tandis qu'on peut dire d'une manière générale que les altérations anatomiques sont d'autant plus prononcées et se rencontrent d'autant plus souvent, que la maladie mentale a duré plus longtemps, qu'elle a présenté les symptômes d'un affaiblissement intellectuel, et qu'enfin elle s'est compliquée de paralysie. On peut objecter cependant d'une part, qu'il y a des cas de folie primitive très récente où l'on trouve des altérations anatomiques considérables (comme dans le délire furieux de la méningite aiguë), et d'autre part qu'il existe un nombre assez considérable d'autopsies où l'on n'a trouvé aucune lésion anatomique (du moins facilement appréciable) dans les formes chroniques de la folie systématisée ou même de la démence. Mais ce n'est pas tout, dans la forme la plus grave que connaisse la médecine mentale, dans la démence paralytique, là où l'on a trouvé en général les lésions les plus profondes et les plus constantes, il y a des cas où nos moyens ordinaires d'investigation ne nous font connaître aucune altération anatomique. Dans l'état actuel de la science, les faits de ce genre doivent être regardés comme de très rares exceptions, tout comme on voit dans les autres parties de la pathologie des faits qui sortent tout à fait de la règle ; ou bien alors il faut les considérer comme étant la preuve que les facultés intellectuelles et la motilité peuvent arriver au dernier degré d'affaiblissement sans que la structure du cerveau soit altérée (sous ce rapport nous trouvons des analogies évidentes dans certaines affections de la mœlle). Ou bien encore, et cela a trait spécialement aux cas de démence paralytique sans lésions du cerveau, il faut admettre par analogie que, bien que l'on ne constate à l'œil nu aucune altération, il est cependant vraisemblable que l'examen microscopique nous ferait reconnaître des lésions importantes, et que c'est l'insuffisance de nos moyens d'investigation qui fait que ces autopsies ont donné des résultats négatifs [133] »

Ces textes expriment, précisément au moment où l'on s'y attendrait le moins, étant donné le titre du livre IV, le scepticisme avec lequel Griesinger semble avoir accueilli les fruits de sa propre entreprise, laquelle a de plus en plus manifestement un aspect essentiellement heuristique.

Or ce titre, « Anatomie pathologique des maladies mentales », ne dit en réalité que peu de choses des finalités qui sont les siennes : s'agit-il de révéler d'une manière

133. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 477-482.

plus précise, et éventuellement exhaustive, les composants anatomiques de la folie, c'est-à-dire les *causes constitutives* de la maladie mentale ? Ou bien, s'agit-il, moins catégoriquement, de dresser un premier état de l'art et de la science des *corrélations entre la folie et les lésions organiques*, corrélations que les autopsies permettent de mettre au jour ?

On comprend que Griesinger puisse concilier la probité intellectuelle, consistant à reconnaître qu'en l'état actuel des connaissances, de fait, de nombreux cas de folie ne révèlent pas, dans les examens post-mortem, de lésions visibles, et l'ambition de parvenir à identifier, un jour ou l'autre, les lésions en question. On conçoit également les petits arrangements que Griesinger fait avec l'exigence de preuve qui parcourt tout son traité, lorsqu'il attribue à la négligence (excusable) des aliénistes l'absence de données anatomiques, sans considérer, c'est de bonne guerre, que certaines formes de folie pourraient ne pas s'accompagner du tout de lésions observables, ni à l'œil nu, ni au microscope (le caractère métaphysique de son travail de biologisation n'apparaît jamais aussi clairement que dans les passages où Griesinger se montre incapable d' y renoncer, quelle que soit l'obstination dont les faits puissent faire preuve face à son désir de cartographier cérébralement la folie). Il est revanche assez délicieux de constater la référence qui est faite, au § 182, à la statistique, à laquelle Griesinger ne paraît décident reconnaître quelque mérite qu'à la condition que cela fasse ses affaires.

Enfin, même si c'est évidemment le lieu où un tel point de vue s'impose, par définition, il est surprenant de voir un Griesinger pourtant si porté sur la psychologie (on l'a vu, on le reverra en conclusion de cette section), soutenant par ailleurs que pour expliquer la folie, il faut penser avec le malade (§ 38), incliner à penser que c'est de la table de dissection que surgiront les vérités les plus importantes concernant la science de la maladie mentale.

On va voir que ce ne sont pas les seules tensions qui affleurent (ou jaillissent, même) entre les lignes de ce chapitre, dont voici une synthèse.

Altérations anatomiques et folie : dissections de la folie

- **A. Crâne (§ 184)**
  - idiotie
  - prédisposition aux affections cérébrales qui donnent naissance aux maladies mentales
  - hypothèse : les difformités du crâne (le principal moyen par lequel la folie serait héréditairement transmise)
  - types de difformités ; irrégularités des formes ; anomalies de l'épaisseur et de la texture du crâne (hyperostose, elle-même causée par nutrition)
  - sclérose des os du crâne va souvent de paire avec l'idiotie et l'épilepsie (épilepsie dont cette sclérose est souvent l'unique altération observable)
  - ostéophytes de la face interne du crâne ; exostoses, tumeurs, lames osseuses sur la face interne ou externe du crâne (causée par processus inflammatoire)

- ossification précoce des sutures crâniennes (liées à la mélancolie et au suicide)
- rétrécissement du trou jugulaire
- rigidité des artères avec dégénérescence athéromateuse ; ossification des artères (observées chez des femmes aliénées, chez des mélancoliques
- thrombose des sinus cérébraux

— **B. Arachnoïde (§ 185)**

- opacité de l'arachnoïde avec épaississement et hypertrophie (chez les paralytiques, notamment)
- augmentation de volume des granulations de Pacchioni (concrétions osseuses à surface grenue et rugueuse sur les lobes antérieurs des hémisphères)
- hyperémie de l'arachnoïde, surtout sous forme d'ecchymoses
- pachyméningite interne (inflammation du feuillet pariétal de l'arachnoïde)
- épanchements spontanés de sang dans la cavité de l'arachnoïde (démence paralytique, affaiblissement intellectuel, manie)

— **C. Pie-mère et couche corticale (§ 186-187)**

- hyperémies de la pie-mère (indiquant une réplétion exagérée du système vasculaire pendant la vie)
- 1ère forme hyperémie considérable de la pie-mère et de la substance corticale, à marche aiguë ou subaiguë (injection uniforme et intense des vaisseaux les plus fins, avec ecchymoses) ; observée dans la manie létale
- 2e forme : varicosité et sinuosités anomales de vaisseaux veineux
- dilatation de la substance corticale chez les maniaques et les déments (Ekker)
- dilatation vasculaire dans la pie-mère (Ramaer)
- anémie de la pie-mère et de la substance corticale (à rattacher à une alimentation insuffisante et anomale du cerveau) ; cause irritation ou d'engourdissement des centres nerveux ; semble donner lieu à la production des états d'affaiblissement et démence
- inflammation propre de la pie-mère ayant pour conséquence ultime l'adhérence de la pie-mère avec la surface cérébrale (tissu cérébral spongieux et violacé) ; rare dans la dépression, plus fréquente dans la manie aiguë ; observée dans la folie chronique, l'affaiblissement intellectuel secondaire, l'épilepsie, l'alcoolisme, mais, surtout, dans la démence paralytique, dont elle est le signe principal (Pinel, Baillarger, Rokitanski)

— **D. Substance cérébrale (§ 188)**

- *1. Volume et consistance du cerveau*
  - hypertrophie du cerveau
  - atrophie de toute la masse cérébrale (marasme sénile ou affaiblissement intellectuel ; démence secondaire, delirium tremens)
  - atrophie des circonvolutions cérébrales (démence secondaire, delirium tremens)
  - sclérose de la substance cérébrale (diverses formes de démences)
- *2. État du sang contenu dans le cerveau* ***(§ 189)***
  - hyperémie générale du cerveau (parfois dans la folie récente ; peut être létale dans la manie aiguë)
  - hyperémie limitée à la pie-mère et à la substance corticale de la convexité cérébrale (plus fréquente)

  - petits foyers apoplectiques anciens (l'apoplexie seule pouvant amener une démence incurable)
- *3. Sérosité*
  - œdème cérébral aigu essentiel dans la mélancolie avec stupeur et immobilité complète dont il est la cause (Etoc-Demazy, Pinel ; Griesinger conteste)
  - œdème cérébral constaté chez tous les aliénés
  - œdème cérébral considérable observé à la suite d'états de dépression, d'exaltation, et dans la démence paralytique
  -

— **E. Ventricules et parties internes (§ 190)**
- dilatation ventriculaire (hydrocéphale chronique) ; survient sans doute au cours de la folie ; fait partie intégrante de l'atrophie cérébrale ; s'observe On l'observe dans toutes les formes de la folie, et plus particulièrement dans l'affaiblissement intellectuel, la démence paralytique, la folie alcoolique
- rétrécissement partiel et raccourcissement des ventricules, avec adhérence de leurs surfaces (folie systématisée)
- hydatides des plexus vasculaires (pas significatif)
- ramollissement blanc de la surface des ventricules, avec racornissement chronique (parfois dans les cas aigus)
- épaississement de la glande pituitaire
- tuméfaction anomale des plexus vasculaires, déplacement et adhésion de la glande pinéale (lésions les plus constantes dans la folie systématisée selon Bergmann ; Griesinger conteste)
- altérations de la glande pituitaire (cas rapportés : aliénés, épileptiques ; monomanie avec idée fixe et tendances suicidaires ; déments paralytiques
- altérations du cervelet (rares études)

— **[F.] Résultats d'autopsies (§ 192)**
- *I. — Folie aiguë*
  - cerveau apparemment sain dans la plupart des cas ; hypothèses : irritation ou trouble de la nutrition inconnu
  - altérations palpables les plus fréquentes : anémie cérébrale avec infiltrations séreuses ; hyperémie générale
  - rétrécissement et opacité des méninges
  - mélancolie et manie présentent des caractères anatomiques différents, mais a différence n'est pas tranchée
  - la mélancolie se présente souvent sans lésion ; quand c'est le cas, il s'agit d'hyperémie ou d'anémie ; dureté de la substance ; infiltrations séreuses
  - dans la manie : absence de lésion rare ; quand lésions : rares hyperémies seules ; souvent : inflammation et ramollissement des couches moyennes ou externes de la substance corticale ; décoloration fréquente de la substance grise
- *II. — Folie chronique*
  - absence de lésions rare ; méninges souvent opaques et épaisses
  - lésions fréquentes, qu'on ne trouve pas dans la folie aiguë : atrophie des circonvolutions, hydrocéphale chronique, grands épanchements sous-arachnoïdiens, décoloration de la substance corticale, sclérose du cerveau plus ou moins étendue

    - décoloration, surface indurée, adhérence à la pie-mère
    - inflammations superficielles des parois ventriculaires (signalées par les granulations de l'hippocampe et l'adhérence des surfaces ventriculaires)
    - marasme cérébral (cerveau plus ou moins atrophié, exsangue, œdématié)
    - une atrophie un peu considérable s'accompagne toujours d'un affaiblissement profonde de l'intelligence, mais l'inverse n'est pas certain
  - *III. — Démence paralytique*
    - quand les altérations échappent à l'œil nu, le microscope permet d'apprécier leur profondeur
    - altérations les plus fréquentes : œdème des méninges, adhérence de la pie-mère à la substance corticale, ramollissement gris rougeâtre, décoloration avec induration des couches corticales, gonflement du tissu connectif, destruction des éléments nerveux (qui s'étend souvent jusqu'à la mœlle épinière)
    - altérations fréquentes : atrophie générale ou limitée aux circonvolutions, induration tissulaire, dilatation ventriculaire, gonflement du tissu connectif
    - apoplexie méningée et dégénérescence artérielle
- **[G.] Anatomie pathologique des autres organes (§ 193-196)**
  - anémie (notamment chez les femmes aliénées)
  - fièvre typhoïde
  - choléra
  - dysenterie
  - fièvre intermittente
  - rareté du cancer chez les aliénés
  - tumeur sanguine (érysipèle de l'oreille)
  - lésions oculaires
  - **Maladies des organes contenus dans la poitrine (§ 195-196)**
    - *I. Maladies des poumons*
      - pneumonie
      - gangrène pulmonaire (mélancoliques, déments, épileptiques, maniaques)
      - phtisie
      - tuberculose (nullement spécifique)
      - catarrhe aigu
      - œdème de la glotte (maniques ayant crié longtemps)
      - pleurésie
      - pneumonie hypostatique
    - *II. Affections du cœur*
      - dilatation de l'aorte
      - incrustation de l'aorte par des sels calcaires
  - *Lésions des organes abdominaux (§ 196)*
  - catarrhe aigu
  - diarrhée colliquative

— rétrécissement du gros intestin
— hypertrophie des ganglions nerveux
— procidence rectale
— cancer de l'estomac
— adhérences péritonéales
— inflexions
— déviations intestinales
— corps étrangers dans l'intestin
— affections du foie
— entozoaires de l'intestin
— maladie de Bright
— maladies des organes génitaux (organes « que l'on doit toujours examiner avec soin [134] »)

Il est particulièrement difficile de tirer des conclusions de ce que précède : là où on pouvait attendre une entreprise de réduction de la folie à ses constituants organiques, on a affaire à une étrange liste à la Prévert, qui, si elle débute bien par un repérage précis des éléments cérébraux dont les observations post-mortem forcent à considérer qu'ils jouent un rôle causal de premier plan (selon Griesinger) dans l'apparition et le développement de la folie, finit en quelque sorte par mentionner tout ce qui, de près ou de loin, présente deux caractéristiques conjointes : (a) être un trouble organique, un problème de santé ; (b) être corrélé à la folie chez au moins un patient (dans ce livre IV, Griesinger cite de nombreux auteurs et de nombreux cas cliniques, y compris lorsqu'il n'est fait mention que d'un cas unique).

Mais si on peut trouver tout à fait cohérent le fait de débuter par les lésions cérébrales et nerveuses, on est de plus en plus surpris, au fil de la lecture, par les innombrables pathologies auxquelles Griesinger fait référence, comme pour n'en laisser aucune de côté (alors que de son propre aveu, la psychiatrie biologique n'en est qu'à ses balbutiements), surtout lorsqu'il apparaît qu'elles n'ont pas de rôle causal dans la survenue de la folie : si le cas de la gangrène pulmonaire, qui donne lieu à un récit de dissection particulièrement pénible, semble conduire à la conclusion selon laquelle la folie peut reposer (dépendre) de la destruction de tissus qui se trouvent loin du cerveau et laisser ce dernier apparemment intact, on voit mal ce que la procidence du rectum chez les aliénés constipés ou les œdèmes de la glotte dus aux hurlements d'un maniaque peuvent bien apprendre sur la folie. Griesinger lui-même paraît conscient de l'écueil, et de l'impasse à laquelle cette référence à de tels phénomènes anatomopathologiques peut conduire (cite p 504, § 193), mais il est malgré tout délicat de disculper l'auteur du traité d'une telle incartade. La référence finale aux organes génitaux, dont Griesinger dit qu'il est très important de systématiquement les examiner chez les patients,

134. Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 513.

s'inscrit, à l'inverse, pleinement dans l'atmosphère d'ensemble de l'ouvrage tout entier.

Il semble donc que ce livre IV ne parvienne qu'à établir deux choses : la première, très vague, et quelque peu décevante, est l'idée selon laquelle le corps est le siège de la folie ; la seconde, c'est que Griesinger, au vu de la littérature qu'il ne cesse de mentionner, n'est pas le seul à le penser. Étonnamment, c'est peut-être de cette dernière idée que le livre IV tire toute sa force — c'est-à-dire du fait que Griesinger dans la manière dont il écrit, argumente, justifie, illustre ses idées, en s'appuyant sur celles des autres, révèle en fait la réalité du programme de recherche qui est le sien, réalité qui importe plus que sa fécondité immédiate [135].

3.2.6 Remarques conclusives : le paradoxe Griesinger

L'œuvre psychiatrique de Griesinger, dont ce qui précède ne donne qu'un aperçu que j'ai voulu le moins grossier possible, est pour le moins paradoxale, et se singularise par une série de décalages qui expliquent, au moins en partie, pourquoi ce n'est pas à lui qu'on pense spontanément, un siècle plus tard, lorsqu'on s'intéresse à la psychiatrie allemande : les travaux de Emil Kraepelin, réactivés par la psychiatrie américaine des années 1970, eurent en effet une influence bien plus considérable sur les transformations postérieures de la médecine mentale, en Allemagne, mais également dans le monde entier, que ceux de Griesinger.

En premier lieu, il y a un décalage manifeste entre les ambitions de Griesinger et ses accomplissements effectifs : si la littérature souligne que les sociétés et revues qu'il

135. Voici comment Griesinger formule ses conclusions générales, à la fin du § 192 : « D'après ce que nous avons dit jusqu'ici, nous pouvons établir les conclusions générales suivantes : a. La folie, dans ses formes aiguës ou chroniques, peut être le résultat d'une simple excitation anomale ou d'un trouble de nutrition du cerveau, sans qu'il y ait d'altérations appréciables.

b. Mais le plus souvent il n'en est pas ainsi la folie dépend des maladies que l'on peut reconnaître, et qui sont d'autant plus manifestes que la folie a duré plus longtemps. Ce sont tantôt des états hyperémie et d'inflammation, qui, généralement, se produisent d'abord dans la pie-mère et dans la couche corticale, pénètrent à diverses profondeurs dans la substance cérébrale, et quand ce travail pathologique ne rétrocède pas, il se termine par une destruction incurable des tissus et par l'atrophie du cerveau, qui se traduisent par la démence.

c. Souvent aussi ce sont des troubles de nutrition sans inflammation, que nous ne connaissons bien que dans leur résultat final, le marasme du cerveau, mais qui nous échappent complètement jusqu'ici, quant à leurs périodes initiales, qui correspondent aux formes primitives de la folie. On pourrait peut-être donner à ce travail pathologique le nom d'irritation atrophique du cerveau.

d. La symptomatologie n'est pas encore assez avancée pour que l'on puisse diagnostiquer d'une façon précise s'il existe ou non dans un cas donné des lésions anatomiques, et quel siège elles occupent ; toutefois on peut établir un diagnostic approximatif, mais qui cependant n'offre pas plus de certitude que celui des autres maladies du système nerveux.

e. Pour ce qui est du diagnostic anatomique et du pronostic, la circonstance la plus importante est de rechercher s'il y a ou non des lésions graves du mouvement, qui indiquent l'existence de la paralysie générale progressive. » (Griesinger, *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*, p. 503-504)

fonda ou contribua à fonder sont un legs important, elle souligne aussi, assez souvent, que c'est aussi le seul legs durable qu'on doit au psychiatre fondateur de la première psychiatrie biologique. Ce décalage s'explique doublement : on l'a vu, les relations de Griesinger avec ses contemporains aliénistes étaient exécrables, et ils firent de leur mieux pour nuire à son projet de fusion entre la neurologie et la psychiatrie.

En second lieu, les résultats de Griesinger eux-mêmes, dont on a vu à quel point ils étaient peu probants, reposaient sur une approche elle-même particulièrement hétérogène, pour ne pas dire contradictoire. Car tout en manifestant sans ambiguïté, dans les deux livres que nous avons examinés de plus près, la volonté de biologiser la folie, le reste de l'ouvrage montre tout aussi clairement que la psychologie (et donc la prise en compte de la folie en tant que réalité mentale, vécue en première personne et devant être comprise comme telle par le clinicien) joue un rôle de tout premier plan dans son approche de la pathologie psychique. L'attestent les § 28–29, proposant une analogie féconde entre la folie et le sommeil (reprise dans le § 182) ; l'atteste aussi le § 38, qui affirme qu'il faut penser avec l'esprit du malade ; l'attestent enfin les § 97–98, consacrés à l'examen des causes de la folie, qui ne cessent de souligner le fait que ces causes sont beaucoup trop nombreuses et diverses pour pouvoir être réduites aux seules lésions cérébrales décelables [136]. Ces quelques exemples suffisent à se rendre compte du rôle fondamental que l'approche psychologique joue dans l'ensemble de l'ouvrage.

Le livre III tout entier repose sur une telle approche, et c'est sans doute le plus fameux de tous ceux qui suivent le premier livre, qui comporte les thèses qui, en raison de leur teneur philosophique et épistémologique, sont les plus citées. Mais le livre V également, consacré aux traitements, fait d'une certaine façon la place belle à une approche morale, puisque Griesinger y manifeste une certaine opposition aux thérapies physiques, qu'il jugeait brutales et contre-productives [137]. Si le moniste matérialiste autorise bien entendu une approche conjointe de la folie en termes psychologiques et en termes biologiques, cela n'évite ni aux passages consacrés à la biologie des maladies mentales d'être particulièrement peu éclairants, en raison de leur généralité [138] et de

136. Dont on se demande parfois si Griesinger n'affirme pas, en creux, que les causes morales sont les plus importantes (encore une fois, sinon de droit, du moins de fait) : voir ibid., p. 193–194 et p. 196, ainsi que Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 359-361 et Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 531-535.

137. Sur le fait que Griesinger développa la psychopathologie descriptive tout en voulant faire autre chose, à savoir promouvoir une approche sinon strictement, du moins essentiellement biologique de la folie, voir Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 357, Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 522–523 et p. 527, et Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », p. 634.

138. Généralité qui elle-même tient sans doute au fait qu'en faisant de la folie une maladie unique, Griesinger s'interdit de fait d'avoir une approche plus fine, mettant par exemple en rapport tel symptôme à tel dysfonctionnement physiologique.

leur incapacité, parfois, à distinguer les causes des effets [139] ; ni aux successeurs de Griesinger et continuateurs de la biologisation des troubles de l'esprit, de lui avoir reproché cette tension entre la fondation psychologique du traité et les intentions biologiques qu'il revendique sans être capable de les satisfaire.

En troisième lieu, il est possible qu'une des explications de l'échec relatif de la conception de Griesinger tienne précisément au fait que tout en reprochant à ses prédécesseurs un excès de spéculation, Griesinger y succomba lui-même, et souvent, encore : son expérience clinique est parfois jugée très limitée [140], ou du moins, trop limitée pour permettre à un seul homme d'en tirer des des conclusions robustes [141] — alors même que, paradoxalement une fois encore, même si Griesinger cite beaucoup la littérature médicale, notamment au livre IV, ses dires reposent principalement, comme chez tous les médecins du XIX^e^ siècle, sur son expérience de clinicien. Il n'est pas évident de juger du nombre de dissections que Griesinger effectua de première main. Toujours est-il que la tendance à la spéculation est mise en avant par de nombreux commentateurs : Pichot [142], Marx [143], Berrios [144], par exemple. À l'appui de cette lecture de l'œuvre, O. Marx en appelle au fait que la génération suivante trouvait Griesinger encore trop psychologue dans sa façon de procéder, et plaidait pour mieux séparer psychologie et neurologie, non pas pour revenir au schisme si improductif entre les psychologistes et les somatistes (en un sens, Marx souligne que le matérialisme des fils spirituels était plus rigoureux que celui du père), mais pour que la collaboration entre les disciplines dont on espérait qu'elles permissent à la psychiatrie de devenir une médecine digne de ce nom devînt véritablement effective, réellement féconde, et ne restât pas lettre morte [145].

Quatrième et dernière explication : les hypothèses théoriques de Griesinger n'eurent, ni à son époque, ni à la suite, aucune implication au plan clinique. Or, le positivisme de son siècle, celui-là même qui obséda un Claude Bernard (1813–1878) — et, en un sens, les psychiatres américains des années 1960 aux années 1990, comme on va le voir — exigeait au contraire que du vrai découlât l'efficace. Or, Griesinger lui-même n'était nullement un révolutionnaire sur le plan thérapeutique, et lorsque sa position était parfois hétérodoxe, ce n'était pas pour promouvoir une psychiatrie biologique au

139. Les troubles gastriques dus à l'ingestion d'objets comme des cuillers peuvent-ils raisonnablement être vus comme faisant partie, de quelque façon que ce soit, de la folie ? Mais, encore une fois, toute l'ambiguïté de l'entreprise de Griesinger vient justement de ce qu'il ne prétend pas explicitement établir les causes de la folie, en tout cas pas dans ce livre IV.

140. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », p. 634.

141. Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 521.

142. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 48.

143. Marx, « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke », p. 360-361.

144. Berrios et Marková, « The concept of neuropsychiatry : a historical overview », p. 634.

145. Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 542-543.

plan clinique, mais au contraire, pour insister que le fait que les malades avaient davantage de traitements moraux, psychothérapeutiques, que de méthodes contraignantes et brutales. Et les thérapies somatiques qui virent le jour à partir des années 1910–1920, comme on l'a vu, n'avait d'autre colonne vertébrale que leur efficacité, qu'on jugeait remarquable, mais que rien, au plan scientifique, ne permettait d'expliquer (malgré les quelques tentatives d'explication, souvent piteuses, que mentionne Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*).

Celle-ci fut continuée, différemment, par deux personnages importants : Theodor Meynert, d'une part, et Carl Wernicke, d'autre part : le premier développa une psychologie du moi extraordinairement détaillée, précise, et raffinée, mais dont les rapports avec la biologie du cerveau étaient encore moins clairs que chez Griesinger ; se présentant comme une recherche sur la biologie de la maladie mentale, elle était un chef d'œuvre de spéculation métaphysique (si on se montre peu charitable [146]), dont les échos se repèrent dans une approche de la maladie mentale habituellement (et assez légitimement, il faut bien le dire) à mille lieux de la biologie et de la science empirique en général (ce qui, bien entendu, se discute), à savoir la psychanalyse, dont le fondateur était un grand lecteur de Meynert [147].

Le second contribua énormément à la compréhension des phénomènes d'aphasies [148], et marqua à jamais l'histoire de la psychiatrie et de la neurologie ; mais dans les quarante-et-une conférences qu'il consacra à la psychiatrie, il semble avoir tiré du phénomène de l'aphasie un cadre général d'interprétation des phénomènes mentaux qui, comme tout cadre général formulé trop vite, peut se révéler être un colosse aux pieds d'argile.

Ces deux continuateurs du projet de Griesinger ne suffirent donc pas à ancrer l'exploration biologique des troubles mentaux dans le paysage de la recherche allemande ; au contraire, les impasses dans lesquelles cette tendance parut s'enliser ne firent que contribuer à l'essor de la recherche en psychologie clinique conduite par des hommes comme Karl Ludwig Kahlbaum (1828–1899) et Emil Wilhelm Georg Magnus Kraepelin (1856–1926) : si l'on devait expliquer les causes biologiques des maladies mentales, il convenait, tout d'abord, de définir correctement lesdites maladies mentales. Or, de ce point de vue, la thèse d'une unité ontologique de la folie, était un poids pour ainsi dire trop lourd à porter : le traité de Griesinger ne pouvait être, dans un contexte où la mise au point d'une nosologie objective primait sur tout le reste, que d'un intérêt marginal, quand bien même les descriptions des formes de la folie du livre III continssent

146. Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 73-76.
147. Thomas Lepoutre. « Psychiatrie, neurologie et psychanalyse : Freud élève de Theodor Meynert ». In : *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 1.7 (2018), p. 97-123.
148. Forest, *Histoire des aphasies. Une anatomie de l'expression*.

des éléments pertinents.

Le travail de Griesinger apparaît ainsi comme une œuvre extrêmement ambivalente, et très riche pour cette raison même, trop singulière et contradictoire, cependant, pour avoir eu la postérité que son auteur espérait. Souhaitant expliquer la folie dans les termes de la science biologique et selon les méthodes de l'anatomie-pathologique — tout en promouvant une approche physiologique et fonctionnelle du cerveau [149] —, Griesinger fit davantage pour la psychologie clinique que pour la biologisation des troubles mentaux, biologisation qui, en somme, et même à l'issue des près de six cents pages de son ouvrage, demeura à l'état de credo, ou, mieux, de projet.

Ce projet réapparut, sous une forme différente, un siècle plus tard.

3.3 Le retrait de la psychiatrie cérébrale : fin XIXe début XXe siècle

Il est impossible d'affirmer que de Griesinger aux années 1950, les sciences du cerveau et la médecine psychiatrique se tournèrent le dos. Mais il est possible de soutenir en revanche que plusieurs facteurs contribuèrent à une forme de retrait de ce discours né sous la plume et au cours de la carrière de Griesinger : c'est ce qui explique pourquoi, selon moi, il convient à présent de s'intéresser à l'histoire de la biologie cérébrale, qui fut le creuset de la seconde psychiatrie biologique.

Le premier de ces facteurs, ce fut la nature même des travaux des deux hommes en qui on voit en général les continuateurs directs de l'œuvre de Griesinger, à savoir Meynert et Wernicke.

Le premier, et parant de présupposés communs mais dans un style et un réseau de concepts très différents de ceux de Griesinger avait consacré une partie de sa carrière à construire une sorte d'anatomie cérébrale du moi [150]. Cette psychologie anatomique s'appuyait à la fois sur des données anatomiques post-mortem très précises [151]

149. Sur ce point, on trouve des désaccords chez les historiens, qui découlent des tensions même du texte : Pichot voit chez Griesinger un homme dont le projet s'inscrit dans la théorie cellulaire d'un Virchow (Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 48), alors que Marx, pour sa part, mentionne que Griesinger craignait au contraire que cette approche des phénomènes pathologiques fît retomber la médecine dans l'anatomie, au lieu de l'orienter vers l'approche physiologique, seule à même de garantir de véritables progrès (Marx, « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment », p. 540 ; si, par ailleurs, Griesinger ne se prive pas d'affirmer que le diagnostic anatomique est le seul diagnostic proprement médical (cf. *supra*), il faut entendre, ici comme ailleurs : de fait, pas de droit, c'est-à-dire : faute de mieux).

150. Theodor Meynert. *Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns begründet auf Dessen bau, Leistungen und Ernährung.* Wien : Braumüller, 1884 ; Meynert, *Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns begründet auf Dessen bau, Leistungen und Ernährung*.

151. Katja Guenther. *Localization and its discontents : A genealogy of psychoanalysis and the neuro*

et sur des développements et des spéculations bien plus psychologiques que neuroanatomiques, situant Meynert à une intersection historique étrange, entre le physiologisme de Griesinger et la psychanalyse que Freud élabora plus tard à partir de son expérience clinique, mais également à partir de ses lectures ; et parmi elles, il y avait l'ouvrage de Meynert [152]

Le second, c'est-à-dire Wernicke, s'intéressa de très près à la psychiatrie à la suite de ses travaux sur l'aphasie, dont il tira un schéma général d'explication des psychopathologies [153] ; les textes sont extrêmement ardus, leurs fondations empiriques pas toujours évidentes à saisir. Et de même que dans le cas de Meynert et de Griesinger, leur caractère spéculatif a du mal à ne pas sauter aux yeux [154].

Il n'est pas possible de considérer que les travaux de Griesinger furent un événement sans suite dans l'histoire de la psychiatrie ; mais on est forcé de constater que la postérité des travaux de Griesinger n'eut elle-même qu'une influence limitée sur la biologisation théorique des troubles mentaux.

La raison en est qu'en troisième lieu, les travaux des psychiatres germanophones de la seconde moitié du XIX^e siècle n'eurent que très peu d'influence sur la clinique : on ne tira des écrits de Griesinger, Meynert et Wernicke aucun traitement nouveau, aucune conception nouvelle de ce que devait être la thérapeutique psychiatrique — à une exception près. Cette exception, ce fut le Bâlois Gottlieb Burckhardt (1836–1907), dont l'historiographie récente a montré le caractère tristement pionnier de son approche chirurgicale des maladies de l'esprit [155], et le caractère moralement douteux des détournements idéologiques dont ses vues firent l'objet, un peu à la manière des vues de Gall [156].

---

disciplines. Chicago : University of Chicago Press, 2015, p. 13-38.

152. Lepoutre, « Psychiatrie, neurologie et psychanalyse : Freud élève de Theodor Meynert ». — Sur Meynert, voir Otto M. Marx. « Psychiatry on a neuropathological basis : Theodor Meynerts application for the extension of his venia legendi ». In : *Clio Medica* 6 (1971), p. 139-158 ; Magda Whitrow. « Theodor Meynert (1833-1892 : his life and poetry ». In : *History of Psychiatry* 7.28 (1996), p. 615-628 ; Marleide da Mota Gomes et Eliasz Engelhardt. « Meynert and the biological German psychiatry ». In : *Arquivos de neuro-psiquiatria* 70 (2012), p. 894-896, ainsi que la critique très sévère qui suit la synthèse lumineuse de son travail dans Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 75-76.

153. Forest, « La frontière entre psychiatrie et neurosciences ».

154. Le premier ouvrage important qu'il fit paraître, en 1881 et 1883, fut Carl Wernicke. *Lehrbuch der gehirnkrankheiten für aerzte und studirende (I–III)*. Berlin : Gustav Fischer, 1881-1883. Les conférences connurent deux éditions, Carl Wernicke. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Leipzig : G. Thieme, 1894 et Carl Wernicke. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen (2^e éd.)* Leipzig : Georg Thieme, 1906 (j'ai travaillé avec l'édition critique Robert Miller et John Dennison, éd. *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures : The Lectures of Carl Wernicke*. Cham/Heidelberg/New York/Dordrecht/London : Springer, 2015) ; l'ouvrage de 1899, Carl Wernicke. *Über die Klassifikation der Psychosen*. Breslau : Schlettersche Buchhandlung, 1899, tente de tirer une nosologie générale des travaux antérieurs de Wernicke.

155. Berrios, « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History ».

156. Jan Verplaetse. « Moritz Benedikt's (1835-1920) localization of morality in the occipital lobes : origin and background of a controversial hypothesis ». In : *History of Psychiatry* 15.3 (2004),

Quatrièmement : l'histoire de la psychiatrie, à partir des années 1880, connut une inflexion majeure sous l'impulsion d'Emil Kraepelin (1856–1926). L'entreprise kraepelinienne de refonte de la nosologie psychiatrique, qui faisait suite aux recherches de Karl Ludwig Kahlbaum (1828–1899), n'avait que peu de rapport avec la psychiatrie biologique [157]. La réflexion psychiatrique s'infléchit alors, et se retourna pour ainsi dire sur elle-même : à partir de Kraepelin , une autre histoire histoire de la psychiatrie débute, qui a été analysée et débattue dans des travaux récents [158], et dont on peut tirer la signification générale suivante : avant de chercher à déterminer si les pathologies de l'esprit s'expliquaient pas des causes biologiques, et de s'interroger sur la nature précise de ces dernières, sur leur caractère nécessaire ou suffisant, il fallait, au préalable, poser une question à la fois plus simple et autrement plus redoutable. Et cette question, c'était celle de la définition des entités pathologiques qu'on souhaitait expliquer — c'est-à-dire le problème de la nosologie.

En cinquième et dernier lieu viennent se placer la théorie et la pratique psychanalytiques, dont un examen précis de l'influence sur le champ psychiatrique au XX^{e} siècle demanderait un travail de recherche à part entière, mais dont il est par ailleurs certain qu'elle eut une influence considérable sur la façon de concevoir les affections de l'esprit.

* * *

C'est la raison pour laquelle il faut à présent se tourner vers la biologie du cerveau, c'est-à-dire sortir du champ médical pour prendre, sur l'histoire de cette biologisation des maladies du psychisme, un nouveau point de vue. Il ne s'agit en rien d'une digression (même si le chapitre historique qui s'ouvre à présent apparaît comme une rupture) mais d'une nécessité : l'hypothèse que je défends est en effet que la neurobiologie dessine une partie extrêmement importante de l'a priori historique et conceptuel qui conditionne et rend possible le discours biopsychiatrique des années 1950, et ce jusqu'à nous.

Avant d'en venir à l'examen de ce discours lui-même, voici celui de ses présupposés scientifiques et théoriques, puisque celui de ses présupposés cliniques et thérapeutiques est à présent achevé.

---

p. 305-328.

157. Même si Kraepelin s'y intéressa quand même : voir Richard NOLL. « Kraepelin'slost biological psychiatry' ? Autointoxication, organotherapy and surgery for dementia praecox ». In : *History of Psychiatry* 18.3 (2007), p. 301-320.

158. Kenneth S. KENDLER et Josef PARNAS. *Philosophical issues in psychiatry : Explanation, phenomenology, and nosology*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2015 ; Luc FAUCHER et Denis FOREST, éd. *Defining mental disorder : Jerome Wakefield and his critics*. Cambridge : The MIT Press, 2021 et, en français, le travail décisif de Stevees Demazeux, DEMAZEUX, « Le Lit de Procuste du DSM-III ».

3.4 Constitution des concepts de neurone et de synapse : naissance de la neurobiologie (1891–1952)

3.4.1 Élaboration des concepts et synthèses disciplinaires

3.4.2 Le neurone : avant et après Ramón y Cajal

La neurobiologie [159] nécessitait, pour voir le jour, que son concept central (le neurone, comme unité biologique constitutive du système nerveux central) émerge. La conception neuronale du cerveau rendit possible — mais bien entendu, pas *nécessaire* ce qu'on pourrait appeler, par commodité, une conception neuronale de l'homme, qui se répandit bien au-delà du cercle des savants et des médecins, et dont le livre célèbre comme on sait de Jean-Pierre Changeux [160] témoigne clairement. Qu'il faille s'émouvoir de l'effacement progressif, dans certains discours, du sujet au profit du cerveau n'est pas notre objet ; qu'on s'en émeuve de fait, c'est ce dont témoigne le livre de Sébastien Lemerle, *Le Singe, le gène et le neurone*, paru en 2013 [161], et qui apparaît comme un lointain écho, à cent cinquante ans d'écart, à l'émotion provoquée chez les philosophes (en témoigne l'œuvre d'Henri Bergson) comme dans la communauté catholique, par l'extension au siège de la pensée de la théorie cellulaire, qui rendait l'esprit, semblait-il alors, accessible à l'investigation scientifique [162], et semblait donner à un matérialisme — sans doute non théorisé — un argument de poids [163].

Au début du XX^e siècle débutait ainsi, non seulement une série de découvertes fondamentales liées au fonctionnement — et, plus tard, aux dysfonctionnements — du système nerveux central d'*Homo sapiens sapiens*, mais aussi et surtout, ces décou-

159. Cette section s'appuie beaucoup sur les travaux de Jean-Claude Dupont et de Jean-Gaël Barbara : voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, Jean-Claude Dupont. « Les origines de la réduction neuro-chimique en psychiatrie : l'apport suédois ». In : *Annales d'histoire et de philosophie du vivant* 6 (2002), p. 71-88, Elliot S. Valenstein. *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*. Columbia University Press, 2005, François Clarac et al. *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*. De Boeck, 2008, Jean-Gaël Barbara. *La naissance du neurone : constitution d'un objet scientifique au XX^e siècle*. J. Vrin, 2010, Jean-Gaël Barbara. « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 9.2 (2011), p. 104-111, et Jean-Gaël Barbara. « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 9.2 (2011), p. 145-152.

160. Jean-Pierre Changeux. *L'homme neuronal*. Paris : Fayard, 1983.

161. Sébastien Lemerle. *Le singe, le gène et le neurone : du retour du biologisme en France*. Paris : Presses universitaires de France, 2014.

162. Il faut également consulter Jean-Noël Missa. *L'esprit-cerveau. La philosophie de l'esprit à la lumière des neurosciences*. Paris : Vrin, 1991. Surtout, pour une discussion épistémologique aussi acérée qu'informée de la situation des neurosciences dans l'édifice du savoir positif, Forest, *Neuroscepticisme : les sciences du cerveau sous le scalpel de l'épistémologue*.

163. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 105-106.

vertes posaient les premiers jalons de ce que J.-G. Barbara n'a pas hésité à baptiser un « paradigme neuronal » : c'est la façon dont ce paradigme s'est nourri des découvertes pharmacologiques et dont, par la suite, il a lui-même nourri la conception des psychopathologies, qui sera notre fil conducteur au cours de ce section et des suivantes. Le neurone, et plus particulièrement, son mode de communication avec les autres neurones qui l'environne, est devenu peu à peu une unité à la fois conceptuelle et ontologique décisive pour la psychiatrie contemporaine : on va voir pourquoi.

Pour qu'il y ait communication, il faut au préalable qu'une séparation anatomique des éléments soient établies ; la manière dont la communication cellulaire se produit devient alors une question centrale. Même si l'histoire des concepts fondamentaux de la neurotransmission ne suit évidemment pas une logique aussi claire, c'est ainsi que je la présenterai.

Certains auteurs, comme Max R. Bennett et Francisco López-Muñoz font remonter la découverte de la nature de la neurotransmission à la Grèce antique, mais on perçoit bien plus nettement les conditions d'émergence des concepts si l'on débute cette histoire au XVII^e siècle, avec le développement de la microscopie [164], et, surtout, au XIX^e siècle, au moment où commença à émerger la « théorie cellulaire [165] », sous la plume de savants de l'espace germanique [166].

La cellule (nerveuse) fut comme le constituant élémentaire du système nerveux par Santiago Ramón y Cajal dans deux publications majeures de l'histoire des sciences parues en 1888, mais le terme « neurone » apparut sous la plume de Heinrich W. G. Waldeyer-Hartz en 1891, qui semble s'en être attribué la paternité. Ramón y Cajal, dans son autobiographie, contesta vivement cette attribution [167].

La découvert de Ramón y Cajal elle-même fut rendue possible, entre autres, grâce à la mise au point d'une technique de coloration cellulaire, qu'on doit à Golgi, lequel refusa d'adhérer à la « théorie neuronale », ainsi rétrospectivement baptisée, de Ramón y Cajal.

Lorsque le neurone fut accepté, la question du mode de transmission de l'influx nerveux d'une cellule à l'autre se posa : les partisans d'une transmission électrique se heurtèrent alors à ceux d'une transmission chimique, avant que, peu à peu, se fasse jour l'idée que la transmission de l'influx est en réalité à la fois électrique (le long des corps cellulaires) et chimique (au niveau de la synapse [168]).

164. Harald FODSTAD. « The Neuron Saga ». In : *International Congress Series*. T. 1247. 2002, p. 645-650, p. 646.

165. LÓPEZ-MUÑOZ et ÁLAMO, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 519.

166. Voir l'article classique de Canguilhem dans Georges CANGUILHEM. *La Connaissance de la vie*. Paris : Vrin, 1965.

167. Rainer W. GUILLERY. « Observations of Synaptic Structures : Origins of The Neuron Doctrine and its Current Status ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences* 360.1458 (2005), p. 1281-1307, p. 1282.

168. Même s'il est vrai qu'une minorité de synapses, chez les vertébrés, fonctionnent de façon pure-

On le voit, la naissance du neurone et des concepts qui lui sont aujourd'hui associés, eut lieu dans un contexte théorique complexe, pour ne pas dire confus.

La « théorie cellulaire », selon laquelle les constituants élémentaires de l'organisme dans son entier sont de très petites unités fonctionnelles plus ou moins spécialisées, les « cellules », était développée et soutenue par d'éminents savants allemands : notamment Matthias Jakob Schleiden (1804–1881), botaniste de Iéna, Theodor Schwann, de Berlin (1810–1882) et Rudolf Ludwig Karl Virchow, également de Berlin (1821–1902).

Dans le contexte plus spécifique de la neurobiologie, deux conceptions s'affrontaient alors, ona va le voir : une théorie continuiste, plutôt dominante ; et une théorie « neuronale », dont Brodal, en 1969, affirme qu'elle « n'est que l'extension de la théorie cellulaire au système nerveux ». Mais cette extension n'était pas gratuite : elle s'appuyait sur des observations microscopiques toujours plus nombreuses, qu'une technique de coloration, mise au point en 1873, changea profondément. Non seulement l'extension, mais surtout l'adoption par le champ des biologistes du XIX^e^ siècle et du début du XX^e^ siècle, ne fut possible que parce que des conditions non seulement intellectuelles, mais techniques, le permirent.

Le neurone ne devint ainsi un objet scientifique à part entière, c'est-à-dire un concept à la fois théoriquement opérant et expérimentalement valide, qu'à l'issu d'un ensemble d'observations valant peu à peu confirmation de la « théorie neuronale », elles-mêmes rendues possibles par la mise au point et la maîtrise d'un ensemble de techniques. Dans ce domaine, la contribution de la technique et « la valeur heuristique de la technologie » sont proprement « considérables[s] [169] ».

> « Le concept de neurone est en somme une stœchiométrie et une topologie d'éléments constitutifs du neurone, objectivés par une investigation microscopique pure. (...) [Ce concept] émerge donc du contexte de la théorie cellulaire, de la microscopie et de l'histologie, et d'une science nouvelle qui met à profit les colorants créés par l'industrie chimique alors en pleine expansion [170]. »

Le concept de neurone naît en 1891 : il permet de donner une unité à un ensemble de descriptions anatomiques nombreuses, éparses, et qui se traduisent dans la littérature par un relatif et durable flou conceptuel [171] : on parle de cellules nerveuses pour désigner les actuels axones [172] et dendrites et pas pour désigner les corps cellulaires de nos actuels

ment électrique.

169. Jean-Claude DUPONT. « Éléments d'histoire de la neurotransmission ». In : *Conférences d'histoire de la médecine* 0 (2000), p. 99-105, p. 8.

170. BARBARA, « L'essor des sciences du neurone au XX^e^ siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 105.

171. GUILLERY, « Observations of Synaptic Structures : Origins of The Neuron Doctrine and its Current Status », p. 1283.

172. Dont le regroupement forme un « nerf ».

« neurones », qu'on appelle pour leur part « cellules ganglionnaires ».

Parmi ces travaux fondateurs, on peut citer les suivants : en 1833, Christian Ehrenberg observa au microscope achromatique la cellule nerveuse [173]. Gabriel Gustav Valentin [174], qui publia en 1836 les premières images au microscope du corps cellulaire du neurone, assez précises pour qu'apparaissent le noyau et les nucléotides. En 1837, Johann Evangelista Purkinje, professeur à l'université Charles de Breslau, décrivit les gros ganglions du cortex cérébral [175]. En 1838, à l'université de Berlin, Robert Remak [176] observa un éléments anatomique qu'il baptisa « bandes de Remak » (très vraisemblablement, les axones), ainsi que les « fibres de Remak » (des fibres périphériques non-myélinisées). Kühne [177] décrivit la jonction neuromusculaire chez la grenouille en 1862. Mais on retient surtout les travaux de Deiters [178], qui furent publiés deux ans après sa mort, dans lesquels sont décrits à nouveau, sous le terme *Achsencylinderfortsatz*, signifiant « axes-cylindriques », ce que Kölliker renomma en 1896 [179] « axones », ainsi que des « extensions protoplasmiques », rebaptisées « dendrites » par W. His en 1889 [180]. Ces deux termes sont restés dans le vocabulaire neurobiologique, ce qui explique sans doute le statut historiographique des travaux de Dieiters.

Il semble qu'à travers toute l'Europe, on tournât autour de la description précise et exacte de la nature des éléments constitutifs du système nerveux. Les travaux de Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) et de Camilo Golgi (1843–1926) d'une part, et ceux de Sir Charles Scott Sherrington (1857–1952), d'autre part, permirent une avancée décisive dans la résolution du problème de l'anatomie du système nerveux — tout en posant un problème éminemment épineux, celui de la nature du fonctionnement de ce dernier, aux niveau central et périphérique. Mais malgré ces quelques percées, dominait alors, dans le champ de la (neuro)biologie, une conception dite « réticulaire », qu'on doit notamment à Joseph von Gerlach [181], selon laquelle le système nerveux n'est

173. Christian Gottfried Ehrenberg. « Nothwendigkeit einer feineren mechanischen Zerlegung des Gehirns und der Nerven vor der chemischen, dargestellt aus Beobachtungen ». In : *Annalen der Physik* 104.7 (1833), p. 449-473.

174. Gabriel Valentin. *Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven*. T. 18. Bonn : Weber, 1836.

175. Johannes E. Purkinje. « Neueste Untersuchungen aus der Nerven und Hirn Anatomie ». In : *Bericht über die Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Prag im September* 1883 (1837), p. 177-180.

176. Robert Remak. *Observationes anatomicae et microscopicae de systematis nervosi structura*. Berlin : Reimer, 1838.

177. Willy Kühne. *Über die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven*. Leipzig : W. Engelmann, 1862.

178. Otto Deiters. *Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere*. Braunschweig : F. Veiweg, 1865.

179. Albert Kölliker. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen – v.2*. Leipzig : W. Engelmann, 1896.

180. Wilhelm His. *Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark*. T. 15. S. Hirzel, 1889.

181. Joseph von Gerlach. « Von Den Rückenmarke ». In : Salomon Stricker. *Handbuch der Lehre*

pas composé de cellules, comme le reste de l'organisme — selon la théorie cellulaire qui a connu en 1855 une formulation, par Virchow, qui lui assurait une fortune de plus en plus nette. La théorie « réticulaire » du système nerveux, qui repose sur un ensemble d'hypothèses anatomiques et fonctionnelles faisait du système nerveux une exception à la théorie cellulaire, un foyer de résistance au réductionnisme neuronal qui était en train de se faire jour parmi certains membres de la communauté scientifique. La matière grise est conçue comme un réseau dense de fibrilles nerveuses (axones et dendrites) qui s'associent à une extrémité (on parle d'« anastomose ») ; la matière blanche est composée de telles associations de fibrilles, et assurent la jonction entre la mœlle épinière et la matière grise. Gerlach affirmait, de plus, que les terminaisons nerveuses ne seraient pas libres, mais reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques (des prolongements de protoplasme formant un réseau serré de fibres nerveuses). Autrement dit, les nerfs avaient, dans cette conception, une double origine : les cylindres-axes (c'est-à-dire les axones), et les terminaisons arborescentes cytoplasmiques [182]. Quelque peu amendée, on retrouve cette conception sous la plume de Camillo Golgi, physiologiste de l'université de Pavie, qui accordait une place prépondérante aux axones, et qui assignait au corps cellulaire une fonction exclusivement nutritive [183]. Plusieurs variantes de cette conception continuiste du système nerveux cohabitaient, qui se distinguaient essentiellement par la zone où la continuité entre les cellules était envisagée : au niveau des axones entre eux (Golgi, qui, de plus, conférait aux corps cellulaires des neurones une fonction nutritive) ; au niveau des axones et des dendrites et des dendrites entre eux (Gerlach) ; au niveau des axones et des dendrites et des axones avec les cellules somatiques (Held [184]).

La coexistence de ces diverses variantes atteste le caractère hautement spéculatif de la théorie réticulaire. Mais ce caractère est dû à des conditions techniques : les observations sur lesquelles Gerlach s'appuie, par exemple, reposaient sur une coloration au carmin ou au chlorure d'or et de potasse, et ne permettaient pas d'observer la discontinuité entre les neurones. Cette théorie était peut-être fragile, mais, soutenue par Kolliker, et adoptée par de nombreux physiologistes européens (en France, par exemple, elle le fut par Charles Robin, qui opérait une distinction *ad hoc* entre deux types de constituants organiques, ce qui lui permettait d'isoler, de préserver, pourrait-on dire, le système nerveux central de la conception cellulaire de l'organisme. Il semble évident que le rejet de la théorie cellulaire, théorie allemande, n'est pas sans rapport

von den Geweben. Leipzig : W. Engelmann, 1871. Chap. 30, p. 665-693.

182. Andrée Tixier-Vidal. « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale ». In : *Biologie Aujourd'hui* 204.4 (2010), p. 253-266, p. 260.

183. Michael Hortsch et Hisashi Umemori. *The Sticky Synapse*. New York : Springer-Verlag, 2009.

184. Guillery, « Observations of Synaptic Structures : Origins of The Neuron Doctrine and its Current Status », p. 1283.

avec le contexte politique des années 1880).

Le fait que Camillo Golgi ait adhéré à cette conception peut sembler, rétrospectivement, étrange, dans la mesure où le prix Nobel qui lui fut attribué en même temps que Ramón y Cajal le fut précisément « *in recognition of their work on the structure of the nervous system* » (« en reconnaissance de leurs travaux sur la structure du système nerveux ») ; or, la structure que Golgi croit être celle du système nerveux est en contradiction avec les conclusions que Ramón y Cajal en tira, preuve, encore une fois, que la « théorie » ou « vision » neuronale était loin de faire l'unanimité, même après la publication des travaux de Ramón y Cajal (les plus importants s'étirent de 1888 à 1899), ni même après le prix Nobel (1906) : la théorie réticulaire continua à être enseignée après 1900, et il n'est pas impossible que le fait que Golgi y adhérât y soit pour quelque chose [185].

Cependant, le même Camillo Golgi permit une avancée formidable dans la mise au point de la conception neuronale de l'esprit, et contribua grandement à étendre l'emprise de la théorie cellulaire à l'anatomie nerveuse. Physiologiste italien rattaché à l'université de Pavie, en 1873, Golgi travaillait à l'hôpital d'Abbiategrasso. C'est là qu'il mit au point une technique de coloration au nitrate d'argent permettant de mettre au jour, au microscope, des détails de l'anatomie nerveuse qui jusqu'alors n'apparaissaient pas.

Cette technique fut améliorée par un physiologiste espagnol, Santiago Ramón y Cajal, professeur d'anatomie normale et de physiologie pathologique à l'université de Barcelone, et elle valut aux deux hommes, pourtant radicalement opposés sur l'interprétation des résultats, de partager le prix Nobel de Physiologie ou de Médecine en 1906, pour leur travaux d'observation — aux conclusions théoriques pourtant bien différentes — sur l'anatomie du système nerveux.

Les polémiques entre réticularistes et neuronistes, alors même que les partisans de l'une ou de l'autre conception s'appuyaient sur des observations, viennent de ce que « dans une large mesure, ce qu'on voyait [au microscope] dépendait de la technique utilisée. L'analyse du détail de relations entre nerfs devait être conduite en poussant la révolution du microscope lumineux à ses limites. C'était difficile, et cela dépen-

185. Ce que démontre ce point, c'est que les données n'étaient pas suffisantes pour pouvoir trancher en faveur d'une conception plutôt que d'une autre. Le développement des concepts et l'interprétation des résultats, dans le champ de la neurotransmission, furent marqués par des polémiques jusque dans les années 1970, voire 1980 : la certitude n'est pas de mise dans le champ des sciences de la nature, mais elle est en général incarnée par l'accord entre les communautés scientifiques. Des oppositions d'école de pensée (par exemple, entre Louis-Antoine Ranvier, du Collège de France et Charles Robin, de la Faculté de Médecine de Paris) mais également des tensions politiques expliquent en partie pourquoi, dans le champ de la neurobiologie, cet accord fut si difficile à trouver, aussi bien au début du XX^{e} siècle qu'après la seconde Guerre mondiale. Voir notamment Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate* et Hortsch et Umemori, *The Sticky Synapse*.

dait beaucoup d'un ensemble varié de techniques différentes introduites au cours du XIX^e siècle [186] ». On pourrait même ajouter : et ce qu'on concevait dépendait étroitement de ce qu'on voyait, et, inversement, l'adhésion préalable à une conception du tissu nerveux ne pouvait manquer d'influencer l'interprétation de ce qu'on voyait [187].

Parmi ces techniques d'observation, il faut mentionner la mise au point du microscope sans aberration chromatique, qui date des années 1820, et la mise au point de techniques de dissections et d'isolation des tissus beaucoup plus précises, ce qui permettait d'isoler des sections tissulaires elles-mêmes beaucoup plus fines. Les années 1870 virent de telles techniques éclore. Afin de fixer proprement les tissus, préalable indispensable à leur observation, on comprimait ces derniers, après le avoir proprement hydratés (à l'eau pure ou au moyen de substances substances alkalines). Le problème était que ce procédé déformait les tissus qu'on souhaitait décrire. La dissection elle-même avait tendance à rendre impossible à distinguer des éléments anatomiquement distincts. Les techniques de coloration (tetroxide d'osmium, bichromate de potassium utilisé comme fixateur du carmin, chlorure d'or) permettaient de faire apparaître des éléments plus précis, mais on ne pouvait distinguer souvent que le corps somatique, les dendrites proximaux, et, dans le meilleur des cas, les dendrites secondaires et le début de l'axone [188]. Le neurone demeurait en grande partie inaccessible à la description anatomique exacte.

Même si un certain nombre de savants travaillaient alors à améliorer l'observation des sections nerveuses, par l'emploi de diverses techniques de coloration, l'histoire a retenu les travaux de Golgi (le Nobel, bien sûr, aidant) et leur a donné un statut fondateur. Il publia des représentations du tissu nerveux dans la *Rivista Clinica* au cours des années 1871 et 1872, en s'appuyant sur les mêmes techniques que ses contemporains. Mais c'est en 1873, alors qu'il travaille à l'hôpital et se passionne pour les observations microscopiques, qu'il obtient un résultat capital : après la fixation prolongée des tissus dans le bichromate de potassium et l'ammoniaque, Golgi a l'idée de colorer les tissus par imprégnation d'une solution de nitrate d'argent. Les cellules nerveuses se détachent alors en noir sur un fond jaune — réaction que Golgi baptisa dans un article de 1879 la « réaction noire ». Entre-temps, il avait amélioré la technique, en remplaçant le nitrate d'argent par du bichlorure de mercure. Ces techniques, révolutionnaires, en un sens, permettaient de laisser près de 99 % de la cellule nerveuse intacte et de ne colorer que le pourcent restant, ce qui permet d'effectuer des coupes plus grandes (de dix à cent

186. GUILLERY, « Observations of Synaptic Structures : Origins of The Neuron Doctrine and its Current Status », p. 1284.

187. Ian HACKING. « Do we see through a Microscope ? » In : *Pacific Philosophical Quarterly* 62.4 (1981), p. 305-322 ; Ian HACKING. *Representing and intervening. Introductory topics in the philosophy of natural science*. Cambridge : Cambridge University Press, 1983.

188. Edward G. JONES. « Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 8.2 (1999), p. 170-178, p. 171.

microns, alors que les techniques de physiologistes germaniques utilisées auparavant ne permettaient que des coupes de deux ou trois microns), et, par conséquent, de suivre les ramifications desdites cellules.

Souvent éclipsées *a posteriori* par le refus de Golgi d'adhérer à la conception neuronale du système nerveux [189], les premières observations de ce dernier sont malgré tout des événements importants de l'histoire de la biologie du cerveau. Golgi observa de nombreux éléments anatomiques : son travail le plus important fut celui qui portait sur la jonction neuromusculaire [190], mais il observa également les collatérales de l'axone, les plexus nerveux (axoniques) du système nerveux central, les arbres dendritiques sur toute leur longueur, et distingua deux types de cellules nerveuses, les cellules motrices (de type I) et sensitives (de type II [191]).

C'est en 1887 que Ramón y Cajal commença à s'intéresser au système nerveux [192]. Après un temps, il modifia légèrement la technique de Golgi, en utilisant un fixateur différent, ou en modifiant les concentrations ou les temps d'imprégnation, et en trempant les tissus teints dans un bain réducteur de tétroxyde d'osmium : cette technique, dite « de l'argent réduit », semble avoir été la clé du succès de ses observations. Elle permettait en effet d'augmenter la netteté des images, que Ramón y Cajal jugeait déjà extraordinaires grâce aux innovations de Golgi. Mais surtout, il appliqua la technique pour observer le cerveau de petits mammifères, et d'oiseaux, à différentes étapes de leur développement. Les tissus y sont moins denses. Il s'employa particulièrement à observer les terminaisons libres des fibres, les contacts des terminaisons entre elles, et ceux entre terminaisons nerveuses et corps cellulaires [193]. Dans deux articles parus la même année (mai et août 1888), puis dans un article d'octobre 1889 qui, entre autres choses, synthétise le fruit de ses recherches, Ramón y Cajal présente ses conclusions : le tissu nerveux n'est pas une anastomose de fibres, il est constitué d'éléments indépendants les uns des autres [194].

Ramón y Cajal effectua un travail considérable : près de 3000 dessins de sa main ; 45 publications scientifiques entre 1887 et 1891. Ce travail lui valut le prix Nobel. À l'occasion de la remise du prix, il prononça une conférence au cours de laquelle il formula ce qu'on a appelé la « doctrine » ou la « théorie » neuronale [195] excellemment résumée par Andrée Tixier-Vidal :

189. Jones, « Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine », p. 171.
190. Tixier-Vidal, « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale », p. 260.
191. Jones, « Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine », p. 171.
192. Tixier-Vidal, « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale », p. 261.
193. Ibid., p. 261.
194. López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 520.
195. Une autre version se trouve dans les éditions espagnole (1899, 1904) et française (1909, puis 1911) de son *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrate*. Voir Javier DeFelipe et Edward G. Jones. « Santiago Ramón y Cajal and Methods in Neurohistology ». In : *Trends in Neurosciences* 15.7 (1992), p. 237-246 pour les détails.

> « 1/ Les cellules nerveuses sont des individualités morphologiques, des neurones. 2/ Les éléments nerveux possèdent des relations de contiguïté et non de continuité. 3/ Ces rapports de contact s'établissent toujours, non entre les arborescences nerveuses seules, mais entre ces ramifications d'une part et les corps cellulaires et les prolongements protoplasmiques d'autre part ; 4/ ces faits impliquent trois postulats physiologiques : (a) les courants nerveux se transmettent d'un élément nerveux à l'autre en vertu d'une sorte d'induction ou d'influence à distance ; (b) les corps cellulaires et les prolongements dendritiques, de même que les cylindres axes, sont des éléments conducteurs (c) le mouvement nerveux dans les éléments cytoplasmiques est cellulipète ou centripète, tandis qu'il est cellulifuge dans les axones [196]. »

Les observations de Ramón y Cajal ne mirent pas fin à la théorie réticulaire, loin de là : elle fut soutenue par Golgi pendant son allocution de Stockholm ; elle provoqua une polémique mémorable entre les deux savants [197], Ramón y Cajal tenant la théorie réticulaire pour une vieillerie, dont il avait du mal à comprendre qu'on pût encore la soutenir, encore moins l'enseigner.

Mais les conclusions de Ramón y Cajal construisirent une théorie neuronale encore très hypothétique, et un objet conceptuel —le neurone — peu clair, une sorte de « silhouette noire », selon l'expression de J.-G. Barbara, car « ni son potentiel d'action, ni ses activités synaptiques ou encore ses migrations d'ions ou de protéines selon des flux respectivement transmembranaires ou intracellulaires, ne sont connus. Le concept de neurone, en tant qu'objet scientifique rassemblant toutes ces nouvelles connaissances issues de nouvelles sous-disciplines biologiques du XX^{e} siècle, n'existe pas [198]. »

La réponse à la question épineuse et centrale de la nature de la communication cellulaire n'était que postulée par Ramón y Cajal, et nullement établie. Il fallut les travaux d'un autre physiologiste, un Britannique à la réputation à la fois solide et grandissante, pour que la théorie neuronale s'impose peu à peu, et à un plus grand nombre de savants, et pour que le problème de la communication entre les neurones devienne le problème central de la biologie devait prendre en charge.

Non que Sherrington eût observé quelque chose qui permettait de trancher la question (la synapse ne fut observée directement, c'est-à-dire au moyen d'un microscope électronique, que dans les années 1950) : mais il parvenait à rendre compte d'un certain nombre de phénomènes en s'opposant au réticularisme [199] (particulièrement à celui de Golgi), et rendait alors la discontinuité cellulaire crédible, et même, scientifiquement

196. Tixier-Vidal, « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale », p. 262.
197. Jean-Gaël Barbara. « La Controverse Cajal–Golgi : Stockholm, 1906 ». In : *Morphologie* 94.304 (2010), p. 4-7.
198. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^{e} siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 105.
199. Le néologisme est employé par J.-C. Dupont, pour qualifier les partisans de la théorie de Golgi ; voir par exemple Jean-Claude Dupont. « Le fonctionnement cérébral ». In : *Revue philosophique de la France et de l'etranger* 129.3 (2004), p. 307-313.

opératoire. Il s'agissait alors d'un résultat théorique, une fois encore, mais qui trouvait une nécessité dans les problèmes qu'il permettait de résoudre. Ce concept, c'est celui de synapse.

3.4.3 Le concept de synapse

L'anatomie des neurones, au moment où elle est encore cours d'identification, va donner lieu de façon incidente à la naissance d'un second concept-clé des neurosciences, celui de synapse. La synapse, c'est l'espace de 20 à 40 nm qui sépare deux neurones. Ce concept a joué un double rôle : il affermit la conception neuronale du système nerveux, alors en cours de construction — en d'autre terme, il permit d'asseoir l'extension de la théorie cellulaire au tissu nerveux ; mais, surtout, en faisant de la discontinuité topologique une propriété fondamentale du système nerveux, il posait le problème de la communication entre cellules nerveuses.

Cette communication étant altérée par les molécules psychotropes, on l'a vu, elle intéressa très vite les pharmacologues [200] — et les médecins : elle devint peu à peu le premier principe sur lequelle s'élabora toute une série d'hypothèses théoriques relatives à la nature et à l'étiologie des psychopathologies. Mais n'anticipons pas.

Le concept de synapse naquit d'un ensemble de réflexions théoriques orientées par des travaux expérimentaux dans le domaine de la physiologie nerveuse ; cela peut paraître surprenant, dans la mesure où, dans la deuxième moitié de la décennie 1890, les cellules nerveuses elles-mêmes avaient été observées. La microscopie de l'époque ne permettait pas, en effet, d'observer les zones de contact entre les neurones, même si Ramón y Cajal souscrivait à cette idée de manière très nette [201].

Le concept de synapse prit racine dans les travaux de Charles Sherrington, dont l'ouvrage *The Integrative Action of the nervous System*, publié en 1906 fut été comparée au *De Motu Cordis* par Fulton, tandis que Walshe alla jusqu'à assimiler le texte aux *Principia Mathematica* [202], qui travaille alors sur l'explication de l'arc réflexe. Le concept de synapse vint en quelque sorte « au secours [203] » des partisans de la conception neuronale du système nerveux, mais il répondait alors à un autre problème, bien précis, celui de la nature du réflexe spinal [204]. Ce que Sherrington cherchait à comprendre, c'était la conduction polarisée et intégrée de l'influx nerveux en provenance

200. Même si aucune molécule psychotrope de la première vague n'a été mise au point par application à la pharmacie de savoirs relatifs à la biologie du cerveau : voir le chapitre précédent.
201. López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 521.
202. J.M.S. Pearce. « Historical Note. Sir Charles Sherrington (1857–1952) and the synapse ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75 (2004), p. 544.
203. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 2.
204. Mark C. Fishman. « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story ». In : *The Yale Journal of Biology and Medicine* 45 (1972), p. 104-118, p. 106 ; López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 522.

de plusieurs nerfs, tel qu'on l'observe dans le phénomène le plus élémentaire qui soit, le phénomène réflexe. En travaillant à ce problème, Sherrington forgea de manière incidente un concept absolument central, qui contribua à l'essor de la neurobiologie de façon considérable [205].

Tout d'abord, Sherrington commença par s'opposer aux « spéculations physiologiques de Cajal [206] ». Ces dernières (que Sherrington jugeait trop peu ou trop mal fondées) avaient été présentées notamment en 1894 à la Royal Society [207] en l'espèce, de l'idée selon laquelle un influx nerveux, dans un neurone, est polarisé, parce que la cellule nerveuse est elle-même, constitutivement, polarisée, Sherrington mit en avant deux idées capitales : premièrement, il accréditait l'idée [208] selon laquelle la fonction d'un nerf n'est autre que celle de conduire un influx nerveux ; deuxièmement, il affirmait que toute la fonction d'une fibre nerveuse se réduisait à cela : être un conducteur, qui n'est pas lui-même polarisé. En effet, Sherrington lui-même avait observé qu'en conditions expérimentales, il était possible d'inverser le sens de conduction d'un influx nerveux ; de cette expérience, il avait déduit que « la fonction d'une fibre nerveuse ou d'un axone est d'être un simple élément excitable, un simple conducteur [209] ». Mais les circuits de neurones, eux, se révélaient être globalement polarisés. C'est pour rendre compatibles ces deux observations apparemment contradictoires qu'intervenait la deuxième idée de Sherrington : la polarisation n'est pas due à la fibre nerveuse, mais à la synapse elle-même.

C'est au niveau du contact entre cellules nerveuses (ou entre cellule nerveuses et fibres musculaires) que le phénomène de polarité électrique se manifestait donc, c'était là qu'elle *devait* se manifester : c'était la seule façon pour Sherrington de tenir ensemble la nature apolaire des fibres nerveuses et l'explication de l'intégration nerveuse, laquelle supposait que l'influx se propage dans un sens, et pas de façon chaotique. La synapse, c'était le concept qui définissait « une norme de conduction polarisée des communications interneuroniques [210] ». C'était en tout cas la première fonction du concept.

En déplaçant la polarisation de l'influx électrique de la cellule à l'espace des « articulations neuroniques » (ainsi nommées dans les publications d'époque en français [211]),

205. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au xx^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 108.
206. Ibid., p. 107.
207. À l'occasion de la prestigieuse conférence annuelle, la *Croonian Lecture*, qui avait pour titre « La structure fine des centres nerveux » (Edward G. Jones. « Santiago Ramón y Cajal and the croonian lecture, March 1894 ». In : *Trends in Neurosciences* 17.5 (1994), p. 190-192 ; López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 521).
208. Elle remontait en réalité aux travaux d'Alfred Vulpian (1826–1887), savant et médecin de Paris.
209. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au xx^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 107.
210. Ibid., p. 107.
211. Ibid., p. 107.

Sherrington trouvait également une série d'explications (certes putatives) à trois phénomènes nerveux : l'intégration neuronale, c'est-à-dire la convergence des influx en provenance de plusieurs nerfs moteurs lors d'un mouvement réflexe ; la latence entre deux influx (compatible avec l'idée postérieure de transmission chimique qui émergea plus tard chez d'autres biologistes) ; la fatigue musculaire [212].

Surtout, il attribuait à la zone où s'effectue la jonction neuromusculaire une fonction polarisatrice (celle de transmettre ou non un influx nerveux, et dans un sens plutôt que l'autre), tout en réaffirmant la théorie neuronale [213]. Mais il y a plus : Sherrington considérait, sans prendre clairement parti pour une hypothèse plutôt qu'une autre, que la transmission devait être de même nature dans toutes les synapses, centrales et périphériques.

La question qui devint peu à peu centrale, dans ce contexte, était de savoir précisément de quelle nature était cette transmission synaptique. C'était la question qui rendit possible l'explication de la neurotransmission et, par là même, celle de la communication entre les neurones du système nerveux central et plus particulièrement du cerveau.

Comme on va le voir, sa réponse ne fut pas immédiate.

3.5 Le problème de la nature de la transmission synaptique

Jean-Claude Dupont écrit :

> « La neurochimie fonctionnelle est historiquement une chimie des nerfs avant d'être une chimie du cerveau. L'histoire des neurosciences est à la fois progression de techniques, histoire de l'instrumentation, et confrontation de modèles. L'histoire de la neurotransmission, en particulier, peut-être lue comme la confrontation de modèles électriques et chimiques [214]. »

La mise au jour d'une unité anatomique, la reconnaissance théorique de la discontinuité entre les éléments du système nerveux ne disait donc pas le dernier mot de la « théorie neuronale » : elle n'en constituait que l'incipit.

212. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 106.
213. Sherrington le faisait très clairement dans Charles S. Sherrington. « Remarks on some aspects of reflex inhibition ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 97.686 (1925), p. 519-545.
214. Jean-Claude Dupont. « L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie ». In : *Cahiers Alfred Binet* 667.2 (2001), p. 51-58, p. 1.

La série de questions qui demeuraient en suspens, et à laquelle déjà le XIX^e siècle s'était heurté, était la suivante : comment fonctionne un nerf, de quelle façon propage-t-il un courant électrique, et comment cet influx est-il transmis aux muscles ? Comme le rapporte J.-G. Barbara, le parallèle entre les travaux de Claude Bernard sur le curare et ceux d'Alfred Vulpian, dont les conclusions relatives à l'effet du poison étaient bien plus proches de la vérité que celle du physiologiste du Collège de France [215] véhicule une sorte de morale : la neurotransmission n'est le pré carré d'aucune discipline, et la nécessité du pluralisme disciplinaire (c'est-à-dire conceptuel, technique, cognitif) est une constante de la mise au jour de la communication entre cellules cérébrales.

Ainsi, C. Bernard ne sut pas identifier le site d'action du poison qui effraya tant les Européens au cours de la conquête du Nouveau Monde parce qu'il n'était pas formé à l'histologie ni à l'électrophysiologie, alors que son cadet Vulpian l'était : la compréhension du neurone exigeait déjà une appréhension pluridisciplinaire, un mode de pensée ouvert. Mais il y a plus : en se fondant sur les travaux des savants d'outre-Rhin, Vulpian en vint à considérer que puisqu'un nerf empoisonné n'avait plus d'effet sur le muscle auquel il était raccordé, et puisque le courant continuait néanmoins de circuler, alors il fallait conclure que le curare détruisait la communication au niveau d'un élément appelé « plaque motrice », observable au microscope. Cette « plaque motrice », c'était en quelque façon l'ancêtre de la synapse, le point de jonction à la fois électrique et chimique (les querelles sur cette question furent vives, on va le voir) entre deux unités fonctionnelles, point que Vulpian considéra (à tort) comme n'étant ni chimique, ni électrique. L'apport de Vulpian, apport d'importance, est néanmoins celui-ci : « la propriété de blocage de la fonction par une substance n'est pas homogène dans un élément anatomique : cette propriété peut être localisée. C'est le résultat qu'apportera la nouvelle pharmacologie du système nerveux du début du XX^e siècle » [216].

On pourrait ajouter : dans les travaux de l'équipe de Henry H. Dale, à Cambridge. Mais il convient d'exposer le contexte dans lequel les travaux de Dale s'inscrivaient, pour comprendre comment ils contribuèrent à révolutionner la neurophysiologie.

3.5.1 L'école électrophysiologiste et la conception électrique de la neurotransmission

La transmission électrique s'appuyait en effet sur un ensemble de faits, de résultats, de méthodes de travail, également, que les partisans d'une neurotransmission « humorale » [217] mirent des décennies à expliquer convenablement, et qui furent, de

215. Voir les textes de J.-G. Barbara déjà cités.
216. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) », p. 107.
217. Nous disons « chimique » aujourd'hui. Voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*.

leur point de vue, autant d'obstacles épistémologiques à la théorie qui leur paraissait la plus crédible. Elle ne le devint franchement que dans les années 1950 : son voyage fut long.

« L'électricité animale », c'est-à-dire la présence de courant dans les organismes vivants, fut ainsi appelée par Galvani en 1791, suite à ses expériences sur les pattes et la colonne vertébrale de la grenouille, et conçue par l'auteur de la découverte comme « coulant des muscles vers les nerfs, ou plutôt, des derniers vers les premiers [218] ».

Le XIX^e siècle fut une période faste. En 1842, Matteucci identifia le courant de repos, en établissant la différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire [219]. L'influx nerveux lui-même fut identifié à une variation négative de courant dans les nerfs. On crédite tantôt Emil Du Bois-Reymond de sa découverte [220] (en 1843), tantôt von Helmholtz [221] ; vers 1849–1850, lorsqu'il mesura la vitesse de conduction de l'influx dans le nerf médian ; tantôt le physiologiste Julius Bernstein en 1868 [222].

Ces chercheurs contribuèrent tous à établir l'existence de ce qui devint le potentiel d'action (PA), (en 1871, Bernstein dédiait ses travaux à Helmholtz et Du Bois-Reymond) et deux d'entre eux furent également à l'origine de techniques décisives : Du Bois-Reymond mit ainsi au point l'électrode non-polarisée (en zinc, sulfate de zinc et glaise), le magnéto-électromètre (en fait, un générateur de courant alternatif), qui permettait de délivrer des décharges électriques de manière graduelle, et, enfin, et surtout un rhéomètre (c'est-à-dire un potentiomètre) capable de mesurer les effets produits par les instruments électriques. Les innovations techniques dues à Bernstein sont légion. Deux d'entre elles se signalent par leur importance : en inventant le « rhéotome différentiel », Bernstein améliora considérablement les dispositifs expérimentaux de Du Bois-Reymond. En effet, l'appareil était capable de mesurer le courant sur des périodes

218. Voir Luigi GALVANI. « De viribus electricitatis in motu musculari : Commentarius ». In : *Bononiens Scientiarum & Artium Instituto atque Aeademia* 7 (1791), p. 363-418, cité dans LÓPEZ-MUÑOZ et ÁLAMO, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 521.

219. Carlo MATTEUCCI. « Sur un phénomène physiologique produit par les muscles en contraction ». In : *Annales de Chimie et de Physique* 6 (1842), p. 339-341.

220. LÓPEZ-MUÑOZ et ÁLAMO, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 521 ; Andrew P. WICKENS. *A History of the Brain : From Stone Age Surgery To Modern Neuroscience*. Psychology Press, 2014, p. 127.

221. Rudolf NIEUWENHUYS, Jan VOOGD et Christiaan VAN HUIJZEN. *The Human Central Nervous System : A Synopsis and Atlas*. Springer Science & Business Media, 2007, p. 336.

222. Notamment Julius Bernstein, qui, en 1868, alors qu'il travaillait à Heidelberg sous la supervision de Helmholtz, en s'appuyant sur des techniques nouvelles, décrivit la forme du courant dont la cellule nerveuse est le siège. Sur Bernstein et la mise au jour du potentiel d'action, on peut consulter Ernst-August SEYFARTH. « Julius Bernstein (1839–1917) : pioneer neurobiologist and biophysicist ». In : *Biological cybernetics* 94.1 (2006), p. 2-8 ainsi que Stephen M. SCHUETZE. « The Discovery of the Action Potential ». In : *Trends in Neuroscience* 6 (1983), p. 164-168. L'article Hebbel E. HOFF et Leslie A. GEDDES. « The Rheotome and its Prehistory : A Study in The Historical Interrelation of Electrophysiology And Electromechanics ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 31.3 (1957), p. 212-214 donne un aperçu de l'histoire du rhéotome.

très courtes, plus courtes que la variation négative elle-même ; de plus, Bernstein trouva le moyen de contourner l'obstacle que constituait la mesure des très faibles valeurs de l'influx en parvenant à les additionner, afin qu'ils soient détectés par les électrodes. Il fut en mesure de décrire exactement sa vitesse — il trouva 28.718 mètres par seconde, soit un résultat très proche de celui de von Helmholtz. Bernstein avait décrit la forme générale de l'influx, mais n'était pas encore capable d'en établir les valeurs — cela prit presque un siècle.

Cette maîtrise expérimentale des influx électriques nerveux s'accompagnait, de plus, d'un ensemble de propositions théoriques relatives à la transmission synaptique. Contrairement à ce qu'on pourrait croire, les électrophysiologistes n'étaient pas nécessairement conduits à concevoir que la synapse était le lieu d'une communication électrique.

On trouve en 1877, sous la plume de Du Bois-Reymond, l'idée selon laquelle l'acide lactique ou l'ammoniac seraient responsables de la transmission de l'influx [223]. Bernstein, en 1902, en s'appuyant sur l'équation de formulée par le chimiste (nobélisé en 1920) Walther Nernst [224] en 1899 [225], évoquait la possibilité que le potentiel d'action soit causé par un phénomène de déplacement d'ions. Mais ces spéculations, aussi rigoureuses fussent-elles, ne permettaient pas de contrebalancer l'idée dominante, à laquelle les travaux des électrophysiologistes avaient, en quelque sorte malgré eux, contribuer à renforcer : si le courant électrique était présent dans les nerfs et les muscles, c'est qu'il passait des uns aux autres (ainsi qu'entre les différents nerfs) tel quel.

C'est à Louis Lapicque, successeur de Claude Bernard, qu'on doit la mise en forme théorique la plus influente, à ce qu'il semble, de l'idée de conduction électrique — plus précisément, de l'idée selon laquelle la transmission synaptique elle-même se fait exclusivement de façon électrique, sans l'intervention d'une quelconque substance chimique, intervention dont Lapicque jugeait d'ailleurs qu'elle était « impensable [226] ». La théorie chronaxique est importante pour deux raisons : premièrement, elle survécut

223. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 105.

224. Visiblement, il y a débat : voir V.A. Shaposhnik. « Walter Nernst and analytical chemistry ». In : *Journal of Analytical Chemistry* 63.2 (2008), p. 199-201.

225.
$$E = E^0 + \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln \frac{a^x_{\text{ox}}}{a^y_{\text{red}}}$$
où E est la tension d'équilibre de l'électrode, E^0 est le potentiel standard du couple réducteur-oxydant qui entre en jeu, R est la constante des gaz parfaits, égale à 8,31446261815324 J·mol^{-1}·K^{-1}, T est la température absolue en kelvin, a est l'activité chimique de l'oxydant et du réducteur, F est la constante de Faraday, égale à 96 485,332 123 3 C/ mol^{-1}, n est le nombre d'électrons transférés dans la demi-réaction, *[ox]* est la concentration d'oxydant, *[red]* est la concentration de réducteur (source : Wikipédia).

226. Zénon M. Bacq. « Chemical Transmission of Nerve Impulses ». In : *Discoveries in Pharmacology : Psycho- and Neuro-Pharmacology.* Sous la dir. de Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983, p. 49-103, p. 70.

longtemps aux découvertes successives qui établirent peu à peu la nature chimique de la transmission synaptique, car elle est une théorie certes formellement élégante, et qui tire une apparence de sérieux de sa formulation mathématique, mais qui, en tant que telle, est capable de surmonter toutes les objections qui lui sont faites (dans les termes de K. Popper, il ne s'agissait pas, au fond, d'une théorie empirique) ; deuxièmement, cette pérennité même (elle dura jusqu'aux années 1940 [227]) permis à d'autres conceptions électriques de se faire jour lors de la phase aiguë de controverse qui opposait les partisans de la neurotransmission « humorale » au partisans de la neurotransmission « électrique [228] ».

Les travaux de Louis et Marcelle Lapicque s'appuyaient sur ceux de Hoorweig [229] (1892) et Weiss [230] (1901), qui avaient conduit à formuler mathématiquement les conditions de l'excitabilité nerveuse. En reprenant les formules des deux savants, et plus spécialement sur « la loi de l'excitation électrique de Weiss [231] » (1901), les Lapicque élèvent la durée de l'excitation comme facteur prépondérant dans l'explication de la nature « tout ou rien » du phénomène d'excitation musculaire (mais la conception de Lapicque vaut aussi bien pour la transmission neuromusculaire que pour la transmission interneurones [232]). Le problème que la « chronaxie » prétendait résoudre était en effet celui du seuil d'excitation propre à des types de nerfs ou de tissus, en évitant de faire résider l'explication dans la composition anatomique (la nature des cellules) des voies nerveuses en question. Le refus du déterminisme anatomique de Lapicque [233] peut être considéré comme le support commode d'une théorie très intégrative, un « système logique clos » et que J.-G. Barbara juge rétrospectivement « autosuffisant », c'est-à-dire une théorie électrico-mathématique du fonctionnement nerveux de l'organisme dans son entier. En 1903, les Lapicque s'aperçoivent que l'allure généralement hyperbolique des courbes d'excitation de différents nerfs et tissus est la même aux changements d'échelle près : en d'autres termes, quelle que soit la voie nerveuse considérée, siège d'une excitation plus lente ou plus rapide, la courbe a la même forme, ce qui laisse supposer qu'un même mécanisme est à l'œuvre, ou plutôt qu'un même facteur causal est en jeu. Ce facteur, c'est le temps : pour atteindre le seuil (la « rhéo-

227. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 105.
228. On trouve des détails sur Lapicque dans les articles de J.-C. Dupont déjà cités, et dans ceux de J.-G. Barbara.
229. Jan L. Hoorweg. « Ueber die elektrische Nervenerregung ». In : *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 52.3 (1892), p. 87-108.
230. Jules A.G. Weiss. « La loi de l'excitation électrique des nerfs ». In : *Comptes Rendus hebdomadaires des mémoires de la societe de Biologie* 53 (1901), p. 466-468.
231. Ibid.
232. Louis Lapicque et Marcelle Lapicque. « Experiences sur la loi d'excitation electrique chez quelques invertebres ». In : *Comptes Rendus de la Societe de Biologie* 1 (1903), p. 608-611 ; Louis Lapicque et Marcelle Lapicque. *Recherches sur la loi d'excitation électrique*. Paris : Masson, 1903.
233. Jean-Gaël Barbara. « Les Heures sombres de la Neurophysiologie à Paris (1909-1939) ». In : *Lettre des Neurosciences* 29 (2005), p. 1-4.

base ») d'excitation d'un muscle ou d'un nerf, il faut et il suffit que ce dernier soit excité suffisamment longtemps. L'unité de temps caractéristique d'un nerf ou d'un muscle (c'est-à-dire la durée nécessaire d'excitation pour atteindre la rhéobase) fut appelée « chronaxie ». Un nerf et un muscle (ou un nerf et un autre) sont « isochrones » (en fait, il faudrait dire « homochrones », car les mesures montrent que l'isochronisme est assez grossier, en réalité [234]) si et seulement s'ils sont caractérisés par une même chronaxie. Les nerfs « lents » excitent les muscles « lents ». En 1907, Lapicque et son école avaient effectué de nombreuses mesures qui corroboraient et crédibilisaient la théorie. Elles permettaient également de la rendre étanche à toute forme de remise en question.

Une telle théorie semble bien infalsifiable : elle l'est. Mais dans ses détails, elle est suffisamment convaincante pour être adoptée (ou du moins tenue en haute estime) jusqu'aux années 1940. C'est que dans ce cadre, la « chronaxie » était une réponse à tous les phénomènes expérimentaux qui laissaient penser que la transmission neuromusculaire mettait en jeu des éléments chimiques : la curarisation des tissus, par exemple. En 1854, lorsque Claude Bernard montra qu'un nerf (moteur) curarisé pouvait toujours être le siège d'un courant électrique, et qu'un muscle moteur curarisé pouvait toujours être excité, les partisans des théories électrique de la neurotransmission durent bien reconnaître que leur théorie avait du plomb dans l'aile. À cela, la loi de l'isochronisme de Lapicque avait une réponse : le curare modifiait la chronaxie (du muscle ou du nerf, peu importe), et, puisque le nerf et le muscle se trouvaient être asynchrones, le premier ne pouvait, en toute logique, plus exciter le dernier. Lapicque expliquait de même les effets de la nicotine, de l'atropine, de l'ergot : l'explication électrique absorbait (encore) les données issues du champ de la pharmacologie.

Mais elle avait également pour elle de simplifier l'explication du phénomène de la transmission nerveuse (en laissant de côté la chimie) ; d'expliquer de manière plutôt satisfaisante les phénomènes d'aiguillage dont les centres nerveux étaient le siège ; de s'accorder avec les résultats des recherches électrophysiologiques d'Adrian, mais aussi et surtout de Joseph Erlanger et Herbert Gasser (prix Nobel en 1944 pour leurs travaux sur les fonctions différenciées des fibres nerveuses isolées, en établissant à l'aide de l'oscilloscope, que la vitesse de l'influx nerveux est proportionnelle à son diamètre) ; elle était compatible avec les travaux sur le réflexe de Pavlov et Sherrington. Plus généralement, enfin, elle était en adéquation avec « un style de pensée d'une période dominée par la physique [235] ».

Évidemment, une telle présentation de la théorie de Lapicque fait l'économie de

234. Jean-Claude Dupont. « Autour d'une controverse sur l'excitabilité : Louis Lapicque et l'école de Cambridge ». In : *Les sciences biologiques et médicales en France (1920-1950)*. Sous la dir. de Claude Debru et Jean Gayon. Paris : C.N.R.S. éditions, 1994, p. 83-97, p. 89/7.

235. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 9.

nombreux détails ; mais elle donne une idée de la façon dont les résistances mentales pouvaient se faire jour. Lapicque, qui n'est évidemment pas le seul partisan d'un transmission électrique, loin de là, est un cas très particulier dans la mesure où jamais il ne changea d'avis sur la question, malgré la prolifération des preuves d'une transmission « humorale » (c'est-à-dire chimique) de l'influx nerveux dans le système nerveux périphérique, du moins [236].

On peut dater la reconnaissance quasi définitive [237] de cette dernière en 1952, l'année où John Eccles, jusque là farouche opposant à l'idée d'un neurotransmission chimique, présenta ses travaux sur les potentiels postsynaptiques inhibiteurs au Cold Spring Harbour Laboratory [238].

3.5.2 Autour de Henry H. Dale : la progressive constitution de la transmission chimique

La neurotransmission est aujourd'hui un concept central de la psychiatrie biologique, ou de la conception biomédicale des troubles mentaux, non pas parce qu'on sait décrire, définir ou expliquer les troubles mentaux en termes de dysfonctionnements dans la communication chimique entre les cellules du système nerveux central, mais parce que les molécules qui composent l'armada thérapeutique de la psychiatrie, sans qu'on sache exactement ni comment ni ce que cela a à voir avec leur action thérapeutique, ont une action sur cette transmission chimique (voir chapitre précédent). Mais l'idée selon laquelle cette transmission est bien assurée par des médiateurs chimiques a mis, on va le voir, plus de cinq décennies (1920–1970) à s'ancrer dans la culture scientifique.

C'est ici qu'entrent en scène plusieurs acteurs du champ de la biologie cérébrale, dont les travaux marquèrent durablement la neurophysiologie naissante de leurs empreintes. Ils appartiennent à des disciplines différentes, travaillent sur des problèmes différents, mais leurs contributions ont toutes été, à quelque niveau, décisives [239].

Au moment où Dale débute ses travaux, personne ne doute que la transmission entre les cellules du système nerveux se produit électriquement [240] ; l'argument principal qui jouait alors était la vitesse de propagation de l'influx.

---

236. Lapicque mourut en 1952 : à cette date, les preuves d'une transmission chimique dans le système nerveux central commençaient également à s'accumuler

237. La suite de ce chapitre justifiera, je l'espère, la prudence de nombre de formulations : l'histoire de la neurotransmission est complexe, et il est souvent très difficile de fixer des dates-clés ; il faut se contenter de points de repère.

238. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 105.

239. Cette section s'appuie sur l'article en tout point remarquable de Fishman, déjà cité, dont la clarté narrative n'a d'égale que la précision et la pertinence des informations.

240. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 107.

> « De nombreuses années s'écoulèrent avant que les techniques permettant de mettre à l'épreuve cette explication évidente soient disponibles — et employées pour la réfuter. La compréhension de la jonction synaptique entre les nerfs et les muscles squelettiques devait également attendre que les techniques d'isolation et de perfusion s'améliorent. De ce fait, l'histoire de la transmission chimique débute par les synapses périphériques du système nerveux autonome [241] ».

Pour être plus précis encore : cette histoire débute par la mise au jour de deux substances responsables d'innervations de types opposées (« sympathique », c'est-à-dire qui constitue une réponse organique à un stress, et « parasympathique », ou « vague », qui reconduit l'organisme à un état stable) ; celles-ci mirent des années avant d'être identifiées comme la noradrénaline et l'acétylcholine, mais l'important est ailleurs : les expériences physiologiques des années 1910 aux années 1950 furent celles qui rendirent peu à peu incontestable l'idée de transmission chimique, idée qui fut peu à peu étendue à l'ensemble du système nerveux périphérique sous le poids des données concernant la substance « vague » et la « sympathine ».

On l'a vu, déjà, chez certains électrophysiologistes, l'idée de neurotransmission chimique n'avait rien d'inacceptable. Elle mit une quarantaine d'années avant d'être acceptée ; et encore l'était-elle par les pharmacologues plutôt que par les électrophysiologistes, et elle ne concernait que le système nerveux périphérique.

L'extension de l'idée de transmission chimique au système nerveux central ne débuta vraiment qu'après l'apparition de la chlorpromazine, et dans le contexte de la recherche d'explications satisfaisantes des molécules psychotropes d'action centrale, qui s'étendit des années 1950 aux années 1970–1980.

Si les théories électriques avaient pour elles de nombreux arguments, la conception chimique de la transmission de l'influx nerveux n'en était pas dépourvue. Seulement, elle fut sporadiquement et parfois timidement énoncée par des chercheurs qui semblent en avoir eu l'intuition, mais pas (assez) de preuves expérimentales.

On fait en général crédit à John Newport Langley d'avoir posé le premier jalon de la découverte progressive de la neurotransmission chimique. En 1901, il mit en effet au jour le fait que les glandes et les muscles dépendant des nerfs sympathiques réagissent de la même façon lorsqu'on stimule les nerfs sympathiques ou lorsqu'on les met en présence d'adrénaline [242]. Il s'agissait d'une observation isolée, que d'autres expériences, non concluantes, fragilisaient. Il semble que Langley n'ait pas formulé d'explication claire et explicite du phénomène qu'il avait mis en lumière.

241. Ibid., p. 107.

242. John Newport Langley. « Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies ». In : *Journal of Physiology* 27.3 (1901), p. 237-256 ; John Newport Langley. « On the Reaction of Cells and Nerves-Endings To Certain Poisons, Chiefly as Regards The Reaction of Striated Muscle To Nicotine and Curari ». In : *Journal of Physiology* 33 (1905), p. 374-413.

Ce furent deux de ses élèves, à savoir Thomas R. Elliott, et, surtout, Henry H. Dale, qui s'employèrent à développer l'idée d'une neurotransmission chimique. En 1904, Elliott, en s'appuyant sur le travail de Langley et sur ses propres expérimentations, formula avec audace l'idée selon laquelle « étant donné qu'un muscle qui n'a jamais été innervé par le sympathique ne réagit pas du tout à l'adrénaline, le lieu où l'excitant chimique est reçu (...) est peut-être un mécanisme qui se situe à l'extérieur du muscle (...) et dont la fonction est de recevoir et de transmettre et de transformer l'influx nerveux. Il se pourrait que l'adrénaline soit précisément le stimulant qui est libéré à chaque fois que l'impulsion nerveuse arrive à la périphérie [243]. »

Fishman suppose que les collègues d'Elliott ont sans doute découragé ce dernier à avancer cette idée, puisqu'un article de l'année suivante, qui porte sur le même problème, ne mentionne plus du tout cette explication putative [244]. Qu'importe : l'idée faisait partie de l'histoire des publications scientifiques. Deux ans avant de recevoir le prix Nobel, dans un livre intitulé *The Humoral transmission of Nerves Impulses*, Loewi mentionne les travaux de Walter Dixon, à qui ceux de Loewi doivent énormément. Dixon « tenta d'appliquer la logique du raisonnement d'Elliott et d'étendre les arguments de ce dernier à l'autre moitié du système nerveux autonome, c'est-à-dire aux nerfs parasympathiques [245] ». Pour ce faire, il parvint à isoler une substance chimique prélevée sur un cœur qui venait d'être ralenti par stimulation du nerf vague. Cette substance avait la capacité de ralentir un autre cœur. Incapable d'identifier chimiquement la substance, Dixon supposa qu'il s'agissait de muscarine ; il est plus probable qu'il s'agît de choline — ces deux substances ayant la propriété d'imiter certaines actions des nerfs parasympathiques.

Dale commença par travailler sur l'ergot de seigle, dont il constata qu'il avait une action antagoniste de celle de l'adrénaline et de l'innervation sympathique, mais de manière inégale : l'ergot antagonisait [246] bien plus franchement l'action de l'adrénaline que celle des nerfs sympathiques. Inversement, les synapses des ganglions, des muscles squelettiques et du système parasympathique qui ne réagissaient pas à l'adrénaline n'étaient pas affectées non plus par l'ergot. Dale jugea, rétrospectivement, qu'il aurait dû conclure que la différence qu'il avait notée dans l'action de l'ergot venait du fait que la substance stimulante n'était pas l'adrénaline, mais une substance proche [247],

243. Thomas R. Elliott. « On the Action of Adrenalin ». In : *Journal of Physiology* 31 (1904), p. xx-xxi.
244. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 107.
245. Ibid., p. 107-108.
246. Ce verbe fort peu heureux (mais qui existe bien) rend de trop nombreux services à qui écrit sur la neurotransmission pour en pouvoir faire tout à fait l'économie.
247. Cette hypothèse fut confirmée en 1946 par von Euler : la substance en question, responsable de la transmission postganglionnaire des synapses adrénergiques s'appelle la noradrénaline. On y reviendra.

et, par là même, conclure que l'hypothèse générale d'Elliott était, dans son principe, correcte. Prudent, il se contenta de conclure que l'action de l'ergotoxine était confinée « à la jonction myoneurale » — c'est-à-dire au niveau synaptique.

Dale avait en tout cas entamé une série de travaux sur l'ergot, et c'est par ce biais qu'il en arriva à identifier le rôle d'une substance chimique, l'acétylcholine, dans la transmission synaptique du système nerveux périphérique. Mark Fishman considère que l'article de Dale, paru en 1914 [248], est l'article fondateur de ses découvertes ultérieures. Alors que Dale travaillait à nouveau sur les effets de l'ergotoxine, une substance qu'il identifia comme étant de l'acétylcholine, un dérivé acétique de la choline (une substance connue depuis le XIX^e siècle au moins) qui avait des effets spectaculaires sur la pression sanguine (elle la fait décroître), il en vint à étudier l'acétylcholine et à mettre au jour ses propriétés.

Elle avait été synthétisée par Hunt et Taveau en 1906 [249], et sa présence dans l'organisme n'était pas encore clairement établie. Dale le fit en 1929 [250] ; mais il fallut attendre 1937 pour que sa biosynthèse commence à être éclaircie [251].

Dale étudia la substance chimique suite à un accident (voulant étudier l'ergot, il s'aperçut que l'échantillon avait été contaminé par une autre substance) et constata trois choses : elle ressemblait beaucoup à la substance de Hunt et Taveau ; elle avait des effets proches de ceux de la muscarine (des effets parasympathiques), et des effets comparables à ceux de la nicotine (sympathiques).

En 1914, donc, deux substances étaient connues pour reproduire les effets de l'innervation sympathique et de l'innervation parasympathique. Des deux, seule l'adrénaline était connue pour être un constituant organique [252].

En 1921, Otto Loewi, qui occupait alors la chair de pharmacologie de l'université autrichienne de Gatz, réalisa une série d'expériences [253] qui établirent, ou contribuèrent à le faire, le caractère chimique de la transmission entre le nerf vague et le cœur. Il isola deux cœurs de grenouille, ôta de l'un d'eux son nerf vague, stimula le nerf vague de l'autre cœur baigné dans une solution de Ringer [254], puis transféra la solution à

248. Henry H. Dale. « The Action of Certain Esters and Ethers of Choline and their Relations To Muscarine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 6 (1914), p. 147-190.

249. Reid Hunt et René De Mortemer Taveau. « On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting choline ». In : *British Medical Journal* II (1906), p. 1788-1791.

250. Henry H. Dale et H.W. Dudley. « The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse ». In : *Journal of Physiology* 68 (1929), p. 97-123.

251. Ellen Stedman et Edgar Stedman. « The Mechanism of the Biological Synthesis Of Acetylcholine : The Isolation Of Acetylcholine Produced By Brain Tissue in Vitro ». In : *Biochemical Journal* 31.5 (1937), p. 817-827.

252. Fishman, « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story », p. 111.

253. Ces expériences sont devenues légendaires à force d'être célèbres, et leur caractère décisif fut ensuite remise en cause par l'historiographie récente : voir les travaux de Valenstein, Fishman et Dupont, cités dans ce chapitre.

254. Elle contient du chlorure de sodium, du chlorure de potassium, du chlorure de calcium et du

l'autre cœur. Le nerf vague ralentit les pulsations cardiaques, ce qu'on savait. Loewi constata que la solution de Ringer contenait une substance manifestement libérée par un cœur dont le vague a été stimulé, qui avait la propriété de ralentir un cœur de la même façon. L'expérience fut reconduite sur d'autres nerfs (oculaires, par exemple, par un élève de Loewi). Les investigations laissaient penser que cette « substance vague » ressemblait fortement à l'acétylcholine : qu'elle était antagonisée par l'atropine, et que l'atropine en inhibait l'effet, mais pas la production ; que l'ésérine en prolongeait l'effet ; or on savait que l'ésérine inhibait les cholinestérases musculaires et sanguines ; comme l'acétylcholine, le « *Vagustoff* » était, chimiquement, un ester. C'était là des traits caractéristiques de l'acétylcholine.

Dale eut vent de l'expérience de Loewi, qui, même si elle était difficilement reproductible, semblait donner du crédit à l'hypothèse d'Elliott. Les découvertes se succédèrent : en 1929, Dale et Dudley établirent la présence d'acétylcholine dans la rate du cheval et du bœuf. En travaillant à l'explication de certaines anomalies constatées au cours des expériences, Dale et son équipe, ainsi que d'autres, en virent à formuler deux hypothèses relatives au comportement de l'acétylcholine, qui se trouvaient confirmées dans les différents laboratoires : les recherches convergeaient. Vers 1930, l'acétylcholine était encore difficile à identifier (à défaut, Gaddum et Chang proposèrent six critères [255] pour la distinguer de façon indirectes d'autres substances chimiques qui auraient pu produire les mêmes réponses physiologiques). Mais l'idée selon laquelle, en ce qui concernait les terminaisons nerveuses du système parasympathique, la transmission se faisait de manière « humorale » (on dirait chimique aujourd'hui [256]) semblait de plus en plus vraie ; en tout cas, elle devenait, dans le groupe de Cambridge, une idée matricielle.

Elle se trouvait par ailleurs soutenues par les recherches de l'équipe W. Cannon, physiologiste rattaché à la prestigieuse Harvard Medical School sur la substance « sympathique », qu'il croyait être l'adrénaline (il s'agit de la noradrénaline, qui en est chimiquement très proche : l'adrénaline en étant un précurseur). En 1931, Cannon et Bacq nomment cette substance « sympathine » organique [257], et deux ans plus tard,

bicarbonate sodium, et permet à un tissu de rester, *in vitro*, « en vie ».

255. Hsiang-Tung Chang et John H. Gaddum. « Choline Esters in Tissue Extracts ». In : *Journal of Physiology* 79 (1933), p. 255-285.

256. Il s'agit en réalité d'une série de tests physiologiques censés permettre de discriminer entre l'acétylcholine et d'autres substances qui lui seraient apparentées. Ils consistent à évaluer l'effet d'une série de substances sur le cœur de la grenouille, les muscles intestinaux et la pression sanguine du lapin, le *gastrocnemius* dénervé du chat, le *rectus abdominis* de la grenouille, le muscle longitudinal chez la sangsue ; puis d'évaluer leurs actions respectives sur une importante série de tissus organiques ; de mesurer ses effets sur le sang ; d'observer les réactions du muscle squelettique, de la rate, du placenta, des glandes surrénales, des nerfs sympathiques, du cœur et de l'intestin.

257. Walter B. Cannon et Zénon Marcel Bacq. « Studies on the Conditions of Activity in Endocrine Organs : XXVI. A Hormone Produced by Sympathetic Action on Smooth Muscle ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 96.2 (1931), p. 392-412.

Cannon et Rosenblueth s'aperçoivent [258] que la sympathine et l'adrénaline n'ont pas exactement les mêmes propriétés (l'adrénaline produit des contractions sur l'utérus de la chatte, la stimulation des nerfs hépatiques, adrénergiques, n'a pas d'effet sur l'organe). Ils concluent en 1937 [259] que l'adrénaline n'est pas la seule substance produite par les nerfs adrénergiques [260].

En 1933, Dale étend ses travaux aux muscles squelettiques et aux synapses ganglionnaires. Signe de l'importance qu'il accorde (et une partie du champ scientifique avec lui) à l'hypothèse chimique de la transmission nerveuse, il propose une nouvelle nomenclature nerveuses *qui repose sur la substance humorale qu'on suppose responsable de la transmission* : il distingue les nerfs « cholinergiques » et les nerfs « adrénergiques », pensant que cette division recoupe les nerfs parasympathiques et sympathiques. Dans le langage de la recherche, l'acétylcholine et la sympathine deviennent des éléments distinctifs.

Des résistances existaient, notamment en raison des critères énoncés par Gaddum et Chang : l'un d'eux, l'antagonisme entre acétylcholine et atropine, fut abandonné par Dale, en raisons des nombreuses difficultés expérimentales rencontrées : Dale préférait considérer ce critère comme trop étroit plutôt que de rejeter en bloc son hypothèse directrice face aux échecs. De même fut abandonnée l'idée, trop simple en réalité, selon laquelle les nerfs sympathiques sont adrénergiques, et les nerfs vagues, cholinergiques [261].

Elles venaient également du camp des partisans de la transmission électrique [262]. Mais cela n'empêcha ni Dale ni son équipe d'approfondir leurs recherches : dans une série d'articles, ces derniers donnèrent corps à l'idée d'E.D. Adrian, énoncée en 1924 selon laquelle des agents humoraux étaient impliqués dans la transmission nerveuse au niveau central [263]. En 1933, Gaddum et Chang furent en effet les premiers à établir que la concentration d'acétylcholine dans les glandes du parasympathiques était particulièrement élevée [264]. Feldberg montra l'année suivante que la stimulation électrique des glandes surrénales libérait de l'adrénaline, mais aussi de l'acétylcholine ; dans la mesure où les cellules postganglionnaires sont anatomiquement semblables aux surrénales, Feldberg concluait que l'acétylcholine pouvait raisonnablement être considérée

258. Walter B. Cannon et Arturo Rosenblueth. « Studies on conditions of activity in endocrine organs : XXIX. Sympathin E and Sympathin I ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 104.3 (1933), p. 557-574.
259. Walter B. Cannon et Arturo Rosenblueth. « The transmission of impulses through a sympathetic ganglion ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 119.2 (1937), p. 221-235.
260. De fait, il peut s'agir de l'adrénaline, de la noradrénaline, mais aussi de la dopamine.
261. Henry H. Dale. « Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects ». In : *Journal of Physiology* 80 (1933), p. 10-11.
262. Voir *infra*, 3.6, page 334 et suivantes.
263. Edgar D. Adrian. « Some recent work on inhibition ». In : *Brain* 47.4 (1924), p. 399-416.
264. Chang et Gaddum, « Choline Esters in Tissue Extracts ».

comme facteur de transmission dans l'innervation des ganglions en général [265]. Enfin, Feldberg et Gaddum établirent, la même année, que les synapses préganglionnaires appartiennent au système cholinergique [266].

En 1936, on peut dire que la transmission chimique était devenue la norme pour l'explication du fonctionnement de l'ensemble des synapses périphériques [267].

En 1941, MacIntosh détecta pour la première fois l'acétylcholine dans le cerveau [268], même si Feldberg et ses collègues soupçonnaient déjà qu'elle jouait un rôle dans le système nerveux central, au moins depuis leurs travaux de 1934 [269] : la théorie chimique, tout récemment adoubée — si ce n'est validée — par l'attribution à Dale et Loewi du prix Nobel de médecine (1936) s'approchait donc du système nerveux central, et, peu à peu, les travaux des physiologistes de Cambridge rendaient possible une transformation radicale de la compréhension de la transmission synaptique en général.

Mais celle-ci n'eut lieu qu'une décennie plus tard : seul le cercle de Dale était fermement convaincu de la nature chimique de la neurotransmission périphérique et centrale.

3.6 Résistances, polémiques et résurgences de la conception électrique

Mais le « syllogisme » des physiologistes de Cambridge — l'expression est de J.-C. Dupont — selon lequel puisque certaines substances chimiques étaient capables de mimer les effets de l'excitation nerveuse, elles pouvaient bien être elles-mêmes les agents directs de la réexcitation postsynaptique [270] ne convainquait pas [271], loin de là, l'ensemble du champ de la neurobiologie. Si vers 1950 la transmission chimique semblait de plus en plus être devenue un acquis chez les biochimistes et les pharmacologues, elle ne faisait pas l'unanimité : dans les années 1940, les électrophysiologistes les plus réputés du champ comme Erlanger, Gasser, Graham, Lloyd, Lorente de Nó, et, surtout, John Fulton, alors rédacteur en chef du prestigieux *Journal of Physiology*, position qui

265. Wilhelm S. Feldberg, Bruno Minz et H. Tsudzimura. « The mechanism of the nervous discharge of adrenaline ». In : *The Journal of Physiology* 81.3 (1934), p. 286-304.
266. Wilhelm S. Feldberg et John H. Gaddum. « The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 81.3 (1934), p. 305-319.
267. Elliot S. Valenstein. « The Discovery of Chemical Neurotransmitters ». In : *Brain and Cognition* 49 (2002), p. 73-95, p. 84-87.
268. Frank C. Macintosh. « The distribution of acetylcholine in the peripheral and the central nervous system ». In : *The Journal of Physiology* 99.4 (1941), p. 436-442.
269. Feldberg et Gaddum, « The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion ».
270. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 3.
271. Dont acte.

lui donnait, cela va sans dire, une influence non négligeable sur les conceptions que le champ de la neurobiologie admettaient comme légitimes ou non, en, enfin, Eccles, le grand rival de Dale [272], y trouvaient encore beaucoup trop à redire.

Les partisans de l'électricité pure, ou plutôt, ceux qui étaient plutôt favorables à une conception électrique de la transmission synaptique, sans dénier à l'acétylcholine un rôle secondaire pouvaient avancer que de nombreux phénomènes venaient contrarier l'hypothèse chimique (évidemment, cela était d'autant plus le cas qu'on formulait les choses selon la distinction du tout ou rien, et qu'on rigidifiait la théorie chimique au point que toute incohérence apparente valait preuve de sa totale inconsistance).

De nombreux problèmes se faisaient jour ; des querelles mémorables eurent lieu (entre Bacq et Heynans, à Bruxelles, en 1949, par exemple). Bref, les deux camps trouvaient des points d'accord partiels mais semblaient difficilement réconciliables [273]. Cela dura plus d'une vingtaine d'années, du début des année 1930 au milieu des années 1950 : les paragraphes qui suivent ne sauraient constituer un tableau complet des nombreuses controverses et des épisodes déterminants pour l'histoire du champ immense qu'est celui de la biologie du cerveau — mais en même temps, tel n'est pas leur but, qui est de montrer comment sont nés et la grammaire et le lexique de la psychiatrie biologique à partir des années 1960, et de mettre en lumière, également, l'écart entre les difficultés que la mise au jour des détails du fonctionnement cérébral a rencontrées, et la simplicité relative des théories médicales qui les ont pris pour points d'appui.

Ces difficultés liées à la conception chimique de la transmission nerveuse venaient en grande partie de dissymétries constatées par de nombreux savants entre les effets d'une excitation directe des nerfs et l'injection d'acétylcholine, ou d'autres substances chimiques qui en mimaient les effets (tous ou certains). Ces dissymétries étaient embarrassantes, dans la mesure où les partisans de la théorie chimique comme ceux de la théorie électrique s'attendaient à une identité d'action entre l'excitation du nerf et l'injection d'une substance censée justement effectuer la jonction entre deux nerfs ou entre un nerf et un muscle. Elles constituaient, pour cette raison, le principal argument des détracteurs des thèses de Dale et de ses épigones.

Ainsi, en 1934, Henderson et Roepke [274] constatèrent que si l'acétylcholine, la muscarine ou encore la pilocarpine avaient les mêmes effets physiologiques qu'une stimulation directe du nerf pneumogastrique (à savoir, vasodilatation, bradycardie et augmentation du péristaltisme), une inhibition chimique (au moyen de l'atropine) des

272. Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 121-126.
273. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 132-144.
274. V.E. Henderson et M.H. Roepke. « The role of acetylcholine in bladder contractile mechanisms and in parasympathetic ganglia ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 51.1 (1934), p. 97-111.

trois substances n'avait en revanche plus les mêmes effets qu'une stimulation du nerf en présence de la même atropine. En présence d'atropine, les effets sur le pneumogastrique disparaissaient, quelle que fût la substance qui, des trois mentionnées, était employée. Mais en présence d'atropine, la stimulation directe du nerf provoquait encore une vasodilatation et une augmentation du péristaltisme : seule la bradycardie était empêchée.

Dans le même ordre d'idées, Bacq et Brown [275] constatèrent trois ans plus tard que l'atropine bloquait les effets de l'acétylcholine sur le *rectus abdominus* de la grenouille (la réponse de ce muscle était alors considérée comme un test standard et fiable pour mesurer la présence l'acétylcholine dans les tissus organiques), mais pas ceux de la stimulation directe du nerf afférent. J.-C. Dupont précise que « la littérature de l'époque fourmille de ce genre d'anomalies » — et ce, jusqu'en 1950 [276].

En août 1939, Fessard et Nachmansohn se rendirent à Arcachon dans l'espoir de trancher la question du caractère électrogène (ou non) de l'acétylcholine, et donc, d'asseoir son statut de neurotransmetteur. Sans constituer une expérience cruciale, ce projet avait pour ambition, sinon de mettre un terme aux débats, du moins de montrer que la transmission chimique était compatible avec la nature électrique du potentiel d'action des nerfs, et d'exhiber une relation causale, certes encore floue, mais bien réelle. Conscients que le résultat ne pouvait qu'intéresser Dale, ils invitèrent Feldberg, dont on a vu qu'il était l'un des collaborateurs les plus actifs, et qui, cela ne gâchait rien, se trouvait être particulièrement dextre dans le domaine de l'injection d'acétylcholine. Ils constatèrent tous les trois qu'en présence d'ésérine, un catalyseur des effets de l'acétylcholine, cette dernière provoquait bien une dépolarisation dans les organes électriques de *Torpedo marmorata* [277]. Ce qui rendait leurs conclusions fragiles, cependant, était que l'ésérine était une condition nécessaire à ladite dépolarisation : l'acétylcholine seule n'avait pas l'effet attendu ; or la présence d'ésérine était une condition expérimentale, et non physiologique : si l'acétylcholine était bien un neurotransmetteur, il était souhaitable qu'elle agît seule. L'expédition ne permit donc pas de trancher la question, mais de mettre en évidence une propriété importante de l'acétylcholine, compatible avec le cadre théorique électrochimique en cours de constitution, à savoir qu'elle était bien électrogène [278]. Cependant, même parmi les scientifiques présents à Arcachon au

275. Zénon M. Bacq et George L. Brown. « Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle, in relation to the theory of chemical transmission ». In : *The Journal of Physiology* 89.1 (1937), p. 45-60.

276. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 137.

277. David Nachmansohn. *Chemical and molecular basis of nerve activity*. New York : Academic Press, 1959, p. 95-96.

278. Wilhelm S. Feldberg, Alfred Fessard et David Nachmansohn. « The cholinergic nature of the nervous supply to the electric organ of the Torpedo (Torpedo marmorata) ». In : *The Journal of Physiology* 97 (1940), p. 3.

cours du dernier été avant la guerre, les interprétations du phénomène observé divergeaient : Feldberg finit par en conclure que l'acétylcholine jouait directement un rôle de signal intercellulaire [279], tandis que Nachmansohn, pour sa part, continuait de lui refuser cette fonction, et faisait l'hypothèse que l'acétylcholine n'avait qu'un rôle secondaire consistant à propager l'influx nerveux dans la cellule nerveuse, mais non entre les cellules. Selon lui, l'action de l'acétylcholine était tout entière une action intracellulaire [280].

Dans ce contexte, on conçoit qu'au cours de la décennie 1940–1950, plusieurs théories concurrentes étaient contraintes de cohabiter, puisque ni les pharmacologues, ni les électrophysiologistes n'étaient prêt à céder — c'est ce qui arrive quand, sans le savoir, tout le monde a raison.

On continuait de trouver des explications purement électriques, chez Lloyd [281] ou Laporte [282], et, bien entendu, chez Lapicque [283]. Ce fait est parlant, et même, en un sens, symptomatique : alors qu'un chercheur comme Fessard avait compris dès 1950 que l'expédition d'Arcachon avait rendu caduque la théorie chronaxique, son auteur n'était pas disposé à y renoncer, alors que les faits mettant à mal ses hypothèses étaient si éclatants [284]. Si attachées à leurs auteurs, les théories de la transmission nerveuse semblaient parfois condamnées à demeurer telles qu'en elles-mêmes.

D'autres savants, plus accommodants, avaient peu à peu affiné leurs modes d'explications : Monnier [285] et Bacq [286], selon des versions différentes, avaient fini par adopté des conceptions mixtes, comme Eccles : un autre signe du temps, c'était l'adaptation de théories existantes à des faits nouveaux, et non l'ambition de fonder une théorie nouvelle. En termes kuhniens, on peut dire que la période 1930–1950 constitue une crise du paradigme électrique.

Le cas d'Eccles est plus particulier : ses résistances à la transmission chimique peuvent peut-être s'expliquer par des facteurs biographiques, mais ils sont inconnus de moi.

279. Wilhelm S. Feldberg et Alfred Fessard. « The cholinergic nature of the nerves to the electric organ of the Torpedo (Torpedo marmorata) ». In : *The Journal of Physiology* 101.2 (1942), p. 200-216.
280. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 128-130.
281. David P.C. Lloyd et A.K. McIntyre. « Bioelectric Potentials in the Nervous System and Muscle ». In : *Annual Review of Physiology* 11.1 (1949), p. 173-198.
282. Yves Laporte et Rafael Lorente de Nó. « Potential changes evoked in a curarized sympathetic ganglion by presynaptic volleys of impulses ». In : *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 35.S2 (1950), p. 61-106.
283. Louis Lapicque. *La Machine nerveuse*. Paris : Flammarion, 1943.
284. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 132.
285. Alexandre-Marcel Monnier et Zénon Marcel Bacq. « Recherches Sur la Physiologie et la Pharmacologie du Système Nerveux Autonome XVI.–Dualité du Mécanisme de la Transmission Neuro-Musculaire de L'Excitation Chez le Muscle Lisse ». In : *Archives Internationales de Physiologie* 40.4 (1935), p. 485-510.
286. Alexandre-Marcel Monnier et Zénon Marcel Bacq. « Dualité du mécanisme de la transmission neuro-musculaire de l'excitation chez le muscle lisse ». In : *Arch. Internat. Physiol.* 40 (1935), p. 485.

Eccles, au cours de ses années de doctorat passées auprès (et sous la supervision) de Sherrington avait conçu avec son mentor l'idée de « frange d'excitation sous-liminaire » au début des années 1930 [287]. Cela leur permettait, entre autres choses, de rendre compte de l'effet de seuil que les neurophysiologistes connaissaient bien.

Cependant, Eccles ne pouvait plus ignorer, dans les années 1935–1940, les résultats des équipes de Dale (qui lui faisaient souvent parvenir avant même qu'ils soient publiés [288]) : mais il savait produire des cadres théoriques permettant de les absorber, sans rendre nécessaire une explication chimique de la transmission de l'influx nerveux. Eccles était un savant prolixe, imaginatif, et obsédé par un problème, celui de l'inhibition centrale des réflexes [289]. Or, ce phénomène semblait parfaitement s'accommoder d'explications qui, des années 1930 jusqu'aux années 1950, se passaient très bien de l'hypothèse d'une transmission chimique entre les unités du système nerveux : de nombreux travaux, notamment ceux s'appuyant sur les modèles explicatifs des réflexologues, comme Pavlov ou Sherrington (qui portaient sur les phénomènes d'inhibition périphérique) faisaient largement l'économie du recours à des causes chimiques de la transmission des influx nerveux [290]. Les travaux d'Eccles, les concepts qu'il mobilisait, et le type d'explication auquel il accordait une légitimité, procédaient de la logique des spécialistes du réflexe, de sa production et de son inhibition.

Il se rallia dans les année 1930 à une théorie « mixte [291] », mais continuait à montrer une préférence manifeste pour les explications électriques (surtout au niveau central). Après l'expédition d'Arcachon, qui avait pourtant fait vaciller la conception électrique d'un Lapicque jusqu'en ses fondements, Eccles refusait encore d'accorder à l'acétylcholine un rôle de transmetteur de l'influx nerveux, en raison des ambiguïtés des données pharmacologiques : par exemple, au Congrès de Paris, il demeurait insensible aux arguments de Cannon et appuyait sa position sur trois arguments, dont certains remontaient à 1935 [292]. En premier lieu, si l'acétylcholine était bien un neurotransmetteur,

---

287. Ainsi, pour concilier état d'excitation centrale et phénomènes de sommation, Sherrington et Eccles (John C. Eccles et Charles S. Sherrington. « Studies on the flexor reflex – I. Latent period ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 107.754 (1931), p. 511-534) avaient proposé l'idée d'un conglomérat de neurones moteurs maintenus dans une « frange sous-liminaire d'excitation ». Un stimulus assez intense excite certains neurones moteurs d'une façon efficace tandis que les neurones voisins subissent une excitation sous-liminaire. Lorsque deux neurones sont stimulés, les états d'excitation sous-liminaires s'additionnent. Il en résulte l'excitation de ces neurones centraux, et à partir d'un seuil liminaire, la décharge nerveuse. Après la décharge nerveuse détonante, l'état d'excitation centrale s'atténue alors progressivement. (Dupont, « L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie », p. 4)

288. Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 126.

289. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 134.

290. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 5.

291. Selon l'expression de J.-C. Dupont : voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 128.

292. John C. Eccles. « Slow potential waves in the superior cervical ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 85.4 (1935), p. 464.

elle devait avoir une action en tout point identique à celle de la stimulation directe des nerfs afférents aux fibres nerveuses : or, en intraveineuse, la substance n'était capable de causer que des contractions, là où le nerf peut également causer un relâchement. En second lieu, l'ésérine étant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, comment expliquer qu'une cellule au contact de l'ésérine ne fût pas stimulée de façon répétée, puisque la cause prétendue de son excitation (l'acétylcholine) était encore présente ? Et comment expliquer, enfin, que l'ésérine intraveineuse ne modifie ni la transmission ganglionnaire, ni les potentiels correspondants, alors que l'acétylcholine était censée être le facteur de transmission de l'influx nerveux des ganglions en question [293] ?

Entre 1946 et 1947, Eccles adoptait une démarche explicative assez semblable à celle de 1931, lorsqu'il proposa, un peu en désespoir de cause à ce qu'il semble (de son propre aveu, l'idée lui vint en rêve), de concevoir l'inhibition de la transmission synaptique centrale en termes de « champs électriques tourbillonnants (*eddy currents*) » et d'hypothétiques neurones intermédiaires [294] — son hypothèse intégrait alors les données issues de la microphysiologie des années 1940, encore insuffisantes pour le faire changer d'avis, mais assez importantes pour qu'il ne pût en faire l'économie. L'acétylcholine, par exemple, s'y voyait attribuer un rôle secondaire : capable de modifier la forme de l'influx nerveux, elle n'en était pas, selon lui, la cause directe du phénomène d'inhibition observé [295].

Eccles ne s'intéressait pas à l'explication la plus théoriquement facile : il demeurait dans son cadre de travail. Bon an mal an, entre 1935 et 1950, il sembla montrer des signes de ralliement (très ponctuels) à la théorie humorale, en considérant que la transmission pouvait bien être double (rapide et électrique, lente et chimique), et encore, uniquement dans le système périphérique [296].

Dans ces circonstances, la conception chimique de la transmission inter-neurone avait peu de chances de s'implanter rapidement, malgré les données dues à Dale, Feldberg et tous les autres.

L'évolution du champ fut lente, mais elle fut néanmoins visible : Eccles se souvient [297] qu'au cours du symposium sur la synapse de 1939, qui se tint à Toronto,

293. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 125-126 ; Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 128.

294. Lorente de Nó, à la même période, expliquait la prolongation de l'activité réflexe par la présence (supposée) de neurones intermédiaires : tant que l'imagerie ne permettait pas de trancher, ce type de spéculations allaient bon train, et leur nature difficilement falsifiable ne facilitait pas les débats.

295. Chandler McC. Brooks et John C. Eccles. « An electrical hypothesis of central inhibition ». In : *Nature* 159.4049 (1947), p. 760-764 ; Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 128.

296. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 126.

297. John C. Eccles. « From Electrical To Chemical Transmission in The Central Nervous System : the closing address of the Sir Henry Dale Centennial Symposium Cambridge, 19 September 1975 ». In : *Notes and records of the Royal Society of London* 30.2 (1976), p. 219-230, p. 226.

les électrophysiologistes comme Lorente de Nó, mais surtout Erlanger et Gasser — les organisateurs de l'événement et éditeurs des communications publiées — étaient toujours partisans d'une théorie purement électrique de la transmission synaptique.

En 1949, la théorie électrique avait donc encore ses fidèles, mais une nuance doit être apportée : les partisans de la théorie électrique se faisaient à présent les gardiens de la transmission centrale, contraints d'abandonner les synapses du système nerveux périphérique à la transmission chimique. Si la transmission chimique devenait de plus en plus difficile à contester au niveau des nerfs périphériques, le cerveau et la mœlle épinière, eux, pouvaient toujours être épargnés, comme il l'avaient été autrefois, par cette lubie chimique venant d'Allemagne et de Cambridge, et qui enserrait la belle théorie chronaxique d'un Lapicque. Ainsi, jusqu'au symposium de Bruxelles, qui eut lieu en 1951, la théorie électrique continuait d'être défendue avec une certaine ferveur [298].

On le voit, le champ évoluait. Lentement, mais il évoluait [299].

Assez ironiquement, ce sont les découvertes d'Eccles lui-même, qui furent décisives (auxquelles il convient d'ajouter celles du groupe de Katz) : elles rendirent peu à peu caduques ces modes d'explications, qui n'étaient, au fond, que des tentatives de réhabilitation de la théorie purement électrique de la transmission de l'information nerveuse.

En une quinzaine d'années, le paysage technique et (donc) intellectuel fut profondément modifié : voici comment J.-C. Dupont synthétise ces bouleversements.

> « Les discussions autour de la neurotransmission deviennent de moins en moins polémiques à cette époque, mais se poursuivront bien au-delà des années 1950. Au cours des deux décennies suivantes, on assista en effet à un affinement considérable des techniques de mesures biochimiques et électroniques qui vont renouveler la problématique de la neurotransmission. On commence à entrevoir une analyse complète du signal nerveux, la construction d'un modèle moléculaire complet du fonctionnement de la synapse et l'extension du concept de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central. *Car la technique et l'instrumentation auront ici une valeur heuristique considérable.* C'est bien au fur et à mesure de l'introduction de l'électronique et des techniques biochimiques fines dans les laboratoires de neurophysiologie que l'argumentation des tenants de la théorie électrique s'affaiblira, tandis que la théorie chimique gagnera en cohérence et s'étendra [300]. »

298. Valenstein, « The Discovery of Chemical Neurotransmitters », p. 88.

299. Quoiqu'écrive Valenstein, qui insiste sur une opposition assez tranchée entre deux camps bien distincts, la réalité était de fait plus nuancée : les tenants d'une transmission nerveuse absolument dépourvue de causalité chimique étaient en réalité peu nombreux à la fin de la décennie 1940–1950 : J.-C. Dupont, qu'on ne peut soupçonner d'être passé à côté d'une référence majeure, cite les travaux de Lloyd et McIntyre (1949) et ceux de Laporte et Lorente de Nó (cités *supra*, page 337), mais guère plus de références (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 133).

300. Ibid., p. 150.

Le point de bascule, ce fut l'année 1952.

3.7 L'anatomophysiologie moléculaire de la synapse : phase de constitution (1936–1952)

3.7.1 État de l'art au milieu des années 1930

Bronk, en 1939 [301], évoquait l'idée selon laquelle la transmission synaptique exigeait, pour être clairement comprise, une « théorie pluraliste ». Fessard [302], en 1950, dans une revue portant sur « les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique », citait Bronk, montrant par là un renoncement progressif à l'idée de transmission électrique pure [303].

Le vent tournait en faveur de la conception électro-chimique [304] — qui se trouve être celle que la nôtre prolonge. J.-G. Barbara parle de l'article de Fessard comme d'un élément important de la littérature de l'époque [305], qui marque comme le champ du signe d'un ensemble de polémiques qui, peu à peu, s'essoufflaient, ou, comme le dit J.-C. Dupont, étaient en train de « s'enliser [306] ».

La pénétration du système nerveux central par les neuromédiateurs chimiques ne s'est pas faite en un jour, et il est difficile de dater précisément quand le caractère composite et fort complexe de la neurotransmission finit par constituer un ensemble théorique consistant, et adopté sans discussion — mais il fait peu de doute que cela n'eut lieu que dans les années 1970, lorsque suffisamment de preuves expérimentales eurent mis en évidence la présence d'un nombre important de neurotransmetteurs centraux, et lorsque le fonctionnement moléculaire de la synapse chimique fut peu à peu mieux compris.

Cette transition fut donc à la fois le fait d'un changement de climat intellectuel et politique, de basculements personnels de la part d'acteurs majeurs du champ — le revirement d'Eccles est considéré par beaucoup d'auteurs, comme un événement-clé — et d'une évolution des conditions matérielles — c'est-à-dire techniques — du travail des biologistes, qu'ils fussent des électrophysiologistes ou des biochimistes [307].

301. Detlev W. Bronk. « Synaptic mechanisms in sympathetic ganglia ». In : *Journal of Neurophysiology* 2.5 (1939), p. 380-401.
302. Alfred Fessard et J. Posternak. « Les Mécanismes élémentaires de la transmission synaptique ». In : *Journal de Physiologie* 42.2 (1950), p. 319-446.
303. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 204.
304. Dupont, « L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie », p. 6.
305. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) », p. 148.
306. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 133.
307. Sur ces évolutions techniques, on peut consulter ibid., Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)* et Valenstein, *The War of the Soups and the*

Au plan intellectuel, J.-C. Dupont mentionne tout un ensemble de conditions de possibilité qui ont contribué à faire peu à peu accepter la théorie chimique de la transmission entre les cellules nerveuses : la découverte du lien chimique entre l'hypophyse et l'hypothalamus ; les travaux dans le domaine de la psychosomatologie, faisant de plus en plus apparaître l'importance des « humeurs » — c'est-à-dire des substances chimiques — dans les émotions ; la mise au point des psychotropes et le rêve d'une psychiatrie biologique qui s'est ensuivie dans les années 1960 ; les travaux, très nombreux et productifs concernant le mode d'action des psychotropes, qui font apparaître de nombreuses raisons de suspecter des substances déjà connues d'être des neurotransmetteurs (les monoamines, surtout) ; les progrès de l'histochimie, enfin, qui permettent de faire apparaître des voies spécifiques à certains neurotransmetteurs, dont on suspecte qu'elles se superposent aux voies neuronales [308].

Au plan politique, il est certain que la fin du conflit mondial a facilité les mouvements des scientifiques, et sans aucun doute contribué à faire naître des collaborations nouvelles, à réactiver ou à renforcer des collaborations passées.

Au plan technique, enfin, le concept de neurotransmission entra dans sa phase de « maturité », selon le mot de J.-C. Dupont, entre les années 1950 et 1970, sous l'impulsion de plusieurs bouleversements techniques d'importance : dans le domaine de l'électronique, des appareils nouveaux permettaient la séparation des éléments organiques par centrifugation, la stimulation des tissus, l'enregistrement des réponses, leur mesure précise et leur analyse ; le développement de microscopes de résolution beaucoup plus précise fut contemporain de ces mises au point technologiques ; dans un second temps, la chimie fut le lieu du développement, décisif pour la suite de cette histoire, de molécules psychotropes (celles-là même qu'on a rencontrées au chapitre précédent), de l'histofluorescence et du spectrofluorimètre, inventions qui furent stimulées par l'essor technique dont les États-Unis avaient été le lieu pendant la guerre, mais aussi par l'enthousiasme nouveau qui venait de ce que, justement, la guerre avait prit fin, et de la politique de financement de la recherche que conduisait le tout jeune National Institute of Mental Health [309].

Cela permit d'approfondir les recherches dans deux domaines : la nature de la transmission synaptique, qui donna lieu au modèle moléculaire ; et, surtout, l'extension

Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate, mais aussi Charles Edwards. « Who Invented the Intracellular Microelectrode ? » In : *Trends in Neuroscience* 6 (1983), p. 44, Sidney Udenfriend. « Development of the spectrophotofluorometer and its commercialization. » In : *Protein science : a publication of the Protein Society* 4.3 (1995), p. 542-551, Alexei Verkhratsky, Oleg A. Krishtal et Ole H. Petersen. « From Galvani to patch clamp : the development of electrophysiology ». In : *Pflügers Archiv* 453.3 (2006), p. 233-247 et Allan H. Bretag. « The Glass Micropipette Electrode : a History of its Inventors and Users To 1950 ». In : *The Journal of General Physiology* 149.4 (2017), p. 417-430.

308. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 7.

309. Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 87.

du modèle chimique de la transmission nerveuse au système nerveux central [310].

3.7.2 Constitution du modèle moléculaire de la synapse (1936–1952)

Il y a nécessairement quelque chose d'arbitraire dans la détermination, par le travail de présentation historique, d'une période précise au cours de laquelle des découvertes voient le jour. Le titre de la présente section n'échappe pas à cet arbitraire : il prend pour parti de situer la série de travaux et de publications entre l'année où un zoologiste britannique de vingt-neuf ans, John Zachary Young, identifia une structure anatomique susceptible de rendre possible la mesure directe des potentiels d'action — qui, de prime abord, semble n'avoir aucun rapport avec la théorie chimique de la neurotransmission — et l'année où John C. Eccles renonça publiquement à la conception électrique, au moyen d'un article décisif, capital, qui était à la fois une abdication et le point d'ancrage d'une nouvelle théorie, dans laquelle peu à peu, les recherches ultérieures vinrent s'inscrire. Cette histoire est sinueuse, sa chronologie difficile car les découvertes ne s'enchaînent pas selon une logique visible : l'histoire du cerveau est celle d'une multitude de disciplines dont les résultats, peu à peu, ont convergé et ont produit une image globale du fonctionnement du système nerveux en général, mais également du système nerveux central, et plus précisément, pour ce qui nous occupe, du cerveau lui-même.

On l'a vu, les mêmes expériences ne donnaient pas nécessairement lieu aux mêmes interprétations théoriques : les cadres d'intelligibilité, les coordonnées de lecture que les différents chercheurs adoptaient dépendaient, cela se comprend, du domaine de phénomènes à partir desquels ils avaient élaboré leur manière de concevoir le phénomène de la transmission synaptique. Eccles était un spécialiste du réflexe : ses méthode de travail, ses façons de penser procédaient en partie de sa culture de scientifique. Cependant, face à l'accumulation de données en provenance du camp des pharmacologues, face aussi, peut-être, à la reconnaissance institutionnelle dont ils avaient joui en 1936, en obtenant le prix Nobel, et à la réputation que leurs façons de concevoir la transmission nerveuse leur avait forgée, Eccles adopta en 1952, la théorie chimique. Après tout, cela faisait plusieurs années que ses propres travaux, en quelque sorte à son corps défendant, faisaient progresser la théorie chimique [311]. Ce revirement fut peut-être « impromptu[...] [312] », ou opportuniste, mais il découlait également d'un ensemble de phénomènes expérimentaux qui s'appuyaient sur des techniques nouvelles,

310. Dupont, « Éléments d'histoire de la neurotransmission », p. 6.
311. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 146.
312. Barbara, « L'essor des sciences du neurone au xx^{e} siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) », p. 149.

et, surtout, ne laissaient plus vraiment de place au doute — du moins, concernant la transmission périphérique : l'extension de cette conception au système nerveux central prit corps au cours de la même décennie 1950–1960, mais ne s'implanta que plus tard, au cours de la décennie suivante.

De nombreuses découvertes, au cours de ces dix-huit années, contribuèrent à infléchir la position d'Eccles, et, plus largement, des nombreux sceptiques qui, dans le champ de la biologie cérébrale, rejetaient encore l'idée de transmission chimique, dans le système nerveux périphérique, et, *a fortiori*, est-on tenté d'écrire, dans le système central. Mais la position d'un homme, même influent comme le fut Eccles, demeure anecdotique : les découvertes en question ébranlèrent les croyances (les certitudes ?) du neurophysiologiste de Dunedin parce que leur convergence était effectivement en train de bouleverser la compréhension de la physiologie des nerfs et du cerveau.

On va voir lesquelles [313].

* * *

Entre 1936 et 1952, donc, plusieurs événements ont modifié la compréhension et le cadre d'intelligibilité préférentiel de la transmission entre les neurones. Le premier d'entre eux fut d'ordre technique, et il survint — ironiquement en un sens — dans le domaine de la recherche électrophysiologique. J.-C. Dupont écrit que « les théories membranaires et humorales sont historiquement et organiquement liées [314] », ce qui est incontestable ; en d'autres termes, la reconnaissance du caractère chimique de la transmission entre les neurones est historiquement liée à la mise au jour du mécanisme de conduction de l'influx nerveux dans les neurones. C'est précisément en étudiant ce comportement électrique que l'électrophysiologie mit indirectement au jour la physiologie fine de la synapse, et qu'elle contribua à percer le mystère de la communication entre les unités du système nerveux. Le but des pages qui suivent est de clarifier la manière dont, historiquement, les choses se sont passées.

On peut commencer par tracer schématiquement les contours de cette histoire. La recherche électrophysiologique des années 1936–1952 poursuivit deux voies de recherches : celle de Cole, Curtis, puis de Hodgkin et Huxley, entre les États-Unis et l'Angleterre, et celles d'Eccles et ses collègues, en Nouvelle Zélande. Elle donna lieu, en 1952, à la publication de deux articles (ou séries d'articles) de synthèse, aux objets et aux méthodes différents, mais d'importance équivalente tant au plan historique qu'au plan scientifique.

Le premier article, qu'on doit à Hodgkin et Huxley, parut dans le *Journal of Physiology* du 28 août 1952 et avait pour titre « A Quantitative Description of Membrane

313. Les pages qui suivent s'inspirent de manière extensive sur le chapitre 4 de Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 87-118.
314. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 158.

Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve ». Cet article, selon Robinson, servit de « fondation à toutes les avancées ultérieures dans le domaine de la conduction axonale [315] » : portant plutôt sur le système nerveux périphérique, elle modélisa de façon exemplaire de précision et de rigueur le mécanisme ionique de propagation du potentiel d'action, et de maintien du potentiel de repos. Formulant même des prédictions d'ordre anatomique, l'article servit de cadre heuristique, de matrice conceptuelle à toutes les recherches observationnelles ultérieures — visant à établir la nature des ions impliqués dans la conduction nerveuses, à en comprendre les mécanismes de transport, et à localiser et à décrire les canaux ioniques des membranes des cellules nerveuses.

Le second, celui de qu'on attribue à Eccles, mais qui fut signé également et prioritairement par L. G. Brock et J. S. Coombs, s'intitule « The Recording of Potentials From Motoneurones With An Intracellular Electrode ». Publié dans le même volume que l'article de Hodgkin, il portait sur l'inhibition des motoneurones de la corne ventrale de la mœlle épinière du chat : de prime abord, un tel objet de recherche ne paraît pas à même de révolutionner la neurobiologie. Ce fut pourtant bien le cas : d'une part parce que l'article de l'équipe d'Eccles prenait clairement le parti d'une explication chimique de la neurotransmission, on l'a vu ; d'autre part parce qu'il le faisait en travaillant en partie sur des structures nerveuses du système nerveux central.

Dans la littérature secondaire, le crédit revient donc, logiquement, à Alan Hodgkin et Andrew Huxley, qui furent les pères du modèle électrique du neurone (c'est-à-dire de la modélisation mathématique du potentiel d'action en fonction aux dérivées partielles de quatre courants) le plus abouti de l'histoire des sciences du neurone à ce jour, ancrant la conception ionique de la conduction de l'influx ; il revient également à John C. Eccles, pour avoir définitivement ancré la conception chimique de la transmission entre les neurones. Les apports d'autres savants ne sauraient être négligés, d'autant que nombre d'entre eux apparaissent comme la condition de possibilité des deux articles de synthèses parus en 1952. Incontestablement magistraux, les résultats de Hodgkin et Huxley et les résultats d'Eccles expliquent pourquoi leurs noms n'ont pas quitté le Panthéon de la neurophysiologie depuis lors [316].

Ces deux monuments de la littérature scientifiques ne furent en effet possibles que par la pénétration, au moyen d'outils de recherche nouveaux, de la cellule nerveuse

315. Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 90.

316. On consultera avec profit Christof J. Schwiening. « A Brief Historical Perspective : Hodgkin and Huxley ». In : *The Journal of Physiology* 590.11 (2012), p. 2571-2575, ainsi que Michael Häusser. « The Hodgkin-Huxley theory of the action potential ». In : *Nature Neuroscience* 3.11s (2000), p. 1165-1166 ; pour une relation des événements par l'un des acteurs, voir Andrew F. Huxley. « From overshoot to voltage clamp ». In : *Trends in Neurosciences* 25.11 (2002), p. 553-558 et Andrew F. Huxley. « Hodgkin and the action potential 1935–1952 ». In : *The Journal of Physiology* 538.1 (2002), p. 2.

elle-même : non plus de son environnement immédiat, mais de sa structure intime et de son fonctionnement exact.

* * *

3.7.3 La confirmation de l'hypothèse ionique

Cette pénétration de la cellule nerveuse bénéficia de trois événements-pivots : la découverte de l'axone géant du calmar, en 1936 ; la mise au point des microélectrodes entre 1940 et 1949 ; l'invention de la technique du voltage imposé (*voltage-clamp*) entre 1948–1949.

On l'a vu, le potentiel d'action avait été identifié et décrit avec quelque succès dès le XIX^e^ siècle, mais on ne pouvait pas le mesurer directement ni *in vivo* : les techniques mises au point par Bernstein lui permettaient seulement d'en déduire la valeur et la vitesse de façon indirecte — par sommation — et approchée. Plus largement, dans les années 1930, deux faits et une hypothèse étaient largement partagés par les biologistes : (i) l'influx nerveux se propageait incontestablement sans perdre de son intensité le long des axones ; (ii) la transmission de cet influx entre deux neurones se faisait sur le mode du « tout ou rien » ; enfin, (iii) l'équation de Nernst, lorsqu'on l'employait dans le contexte neurophysiologique, permettait de formuler de façon rigoureuse — c'est-à-dire quantitative et fonctionnelle — une hypothèse qui remontait au moins à Bernstein, selon laquelle le potentiel de repos, descriptible au moyen de ladite équation, était dû à la diffusion d'ions potassium (K^+) [317].

Or, cette hypothèse ionique de la propagation de l'influx nerveux ne pouvait être confirmée par aucune mesure expérimentale : la détermination du potentiel transmembranaire n'était accessible qu'au moyen de protocoles imparfaits, qui impliquaient de léser la membrane cellulaire. La tension mesurée entre les deux électrodes (l'une dans le milieu intercellulaire, l'autre au contact de la membrane percée) ne donnait qu'une idée très inexacte de la valeur réelle du potentiel membranaire, en raison de la fuite de liquide et de matières cellulaires à travers la membrane, laquelle provoquait un court-circuit qui influait sur la valeur observée [318].

L'hypothèse ionique exigeait des techniques plus fines, des instruments d'une qualité plus satisfaisante : elle ne pouvait être corroborée que par la mesure directe du potentiel membranaire, et, pour cette raison, requerrait des instruments de mesure capables de pénétrer les cellules nerveuses sans les déchirer.

Dans les années 1920 [319], deux écoles mirent au point des techniques de microdissection, qui, on va le voir, jouèrent un rôle non négligeable dans l'histoire qui nous

317. Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 89.
318. Ibid., p. 90.
319. L'histoire des mesures intracellulaires des potentiels électriques remonte en réalité un peu plus

occupe. À Tokyo, Genishi Kato et ses équipes de l'Institut de Physiologie de l'université de Keio éprouvèrent la microdissection en étudiant, entre autres, la conduction de l'influx nerveux chez *Lithobates catesbeianu* (ou Ouaouaron), lequel possède un nerf géant accessible à l'expérimentation [320]. À Cambridge, ce furent les travaux de Edgar D. Adrian [321] qui furent l'occasion de développer les microélectrodes, lesquels rendaient possibles le passage de l'étude « des dérivations globales (multicellulaires) » à celle des « dérivations élémentaires (unicellulaires) [322] ». En d'autres termes, ces dispositifs commençaient à rendre possible l'exploration du comportement électrique de l'unité fondamentale du système nerveux (et du vivant en général) : la cellule, et plus particulièrement, la cellule nerveuse. Au cours des années 1930–1940, ces études ne portaient que sur le voisinage des synapses, et elles permirent de mettre au jour des « potentiels extracellulaires "non propagés" [323] ».

John Zachary Young, zoologiste britannique qui s'était intéressé dès 1932 aux céphalopodes, fut celui qui éleva l'axone du calmar au rang de modèle expérimental. À Naples, auprès de Enrico Sereni, il avait travaillé sur les tissus conjonctifs palléaux et sur les ganglions stellaires du poulpe. Quatre ans plus tard, en 1936, au Laboratoire de Biologie Marine de Plymouth, il s'intéressa à certaines structures du manteau du calmar, et comprit qu'il s'agissait de fibres nerveuses : ce fut là sa contribution majeure à l'histoire qui nous occupe. À l'été, il se rendit à Woods Hole, dans le Massachusetts, dans le but d'établir que ces structures étaient bel et bien des axones, ce qu'il fit, avec Francis O. Schmitt et Richard S. Bear. Sa collaboration avec Deltev W. Bronk et Haldan K. Hartline ne permit pas d'enregistrer le potentiel d'action de cellules individuelles, mais établit définitivement que les structures en question étaient des fibres nerveuses, en observant la décharge provoquée par l'application de citrate de sodium. Young publia deux articles en 1936 [324], essentiellement destinés à présenter des résultats anatomiques. L'article de 1938, en revanche, est une publication historique. Young y mettait en évidence le rôle de l'axone du calmar dans la contraction du manteau et

loin que la borne chronologique que j'ai fixée ; je présente donc aux lectrices et lecteurs toutes nos excuses.

320. Genichi Kato. *The theory of decrementless conduction in narcotised region of nerve*. Tokyo : Nankōdō, 1924 ; Genichi Kato. *The microphysiology of nerve*. Tokyo : Maruzen, 1934.

321. Edgar D. Adrian et Alexander Forbes. « The all-or-nothing response of sensory nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 56.5 (1922), p. 301-330 ; Kato, *The theory of decrementless conduction in narcotised region of nerve* ; Edgar D. Adrian et Deltev W. Bronk. « The discharge of impulses in motor nerve fibres : Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions ». In : *The Journal of Physiology* 67.2 (1929), p. 9-151.

322. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 151.

323. Ibid., p. 151.

324. John Z. Young. « The structure of nerve fibres in cephalopods and crustacea ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 121.823 (1936), p. 319-337 ; John Z. Young. « Structure of nerve fibres and synapses in some invertebrates ». In : *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. T. 4. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1936, p. 1-6.

la propulsion subséquente. Mais au delà de la découverte physiologique, ce sont les considérations heuristiques qui firent toute la fortune du papier : le zoologiste écrivait en effet qu'« en raison de leurs dimensions gigantesques [les fibres nerveuses géantes du calmar] offrent une chance unique de pouvoir étudier le fonctionnement physiologique d'éléments neuromusculaires isolés [325] ». Ses travaux, par la suite, portèrent très peu sur la nature de la conduction nerveuse ; il étudia brièvement les électrolytes du milieu neuronal ; il se pencha sur la mémoire du poulpe ; mais il ne consacra pas ses recherches à la physiologie du neurone. D'autres, comme Cole et Curtis, Hodgkin et Huxley, sous les yeux desquels la découverte de Young était opportunément tombée, oui [326].

L'organisme modèle identifié comme tel par Young constitua un apport considérable au science du cerveau est : mais un organisme ne s'étudie pas tout seul. C'est ici qu'une série de chercheurs entre en scène. Allan L. Hodgkin, tout d'abord : formé à Cambridge, dans l'un des deux pôles majeurs de la neurobiologie — l'autre était l'université de Saint-Louis, à Washington —, ce neurophysiologiste dont certains n'hésitent pas à affirmer qu'il fut l'un des plus grands du siècle dernier [327] se forgea assez vite une réputation, qui le conduisit à effectuer un séjour aux États-Unis, dont Hodgkin reconnut qu'il avait été décisif pour la suite de sa carrière. En 1936 ou 1937, soit deux ou trois ans après ses premiers travaux, il fut ainsi invité par Gasser — sur les chaudes recommandations d'Adrian — à se rendre à l'Institut Rockfeller de New York à la rentrée 1937. Hodgkin se rendit donc aux États-Unis au début de l'année universitaire 1937, où il effectua des travaux sur la conductance électrique de la membrane, se demandant si celle-ci était plus importante au cours de l'activité physiologique des nerfs [328]. Mais les premiers temps furent difficiles. Hodgkin ne parvenait pas à progresser, entre autres choses parce que les chercheurs sur place n'étaient pas familiers du crabe *Carcinus* sur lequel Hodgkin avait l'habitude de travailler. Il finit par en faire venir de Plymouth après plusieurs semaines infructueuses. Il se familiarisa cependant, auprès de Jan Friedrich Toennies, à l'utilisation des amplificateurs différentiels mis au point par ce dernier ; cela lui permit de reprendre ses expériences de Plymouth, et d'en tirer des résultats, publiés en février 1938 dans l'article sus-cité. Cela lui permet surtout de se familiariser avec les techniques les plus récentes de la neurophysiologie, et de constater ce que tout le monde savait déjà un peu, à savoir que l'explication satisfaisante (autrement dit, certaine, ou quasi) du mécanisme de la conduction axonale nécessitait de pouvoir enregistrer directement le potentiel des cellules nerveuses.

325. John Z. Young. « The Functioning of the Giant Nerve Fibres of the Squid ». In : *Journal of Experimental Biology* 15.2 (1938), p. 170-185, p. 170.

326. Ce paragraphe emprunte toute sa substance à Richard Darwin Keynes. « J.Z. and the discovery of squid giant nerve fibres ». In : *Journal of Experimental Biology* 208.2 (2005), p. 179-180, qui est d'une concision luxuriante de détails tout à fait bienvenue.

327. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 153.

328. Ibid., p. 154.

Il y parvint au cours de l'année 1938 — une année charnière — : Hodgkin, au cours de son séjour, rencontra de nombreux acteurs de cette histoire — Lorente de Nó, par exemple —, mais il fit surtout la connaissance de Kenneth S. Cole, de l'université de Columbia ; elle marqua un tournant dans l'histoire des sciences du système nerveux et dans sa carrière. Au printemps 1938, il se rendit brièvement à Saint-Louis, à l'invitation de Erlanger, puis, à l'été 1938, il se rendit au Laboratoire de Woods Hole, et apprit la dissection de l'axone géant du calmar, auprès de deux des trois hommes les plus compétents en la matière, à savoir John Green Curtis (1844–1913) et Kenneth Stewart Cole (1900–1984), à qui Young avait appris à manipuler l'élément nerveux. Hodgkin apporta son équipement ; ils fournirent les organismes à étudier. Il est difficile de savoir qui fit quoi avec exactitude, d'autant que l'article paru en 1938 [329] ne portait pas la signature de Hodgkin, mais il est certain que le travail des trois hommes leur permit de mesurer, pour la première fois, l'augmentation de la conductance membranaire au cours du potentiel d'action, « ce qui apporta la première preuve directe que ce phénomène résultait d'un mouvement d'ions à travers la membrane [330] ». L'hypothèse ionique se voyait confirmée.

Hodgkin, qui avait publié plus tôt dans l'année, au mois de février, un article [331] dans lequel il ne tranchait pas la question, ne tira pas immédiatement les bénéfices, au plan de la reconnaissance institutionnelle, de sa collaboration avec Cole et Curtis [332], même s'il ne fait aucun doute qu'il participa activement aux expériences. La littérature scientifique le prouve, si l'on se penche sur les dates de publications, et la littérature secondaire également : les trois chercheurs devinrent assez rapidement des concurrents, dans le domaine de la neurophysiologie, travaillant et publiant vite (et bien).

Hodgkin retourna en Angleterre en juillet 1938 ; il savait à présent manipuler l'axone géant ; il avait acquis de très précieuses compétences dans le domaine de l'amplification et de la mesure ; Toennies l'aida même à dresser la liste du matériel dont il aurait besoin, de retour sur le vieux continent, pour continuer ses recherches au Trinity College de Dublin, où il poursuivit ses travaux pendant un temps [333].

Nous arrivons en 1939. L'émulation née du séjour de Hodgkin à Woods Hole porta ses premiers fruits : en effet, Cole et Curtis publièrent la suite de leurs recherches de

329. Kenneth S. Cole et Howard J. Curtis. « Electric impedance of Nitella during activity ». In : *The Journal of General Physiology* 22.1 (1938), p. 37-64.
330. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 154.
331. Alan L. Hodgkin. « The subthreshold potentials in a crustacean nerve fibre ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B–Biological Sciences* 126.842 (1938), p. 87-121.
332. Hodgkin et Cole publièrent néanmoins un article ensemble en 1939, Kenneth S. Cole et Alan L. Hodgkin. « Membrane and protoplasm resistance in the squid giant axon ». In : *The Journal of General Physiology* 22.5 (1939), p. 671-687, mais qui est beaucoup moins cité que celui des deux Américains paru en 1939 également qu'on va voir d'ici peu.
333. Robert L. Schoenfeld. *Exploring the Nervous System : with Electronic Tools, an Institutional Base, a Network of Scientists*. Universal-Publishers, 2006, p. 98-116.

1938 dans un article très important [334], dont les résultats concordaient en tout point avec ceux de Hodgkin et de son collaborateur [335], Andrew Fielding Huxley [336]. Hodgkin parvint à empaler longitudinalement un axone géant de calmar — une idée géniale [337] —, intégrant à ce qu'il avait appris aux États-Unis les techniques de microdissection de Kato et Adrian, dont les laboratoires de Cambridge étaient familiers [338]. Il parvint à déterminer la valeur absolue des potentiels de repos [339], un résultat qui l'étonna doublement : non seulement la valeur du le potentiel d'action se révélait différente de celle du potentiel de repos [340], mais en plus, elle était à la fois notablement plus importante — la magnitude absolue du potentiel d'action était le double de celle du potentiel de repos — et de polarité contraire [341].

Les deux publications permirent également de mettre au jour avec clarté que le potentiel d'action circulait à la surface de la membrane, renforçant par là même l'idée selon laquelle la conduction nerveuse était un phénomène provoqué par des mouvements d'ions. On trouve dans la littérature des partisans de Cole et Curtis, leur accordant la priorité de la découverte ; on trouve aussi des auteurs qui tiennent Hodgkin et Huxley pour les pionniers. Ce qui est certain, c'est que l'article des chercheurs de Columbia fut accepté le 11 janvier 1939 ; le travail de Hodgkin et Huxley ne parut que le 21 octobre. Qu'importe, après tout : les résultats étaient là, et bien là : l'hypothèse selon laquelle la conduction nerveuse s'expliquait par un mouvement d'ions à l'intérieur de l'axone, mouvement responsable de la propagation en surface de l'influx, ressemblait très sérieusement à une description conforme à la réalité.

Les deux points d'achoppement principaux, en 1939, demeuraient donc la nature exacte (et exhaustive) des ions responsables de la conduction nerveuse et des variations de tension membranaires. En 1939, seul le rôle du potassium était envisagé ; les ions

334. Kenneth S. Cole et Howard J. Curtis. « Electric impedance of the squid giant axon during activity ». In : *The Journal of General Physiology* 22.5 (1939), p. 649-670.
335. Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « Action potentials recorded from inside a nerve fibre ». In : *Nature* 144.3651 (1939), p. 710-711.
336. Frère cadet du romancier, Huxley rencontra Hodgkin à Cambridge en 1939, alors qu'il n'était pas encore diplômé, et accepta l'invitation de Hodgkin à venir travailler à Plymouth au cours de l'été.
337. Idée que Hodgkin attribue à Huxley, et que Huxley attribue à Hodgkin (Schwiening, « A Brief Historical Perspective : Hodgkin and Huxley », p. 2572) : à *gentleman*, *gentleman* et demi...
338. C'est précisément en employant cette technique qu'Eccles parvint, en 1935, à enregistrer directement les potentiels propagés (John C. Eccles. « The action potential of the superior cervical ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 85.2 (1935), p. 179-206).
339. Hodgkin et Huxley mesurèrent tout d'abord des potentiels intracellulaires allant de – 50 mV à + 50 mV, pour affiner ensuite les mesures à – 70 mV voire – 90 mV (au repos) à + 40 mV jusqu'à + 50 mV en période d'activité.
340. L'hypothèse répandue parmi les chercheurs, en 1939, était qu'au contraire, les deux potentiels étaient de même valeur.
341. Schoenfeld, *Exploring the Nervous System : with Electronic Tools, an Institutional Base, a Network of Scientists*, p. 102-103.

calcium [342] n'étaient pas convoqués dans l'explication du phénomène [343].

L'autre phénomène qui restait inexpliqué par les connaissances disponibles était l'*overshoot* de + 40 mV observé au cours du potentiel d'action [344]. On commençait à préciser la description de la neurotransmission, mais le travail était loin d'être achevé.

* * *

Puis, ce fut la guerre. Les recherches de Hodgkin et Huxley s'interrompirent. Hodgkin fut mobilisé en tant que scientifique et ingénieur : il participa à la mise au point de masques à oxygène destinés aux pilotes de la Royal Air Force ; il contribua à l'élaboration du radar, et à la miniaturisation des appareils de détection, qui visait à les embarquer directement sur les avions ; il collabora à la conception de radars alimentés par magnétron, et dont les klystron permettaient de leur faire balayer les hautes fréquences ; en 1942, il travailla sur des systèmes de guidage pour l'utilisation nocturne des armes ; en 1944, il assura une mission d'officier de liaison au Radiation Laboratory du MIT ; on dit même qu'il faillit participer au projet Manhattan. Ces épisodes n'ont rien d'anecdotique : Hodgkin était un jeune chercheur très capable d'apprendre avec une efficacité redoutable — il l'avait prouvé en 1938 —, et la guerre fut pour lui l'occasion de se familiariser avec la notion de rétro-action, décisive pour la fabrication des radars, et qui se révéla décisive pour la neurophysiologie ; et il se frotta, au cours de ses années, aux équations de Maxwell : les équations aux dérivées partielles, linéaires et non linéaires, devinrent pour lui et pour ses travaux ultérieurs un outil cognitif, à la fois heuristique et opératoire, extrêmement important. Huxley, qui travailla à l'amélioration des armes en calculant leurs trajectoires, perfectionna également, et très utilement, sa maîtrise de l'outil mathématique [345].

Parallèlement à cela, alors que les États-Unis n'étaient pas encore entrés en guerre, deux doctorants de l'université de Chicago, qui travaillaient auprès de Ralph Waldo Gerard, apportèrent leur pierre à l'édifice de la science du cerveau en réduisant le diamètre des canules abritant les électrodes. Le développement des microélectrodes remonte au début du siècle ; dans les années 1920, Gerard avait lui-même travaillé [346]

342. Anticipons un peu : on commença à suspecter qu'ils jouaient un rôle après la guerre, au cours de la période où Bernard Katz avait rejoint Hodgkin et Huxley à Plymouth. L'article inaugural date de 1947 (Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « Potassium leakage from an active nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 106.3 (1947), p. 341-367).

343. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 154.

344. Keynes, « J.Z. and the discovery of squid giant nerve fibres », p. 179-180.

345. Schoenfeld, *Exploring the Nervous System : with Electronic Tools, an Institutional Base, a Network of Scientists*, p. 104 ; Schwiening, « A Brief Historical Perspective : Hodgkin and Huxley », p. 2572.

346. Samuel Gelfan et Ralph W. Gerard. « Studies of single muscle fibres : II. A further analysis of the grading mechanism ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 95.2 (1930), p. 412-416.

avec un chercheur utilisant des canules extrêmement fines ; dans les années 1930, on trouvait çà et là en Europe, des traces de travaux effectués avec des électrodes de 3 à 7 microns : Gerard, qui s'y rendit au milieu de la décennie 1930–1940, en retira peut-être l'idée d'améliorer ses propres instruments de travail [347]. Les canules employés par Hodgkin et Huxley ne permettaient en effet de travailler que sur l'axone géant du poulpe ; larges de 100 µm, et de 40 µm au mieux, ils ne permettaient nullement d'expérimenter sur d'autres tissus nerveux. Le calmar avait certes « fait » (ou plutôt, subi) énormément pour la science ; mais il ne représentait pas le monde animal à lui tout seul. De nouveaux instruments, qui eussent permis d'étudier les membranes nerveuses sur d'autres organismes, ne pouvaient qu'être les bienvenus.

Samuel Gelfan avait, dès 1927, employé des microélectrodes dans des canules de quartz mesurant 1 à 2 µm [348] ; mais il ne s'intéressait pas directement aux cellules nerveuses. À Graz, Karl Umrath était parvenu à construire des électrodes de 3 µm au début de la décennie 1930–1940 [349], mais ses travaux n'eurent pas l'écho de ceux de Gerard, Graham et Ling.

C'est que les protocoles expérimentaux, de même que les problèmes auxquels il fallait apporter une solution n'étaient pas, dans les années 1920–1930, ceux que les étudiants de Gerard rencontraient dans les années 1940 : les travaux de Cole et de Hodgkin étaient passés par là. Judith E. Graham, alors doctorante dans le laboratoire de Gerard à Chicago, s'employa dès 1940 [350], à mesurer le potentiel membranaire des nerfs moteurs. Graham savait ce qu'elle cherchait, et, dans la continuité des recherches sur le potentiel membranaire, ce que Cole et Curtis d'une part, Hodgkin et Huxley d'autre part, avaient réussi à faire sur le calmar, Graham parvint à mesurer ce potentiel sur des structures anatomiques beaucoup plus petites, en l'espèce, sur les motoneurones de la grenouille.

Les publications les plus importantes de l'équipe de l'Illinois s'étalent de 1942 à 1949. Dès 1942, alors qu'elle utilisait des électrodes de 5 à 10 µm, elle parvint à des mesures aussi précises que celle de Hodgkin : elle détermina un potentiel de repos de – 40 mV à – 70 mV (– 64 mV de moyenne [351]) ; elle affina l'allure des courbes des potentiels excitateurs [352]. En 1946, Graham et ses collègues étaient parvenus à remplir

347. Des détails se trouvent dans Bretag, « The Glass Micropipette Electrode : a History of its Inventors and Users To 1950 ».

348. Samuel Gelfan. *The electrical conductivity of protoplasm and a new method of its determination*. T. 453. University of California Publications in Zoology. Berkeley : University of California press, 1927.

349. Karl Umrath. « Der Erregungsvorgang bei Nitella mucronata ». In : *Protoplasma* 17.1 (1933), p. 258-300.

350. Edwards, « Who Invented the Intracellular Microelectrode ? »

351. Judith E. Graham, G.R. Carlson et Ralph W. Gerard. « Membrane and injury potentials of single muscle fibers ». In : *Federation Proceedings*. T. 1. Part II. 1942, p. 31.

352. Ralph W. Gerard et Judith E. Graham. « Excitation and membrane potentials of single

d'une solution homogène contenant du potassium et du chlore des canules de 2 µm de diamètre ; les potentiels mesurés allaient de – 41 mV à + 80 mV [353]. Le diamètre réduit des canules et la solution isosmotique de K^+Cl^- constituaient une innovation technique importante [354] ; les résultats furent à l'avenant. En 1949, Gilbert Ning Ling, qui était arrivé de Chine pour travailler auprès de Gerard en 1946, était parvenu à réduire le diamètre des canules à 1 µm, et même à 0.5 µm. Il mesura des potentiels de repos à – 98 mV (avec des variations positives ou négatives de 6 mV ; plus précisément, les chiffres étaient de – 78 mV *in vitro*, et de – 85 mV *in vivo*).

Cette période est importante pour plusieurs raison : elle mit à la disposition des chercheurs des instruments nouveaux, les « électrodes de Graham-Ling », dont tous les neurophysiologistes s'emparèrent dans les années suivantes. Bernard Katz et Paul Fatt [355] les utilisèrent à la jonction neuromusculaire entre 1948–1949 et 1950, et mesurèrent pour la première fois directement le potentiel de plaque motrice, découverte qui constitua un événement d'importance dans la mesure où elle unifiait encore un peu plus la conception de la physiologie des nerfs, et où elle offrait au monde de la recherche un nouveau modèle physiologique pour approfondir l'étude de la neurophysiologie [356],

muscle fibers ». In : *Federation Proceedings*. T. 1. Part II. 1942, p. 29.

353. Judith Graham et R.W. Gerard. « Membrane potentials and excitation of impaled single muscle fibers ». In : *The Journal of Cellular and Comparative Physiology* 28.1 (1946), p. 99-117.

354. Hodgkin et Huxley s'étaient contenté d'eau de mer ; or la solution KCl permettait de réduire la résistance des électrodes ; Hodgkin et Nastuk améliorèrent l'idée en 1950, en employant une solution de $3MK^+Cl^-$ diluée à 3 mol/l, permettant de mesurer encore plus finement les potentiels dus aux courants ioniques, et d'établir des valeurs de références allant de – 30 mV à + 90 mV (W.L. Nastuk et Alan L. Hodgkin. « The electrical activity of single muscle fibers ». In : *Journal of Cellular and comparative Physiology* 35.1 (1950), p. 39-73).

355. L'article John G. Nicholls. « How acetylcholine gives rise to current at the motor end-plate ». In : *The Journal of Physiology* 578.3 (2007), p. 621-622 met très bien en lumière combien les apports des travaux de Fatt et Katz, notamment l'article intitulé « *An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode* » furent importants, notamment parce qu'ils permettaient de faire le lien entre un phénomène chimique — la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice — et un phénomène électrique — la dépolarisation de ladite plaque — c'est-à-dire de clarifier expérimentalement (sur un dispositif *in vitro* comprenant le muscle sartorius de la grenouille et son nerf moteur) comment la libération présynaptique d'une substance chimique (en l'espèce, de l'acétylcholine) donnait lieu à une dépolarisation postsynaptique. Ouvrant la voie à l'étude des canaux ioniques, mais rendant également plus claire et donc plus susceptible d'être généralisée la conception chimique de la transmission synaptique, identifiant les ions responsables de la dépolarisation (sodium et potassium), et s'inscrivant dans le modèle du neurone que Hodgkin et Huxley étaient alors en train de mettre en place, cet article est à bon droit qualifié par J.G. Nicholls de « révolutionnaire ».

356. Paul Fatt et Bernard Katz. « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode ». In : *The Journal of Physiology* 115.3 (1951), p. 320 ; Paul Fatt et Bernard Katz. « The effect of sodium ions on neuromuscular transmission ». In : *The Journal of Physiology* 118.1 (1952), p. 73 ; Paul Fatt et Bernard Katz. « Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings ». In : *The Journal of Physiology* 117.1 (1952), p. 109-128 ; Paul Fatt et Bernard Katz. « Some problems of neuro-muscular transmission ». In : *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. T. 17. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1952, p. 275-280.

tandis que Weidman [357] étudiait les muscles du cœur [358]. Enfin, les électrodes de Chicago permirent à Eccles de se lancer à l'assaut [359] du système nerveux central dans les années suivantes, et de conduire son expérience cruciale en 1951.

Ils permirent de généraliser l'hypothèse ionique, non seulement à d'autres espèces que le calmar, que d'aucuns accusaient ou soupçonnaient d'être trop peu représentatif du règne animal [360], mais encore à d'autres types de fibres nerveuses, et d'établir la remarquable similitude entre les mesures obtenues, qui reflétait un fonctionnement physiologique probablement identique entre les nerfs des invertébrés et ceux des vertébrés. L'image scientifique du neurone commençait à se préciser sérieusement ; son fonctionnement devenait plus précis.

* * *

Les sept années qui s'étendent de la fin de la guerre à la publication des deux articles de 1952 (voir *supra*, page 120) furent le lieu d'une multitude de travaux qui, tous, renforçaient la conception ionique de la conduction axonale, qui elle-même, conduisit à la clarification du mécanisme de la neurotransmission.

Les recherches de Hodgkin et Huxley reprirent après la guerre ; ils publièrent en 1945 un article [361] tentant de rendre de compte, au moyen de quatre hypothèses auxquelles eux-mêmes, manifestement ne croyaient guère, du pic à + 40 mV au cours du passage du potentiel d'action [362].

Leurs travaux visèrent ensuite à spécifier les ions responsables de la conduction nerveuse. On l'a vu, avant guère, les yeux étaient tournés exclusivement — si l'on peut dire — vers le potassium. Entre 1945 et 1947, Hodgkin et Huxley s'appuyèrent sur des travaux de Bernhard Katz de 1946, année de son retour au University College de Londres (ULC) [363], avec qui ils collaborèrent activement sur la période, pour avancer dans l'étude des échanges ioniques.

Entre 1946 et 1947, les trois hommes parvinrent à de nombreuses conclusions. Hodgkin vérifia les prédictions de Katz concernant le rôle du sodium en reproduisant

357. Silvio Weidmann. « Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle ». In : *The Journal of Physiology* 115.2 (1951), p. 227-236.
358. Schoenfeld, *Exploring the Nervous System : with Electronic Tools, an Institutional Base, a Network of Scientists*, p. 113.
359. Schoenfeld parle de « *massive attack* » ibid., p. 113.
360. Ibid., p. 112.
361. Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « Resting and action potentials in single nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 104.2 (1945), p. 176-195.
362. Keynes, « J.Z. and the discovery of squid giant nerve fibres », p. 179-180.
363. Les résultats furent publiés l'année suivante, dans Bernard Katz. « The effect of electrolyte deficiency on the rate of conduction in a single nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 106.4 (1947), p. 411-417. Katz y montrait que dans une solution saline, les axones du crabe cessaient d'être excitables, ce qui contribuait à accréditer l'idée que le sodium jouait un rôle de premier plan dans la propagation du potentiel nerveux.

ses expériences, et les deux hommes allèrent plus loin en montrant que dans une solution de chlorure de choline, les membranes cessaient d'être excitables. Avec Huxley, Hodgkin quantifia les ions K^+ émis par la membrane cellulaire pendant le potentiel d'action ; avec Katz, Hodgkin et Huxley montrèrent enfin qu'il existe une corrélation précise, et exprimable au moyen d'une équation différentielle [364] entre la variation du potentiel d'action et la quantité d'ions sodium présents dans la solution dans laquelle baignent les tissus : l'hypothèse sodique (selon laquelle le PA s'explique, en partie du moins, par un mouvement des ions Na^+) se voyait confirmée [365].

Au cours de la même période, le dispositif technique qui rendit possible l'établissement du modèle de Hodgkin et Huxley vit le jour à la fois aux États-Unis et à Plymouth [366]. Kenneth S. Cole menait ses recherches à Woods Hole au contact de George Marmont, qui avait inventé courant 1947 une méthode consistant à empaler longitudinalement l'axone du calmar pour y produire un courant électrique constant (mais dont la valeur n'était pas contrôlable par l'expérimentateur). Incapable, apparemment, de tirer profit des possibilités offertes par la technique, Marmont s'en détourna, même s'il publia plus tard un article [367] afin de pouvoir revendiquer en partie la paternité de la technique de la « tension imposée » (*voltage-clamp*). Celui-ci fut mit au point par Cole, au printemps 1947 : ce dernier employa l'électrode générant le courant comme un moyen de rétro-contrôler la tension électrique de la cellule, tandis qu'une seconde, au contact de la solution environnante, assurait le maintien de la tension à une valeur déterminée par l'expérimentateur. S'assurer le contrôle de la tension et non plus du seul courant permettait ainsi à Cole et son équipe de mesurer le courant opposé, correspondant au déplacement des ions, que le neurone générait en retour [368]. Comme l'écrit J.-C. Dupont, alors que « dans les condition physiologiques, une partie du courant associé au potentiel d'action provoque une charge de la capacité membranaire, le reste étant lié au mouvement des ions à travers la membrane [369] ». De ce fait, il n'était pas possible de déterminer exactement quelle proportion du courant était effectivement due aux ions, et donc, il n'était pas possible d'identifier précisément quels ions

364. Elle s'appuyait sur celle de Nernst et sur les travaux importants d'un doctorant de Cole, David E. Goldman, qui remontaient à 1943 (David E. Goldman. « Potential, impedance, and rectification in membranes ». In : *The Journal of General Physiology* 27.1 (1943), p. 37-60) ; on parle parfois, pour cette raison, de l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz.

365. Hodgkin et Huxley, « Potassium leakage from an active nerve fibre » ; Alan L. Hodgkin et Bernard Katz. « The Effect of Sodium Ions On The Electrical Activity of The Giant Axon of The Squid ». In : *The Journal of Physiology* 108.1 (1949), p. 37-77 ; Alan L. Hodgkin, Andrew F. Huxley et Bernard Katz. « Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid ». In : *Archives des Sciences Physiologques* 3 (1949), p. 129-150.

366. Il va de soi que la littérature crédite les deux équipes de la découverte. Passons.

367. George Marmont. « Studies on the axon membrane. I. A new method ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 34.3 (1949), p. 351-382.

368. Fabrizio Cleri. *The physics of living systems*. Springer, 2016, p. 279.

369. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 155.

interviennent et en quelle quantité. Cela devenait possible avec le voltage imposé : ce dernier « charge la capacité membranaire à une valeur stable et le courant mesuré est dû uniquement au mouvement des ions à travers la membrane. En modifiant l'environnement ionique de l'axone de façon appropriée, il est possible d'attribuer les variations de conductance à l'un ou l'autre des ions présents. On réalise donc une véritable dissection des courants ioniques permettant de mesurer les conductances spécifiques au Na^+ et au K^+ [370]. »

Enfin, au cours de la période 1948–1952, plusieurs équipes réalisèrent des mesures physiologiques de la circulation ionique en utilisant des éléments radioactifs (^{24}Na et ^{42}K) : à Columbia, tout d'abord, sous l'égide de Harry Grundfest [371] mais surtout à Cambridge, sous la supervision de Richard Darwin [372] Keynes, qui en avait fait sa spécialité [373], et qui collabora avec Hodgkin quelque temps plus tard, en 1955, année où ils établirent l'existence des pompes à sodium [374].

Ce fut une « contribution décisive » [375], connue sous le nom de « voltage imposé (*voltage-clamp*) », d'autant plus qu'elle était jointe aux microélectrodes de Graham et Ling, ce qui permettait de « disséquer » les courants ioniques d'autres fibres nerveuses chez d'autres espèces.

Toutes les avancées techniques de la période 1940–1949 permirent à Cole et Curtis d'une part, mais aussi à Hodgkin et Huxley d'autre part, de parvenir à des résultats importants : certains ont déjà été cités *supra* [376]. Mais ils furent le dernier élément qui permit à Hodgkin et Huxley de modéliser entre 1948 et 1952, la relation entre le potentiel d'action et la circulation transmembranaire des ions calcium et potassium. L'équipe de Plymouth (c'est-à-dire Hodgkin et Huxley et, à l'occasion, Katz) améliora encore la technique de Marmont et Cole [377], et effectua un nombre considérable de mesures à l'été 1949. Les premières analyses qu'ils effectuèrent les déçurent, mais la maîtrise des mathématiques — et notamment des applications de la théorie des probabilité — qui était celle de Huxley fit progresser leurs travaux de modélisation de

370. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 155.
371. Harry Grundfest et David Nachmansohn. « Increased sodium entry into squid giant axons during activity at high frequencies and during reversible inactivation of cholinesterase ». In : *Federation Proceedings*. T. 9. 1. 1950, p. 53-53.
372. Il était l'arrière-petit-fils de Charles.
373. Richard D. Keynes et P.R. Lewis. « The resting exchange of radioactive potassium in crab nerve ». In : *The Journal of Physiology* 113.1 (1951), p. 73-98 ; Richard D. Keynes et P.R. Lewis. « The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 114.1-2 (1951), p. 151-182 ; Richard D. Keynes. « The ionic fluxes in frog muscle ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 142.908 (1954), p. 359-382.
374. Alan L. Hodgkin et Richard D. Keynes. « The potassium permeability of a giant nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 61-88.
375. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 155.
376. 3.7.3, page 346 et suivantes.
377. Schwiening, « A Brief Historical Perspective : Hodgkin and Huxley », p. 2573.

façon décisive. En mars 1951, l'équation fameuse de Hodgkin et Huxley était parvenue à sa formulation définitive : il restait à vérifier sa correspondance aux données expérimentales. Les deux hommes espéraient pouvoir effectuer leurs calculs sur l'EDSAC 1, l'ordinateur mit au point par Vincent Maurice Wilkes pour le Laboratoire de Mathématiques de Cambridge, mais la machine était alors hors-service (elle le fut pendant six mois). Huxley effectua donc les calculs à l'aide d'une Brunsviga 20, une machine à calculer produite en Basse-Saxe (Allemagne), sur laquelle il passa plus de soixante heures, étalées sur des semaines entières [378].

Le résultat prit donc la forme d'un ensemble d'équations, reliant entre elles la capacité électrique de la membrane cellulaire, les variations des quantités d'ions potassiques, les variations des quantités d'ions sodiques, et les fuites d'ions, et permettant, par ces relations fonctionnelles entre variables, de décrire le potentiel d'action du neurone [379].

L'article le plus cité est « A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve [380] », mais les résultats de Hodgkin et Huxley occupent en réalité six publications au total [381].

---

378. Ibid., p. 2573.

379. Voici, à toutes fins utiles, les équations en question :

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= \left[I_{inj} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L)\right] / C \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V) n \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V) m \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V) h
\end{aligned}$$

où :

$$\begin{aligned}
\alpha_n(V) &= \frac{0.01(V+55)}{1 - exp[-(V+55)/10]} \\
\beta_n(V) &= 1.125 exp[-(V+65)/80] \\
\alpha_m(V) &= \frac{0.1(V+40)}{1 - exp[-(V+40)/10]} \\
\beta_m(V) &= 4 exp[-(V+65)/18] \\
\alpha_h(V) &= 0.07 exp[-(V+65)/20] \\
\beta_n(V) &= \frac{1}{1 + exp[-(V+35)/10]}
\end{aligned}$$

La valeur des constantes, dans les équations, est égale à : $C = 1$; $g_{Na} = 120$; $V_{Na} = 50$; $g_K = 36$; $V_K = -77$; $g_L = 0.3$; $V_L = -54$;

Dans les équations, la tension électrique est exprimée en mV, la densité de courant en $\mu A/cm^2$, la capacité électrique en $\mu F/cm^2$ et le temps ms.

380. Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ». In : *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), p. 500-544.

381. Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 473-496 ; Alan L. Hodgkin et

Il contient un diagramme fameux :

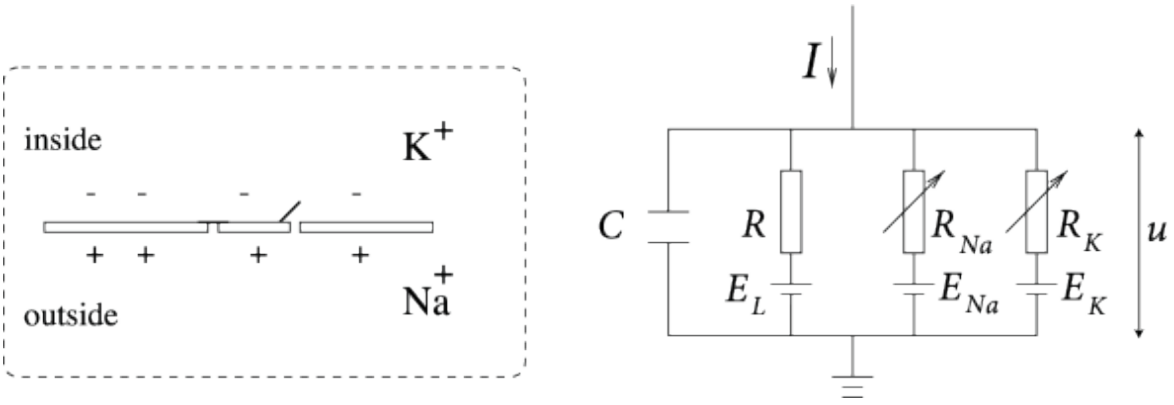


Figure 1 – Biophysique des membranes cellulaires (d'après Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ». In : *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), p. 500-544

Le modèle du neurone de Hodgkin et Huxley eut un écho extraordinaire, et ce, pour au moins deux raisons. Premièrement, il s'agissait d'une modélisation mathématique du phénomène à l'étude : il n'est peut-être pas utile de citer le mot de Kant, selon lequel « dans toute théorie particulière de la nature, il n'y a de science *proprement dite* qu'autant qu'il s'y trouve de *mathématiques*[382] », pour comprendre pourquoi un modèle quantitatif, surtout dans un domaine comme la neurobiologie où une profusion de résultats expérimentaux peinaient à trouver une fondation exprimable sous forme de principes rigoureux et généraux — c'est vrai des sciences du vivant en général, du reste. Or, le modèle de Hodgkin et Huxley, sans s'appeler précisément une « loi », en acquit presque le statut, justement parce que les résultats expérimentaux trouvaient dans la précision et l'apodicticité des mathématiques un moyen d'expression d'une rigueur et d'une généralité inédites jusque là.

Deuxièmement, il était possible, à partir des diagrammes et des conclusions formulées par Hodgkin et Huxley, d'associer les éléments représentés à des structures anatomiques, que l'on n'avait pas encore observées à l'époque : le caractère prédictif du modèle de Hodgkin et Huxley lui conférait alors une force inédite, le rendant, d'une part, falsifiable — on va voir que le concept de Popper eut son importance dans cette

Andrew F. Huxley. « Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo* ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 449-472 ; Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 497-506 ; Alan L. Hodgkin, Andrew F. Huxley et Bernard Katz. « Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 424-448 ; Alan L. Hodgkin et Andrew F. Huxley. « Propagation of electrical signals along giant nerve fibres ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 140.899 (1952), p. 177-183.

382. Immanuel Kant. *Premiers principes métaphysiques des sciences de la nature* (1786). Paris : Vrin, 1990, p. 11.

histoire — et donc crédible, et, d'autre part, testable, et donc opératoire d'un point de vue expérimental et heuristique.

3.8 Remarques conclusives

L'année 1952 fut donc le premier point d'aboutissement de la recherche neurophysiologique fondamentale qui permit à la psychiatrie d'acquérir, à partir des années 1960, ce qu'on pourrait appeler une nouvelle grammaire conceptuelle : celle de la neurotransmission.

Si la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline peuvent sembler n'avoir que peu de rapport avec l'histoire que nous venons de parcourir, c'est qu'il est d'usage, dans l'historiographie de la psychiatrie biologique, de brosser à très (trop, peut-être) grands traits l'histoire des sciences du cerveau, et notamment celle de la neurochimie : or, pour comprendre comment l'idée de transmission chimique d'un neurone à l'autre finit par s'imposer (et encore, lentement) à partir de 1952, il convenait de prendre la mesure du volume de découvertes — et de problèmes à résoudre — dont l'histoire de la biologie du cerveau fut le lieu ; il convenait de comprendre comment, cette même année 1952, John Carew Eccles, en vint à se rallier à la conception chimique de la transmission synaptique, entraînant à sa suite (car c'était un homme particulièrement influent) une partie des neurobiologistes qui étaient encore rétifs à cette idée, tout comme lui l'avait été longtemps.

Le modèle de Hodgkin et Huxley peut être considéré comme le point d'inflexion majeur de l'histoire de la biologie cérébrale, même s'il repose sur des méthodes électrophysiologiques, et ne prend pas directement en compte la transmission d'une cellule à l'autre. Mais il est un un point central de l'histoire du cerveau et la psychiatrie biologique parce que dans l'océan de mystères, de questions non résolues, de conceptions et de présupposés antagonistes, ce modèle constituait une terre émergée sur laquelle, enfin, il était possible de prendre appui pour construire une connaissance de l'organe majeur du système nerveux central ; il était la preuve, non pas la seule, mais la plus éclatante, que la science biologique avait les moyens de mettre au jour le fonctionnement de la matière vivante discontinue composant le cerveau ; on imagine les espoirs que cela devait soulever, et que cela soulevait effectivement, dans le domaine bien plus complexe encore, bien plus philosophique aussi, de l'ontologie de la conscience et de la pensée, que cette pensée fût jugée normale ou pathologique.

C'est ce qu'on verra au chapitre suivant.

Chapitre 4

La neurobiologisation de la psychiatrie à partir des années 1950

> Des pensées sans matière sont vides ; des intuitions sans concepts sont aveugles.
>
> **Kant**, *Critique de la raison pure*, Théorie transcendantale des éléments, Deuxième partie : Logique transcendantale, Introduction : Idée d'une logique transcendantale

Le fonctionnement du neurone, et sa façon de transmettre l'influx nerveux *le long de son axone*, avaient trouvé entre 1936 et 1952, son explication scientifique aboutie, quantifiée, et expérimentalement validée. Elle demeurait partielle (la caractérisation précise des ions impliqués dans la genèse et dans la transmission du potentiel d'action n'était pas achevée), mais elle était devenue un cadre de travail satisfaisant.

Cependant, la question de la transmission *entre deux neurones*, c'est-à-dire la transmission synaptique des courants électriques, ne se trouvait pas résolue pour autant : le modèle de Hodgkin et Huxley était, si l'on néglige tout un pan de la littérature scientifique que j'examinerai un peu plus bas, compatible avec une neurotransmission électrique. « Selon Hodgkin et son école, la propagation de l'influx nerveux est compréhensible sur des bases purement ioniques, par simple diffusion, et ne nécessite donc l'intervention d'aucune substance chimique [1]. »

Ce n'est donc pas à Plymouth que la transmission chimique fut définitivement établie — elle n'était pas le problème de Hodgkin et Huxley — mais à l'autre bout du

1. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 158-159.

monde, dans les laboratoires du Département de Physiologie de l'université d'Otago, située à Dunedin en Nouvelle-Zélande.

4.1 L'anatomophysiologie moléculaire de la synapse : phase de consolidation (1952–1989)

4.1.1 Potentiels membranaires et transmission chimique centrale 1936–1952

Pour comprendre le lien entre le travail de Hodgkin et la neurotransmission chimique, il convient donc d'opérer un bref retour en arrière, et de suivre le sillon de recherche sur les potentiels synaptiques qui conduisit Eccles à un revirement qui fut comparée à la conversion de Paul sur la route de Damas [2].

Les conditions techniques qui rendirent possible l'expérience de Brock, Coombs et Eccles ont été présentées ; je n'y reviens donc pas. Il importe à présent de saisir les conditions théoriques et problématiques dans lesquelles s'inscrit l'article de 1952.

Mais une précision s'impose : il faut bien comprendre que l'importance de l'article de l'équipe de Dunedin paru en même temps que celui de l'équipe de Plymouth ne vient pas tant du caractère révolutionnaire des résultats qu'il présente — même s'ils ne sont pas négligeables, ils ne sont pas révolutionnaires — que du fait qu'Eccles en profita pour promouvoir sans réserve la neurotransmission chimique, et de la promouvoir au niveau périphérique et au niveau central. Cet article est davantage un symbole, pas le point de départ d'une évolution ; c'est en cela qu'il est un élément décisif de cette histoire.

En effet, aux résistances rencontrées par la conception chimique de la transmission synaptique près [3],le gros du travail avait été accompli avant 1936 par Loewi et Dale. Mais les résistances en question n'étaient pas négligeables. Une série de travaux, qui s'étalent sur la période 1940–1952, plus ou moins, renforça l'idée selon laquelle la neurotransmission était l'effet d'un médiateur chimique, et que cela était vrai de la totalité des cellules nerveuses.

Les avancées vinrent de l'étude des potentiels de plaque motrice (PPM), c'est-à-dire ceux des cellules postsynaptiques de la jonction neuromusculaire, puis des potentiels postsynaptiques, excitateurs mais surtout inhibiteurs (respectivement PPSE et PPSI) des synapses du système nerveux central. Ces études, très fines et précises, convergèrent toutes, au cours de la décennie 1940–1950, vers l'idée que la transmission de

2. Henry H. Dale. « The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission ». In : *Pharmacological Reviews* 6.1 (1954), p. 7-13.

3. Voir au chapitre 3, 3.6, page 334.

l'influx nerveux à travers la synapse et aboutissant (ou non) à la genèse d'un potentiel d'action postsynaptique (nerveux ou musculaire) s'expliquait beaucoup mieux si l'on faisait l'hypothèse d'un médiateur chimique, quel qu'il fût (l'acétylcholine était le seul véritablement identifié comme tel, mais on suspectait d'autres substances encore inconnues d'entrer en compte).

L'étude de la jonction neuromusculaire, tout d'abord, invalida sérieusement, entre 1940 et 1943, l'hypothèse d'une transmission électrique. John Carew Eccles avait mis en évidence l'existence de potentiels électriques au niveau synaptique dans les années 1930 [4], en même temps que Barron et Matthew [5].

Au début des années 1940, à Sydney, avec Katz (leur collaboration dura de 1939 à 1942) et Kuffler (qui passa deux ans auprès d'Eccles et Katz), Eccles mit en évidence l'existence des potentiels de plaque motrice dans un article paru en 1941 [6], et dont l'exploration scientifique fut prolongée par Kuffler dans les années suivantes [7]. En 1941, les savants avaient établi l'existence, sur la plaque motrice, d'un potentiel évoqué par la stimulation du nerf afférent ; ces potentiels présentaient des caractéristiques qui empêchaient des les assimiler à des potentiels d'action musculaires : ils étaient d'amplitudes variables, plus lents que les potentiels d'actions, ne se propageaient que très localement et avec une amplitude décroissante (le potentiel musculaire se propageant, pour sa part, avec une intensité identique au cours du temps), et seule leur sommation finissait par provoquer la contraction du muscle — c'est-à-dire par générer un potentiel d'action musculaire. Lorsque Kuffler parvint, par microdissection, à travailler avec une fibre nerveuse isolée reliée à une fibre musculaire isolée, il put préciser le décours temporel des ces potentiels de plaque motrice, et parvint à faire varier les potentiels musculaires en injectant des doses croissantes de curares, qui finissaient par détruire les potentiels d'action musculaires et par faire décroître les potentiels de plaque motrice résiduels eux-mêmes jusqu'à échapper aux instruments de mesure. Or, le délai synaptique irréductible — que la curarisation permettait de mieux observer — entre la sommation des PPM et le potentiel d'action musculaire était incompatible avec une transmission synaptique électrique [8] : l'hypothèse chimique était de plus en plus

4. John C. Eccles et J.J. Pritchard. « The action potential of motoneurones ». In : *Journal of Physiology* 89 (1937), 43P-45P.

5. Donald H. Barron et Bryan H.C. Matthews. « Electrotonus in ventral roots of the spinal cord ». In : *The Journal of Physiology* 87 (1936), 26P-27P.

6. John C. Eccles, Bernard Katz et Stephen W. Kuffler. « Nature of the "endplate potential" in curarized muscle ». In : *Journal of Neurophysiology* 4.5 (1941), p. 362-387.

7. Stephen W. Kuffler. « Electric potential changes at an isolated nerve-muscle junction ». In : *Journal of Neurophysiology* 5.1 (1942), p. 18-26 ; Stephen W. Kuffler. « Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle ». In : *Journal of Neurophysiology* 6.2 (1943), p. 99-110.

8. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 161 ; Jean-Claude Dupont. « Some Historical Difficulties of the Cholinergic Transmission ». In : *Comptes Rendus Biologiques* 329 (2006), p. 426-436, p. 432.

nécessaire. Le potentiel de plaque motrice devint rapidement le modèle d'étude des synapses chimiques [9] — c'est-à-dire : des synapses qu'on *suspectait* d'être le lieu d'une transmission chimique de l'influx nerveux entre deux cellules.

Conjointement à ses recherches, d'autres résultats virent le jour, qui prolongeaient ceux de Dale, Feldberg et Gaddum : ils ancrèrent encore davantage la conception chimique de la transmission inter-neurones. Fritz Buchtal et J. Lindhard montrèrent en 1942 que la plaque motrice est mille fois plus sensible à l'acétylcholine que le reste des fibres musculaires environnantes [10], tandis que la même année, Katz constatait que les PPM étaient corrélés à une élévation de la perméabilité membranaire aux ions, phénomène dont l'acétylcholine, selon lui, était la cause la plus probable [11]. Kuffler lui-même confirma ces données l'année suivante [12].

Paul Fatt (1924–2014) et Bernard Katz (1911–2003), qui furent les premiers à enregistrer le potentiel de plaque motrice à l'aide de microélectrodes [13], découvraient, plus tard dans la décennie, non seulement que l'acétylcholine était responsable d'une augmentation générale de la perméabilité de la membrane, mais aussi, et surtout, que le potentiel d'action musculaire contournait la zone de jonction avec la terminaisons nerveuse (la plaque musculaire), et que le plaque musculaire était insensible aux stimulations électriques directes : elle ne répondait électriquement qu'aux stimulations chimiques [14].

Face à ces résultats, entre autres, Eccles finit par rendre les armes, dans un article publié en 1948 [15] : il y reconnaissait le rôle prépondérant de l'acétylcholine dans la partie lente des PPM, mais aussi dans leur composante rapide. Autrement dit, alors qu'il rejetait encore, à la fin des années 1930, l'idée que l'acétylcholine fût responsable de l'apparition du potentiel d'action dans la cellule postsynaptique [16] et qu'il continuait à s'accrocher à l'idée de transmission mixte [17], dans laquelle l'influx nerveux était au moins en partie électriquement transmis d'une cellule à la suivante, il se ralliait en 1948 à l'idée selon laquelle, dans le système nerveux périphérique, les synapses

9. Gordon M. Shepherd. *Creating Modern Neuroscience : The Revolutionary 1950's*. Oxford University Press, 2009, p. 88-89.

10. Fritz Buchtal et J. Lindhard. « Transmission of impulses from nerve to muscle fibre ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 4.2 (1942), p. 136-148.

11. Bernard Katz. « Impedance changes in frog's muscle associated with electrotonic and" endplate" potentials ». In : *Journal of Neurophysiology* 5.3 (1942), p. 169-184.

12. Kuffler, « Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle ».

13. Les résultats furent publiés dans l'article cité à la fin de ce paragraphe, en 1951, mais leurs travaux débutèrent en 1948 : voir Stuart Cull-Candy et Jonathan Ashmore. *Paul Fatt 1924–2014*. 2014.

14. Fatt et Katz, « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode ».

15. John C. Eccles. « Conduction and synaptic transmission in the nervous system ». In : *Annual Review of Physiology* 10.1 (1948), p. 93-116.

16. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 128.

17. Brooks et Eccles, « An electrical hypothesis of central inhibition ».

étaient le lieu d'une neurotransmission chimique [18]. Bacq résume bien la situation dans laquelle se trouvait Eccles au sortir de la guerre : « Les observations qu'il récoltait avec ses propres techniques devenaient moins aisément interprétables avec sa théorie des *eddy currents* ; on commençait à mettre en évidence en microscopie électronique des vésicules particulières aux extrémités axoniques ; les histochimistes démontraient l'exceptionnelle concentration des cholinestérases dans la membrane postsynaptique. Le faisceau de preuves devenait chaque jour plus impressionnant [19] ».

C'est dans ce contexte qu'Eccles se lança à l'assaut du système nerveux central. Il étudia, à l'aide des dernières techniques disponibles — microélectrodes, amplifications des signaux —, le motoneurone de la moelle épinière du chat — Eccles connaissait bien ce neurone, depuis ses années de doctorat auprès de Sherrington, neurone dont le profil physiologique était clair car étudié de longue date. Il fut secondé dans sa tâche [20] par J.S. Coombs, excellent ingénieur électronicien, qui fournit à Eccles un amplificateur spécialement adapté aux enregistrements qu'Eccles souhaitait effectuer, et par L.G. Brock, maître dans l'art de la conception des tubules de verre d'un diamètre inférieur à 1 µm [21].

L'idée d'Eccles, telle qu'il la présente lui-même, et telle que l'historiographie le fait aussi, était de conduire une expérience cruciale, à même de trancher définitivement la question de savoir si la transmission nerveuse dans le système nerveux central était, oui on non, de nature chimique elle aussi. On trouve à plusieurs reprises des références à la rencontre d'Eccles et Popper, et à l'influence que l'idée de falsifiabilité du second aurait eu sur le premier [22] : peut-être faut-il en conclure que l'idée d'Eccles était vraiment de falsifier sa théorie des « courants tourbillonnants », et que cette référence à l'épistémologie popperienne n'est pas une pure reconstruction *a posteriori*. Quoi qu'il en soit, il est certain qu'au cours de l'été 1951, Eccles, Brock et Coombs menèrent plusieurs expériences de mesures sur des neurones empalés sur un animal anesthésié, dont certains résultats furent présentés fin juillet à Dunedin, même si les expériences

18. Eccles était un têtu : il reconnut plus tard que son hypothèse mixte était déjà mal en point trois ans plus tôt, en 1945, mais qu'il ne voulait pas l'admettre en public (voir Bronk, « Synaptic mechanisms in sympathetic ganglia », p. 68, cité par Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 149).

19. Bronk, « Synaptic mechanisms in sympathetic ganglia », p. 68, cité par Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 149.

20. Le nom d'Eccles ne figure qu'en troisième position sur l'article, pour autant, l'historiographie a tendance à ne citer que le neurophysiologiste, et à oublier les deux ingénieurs.

21. Clarac et al., *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*, p. 105-107.

22. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 149 ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 113 ; Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 124 ; Clarac et al., *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*, p. 105.

semblent avoir couru jusqu'en août, bénéficiant sans doute des critiques suscitées par l'exposé.

Eccles mesure des potentiels de repos à – 60 mV, et des potentiels d'action à + 25 mV, en conformité avec les résultats obtenus sur l'axone géant du calmar et sur les motoneurones squelettiques. Mais le principal résultat *neurophysiologique* présenté dans l'article paru en 1952 [23] était la mise en évidence de potentiels postsynaptiques particuliers, dont l'existence n'était alors pas soupçonnée. Un peu à l'image des potentiels de plaque motrice, qui, on le rappelle, ne donnaient lieu à un potentiel d'action de fibre musculaire qu'en s'additionnant, mais dont l'effet individuel n'était que de disposer la fibre musculaire à se contracter lors d'un ensemble d'influx nerveux suffisamment nombreux, les potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE en français, e.p.p.s. en anglais) présentaient une amplitude plus grande (ils étaient plus lents) que le potentiel d'action, et une magnitude moindre (ils restaient sous le seuil déclenchant un potentiel d'action). Leur présence était alors comprise comme un mécanisme de facilitation de l'influx nerveux, « préparant » en quelque sorte le neurone postsynaptique à décharger (c'est-à-dire à produire un potentiel d'action). En s'additionnant les uns aux autres, comme les potentiels de plaque motrice, ils provoquaient l'apparition d'un potentiel d'action ; et comme dans le cas des potentiels de la jonction neuromusculaire et des potentiels d'action musculaire, le rôle de ions sodium semblait extrêmement probable.

Mais la donnée qui changea tout, ce fut la mesure de potentiels postsynaptiques inhibiteurs, qui, loin de faiblement dépolariser le milieu intracellulaire, l'hyper-polarisaient au contraire, c'est-à-dire le rendaient plus négatif encore, éloignant ainsi le neurone d'un état propice à émettre un potentiel d'action. Le PPSI était en quelque sorte le négatif du PPSE ; il ne disposait pas la cellule à conduire l'influx nerveux, mais, au contraire, il ralentissait la propagation de ce dernier, en diminuant les chances de le voir se produire. Or, Eccles, on s'en souvient, avait précisément élaboré une théorie, entre 1946 et 1947, rendant compte des phénomènes d'inhibition centrale ; mais selon cette théorie, qui faisait intervenir des neurones intermédiaires (tout à fait spéculatifs), l'inhibition résultait d'un court-circuit provoqué par ces cellules putatives (les « cellules de Golgi », sous la plume d'Eccles), qui captaient l'influx excitateur à la place du neurone présynaptique, inhibant la transmission du potentiel d'action. Mais si une telle théorie avait été vraie, les microélectrodes des chercheurs de Dunedin n'auraient jamais dû enregistrer de variation négative du potentiel électrique : ils auraient dû enregistrer une variation positive, très brève, supposément parce qu'elle se serait instantanément dissipée dans les cellules de Golgi [24]. Enregistrer une variation de potentiel négative,

23. Lawrence G. Brock, John S. Coombs et John C. Eccles. « The Recording of Potentials From Motoneurones With An Intracellular Electrode ». In : *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), p. 431-460.

24. Je résume ici ce passage de l'ouvrage de J.-C. Dupont suivant (Dupont, *Histoire de la neu-*

c'était constater l'échec de la théorie publiée en 1947 ; c'était falsifier la conception électrique dans son dernier bastion, le système nerveux central, et c'était être forcé de reconnaître que la neurotransmission était un phénomène électro-chimique : électrique le long de l'axone, mais chimique dans la synapse ; et que les causes de l'excitation comme de l'inhibition devaient être des substances chimiques, sans doute différentes mais qu'il restait à identifier [25], dont l'effet était de modifier la perméabilité membranaire à certains ions (Eccles formula en 1955 une double hypothèse, impliquant les cations potassium K^+, ou les anions Cl^- : voir *infra*, page 386 et suivantes, ainsi que 4.1.5, page 425.

Le principal résultat *théorique* était donc énoncé à la page 452 de l'article : « On peut donc à présent considérer que la question de la continuité [de l'influx nerveux] synaptique est tranchée de façon définitive » : il consistait à reconnaître la nature chimique de la transmission synaptique de l'influx électrique.

D'autres passages de l'article, particulièrement clairs, laissaient peu de doute sur la position adoptée par les auteurs, et en particulier par Eccles lui-même. Les voici.

> « Le changement observé dans les potentiels est en contradiction directe avec celui prédit par la théorie des cellules de Golgi, qui se trouve, par là même, falsifiée (...) Il est possible de conclure de cette observation que le phénomène d'inhibition synaptique est médiatisé par une substance spécifique ayant rôle de transmetteur, libérée par les boutons synaptiques, et qui provoque une augmentation de la polarisation de la membrane sous-jacente du neurone moteur proximal. (...)
>
> Le contraste frappant observé entre la faiblesse du pic présynaptique et l'importance du potentiel [post]synaptique rend peu probable l'hypothèse selon laquelle c'est le passage trans-synaptique du courant électrique qui est la cause de la forte réponse postsynaptique. Il ne paraît pas possible de fournir une explication de l'amplification observée en se fondant sur la théorie électrique de la transmission nerveuse. Alors que précisément, un telle amplification est effectivement causée par un mécanisme de transmission chimique à la jonction neuromusculaire, mécanisme dont l'explication la plus probable est que l'acétylcholine libérée par l'extrémité du nerf déclenche elle-même un mécanisme de transport des ions sodium [26]. »

---

rotransmission, p. 160 ; c'est moi qui souligne) : « Selon le modèle électrique qu'il avait proposé en 1947 (théorie de l'inhibition par la cellule de Golgi), la microélectrode aurait dû enregistrer une brève élévation du potentiel de membrane, traduisant l'existence d'un champ électrique positif. Or c'est l'inverse qui se produisit : elle enregistra une variation négative, c'est-à-dire une hyper-polarisation membranaire. *Les potentiels postsynaptiques d'inhibition (PPSI) mis en évidence ne pouvaient être engendrés par l'arrivée du potentiel d'action, toujours dépolarisant. Il fallait donc faire intervenir une substance inhibitrice. Il était évident que l'"image en miroir" du PPSE, le PPSI, était aussi d'origine chimique.* Eccles dit s'être converti définitivement à la théorie chimique à la suite de cette "expérience cruciale". »

25. Eccles reconnaissait à l'acétylcholine un rôle excitateur, mais sans être catégorique.

26. Extraits de Brock, Coombs et Eccles, « The Recording of Potentials From Motoneurones

La théorie électrique de la transmission synaptique de l'influx nerveux n'était donc plus d'actualité. Il fallu cependant une décennie pour qu'elle ne fût plus du tout remise sérieusement en question [27]. L'avalanche de résultats venant corroborer l'hypothèse de la neurotransmission chimique est bien trop considérable pour être présentée en détail : il suffira esquisser comment cette hypothèse s'est consolidée par la suite en mentionnant quatre arguments, correspondant à quatre lignes de recherches : la synthèse entre le modèle ionique du potentiel d'action et la transmission chimique ; le développement des outils de visualisation des synapses et des vésicules synaptiques, conduisant à faire de ces vésicules une réalité ; l'identification de neurotransmetteurs nouveaux du système central, notamment, en tant que tels, c'est-à-dire la détermination du rôle physiologique de substances dont on ne faisait que soupçonner qu'elles jouassent un rôle dans la transmission centrale surtout ; enfin, la mise au jour de l'existence des récepteurs postsynaptiques, qui elle-même conduisit à découvrir de nouveaux neurotransmetteurs.

Les deux articles de 1952 constituaient ainsi une matrice intellectuelle ; ils acquirent vite — les recherches ultérieures le prouvent assez — le statut de cadre général d'étude de la transmission nerveuse [28]. L'image scientifique du cerveau se complexifia peu à peu, et s'enrichit dans le cadre conceptuel de travail, à la fois explicatif et heuristique, que ces deux articles venaient d'établir.

Si l'on en synthétise les apports, on peut dire que celui de Hodgkin et Huxley, qui modélisait la transmission axonale, *intraneuronale* ouvrait la voie à l'exploration du rôle des ions dans la conduction de l'influx nerveux ; celui de Brock *et al.*, en généralisant au système nerveux central l'hypothèse, chaque jour plus et mieux corroborée, d'une transmission *interneuronale* de type chimique, posait, pour sa part, le problème de la nature du ou des médiateurs chimiques — autres que l'acétylcholine — qui intervenaient dans la transmission, à travers la synapse, d'un influx, mais aussi celui des voies biochimiques de leur synthèse — certaines étaient déjà connues — et de leur « destin [29], c'est-à-dire des événements physiologiques et enzymologiques auxquels ces

---

With An Intracellular Electrode », p. 453 et p. 455, cité dans VALENSTEIN, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 130.

27. LÓPEZ-MUÑOZ et ÁLAMO, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 524.

28. Le moteur de recherche Google Scholar dénombre à ce jour 22 816 mentions de l'article de Hodgkin et Huxley : c'est de très loin la publication la plus citée de toute la bibliographie. L'influence de celui d'Eccles n'est pas aussi visible au moyen d'outils bibliométriques : beaucoup moins cité, il est en revanche historiquement très important, je le rappelle, en ce qu'il signe un changement de point de vue de la part d'un acteur très important dans le champ de la neurophysiologie, et dont le changement de position concernant la question de savoir si la transmission synaptique centrale était électrique ou chimique lui ouvrit, à lui, des perspectives de recherches, tout en légitimant les travaux de ses collègues ou étudiants allant dans le même sens.

29. Le mot est d'Axelrod : voir Julius AXELROD. « Noradrenaline : Fate and Control of its Biosynthesis ». In : *Science* 173.3997 (1971), p. 598-606, prononcé en 1970 lors de la remise du prix

transmetteurs prenaient part ; il posait, enfin, le problème de la localisation de ces transmetteurs chimiques dans les cellules nerveuses, de leur stockage intracellulaire, et de leurs sites d'action postsynaptiques ».

Hodgkin et Huxley avaient proposé un modèle du neurone ; Eccles avait généralisé le modèle de la synapse chimique (du moins, rendu possible sa généralisation). L'explication complète de la neurotransmission, ou de celle de ses mécanismes généraux, supposait une synthèse entre ces deux modèles.

Les deux décennies suivantes permirent, peu à peu, de faire cette synthèse entre le modèle du neurone et le modèle de la synapse, et d'ancrer ces deux ensembles d'hypothèses — ou, plus précisément, ce que chacune des deux publications comportait d'hypothétique ou, plus exactement, d'heuristique. Il s'agissait de parvenir à mettre précisément en évidence les corrélations entre le potentiel nerveux et la libération, par le bouton de la cellule présynaptique, de quelque chose (une substance chimique) qui assurât la transmission de ce potentiel.

« Lorsque Eccles situera le potentiel synaptique générateur du potentiel d'action sur le versant postsynaptique, et démontrera sa mécanique ionique, c'est pour les partisans de la théorie humorale, le mode d'action du neurotransmetteur sur la membrane effectrice qui est du même coup précisé : celui de modifier brutalement la perméabilité membranaire d'ions déterminés [30] », écrit J.-C. Dupont. C'était là une hypothèse.

De 1952, année de la double publication des articles de Hodgkin et Huxley, d'une part, et d'Eccles d'autre part, à 1970, année de la synthèse du récepteur à l'acétylcholine par le groupe de Jean-Pierre Changeux, cette hypothèse, quoique générale, fit l'objet d'une série de confirmations et de précisions et devint, peu à peu, une description adéquate de la réalité physiologique de la neurotransmission.

On peut aussi affirmer, sans être trop aventureux, que ces deux décennies virent également l'implantation définitive de la conception chimique de la transmission synaptique. Cette implantation s'appuya en grande partie sur la convergence des données anatomiques et physiologiques qui validèrent, au cours de la même période, ce que la littérature secondaire appelle parfois la « théorie ionique » — c'est-à-dire la confirmation du modèle de Hodgkin et Huxley de la conduction axonale — et la « théorie vésiculaire » — c'est-à-dire l'hypothèse selon laquelle le transmetteur chimique est stocké (après sa biosynthèse ou sa recapture) dans des sites spécifiques très proches de la membrane de la cellule présynaptique, desquels le transmetteur est libéré, selon un mécanisme qu'il fallait également élucider.

Pour suivre le développement de la conception électrochimique de la transmission nerveuse qui conduisit à la découverte des neurotransmetteurs centraux, — lesquels

Nobel.

30. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 159.

devinrent, en quelques années, et pour trois décennies, la grammaire scientifique de la psychiatrie biologique — il est nécessaire de suivre, en parallèle, plusieurs sillons de recherches, qui s'entrecroisent de façon complexe, et de différentes façons (c'est-à-dire qu'une même publication scientifique pouvant apporter plusieurs contributions différentes à des problèmes eux-mêmes différents [31]).

4.1.2 Convergences et corroborations électrophysiologiques

On peut se faire une idée des analyses, découvertes et expériences qui, en l'espace d'une décennie, vinrent soutenir, à leur façon, l'hypothèse chimique de la transmission synaptique en parcourant les premiers chapitres de l'ouvrage de synthèse qu'Eccles fit paraître en 1964, *The Physiology of Synapses*, et qui donnent une bonne idée de la façon dont un acteur, témoin sans doute partial mais incontestablement privilégié de l'évolution du champ de la neurophysiologie, interprète l'implantation de ses propres conclusions tout en évaluant l'importance des publications dont il est le contemporain [32].

Ce que montre très bien la reprise de cette revue de littérature par J.-C. Dupont, c'est qu'on peut et doit sans doute attribuer d'abord la reconnaissance du caractère proprement électrochimique de la neurotransmission à un ensemble de découvertes ou de précisions électrophysiologiques. S'échelonnant de 1950 à 1960, elles servirent de preuves plus ou moins directes des conclusions de l'article de l'équipe de Canberra paru en 1952, et contribuèrent, au cours de la décennie, à ancrer la conception chimique de la transmission synaptique [33].

---

31. À noter que les travaux des principaux acteurs de ces deux décennies, dont beaucoup furent lauréats du prix Nobel (Katz et Eccles, mais aussi Carlsson pour la décennies 1950–1960, puis Miledi, Axelrod, von Euler pour la décennie suivante) ne doivent pas occulter le caractère collectif, et toujours davantage collectif, de l'entreprise scientifique. Les (très) nombreuses références que je fais à la littérature primaire sont une manière de mettre en avant ce fait, et de faire place aux travaux d'hommes et de femmes que l'histoire canonique de la biologie du système nerveux ne met que peu en lumière. Je ne prétends nullement, cependant, ne pas avoir commis d'injustices qui à d'aucuns sembleront flagrantes. En effet, ce principe intégrateur a une limite, qui tient au fait que les traditions historiographiques ont tendance à mettre en lumière les apports des scientifiques nationaux : le risque étant grand de transformer certains passages de ce travail en bibliographie, je me suis tout de même concentré sur les grandes figures du domaine, c'est-à-dire celles que la littérature secondaire sur laquelle s'appuie ce chapitre prend elle-même pour points de repère et dont les travaux occupent de nombreuses pages des livres d'histoire internaliste dans lesquels j'ai puisé mes sources. Ces figures forment l'intersection des cercles des références bibliographiques de langue anglaise et française ; je les ai seulement un peu élargis, toujours en m'appuyant sur les sources citées dans les principaux ouvrages d'histoire.

32. Aide précieuse pour l'historien, dans la mesure où le recul manque encore peut-être, et où le champ des sciences biologiques du système nerveux (peut-être au-delà également) est structuré par des publications matricielles plus que par des mises en forme théoriques unanimes (au sens où les articles que je cite jouèrent, en général, un rôle dans différentes voies de recherche.

33. Même si la plupart des publications historiques révèlent, en soulignant plus ou moins cet état de fait, qu'il est très délicat d'assigner une date précise à laquelle la généralisation de la conception

En premier lieu, Eccles lui-même poursuivit ses travaux sur l'inhibition synaptique, dans la continuité des résultats publiés en 1952 ; les résultats auxquels Eccles parvint sont eux-mêmes le reflet de la fécondité de l'hypothèse chimique [34].

Dans un article de 1954 [35], il présenta ainsi la suite de ses travaux sur l'inhibition postsynaptique. À partir d'expériences sur les interneurones de la moelle épinière, le professeur australien faisait de la libération d'acétylcholine une propriété générale des neurones moteurs, et, surtout, mettait au jour l'existence de neurones intermédiaires, qu'il baptisa « cellules de Renshaw [36] », qui se révélaient provoquer l'inhibition des cellules présynaptiques via la libération d'une substance dont les effets étaient antagonisés par la strychnine, mais qu'Eccles n'identifia pas [37]. La nature chimique des

chimique aurait été acceptée par toute la communauté scientifique. Voir par exemple Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 121-134 et López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 524-525 — même si la totalité des travaux que je présenterai par la suite racontent en réalité, d'une certaine manière, la suite de ce processus d'ancrage théorique et intellectuel.

Ces travaux électrophysiologiques signalent ce que J.-C. Dupont appelle une « dynamique générale de la recherche (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 159) », en faveur de l'hypothèse chimique. En un sens, ils sont en quelque sorte les dernières contributions décisives des méthodes électriques de l'investigation neurophysiologique, qui furent secondées, et comme relayées entre 1952 et 1976, par des techniques nouvelles (on va le voir).

J.-C. Dupont retient six phénomènes d'importance, témoignant de la reconnaissance de la valeur heuristique des travaux de l'année 1952, décidément faste, et les prolongeant même (voir ibid., p. 159-166, et John C. Eccles. *The Physiology of Synapses*. New York, NY : Academic Pess, 1964, aux chapitres 2 et 3, et *passim*, dont les pages de J.-C. Dupont constituent la synthèse problématisée. Je n'ai ajouté que des éléments mineurs).

34. Même s'il va de soi qu'Eccles avait peu de chances de chercher, au cours de la décennie 1950–1960, à invalider l'hypothèse qui venait de renforcer sa renommée et de faire de lui une figure incontournable du champ, le fait que ses travaux en général aient eu, après 1952, un écho important dans la littérature scientifique (1 344 citations pour le papier de 1954), suffit à justifier le statut de preuves que J.-C. Dupont et d'autres auteurs accordent à ces travaux. Il existe un article intéressant sur la « descendance académique » d'Eccles (Douglas G. Stuart et Patricia A. Pierce. « The academic lineage of Sir John Carew Eccles (1903–1997) ». In : *Progress in Neurobiology* 78.3-5 (2006), p. 136-155).

35. John C. Eccles, Paul Fatt et Kyozo Koketsu. « Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 126.3 (1954), p. 524-562.

36. Birdsey Renshaw les avait décrites dans les années 1940 ; voir par exemple Birdsey Renshaw. « Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons ». In : *Journal of Neurophysiology* 4.2 (1941), p. 167-183 et Birdsey Renshaw. « Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots ». In : *Journal of Neurophysiology* 9.3 (1946), p. 191-204.

37. La nature de la substance excrétée par les neurones sensitifs vers le nerfs moteurs et vers les interneurones, de même que la nature de la substance inhibitrice, mirent plusieurs années à être établies (Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 102). Des travaux postérieurs, notamment David R. Curtis et Rosamond M. Eccles. « The Excitation of Renshaw Cells By Pharmacological Agents Applied Electrophoretically ». In : *The Journal of Physiology* 141.3 (1958), p. 435-445, mais surtout David R. Curtis, L. Hösli et G.A.R. Johnston. « Inhibition of spinal neurones by glycine ». In : *Nature* 215.5109 (1967), p. 1502-1503, David R. Curtis et al. « Glycine and spinal inhibition ». In : *Brain Research* 5.1 (1967), p. 112-114, permirent d'identifier la substance comme étant la glycine, et de mettre en évidence, par la suite, le rôle du GABA (lequel acquit entre 1959 et 1961 le statut de neurotransmetteur central) dans l'inhibition

phénomènes observés et, par conséquent, de la transmission synaptique sous-jacente, semblait ne pas faire de doute.

Eccles élargit par la suite ses travaux sur l'inhibition au versant présynaptique. Dans la continuité de travaux menés aux États-Unis quelques années auparavant [38], il montra, en 1961 [39], que l'amplitude du PPSE évoqué par le potentiel d'action d'un nerf excitateur pouvait être abaissée (pendant 200 ms en moyenne) par la stimulation de nerfs afférents au motoneurone présynaptique : Eccles en conclut, dans la lignée des hypothèses décisives de Katz et Fatt qu'on verra plus loin, que la diminution de l'intensité du PPSE était due à une inhibition chimique de l'élément présynaptique excitateur, lequel libérait alors une quantité moins importante de neurotransmetteur. Ni le transmetteur inhibé, ni le transmetteur inhibant n'étaient nommés, mais l'explication postulée était explicitement de nature chimique [40].

En second lieu, l'absence de couplage électrique entre les éléments présynaptiques et postsynaptiques au cours d'un changement de polarisation de l'un ou l'autre neurone induit par une stimulation artificielle, que la littérature avait souvent constatée, dans différents contextes expérimentaux [41], venait renforcer encore la conception chimique de la communication synaptique. En effet, une transmission électrique faisait logiquement prévoir qu'une variation de potentiel de l'élément présynaptique retentirait sur le potentiel de l'élément postsynaptique — et inversement.

En troisième lieu, à mesure que les instruments permettant l'exploration du milieu intracellulaire se diffusaient dans la communauté scientifique et se perfectionnaient (en l'occurrence, le voltage-clamp et les canules des microélectrodes, que Gaddum

motrice, et son effet sur les cellules de Renshaw : David R. Curtis et al. « GABA, bicuculline and central inhibition ». In : *Nature* 226.5252 (1970), p. 1222-1224, David R. Curtis et al. « Bicuculline and central GABA receptors ». In : *Nature* 228.5272 (1970), p. 676-677.

38. Karl Frank et Michelangelo G.F. Fuortes. « Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes ». In : *Federation Proceedings* 16 (1957), p. 39-40 ; Michelangelo G.F. Fuortes, Karl Frank et Mary C. Becker. « Steps in the production of motoneuron spikes ». In : *The Journal of General Physiology* 40.5 (1957), p. 735-752.

39. John C. Eccles, Rosamond M. Eccles et F. Magni. « Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys ». In : *The Journal of Physiology* 159.1 (1961), p. 147-166.

40. La même année, Josef Dudel et Stephen Kuffler montrèrent sur la jonction neuromusculaire de l'écrevisse (encore une fois, la jonction neuromusculaire était le dispositif paradigmatique, l'*exemplar* au sens kuhnien, des études neurophysiologiques), qu'au cours d'un protocole expérimental similaire, la libération de transmetteur était effectivement diminuée, et, surtout, que l'injection de GABA reproduisait un tél phénomène (Josef Dudel et Stephen W. Kuffler. « Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction ». In : *The Journal of Physiology* 155.3 (1961), p. 543-562), contribuant à faire de l'acide aminé un transmetteur inhibiteur, l'un des premiers à être identifié comme tel — cette reconnaissance dura de 1958 à 1961.

41. Fatt et Katz, « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode » ; Lawrence G. Brock, John S. Coombs et John C. Eccles. « Intracellular recording from antidromically activated motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 122.3 (1953), p. 429-461 ; Susumu Hagiwara et Ichiji Tasaki. « A study on the mechanism of impulse transmission across the giant synapse of the squid ». In : *The Journal of Physiology* 143.1 (1958), p. 114-137.

avait améliorées en 1961), la manière dont le potentiel d'action se propageait dans les structures les plus fines des ramifications des neurones présynaptiques fut mise en lumière. Or, il apparut, au début des années 1960 [42], que le potentiel d'action ne se propageait pas avec la même intensité dans la totalité de la cellules présynaptique, et que sa densité terminale était très faible. De cette observation, qui prenait déjà place, dans les années 1960, au cœur de discussions autour du mécanisme de libération des neurotransmetteurs — discussions qui tenaient donc l'hypothèse chimique de la transmission synaptique pour acquise — il est possible, comme le fait J.-C. Dupont, de déduire qu'une propagation électrique directe de neurone à neurone était inexplicable, étant donnée la faible amplitude du potentiel d'action au niveau des terminaisons nerveuses. Cette dernière ne pouvait être la cause d'un événement électrique de l'ampleur du potentiel d'action postsynaptique [43]. Encore une fois, donc, la recherche neurophysiologique permettait de consolider de manière indirecte l'idée d'une transmission chimique.

Le caractère irréductible du « retard synaptique (*synaptic delay*) », connu de longue date [44], et régulièrement rapporté par la littérature scientifique (les publications mentionnées dans cette section en font en général mention), avait été tenu par certains physiologistes comme une preuve de la caractéristique chimique de la transmission synaptique. De fait, Brown et Eccles l'avaient justement mesuré sur le nerf vague, déjà connu pour être composé de synapses chimiques. Assez vite, ce retard devint même un critère d'identification que les autres synapses soupçonnées d'être cholinergiques devaient respecter [45]. Cependant, en raison du caractère extrêmement bref de ce retard, Eccles l'avait interprété comme un phénomène tout à fait compatible avec l'hypothèse électrique, à laquelle il tenait tant dans les années 1930 ; mais la décennie 1950–1960 composait un cadre d'intelligibilité nouveau : la même observation donnait lieu à une interprétation opposée ; si le passage synaptique du potentiel d'action n'était pas immédiat, cela venait du fait qu'un événement chimique médiatisait ce passage synaptique.

Dupont mentionne les travaux qui, prolongeant ceux des années 1930–1940, pré-

42. Akira Takeuchi et Noriko Takeuchi. « Electrical changes in pre-and postsynaptic axons of the giant synapse of *Loligo* ». In : *The Journal of General Physiology* 45.6 (1962), p. 1181-1193 ; John I. Hubbard et R.F. Schmidt. « An electrophysiological investigation of mammalian motor nerve terminals ». In : *The Journal of Physiology* 166.1 (1963), p. 145-167.

43. En revanche, la faible densité de courant n'empêchait pas la libération du neurotransmetteur, laquelle pouvait même avoir lieu en l'absence de potentiel d'action : ce fut établi entre 1952 et 1954, comme on va le voir.

44. George L. Brown et John C. Eccles. « The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat ». In : *The Journal of Physiology* 82.2 (1934), p. 211-241 ; George L. Brown et John C. Eccles. « Further experiments on vagal inhibition of the heart beat ». In : *The Journal of Physiology* 82.2 (1934), p. 242-257.

45. Max R. Bennett. *History of the Synapse*. Taylor & Francis, 2001, p. 32.

cisaient les caractéristiques des effets électriques de l'acétylcholine sur l'élément postsynaptique. Il fut définitivement établi que l'acétylcholine, injectée par micro-iontophorèse à proximité de la jonction neuromusculaire dans des quantités extrêmement petites reproduisaient exactement le potentiel de plaque motrice (PPM) [46] : l'influence de l'acétylcholine sur les fibres nerveuses était un acquis ancien ; sa mesure exacte, venant renforcer l'idée selon laquelle les phénomènes que les appareils de mesure et d'enregistrement électrophysiologiques avaient fait apparaître au début de la décennie avaient pour cause prochaine la diffusion d'une substance chimique, elle, était une idée nouvelle.

Mais il me semble que les travaux de Rosamond Eccles, la sœur du John du même nom (et que ce chapitre a mentionné plus souvent qu'à son tour) publiés en 1955, doivent être tenus pour la contribution la plus éminente de l'électrophysiologie à la généralisation de la conception électrochimique de la transmission nerveuse : c'est en effet à cette date qu'Eccles mesura [47], pour la première fois, les potentiels des synapses de ganglions sympathiques du mammifère. Eccles rapportait de plus que le rapport entre les potentiels miniatures et le potentiel d'action (celui-ci résultant de la somme de ceux-là) était identique à celui décrit par Katz et Fatt l'année précédente : c'était la preuve d'une homologie de fonctionnement (impliquant, qui plus est, un transmission chimique au niveau des synapses) entre les synapses centrales et les synapses périphériques, mais aussi entre les terminaisons des nerfs moteurs et les ganglions, structures spatialement proches du système nerveux central. Il est bien évident que la description adéquate du système nerveux des *vertébrés* en général, et, *en particulier* du système nerveux central de l'*Homo sapiens sapiens*, constituait l'horizon général de la science neurophysiologique : cette généralisation aux mammifères et à tout le système nerveux constituait incontestablement une étape très importante de ce programme de recherche [48].

Cependant, les arguments que je viens de mentionner ne sont tenus pour J.-C. Dupont que pour être des preuves indirectes d'un ensemble de mécanismes cellulaires, chimiques et électriques dont les détails échappaient encore à l'œil et aux instruments des savants. De quelles substances chimiques s'agissait-il ? L'acétylcholine à elle seule assurait-elle la transmission de toutes les fibres nerveuses de l'organisme ? Où le médiateur chimique était-il stocké, comment se libérait-il de la cellule présynaptique pour diffuser vers la cellule postsynaptique [49] ?

46. José Del Castillo et Bernard Katz. « Biophysical aspects of neuromuscular transmission ». In : *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry* 6 (1956), p. 121-170.

47. Rosamond M. Eccles. « Intracellular potentials recorded from a mammalian sympathetic ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 130.3 (1955), p. 572-584.

48. Bennett, *History of the Synapse*, p. 32 et p. 36.

49. La question de savoir avec quelles structures spécifiques du neurone postsynaptique le transmetteur interagissait précisément, et celle de la nature et de la localisation de ces sites, est examinée

Ces détails apparurent, au sens propre, entre 1954 et 1955, à Seattle, puis à New York, grâce à la microscopie électronique et aux travaux simultanés de deux binômes de chercheurs. Mais les images, révolutionnaires en un sens, des structures anatomiques correspondant aux actuelles « vésicules synaptiques » n'arrivèrent pas seules : elles vinrent corroborer un ensemble de travaux physiologiques et confirmer des prédictions formulées au cours de ces travaux ; elles actualisèrent un possible, renforçant par deux fois la conception électrochimique de la physiologie nerveuse : elles donnèrent une réalité au concept de vésicules, même s'il apparaissait sous d'autres vocables ; surtout, elles mirent en lumière la puissance prédictive de la neurophysiologie elle-même, signe de sa maturité et de la robustesse de ses méthodes et concepts. l'importance des articles de Palay et Palade, d'une part, et de Bennett et De Robertis, d'autre part, vient peut-être du fait que la neurophysiologie semblait être entrée sur la voie sûre de la science normale.

Cette hypothèse, dite « hypothèse (ou théorie) vésiculaire », est due à un homme du nom de Bernard Katz, et il faut à présent l'examiner, car c'est précisément à travers ce cadre d'étude (ses développements, ses résultats, ses prolongements) que la connaissance de la synapse connut ses avancées les plus significatives, et la conception chimique de la transmission synaptique, ses confirmations les plus importantes.

4.1.3 Le problème du stockage et de la libération des transmetteurs : la « théorie vésiculaire »

Élaboration de l'hypothèse vésiculaire

Les phénomènes cités ci-dessus, dont Eccles lui-même faisait (entre autres choses) des arguments en faveur de la conception chimique de la communication entre les cellules nerveuses, étaient certes des preuves en quelque manière indirectes ; mais ils constituaient des preuves malgré tout.

Les hypothèses sur les vésicules présynaptiques élaborées à Cambridge, sanctuaire de la physiologie neuronale, par Bernard Katz et ses différents collaborateurs en firent partie, mais elles permirent également de problématiser clairement l'anatomie et la physiologie de la terminaison présynaptique : la transmission chimique [50] impliquait une libération de substances chimiques [51] ; or, justement, la question de savoir si le

plus loin.

50. Que les propres travaux de Katz et Fatt, on le rappelle, avaient contribué à établir (Fatt et Katz, « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode »).

51. En 1952, l'acétylcholine était la mieux connue, à la fois en termes de physiologie et de biochimie (les voies de sa synthèse avaient été établies en 1937) mais on va voir que d'autres substances devenaient de bonnes candidates, voire d'excellentes, au statut de neurotransmetteurs.

transmetteur diffusait de manière ubiquitaire dans la synapse ou bien si des éléments cellulaires présynaptiques assuraient cette diffusion était rien moins que tranchée lorsque Katz travailla à décomposer les PPM afin de tenter d'en inférer des informations sur la manière dont le messager chimique était émis par le neurone présynaptique.

La littérature secondaire estime qu'entre 1955 et 1956 [52], Katz était parvenu à un modèle satisfaisant de la libération par des vésicules, modèle qu'il fallait encore confirmer : voici comment il y parvint.

La première étape de la formulation de cette hypothèse vésiculaire apparut en 1952, dans un article écrit en collaboration avec Paul Fatt [53], de treize ans le cadet de Katz. Intitulé « *Spontaneous Subthreshold Activity at Motor Nerve Endings* [54] », l'article s'inscrivait dans la ligné de celui de 1951 déjà cité [55], qui avait mis au jour l'existence des potentiels de plaque motrice. Travaillant encore une fois sur la jonction neuromusculaire du nerf *sartorius* de la grenouille, qui était une synapse périphérique très accessible et commode, ils établirent tout d'abord l'existence de phénomènes de dépolarisation spontanés du potentiel de la membrane postsynaptique — spontanés, c'est-à-dire en l'absence de stimulation de la cellule présynaptique — et constatèrent que leurs caractéristiques générales (allure du signal électrique [56], régularité du décours temporel [57], situation dans l'espace, réactions aux substances chimiques [58]) étaient très semblables à celles des potentiels de plaque motrice excitateurs évoqués par stimulation de la fibre présynaptique, à l'amplitude près (les PPM étaient bien plus importants) ; ils constatèrent également que les fréquences de ces potentiels n'étaient pas modifiées, pour une solution de Ringer donnée, par les substances chimiques introduites dans la solution environnante, mais qu'elles étaient en revanche très sensibles aux variations

52. M. Bennett estime que le modèle de Katz avait atteint sa maturité un an plus tard (Bennett, *History of the Synapse*, p. 41), avec la publication de Del Castillo et Katz, « Biophysical aspects of neuromuscular transmission », J.-G. Barbara affirme que cette hypothèse fut rendue publique en 1955, alors que B. Katz était invité à Gif-sur-Yvette (Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^{e} siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) », p. 148 : la communication ne fut imprimée qu'en 1957 (José Del Castillo et Bernard Katz. « La base "quantale" de la transmission neuromusculaire ». In : t. 67. 1957, p. 245-258), mais sans doute servit-elle de base au papier de 1956.

53. Né à Chicago en 1924, diplômé de l'UCLA, Fatt avait rejoint la Biophysics de Research Unit de l'University College of London (UCL) en 1948. Il quitta Londres pour rejoindre l'équipe d'Eccles, à Canberra, en 1952.

54. Fatt et Katz, « Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings ».

55. Fatt et Katz, « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode ».

56. D'environ 1/3 de mV, soit 1 % de l'amplitude moyenne des PPM, l'amplitude de ces potentiels miniatures était néanmoins clairement identifiable par qu'identique à elle-même, et sa forme ressemblait à celle des PPM et des PPSE, en ce qu'elle était constante pour une solution donnée, c'est-à-dire de type « tout-ou-rien ».

57. Environ un PPM miniature par seconde, en moyenne, dans un intervalle allant de 0,1 potentiel à 100 potentiels par seconde.

58. Les curares en abaissaient l'intensité, tandis que les anticholinestérases comme la prostigmine allongeaient leur amplitude et leur durée. Mais aucune des deux substances n'altérait leurs fréquences.

de pression osmotique et de température. Ils baptisèrent ces phénomènes électriques « potentiels de plaque motrice miniatures » et formulèrent l'hypothèse (quasi certaine, cependant) selon laquelle ils étaient causés par la libération spontanée d'acétylcholine par le motoneurone antérieur, évaluant à plusieurs milliers le nombre de molécules d'acétylcholine nécessaire pour produire ces potentiels sous-liminaires [59].

Ces travaux jouèrent un rôle, on l'a vu, dans la compréhension des phénomènes de sommation des potentiels excitateurs et inhibiteurs, qui furent observés au niveau central par Eccles la même année (l'article de Brock *et al.*, présentant les résultats de l'équipe de Canberra, fut publié dans le même volume du *Journal of Physiology*, mais dans le numéro d'août, quand Fatt et Katz furent publiés en mai), mais ils eurent une portée heuristique déterminante pour la compréhension du versant présynaptique de la communication chimiques des éléments nerveux. Et ce d'autant plus que Katz et un autre jeune chercheur, José Del Castillo [60], approfondirent l'analyse quantitative de ces dépolarisations sous-liminaires spontanées. Le problème était de savoir si ces événements synaptiques étaient véritablement aléatoires, ou s'ils dépendaient d'un mécanisme qui échappait aux yeux de la science. S'il s'agissait d'un mécanisme aléatoire, et, en partie du moins, indépendant du passage d'un PA, il faudrait alors déterminer les causes ioniques de la libération du composé chimique responsable de la transmission synaptique. Mais Del Castillo et Katz cherchaient également à évaluer le nombre de molécules d'acétylcholine qui se trouvaient émises par la cellule présynaptique, afin de pouvoir se faire une idée des dimensions des sites de stockage du transmetteur, ainsi que de sa concentration dans ces sites.

Les trois publications scientifiques dans lesquelles les résultats étaient présentés parurent en 1954 ; l'article le plus important des trois, d'une longueur de treize pages, portait comme titre « *Quantal components of the end-plate potential* [61] » ; ces publications contenaient de très importantes avancées dans l'exploration scientifique des unités du système nerveux.

S'appuyant sur un résultat obtenu deux ans auparavant, à savoir la variation de concentration de la solution de Ringer qui baignait les fibres faisait décroître l'ampli-

59. Clarac et al., *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*, p. 283 sqq.

60. Né à Salamanque en 1920, Del Castillo avait fait ses études en l'Angleterre et l'Espagne, et il occupa un poste d'Assistant Lecturer puis de Lecturer (c'est-à-dire Maître de conférence assistant puis titulaire) à l'UCL, où il collabora avec Katz de 1950 à 1956, contribuant, autant que Fatt, à la série de découvertes qui valurent le prix Nobel à leur superviseur en 1970, prix qu'il partagea avec Axelrod et von Euler « *for their discoveries concerning the humoral transmittors in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation* ».

61. José Del Castillo et Bernard Katz. « The Effect of Magnesium on the Activity of Motor Nerve Endings ». In : *The Journal of Physiology* 124.3 (1954), p. 553-559 ; José Del Castillo et Bernard Katz. « Quantal components of the end-plate potential ». In : *The Journal of Physiology* 124.3 (1954), p. 560-573 ; José Del Castillo et Bernard Katz. « The membrane change produced by the neuromuscular transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 125.3 (1954), p. 546-565.

tude des PPM, jusqu'à les faire ressembler à des potentiels miniatures, et, surtout, que cette décroissance semblait se faire par étapes discrètes, Del Castillo et Katz en vinrent à supposer que ces variations d'amplitude apparemment aléatoires étaient elles-mêmes dues à la libération aléatoire de paquets discrets d'acétylcholine en quantité déterminée. Les deux hommes ne disposaient pas de preuves anatomiques : leur raisonnement, aussi élégant qu'efficace, s'appuyait sur la modélisation statistique du phénomène. Les données de 1952 furent donc retravaillées et mises à l'épreuve d'un modèle fondé sur la distribution de Poisson : si Del Castillo et Katz avaient raison, et si les potentiels miniatures étaient bien l'effet aléatoire, et comme le miroir postsynaptique et électrique d'événements chimiques présynaptiques aléatoires (indépendants les uns des autres, et relativement rares), alors leur occurrence au cours du temps devait fluctuer selon une distribution de Poisson. C'était effectivement le cas.

Les trois articles contenaient trois conclusions majeures, qui ouvrirent un champ de recherche capital au cours des années suivantes :

1° les PPM étaient composés des éléments discrets, « quantiques », que sont les PPM miniatures, qui eux-mêmes correspondaient à la libération « quantique » et aléatoire d'acétylcholine (du moins à la jonction neuromusculaire, sur laquelle ces conclusions étaient établies) ; chaque paquet était en quelque sorte l'« unité fonctionnelle minimale d'acétylcholine libérée par l'élément présynaptique [62] » ; les PPM miniatures apparaissaient comme le quantum d'action chimiquement induit de la plaque motrice ;

2° la terminaison nerveuse présynaptique abritait (ou était composée de) un ensemble de sites-réservoirs abritant le transmetteur chimique, et que la stimulation directe du nerf présynaptique (ou le passage d'un potentiel d'action en conditions physiologiques) provoquait l'ouverture synchronisée de plusieurs des ces réservoirs ;

3° enfin, ils attribuaient aux ions calcium le rôle de cause contrôlant la probabilité qu'un quantum donné soit libéré dans l'espace synaptique [63].

Ces trois conclusions furent reprises plusieurs fois par leurs auteurs [64], et charpentées dans des des publications postérieures, mettant notamment au jour le caractère local de l'action de l'acétylcholine, inscrivant par là même les travaux de Katz et de son collègue dans le sillon de recherches portant sur le versant postsynaptique, c'est-à-dire

62. Clarac et al., *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*, p. 283.

63. Les paragraphes précédents ont beaucoup bénéficié de la lecture de George J. Augustine et Haruo Kasai. « Bernard Katz, quantal transmitter release and the foundations of presynaptic physiology ». In : *The Journal of Physiology* 578.3 (2007), p. 623-625, de Nicholls, « How acetylcholine gives rise to current at the motor end-plate » et de Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 163 sqq.

64. José Del Castillo. « Quantal nature of the end-plate potential ». In : *Nature* 176.4483 (1955), p. 650-651 ; José Del Castillo et Bernard Katz. « La base" quantale" de la transmission neuromusculaire ». In : *Microphysiologie comparée des éléments excitables — Colloque International du CNRS numéro 67*. CNRS. Paris/Gif-sur-Yvette, 1955, p. 245-258.

sur l'entité (supposée) qu'était le récepteur postsynaptique [65].

Corroborations anatomiques (1954–1955)

Plusieurs évolutions techniques (dans le domaine de la fluorescence, de la centrifugation et de la microscopie [66]) permirent à deux équipes indépendantes de chercheurs, l'une sur la côte Est des États-Unis, l'autre, sur la côte Ouest, de donner à voir au monde scientifique, et au monde tout court, les vésicules synaptiques que les hypothèses de Katz supposaient, et, pour ainsi dire, prédisaient [67].

Sandford Palay, alors professeur-assistant d'anatomie à Yale, fut invité en 1952–1953 par George Palade, à venir collaborer avec lui au Rockfeller Institute de New York. Palay avait travaillé quelques années auparavant auprès d'Albert Claude, avec qui il avait étudié les chromosomes des glandes salivaires au microscope électronique. Edouardo de Robertis était en 1953 titulaire d'un poste à l'université de Montevideo, mais collaborait à l'université de Washington (à Seattle) avec H. Stanley Bennett.

D'un bout à l'autre des États-Unis, donc, on se mit à rendre visibles des structures à propos desquelles les physiologistes s'étaient pendant des décennies interrogés, ou qu'ils avait été contraints et forcés d'admettre pour pouvoir procéder à leurs investigations [68].

Les travaux de Palade et Palay sur l'examen électronique des tissus nerveux commencèrent à paraître en 1953, dans le *Journal of Applied Physics*, sous forme d'extraits [69] — dans le même numéro, De Robertis, avait également fait paraître ses premières conclusions observationnelles ; on trouvait aussi des résumés de travaux d'Ernst Ruska, de Christian de Duve : la microscopie électronique était en plein essor [70].

65. José Del Castillo et Bernard Katz. « Local activity at a depolarized nerve-muscle junction ». In : *The Journal of Physiology* 128.2 (1955), p. 396-411 ; José Del Castillo et Bernard Katz. « On the localization of acetylcholine receptors ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 157-181 ; Del Castillo et Katz, « Biophysical aspects of neuromuscular transmission » ; Del Castillo et Katz, « La base" quantale" de la transmission neuromusculaire » ; José Del Castillo et Bernard Katz. « Interaction at end-plate receptors between different choline derivatives ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B–Biological Sciences* 146.924 (1957), p. 369-381.

66. Victor P. Whittaker. « Thirty years of synaptosome research ». In : *Journal of Neurocytology* 22.9 (1993), p. 735-742 ; Barry R. Masters. « History of the Electron Microscope in Cell Biology ». In : *Encyclopedia of Life Sciences (eLS)* (2009), p. 1-9 ; Barry R. Masters. « The development of fluorescence microscopy ». In : *Encyclopedia of Life Sciences (eLS)* (2010), p. 1-9.

67. Pour être tout à fait honnête, une troisième équipe, celle composée de Hans Engström et Fritlof S. Sjöstrand, à Stockholm, était parvenu à de bons résultats en microscopie électronique, mais qui ne concernaient pas directement le système nerveux.

68. J'anticipe un peu, mais il faut noter que l'image, la révélation sensible, occupe dans les sciences du cerveau — mais qui sont également, parfois malgré elles, des sciences de l'esprit — une place déterminante : en 1993, Posner n'hésitait pas à intituler un article sur le PET-scan et l'IRM « *Seeing the Mind* » (Michael I. Posner. « Seeing the mind ». In : *Science* 262.5134 (1993), p. 673-675) : tout un programme.

69. George E. Palade. « A Small Particulate Component of the Cytoplasm ». In : *Journal of Applied Physics* 24.11 (1953), p. 1424 ; Sanford L. Palay et George E. Palade. « Fine Structure of Neuronal Cytoplasm ». In : *Journal of Applied Physics* 24.11 (1953), p. 1419-1420.

70. Cette année-là, J. David Robertson, du MIT, faisait paraître J. David Robertson. « Ultra-

Entre 1954 et 1955 les deux équipes firent paraître une série de travaux historiques : dans ces pages, la théorie neuronale, dont il a été question au début de ce chapitre, devenait une réalité tangible, sensible, visible ; Cajal avait eu raison ; Golgi avait eu tort ; Sherrington ne s'était pas trompé ; Dale non plus ; les partisans de la théorie chimique de la transmission synaptique se voyaient confortés dans leurs vues ; il incombait aux partisans de la théorie électrique d'expliquer comment le courant électrique pouvait traverser cet espace qu'à présent plus personne ne pouvait remettre en cause.

Palay et Palade montraient ainsi en 1954 [71] et 1955, année de la publication de l'article complet [72] qu'il existe une fente synaptique, d'environ 200 Åde large (c'est-à-dire 20 nm, mais Palade et Palay écrivaient alors encore « μm »), dans les synapses axo-dendritiques du cervelet et du tronc cérébral du rat : la thèse de la discontinuité des unités nerveuses se voyait définitivement établie, même si on n'en doutait alors plus vraiment.

Mais c'est surtout l'hypothèse vésiculaire de Katz et des ses collègues qui venait trouver, dans ces travaux, un étayage non négligeable. Dans les mêmes articles, Palay et Palade identifiaient des agglomérats de mitochondries de 30 à 50 nm de diamètres sur les corps de Nissl (des agrégats de réticulum endoplasmique qu'on trouve dans les dendrites mais pas dans l'axone du neurone) qui permettaient d'identifier la ter-

structure of two invertebrate synapses ». In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 82.2 (1953), p. 219-223, mais l'article est beaucoup moins cité que ceux de Palade et Palay : non seulement parce qu'il ne concernait pas les vertébrés mais le calmar et l'écrevisse, mais encore, et surtout, parce que Robertson n'y affirmait pas que l'espace synaptique était un phénomène anatomique objectif, admettant que l'observation de cette apparente discontinuité neuroanatomique n'était peut-être que le résultat malheureux des manipulations expérimentales. Il corrigea ses premières conclusions dans les années suivantes, lorsqu'il fit apparaître la fente synaptique à la jonction neuromusculaire, ce que Palade et Palay n'avaient pas été clairement en mesure d'établir (voir J. David Robertson. « The ultrastructure of a reptilian myoneural junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 2.4 (1956), p. 381-394, J. David Robertson. « Electron microscopy of the motor end-plate and the neuromuscular spindle ». In : *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 39.1 (1960), p. 1-44, et J. David Robertson. « The molecular structure and contact relationships of cell membranes ». In : *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 10 (1960), p. 343-418). C'est également Robertson qui interpréta correctement les images de la micrographie électronique, et qui en déduisit que la membrane cellulaire était composée d'une double couche lipidique enserrée entre deux couches simples de protéines, confirmant par là même une hypothèse émise par Hugh Davson et James F. Danielli en 1935 (James Danielli et Hugh Davson. « A contribution to the theory of permeability of thin films ». In : *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 5.4 (1935), p. 495-508 ; J. David Robertson. « The ultrastructure of the myelin sheath near nodes of Ranvier ». In : 135.S3 (1957), p. 56-57 ; voir Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 89).

71. George E. Palade et Sanford L. Palay. « Electron microscope observations of intraneuronal and neuromuscular synapses ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 335-336 ; Sanford L. Palay et George E. Palade. « Electron microscope study of the cytoplasm of neurons ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 336.

72. Il s'agit de Sanford L. Palay et George E. Palade. « The Fine Structure of Neurons ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 69-108 ; voir également l'article signé par Palade seul, George E. Palade. « A small particulate component of the cytoplasm ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 59.

minaison synaptiques des cellules [73], et qui servirent même de critères à Palay pour continuer la description des neurones [74] : même si Palay ne faisait pas encore le lien avec les travaux concernant la libération du transmetteur chimique, il venait de mettre au jour des structures dont l'étude plus fine lui permit de le faire dès 1956.

De Robertis et Bennett révélaient, pour leur part, la présence d'interstices de 100 à 150 Å (soit 10 à 15 nm) dans les ganglions sympathiques de la grenouille et le cordon nerveux ventral du ver de terre, confirmant également que le système nerveux était de nature discontinue ; mais ils identifièrent également des éléments anatomiques qu'il baptisèrent « vésicules synaptiques » dans leur article de 1955, de 20 à 50 nm de diamètre, et dont les deux hommes faisaient l'hypothèse de qu'elles pouvaient avoir un rapport avec le transmetteur chimique : le propos n'était cependant ni affirmatif, ni très explicite [75] ; c'était un point de départ, néanmoins.

En 1956, cependant, le lien entre les images de haute résolution obtenues par les chercheurs sur le continent nord-américain et l'hypothèse vésiculaire du groupe britannique fut établi bien plus nettement, en même temps que les synapses et les vésicules étaient observées à la jonction neuromusculaire [76], et, surtout, dans le système nerveux central [77]. Palay [78] et De Robertis [79] faisaient cette année-là l'hypothèse que les

73. Palade et Palay, « Electron microscope observations of intraneuronal and neuromuscular synapses », p. 355.

74. Palay et Palade, « The Fine Structure of Neurons ».

75. Eduardo De Robertis et H. Stanley Bennett. « A Submicroscopic Vesicular Component in Nerve Satellite Cells and in Schwann Cells ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 294-295 ; Eduardo De Robertis et H. Stanley Bennett. « Submicroscopic vesicular component in the synapse ». In : *Federation Proceedings of American Societies for Experimental Biology*. T. 13. 1954, p. 35 ; Eduardo De Robertis et H. Stanley Bennett. « Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 47-58, p. 55.

76. Par Robertson : voir la note [70] *supra*, page 379.

77. Par Palay, en 1956 ; De Robertis publia son article sur l'observation des éléments du système nerveux central en 1958 (voir Eduardo De Robertis. « Submicroscopic morphology and function of the synapse ». In : *Experimental Cell Research* 14.Suppl 5 (1958), p. 347-369 et Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 168).

78. Sanford L. Palay. « Synapses in the central nervous system ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 2.4 (1956), p. 193-202, article dans lequel il citait un article de Fatt (Paul Fatt. « Biophysics of Junctional Transmission ». In : *Physiological Reviews* 34.4 (1954), p. 674-710), mais aucune publication de Katz. Dans la deuxième moité de la décennie 1950–1960, Palay fut nommé chef de la Neurocytology Section du National Institute of Health (NIH) de Bethesda, puis, toujours dans la même institution, directeur du Laboratory of Neuroanatomical Science, avant de devenir Bullard Professor à Harvard en 1961 ; il publia en 1974 un important manuel, coécrit avec son épouse, Victoria Lye-Hua Chan-Palay (voir Sanford L. Palay et Victoria Chan-Palay. *Cerebellar cortex : cytology and organization*. Berlin/Heidelberg : Springer-Verlag, 1974).

79. Eduardo De Robertis. « Submicroscopic changes of the synapse after nerve section in the acoustic ganglion of the guinea pig. An electron microscope study ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 2.5 (1956), p. 503-512. De Robertis retourna en Argentine en 1957, où il continua à publier de façon extensive sur la mécanique synaptique, en employant la microscopie électronique (voir par exemple Eduardo De Robertis et Alberto Vaz Ferreira. « Electron microscope study of the excretion of cathecol-containing droplets in the adrenal medulla ». In : *Experimental Cell Research* 12.3 (1957), p. 568-574 ; Eduardo De Robertis et Alberto Vaz Ferreira. « A multivesi-

structures qu'avait révélées le microscope électronique (et dont le diamètre se révélait à présent varier de 20 à 65 nm) contenaient bien de l'acétylcholine, laissant en suspend la question des lieux de synthèse et des mécanismes de libération [80].

Il restait à comprendre le fonctionnement de ces vésicules : leur existence seule ne suffisait pas à valider les théories chimique et vésiculaire ; elle justifiait, cependant, qu'on s'y employât [81].

Approfondissements physiologiques (1956–1973)

Les travaux ultérieurs, que je présenterai rapidement, vinrent implanter cette hypothèse vésiculaire de façon définitive.

Il y eut tout d'abord ce que J.-C. Dupont présente comme des preuves indirectes de l'hypothèse vésiculaire [82] : les travaux de Katz et Del Castillo de 1956 [83], mentionnés plus haut, qui établissaient le caractère local de l'action dépolarisante de l'acétylcholine, action qui laissait penser que la libération du transmetteur avait lieu de façon localisée elle aussi, en font partie, de même que ceux dans lesquels, deux ans plus tard, ils arguaient de l'uniformité structurelle des vésicules des terminaisons synaptiques pour attribuer à ces vésicules un rôle causal dans la libération de paquets élémentaires eux-mêmes uniformes de transmetteur chimique, donnant lieu à des potentiels miniatures uniformes [84].

---

cular cathecol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit ». In : *Experimental Cell Research* 12.3 (1957), p. 575-581 ; Eduardo De Robertis et Alberto Vaz Ferreira. « Submicroscopic changes of the nerve endings in the adrenal medulla after stimulation of the splanchnic nerve ». In : *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 3.4 (1957), p. 611-614 ; De Robertis, « Submicroscopic morphology and function of the synapse » ; Eduardo De Robertis. « Submicroscopic morphology of the synapse ». In : *International Review of Cytology* 8 (1959), p. 61-96), mais aussi l'ultracentrifugation (voir par exemple Eduardo De Robertis et al. « On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 9.1 (1961), p. 229 ; Eduardo De Robertis et al. « Cholinergic And Non-Cholinergic Nerve Endings in Rat Brain–I : Isolation And Subcellular Distribution of Acetylcholine And Acetylcholinesterase ». In : *Journal of Neurochemistry* 9.1 (1962), p. 23-35 ; Eduardo De Robertis, Georgina Rodríguez de Lores Arnaiz et Amanda Pellegrino de Iraldi. « Isolation of synaptic vesicles from nerve endings of the rat brain ». In : *Nature* 194.4830 (1962), p. 794-795 ; Eduardo De Robertis et al. « Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings ». In : *Journal of Neurochemistry* 10.4 (1963), p. 225-235). Sur l'homme, voir Guillermo Jaim-Etchverry. « Eduardo de Robertis at 70 ». In : *Trends in Neurosciences* 7.5 (1984), p. 138-140.

80. Palay, « Synapses in the central nervous system », p. 199-200 ; De Robertis, « Submicroscopic changes of the synapse after nerve section in the acoustic ganglion of the guinea pig. An electron microscope study ».

81. Les paragraphes précédents s'appuient sur Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 106-111 et sur (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 159 sqq.)

82. Ibid., p. 159-177.

83. Del Castillo et Katz, « Biophysical aspects of neuromuscular transmission ».

84. Bernard Katz. « Microphysiology of the neuromuscular junction ; a physiological quantum of action at the myoeneural junction ». In : *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 102.6 (1958), p. 275-295.

Il y eut ensuite, en 1960, les travaux de Katz en collaboration avec Richard L. Birks et Hugh Esmor Huxley, d'une part, et Birks et Ricardo Miledi, d'autre part, qui montraient, sur la jonction neuromusculaire de la grenouille, que non seulement les vésicules synaptiques étaient concentrées dans la partie de la cellule présynaptique située tout au bord de la fente synaptique, mais qu'en plus, il y avait une corrélation entre la libération quantale du neurotransmetteur (l'acétylcholine, en l'occurrence) et la distribution spatiale desdites vésicules [85].

Il y eut, enfin, la mesure précise, par R.L. Birks et F.C. MacIntosh, du nombre de molécules qu'on supposaient contenues dans les vésicules (quelques milliers de molécules par vésicules), nombre qui était compatible avec l'intensité électrique des phénomènes postsynaptiques qui avaient servi de point de départ à la conception vésiculaire de la communication synaptique [86].

D'autres résultats sont considérés par J.-C. Dupont comme des indices plus directs de l'implantation de la théorie vésiculaire [87] : ceux de Syogoro Nishi et Kyoso Koketsu [88], en 1960, menés au département de psychiatrie de l'université de l'Illinois, apportaient la preuve que des potentiels miniatures avaient lieu au niveau ganglionnaire du système sympathique de la grenouille (s'inspirant des travaux de R. Eccles de 1955), généralisant ainsi un peu plus la conception vésiculaire ; ceux, publiés un an plus tard, par Geoffrey Burnstock et Molle E. Holman [89], qui établissaient la présence des potentiels quantiques au niveau de la plaque du muscle lisse, mais qui, surtout, démontraient que la noradrénaline, qui était considérée comme un transmetteur depuis une quinzaine d'année [90] était également libérée par paquets, ce qui inclinait à croire que ce mode de diffusion extracellulaire était une propriété générale du système

85. Dans Richard L. Birks, H.E. Huxley et Bernard Katz. « The fine structure of the neuromuscular junction of the frog ». In : *The Journal of Physiology* 150.1 (1960), p. 134-144, surtout, mais aussi Richard L. Birks, Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Physiological and structural changes at the amphibian myoneural junction, in the course of nerve degeneration ». In : *The Journal of Physiology* 150.1 (1960), p. 145-168, article dans lequel les auteurs s'appuyaient sur la microscopie électronique mais surtout sur la méthode de la dégénérescence nerveuse, dont Ricardo Miledi s'était fait une spécialité, afin de mettre en évidence la corrélation entre la libération d'acétylcholine et les modifications structurelles des cellules (voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 172 et Fabrizio Eusebi. « Ricardo Miledi and the foundations of synaptic and extra-synaptic neurotransmitter receptor physiology ». In : *The Journal of Physiology* 581.3 (2007), p. 890-892).

86. Richard L. Birks et Frank C. MacIntosh. « Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion ». In : *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology* 39.4 (1961), p. 787-827. En 1957, les deux hommes avaient, à l'université de McGill de Montréal, apporté de précieux éclaircissements sur les voies de la synthèse de l'acétylcholine dans les neurones (Richard L. Birks et Frank C. Macintosh. « Acetylcholine metabolism at nerve-endings ». In : *British Medical Bulletin* 13.3 (1957), p. 157-161).

87. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 172.

88. Syogoro Nishi et Kyozo Koketsu. « Electrical properties and activities of single sympathetic neurons in frogs ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 55.1 (1960), p. 15-30.

89. Geoffrey Burnstock et Molle E. Holman. « The transmission of excitation from autonomic nerve to smooth muscle ». In : *The Journal of Physiology* 155.1 (1961), p. 115-133.

90. Voir *infra*, pages 396 *sqq.*

nerveux ; et, pour finir, ceux de Katz lui-même, qui révélaient les potentiels miniatures dans le SNC [91].

Il est possible de considérer que les travaux de Julius Axelrod, notamment ceux qui s'étalent entre 1961 et 1965, et qui mirent en évidence le mécanisme de recapture du transmetteur par le neurone présynaptique, ainsi que la présence de noradrénaline et de dopamine hydroxylase dans les granules [92], constituent également une contribution d'importance à la description physiologique de l'élément présynaptique [93].

Toutes ces recherches, tant du point de vue de leurs résultats que des hypothèses de travail sur lesquelles elles s'appuyaient, ne font que confirmer qu'à partir de 1955–1956, l'hypothèse vésiculaire est effectivement devenue une thèse.

La littérature secondaire s'accorde en général sur un point : c'est la mise au point de la technique du synaptosome, obtenue par ultracentrifugation au cours de la décennie 1950–1960 [94] qui permit d'établir indiscutablement que les vésicules synaptiques

91. Bernard Katz et Ricardo Miledi. « A study of spontaneous miniature potentials in spinal motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 168.2 (1963), p. 389-422.

92. Lincoln T. Potter et Julius Axelrod. « Subcellular localization of catecholamines in tissues of the rat ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 142.3 (1963), p. 291-298 ; Lincoln T. Potter et Julius Axelrod. « Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 142.3 (1963), p. 299-305.

93. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 172-177. Ces travaux sont présentés plus loin, de même, ceux de Krešimir Krnjević (Krešimir Krnjević et J.W. Phillis. « Excitation of Betz cells by acetylcholine ». In : *Experientia* 18.4 (1962), p. 170-171 ; Krešimir Krnjević et J.W. Phillis. « Acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 166.2 (1963), p. 296-327 ; Krešimir Krnjević et J.W. Phillis. « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 165.2 (1963), p. 274-304 ; Krešimir Krnjević et J.W. Phillis. « Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 166.2 (1963), p. 328-350) et de Floyd E. Bloom, qui contribuèrent également à l'implantation des conceptions héritées de Katz (F.E. Bloom, A.P. Oliver et G.C. Salmoiraghi. « The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines ». In : *International Journal of Neuropharmacology* 2.3-4 (1963), p. 181-193).

94. Le travail pionnier semble être celui du groupe du Rockfeller Institute for Medical Research, George H. Hogeboom, Walter C. Schneider et George E. Palade. « Cytochemical Studies Of Mammalian Tissues II. The Distribution Of Diphosphopyridine Nucleotide-Cytochrome C Reductase in Rat Liver Fractions ». In : *Journal of Biological Chemistry* 177.2 (1949), p. 847-858, qui fut repris dans George H. Hogeboom. « Fractionation of cell components of animal tissue ». In : *Methods in Enzymology* 1 (1955), p. 16-19, puis prolongé par le groupe du Babraham Institute, rattaché à l'université de Cambridge, autour de Victor P. Whittaker (Catherine O. Hebb et Victor P. Whittaker. « Intracellular distributions of acetylcholine and choline acetylase ». In : *The Journal of Physiology* 142.1 (1958), p. 187-196 ; Victor P. Whittaker. « The isolation and characterization of acetylcholine-containing particles from brain ». In : *Biochemical Journal* 72.4 (1959), p. 694-706), puis à Londres, autour du même (Edward G. Gray et Victor P. Whittaker. « The isolation of synaptic vesicles from central nervous system ». In : *Journal of Physiology* 153 (1960), 35P-37P ; Edward G. Gray et Victor P. Whittaker. « The isolation of nerve endings from brain : an electron microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation ». In : *Journal of Anatomy* 96 (1962), p. 79-88). À noter que De Robertis lui-même travailla de manière extensive en employant le fractionnement cellulaire (voir De Robertis, Rodríguez de Lores Arnaiz et Pellegrino de Iraldi, « Isolation of synaptic vesicles from nerve endings of the rat brain », article le plus important de la

contiennent de l'acétylcholine : le groupe de V.C. Whittaker y parvint en 1964 [95], en concurrence avec celui qui travaillait à Buenos Aires auprès de De Robertis : cette émulation porta de beaux fruits [96].

Cependant, comme le note François Clarac, la question de savoir quel rôle fonctionnel jouaient les vésicules dans la transmission synaptique continua d'être débattue pendant dix ans : certains considéraient, à tort, que les vésicules synaptiques se contentaient de stocker le transmetteur, qui était libéré par le cytoplasme [97] ; d'autres qu'elles jouaient activement un rôle dans la libération du transmetteur, qui se fait directement depuis les vésicules : à Bethesda, John E. Heuser et Thomas S. Reese montrèrent sur la grenouille que c'était effectivement le cas [98], de même que Bruno Ceccarelli et ses collègues, qui, au Rockfeller Institute, quantifiaient avec précision la vitesse de renouvellement du contenu vésiculaire en acétylcholine dans une cellule stimulée de manière continue [99]. À Cambridge, A.S. Horn, qui collabora par la suite avec Solomon S. Snyder, utilisait les psychotropes sur des fractions cellulaires pour étudier les mécanismes de libération de la dopamine et de la noradrénaline [100]. La preuve biochimique directe vint, enfin, du groupe de Whittaker, qui montrait en 1974 [101] de manière incontestable qu'une stimulation électrique prolongée diminuait le contenu en acétylcholine

période, mais aussi De Robertis et al., « On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles » ; De Robertis et al., « Cholinergic And Non-Cholinergic Nerve Endings in Rat Brain–I : Isolation And Subcellular Distribution of Acetylcholine And Acetylcholinesterase » ; De Robertis et al., « Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings »).

95. Victor P. Whittaker, I.A. Michaelson et R. Jeanette A. Kirkland. « The Separation of Synaptic Vesicles from Nerve-Ending Particles ("synaptosomes") ». In : *Biochemical Journal* 90.2 (1964), p. 293-303. C'est l'article dans lequel le néologisme « synaptosomes » était forgé, et qui prouvait, avec beaucoup d'écho, que les vésicules contiennent effectivement le transmetteur (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 169).

96. Sur ce point, voir Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 109-114.

97. Yves Dunant et al. « Évolution de la décharge de l'organe éléctrique de la torpille et variations simultanées de l'acétylcholine au cours de la stimulation ». In : *Journal of Neurochemistry* 23.4 (1974), p. 635-643.

98. John E. Heuser et Thomas S. Reese. « Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 57.2 (1973), p. 315-344.

99. Bruno Ceccarelli, W.P. Hurlbut et A. Mauro. « Turnover of transmitter and synaptic vesicles at the frog neuromuscular junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 57.2 (1973), p. 499-524.

100. Alan S. Horn et Solomon H. Snyder. « Steric Requirements For Catecholamine Uptake by Rat Brain Synaptosomes : Studies with Rigid Analogs of Amphetamine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 180.3 (1972), p. 523-530 ; Alan S. Horn. « Structure-Activity Relations For The Inhibition of Catecholamine Uptake Into Synaptosomes From Noradrenaline and Dopaminergic Neurones in Rat Brain Homogenates ». In : *British Journal of Pharmacology* 47.2 (1973), p. 332-338.

101. Herbert Zimmermann et Victor P. Whittaker. « Effect of electrical stimulation on the yield and composition of synaptic vesicles from the cholinergic synapses of the electric organ of Torpedo : a combined biochemical, electrophysiological and morphological study ». In : *Journal of Neurochemistry* 22.3 (1974), p. 435-450.

des fractions cellulaires de la torpille [102].

La validation de l'hypothèse vésiculaire était achevée [103].

4.1.4 Na^+, K^+ et Ca^{++} : les apports de l'hypothèse ionique

Un dernier mot sur les mouvements ioniques, qui furent comme le point de départ de l'élucidation de la physiologie synaptique, telle que Hodgkin et Huxley la présentèrent en 1952, et dont l'étude, en 1976, année que j'ai choisie comme point de repère, bénéficia d'une technique électrophysiologique nouvelle, le patch clamp, qui rendit possible des mesures d'une précision inédite, puisqu'elles permettaient de mettre en évidence les déplacements de charges à travers un canal ionique unique [104]. En 1976, la nature ionique de la transmission axonale ne faisait plus aucun doute : cette section montre pourquoi [105].

C'est en quelque sorte une façon commode de boucler une boucle historique, qui s'étend de 1947 à 1976.

L'idée selon laquelle le potentiel d'action était dû à des mouvements ioniques remonte au début du XX^{e} siècle : c'était une hypothèse constitutive des travaux fondateurs de Julius Bernstein [106], que nous avons vus plus haut ; l'historiographie [107] attribue cependant un rôle important au travail d'Ernest Overton [108], que Bernstein lui-même reprit à son compte [109] une décennie plus tard.

---

102. Clarac et al., *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*, p. 283-294, et plus spécialement, p. 285. Pour un témoignage « de l'intérieur » sur cette ligne de recherche, voir Whittaker, « Thirty years of synaptosome research ».

103. « Pour mettre en évidence l'exocytose, il fallait faire l'analogie avec la libération quantique de l'acétylcholine mise en évidence à la jonction neuromusculaire par Bernard Katz (...), il fallait établir que la libération des catécholamines s'accompagnait de la libération vésiculaire d'autres composants biochimiques, tels que l'adénosine-triphosphate (ATP) et la dopamine-β-hydroxylase, et il fallait la preuve incontestable que constituaient les images de la microscopie électronique montrant la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique » (Klaus Starke. « History Ctecholamine Research ». In : *Chemical Immunology and Allergy (vol. 100)*. Sous la dir. de K.-C. Bergmann et Johannes Ring. Bâle : Karger Medical et Scientific Publishers, 2014, p. 288-301, p. 295).

104. On parle ici d'éléments cellulaires d'un diamètre de 4 μm, dont certaines structures internes ont un diamètre de 0,1 μm.

105. Cependant, l'investigation biologique n'avait pas tout dit des mécanismes de circulation des ions, ni des protéines qui en étaient responsables : 1976 fut le point de départ d'expérimentations qui excèdent le cadre de ce travail.

106. Julius Bernstein. « Ueber den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1.1 (1868), p. 173-207 ; Julius Bernstein. « Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 92.10-12 (1902), p. 521-562.

107. Arnost Kleinzeller, David W. Deamer et Douglas M. Fambrough. *Membrane Permeability : 100 Years since Ernest Overton.* Current Topic in Membranes vol. 48. Cambridge MA : Elsevier Science/Academic Press, 1999.

108. Ernest Overton. « Beiträge zur allgemeinen Muskel-und Nervenphysiologie ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 92.3-5 (1902), p. 115-280.

109. Julius Bernstein. « Zur elektrochemischen Grundlage der bioelektrischen Potentials ». In : *Biochemische Zeitschrift* 50 (1913), p. 393-401.

Mais c'est au sortir du second conflit mondial, on l'a vu, que Hodgkin commença à émettre l'hypothèse selon laquelle le potentiel d'action modifiait la perméabilité ionique de la membrane du neurone ; les travaux de Hodgkin débutèrent vers 1947, avec Katz, et furent publié en 1949 [110], date à laquelle les travaux historiques s'accordent à reconnaître que les grandes lignes de l'explication ionique de la propagation intracellulaire du potentiel d'action étaient posées et validées [111] ; en 1951, Keynes et Lewis [112], mesuraient les déplacements de charges en utilisant des isotopes radioactifs (Na^{24} et K^{42}) [113] dans les extraits tissulaires ; la même année, une hypothèse due à Fatt, publiée en 1950 [114], selon laquelle la dépolarisation de la plaque motrice était causée par l'entrée de l'acétylcholine dans la cellule postsynaptique, fut rejetée en même temps que les hypothèses de Hodgkin et Katz de 1949 se voyaient généralisées lorsque Fatt et Katz firent paraître un article extrêmement important, dans lequel le rôle de l'acétylcholine (provoquer l'ouverture de canaux ioniques non affectés par les changements de tension membranaire) et la nature des ions (Na^+ et K^+) étaient déterminés [115], article qui ouvrait la voie à la généralisation à l'ensemble du système nerveux [116] ; cette généralisation prenait corps dans les deux publications de 1952 (les quatre articles de Hodgkin et Huxley d'une part, et celui de l'équipe d'Eccles d'autre part), achevaient, entre autres choses, de préciser la nature des ions impliqués au cours du potentiel d'action (modélisé par un ouverture de canaux sélectifs aux Na^+, *puis* aux K^+).

1952 ouvrait donc la voie à un programme de recherche portant précisément sur la nature des ions impliqués dans les phénomènes de conduction nerveuse, à la jonction neuromusculaire mais aussi dans le système nerveux périphérique et dans le système nerveux central, et qui visait notamment à éclaircir deux points principaux, à savoir (i) la nature des ions impliqués dans les phénomènes d'inhibition synaptique, et (ii) les mécanismes de transport expliquant les déplacements de charges.

Entre 1954 et 1955, Del Castillo et Katz révélèrent l'action des ions sodium sur la plaque motrice et leur intervention dans la genèse des PPM [117]. Mais l'analyse des ions

110. Hodgkin, Huxley et Katz, « Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid » ; Hodgkin et Katz, « The Effect of Sodium Ions On The Electrical Activity of The Giant Axon of The Squid ».

111. Dupont, *Histoire de la neurotransmission* ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)* ; Keynes, « J.Z. and the discovery of squid giant nerve fibres ».

112. Keynes et Lewis, « The resting exchange of radioactive potassium in crab nerve » ; Keynes et Lewis, « The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres ».

113. Ils mentionnaient par ailleurs la présence d'anions chlorure (Cl^{35}), mais elle était artificielle, et provenait des ions sulfate (S^{35}) présents dans les tissus (par désintégration β^-, le S^{35} a le Cl^{35} pour isotope stable).

114. Paul Fatt. « The electromotive action of acetylcholine at the motor end-plate ». In : *The Journal of Physiology* 111.3-4 (1950), p. 408-422.

115. Sans toutefois exclure que d'autres ions pussent jouer un rôle, notamment des anions.

116. Fatt et Katz, « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode » ; Nicholls, « How acetylcholine gives rise to current at the motor end-plate ».

117. Del Castillo et Katz, « Quantal components of the end-plate potential » ; Del Castillo

sodium permit également en 1955 la mise en évidence de la nécessité d'une pompe sodique, par le groupe de Hodgkin et Keynes à Cambridge [118], dont les spécificités énergétiques (sa dépendance à l'adénosine triphosphate (ATP) et à la phosphocréatine, notamment) furent mises en lumière en 1960 par la même équipe [119]. L'étude des mécanismes de transport culmina, au cours de la décennie, en 1957, avec l'article de Jens C. Skou [120], chercheur d'Aarhus, qui mit au jour l'existence de la « pompe Na^+/K^+ » (une protéine enzymatique permettant de relocaliser activement les ions Na^+ et les ions K^+, dont les places sont en quelque sorte échangées après le passage d'un potentiel d'action). La découverte lui valut le prix Nobel de chimie en 1997 [121].

Le groupe de Cambridge approfondit également les connaissances relatives aux mouvements des ions potassium au cours du potentiel d'action, en travaillant sur ce bon vieil axone géant du calmar [122], et concluait que les ions devaient se déplacer à la queue leu-leu [123] (et donc, que plusieurs ions se trouvaient dans les « canaux [124] » en même temps) dans les éléments anatomiques leur permettant de traverser la membrane (pores ou canaux, donc), éléments dont l'activation *était effectivement* dépendante de la tension membranaire. Dans le même temps, le groupe d'Eccles, à Canberra, qui comptait à présent Paul Fatt dans ses rangs, confirmait, dans une importante série d'articles, le rôle des ions potassium dans la genèse des PPSE, potentiels dont la sommation donnait lieu au potentiel d'action [125], et forgeaient l'hypothèse d'une intervention, non seulement des ions potassium, mais aussi des ions chlorure dans la genèse des PPSI — ces potentiels inhibiteurs de la réponse postsynaptique (et dont la découverte avait été un événement capital), mais qui étaient alors moins bien compris que les PPSE [126].

---

et Katz, « Local activity at a depolarized nerve-muscle junction » ; Del Castillo et Katz, « La base" quantale" de la transmission neuromusculaire ».

118. Alan L. Hodgkin et Richard D. Keynes. « Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 28-60.

119. Hodgkin et Keynes, « The potassium permeability of a giant nerve fibre ».

120. Jens C. Skou. « The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves ». In : *Biochimica et Biophysica Acta* 23 (1957), p. 394-401.

121. « *For the first discovery of an ion-transporting enzyme, Na^+, K^+-ATPase* ».

122. Hodgkin et Keynes, « The potassium permeability of a giant nerve fibre ».

123. Ibid., p. 81.

124. D'après Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 115, la paternité de l'expression « canaux ioniques » revient à l'article dont je parle ; on parlait avant de « pores ».

125. John S. Coombs, John C. Eccles et Paul Fatt. « The electrical properties of the motoneurone membrane ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 291-325 ; John S. Coombs, John C. Eccles et Paul Fatt. « The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 326-373 ; John S. Coombs, John C. Eccles et Paul Fatt. « Excitatory synaptic action in motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 374-395 ; John S. Coombs, John C. Eccles et Paul Fatt. « The inhibitory suppression of reflex discharges from motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 396-413.

126. Dans ces publications, Eccles et ses collègues apportaient de nombreuses précisions sur la forme

Dans la continuité de ces travaux, on trouve ceux de Hodgkin et Horowicz, sur les effets du potassium et du chlorure sur les phénomènes d'inhibition de plaque motrice [127] ; ceux de Paul Fatt, qui montra en 1958 sur la jonction neuromusculaire du crustacé le rapport causal entre PPSI et ions chlorure [128], validant ainsi l'hypothèse d'Eccles et de ses collaborateurs ; ceux de Takeuchi [129], qui, en montrant que lors de la production d'un PPM, seuls les ions sodium et potassium intervenaient, mais pas les ions chlorure (ce que Fatt et Katz n'avaient pas pu décider en 1951), donnaient un poids empirique à l'idée de spécificité (c'est-à-dire d'exclusivité, certes relative) des ions intervenant dans les processus excitateurs et inhibiteurs ; d'autres travaux, enfin, bénéficièrent de la technique d'injection mise au point par Baker et Shaw, en collaboration avec Hodgkin [130], qui consistait à substituer au contenu cytoplasmique du neurone (l'« axoplasme ») différentes solutions aux contenus ioniques variés, technique qui permit de multiplier les vérifications expérimentales de l'hypothèse ionique [131]. Peu

et les propriétés partagées par les PPM, les PPSE et les PPSI, ainsi que les différences qui distinguaient ces différents types de potentiels sous-liminaires du potentiel d'action, et caractérisaient bien plus nettement les différences entre la transmission axonale et et la transmission synaptique. Cette dernière se singularisait par le caractère unilatéral de la propagation du signal, ses délais spécifiques, la période réfractaire plus importante que celle postérieure au potentiel d'action dans un axone , les effets électriques résiduels post-excitation, et, surtout, la nature particulière des potentiels « miniatures » (c'est-à-dire infra-liminaires, et ne déclenchant donc pas de potentiel d'action dans l'élément postsynaptique), qui facilitaient ou ralentissaient l'apparition du potentiel d'action par sommation (car *considérés un à un*, ces potentiels ne sont pas, pour leur part, suivis d'une période réfractaire, ce qui rend justement possibles les effets de sommation) et dont l'amplitude variable montrait qu'ils n'étaient pas, à la différence du potentiel d'action, soumis à la règle du « tout ou rien ». Voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 165-167 et John C. Eccles. « The Ferrier lecture : the nature of central inhibition ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 153.953 (1961), p. 445-476. Pour des détails techniques, l'inestimable Dale Purves et al. *Neurosciences*. Traduction de la 1ère édition americaine par J.-M. Coquery, revue par A. Roucoux. Louvain-la-Neuve/Paris : De Boeck Université, 1999, dans les chapitre 2 à 7, se révèle un outil de travail proprement extraordinaire.

127. Alan L. Hodgkin et P. Horowicz. « Effects of K and Cl on the membrane potential of isolated muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 137.1 (1957), 30P.

128. Paul Fatt et B.L. Ginsborg. « The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 142.3 (1958), p. 516-543.

129. Akira Takeuchi et Noriko Takeuchi. « On the permeability of end-plate membrane during the action of transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 154.1 (1960), p. 52-67 ; Takeuchi et Takeuchi, « Electrical changes in pre-and postsynaptic axons of the giant synapse of *Loligo* » ; Noriko Takeuchi. « Effects of calcium on the conductance change of the end-plate membrane during the action of transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 167.1 (1963), p. 141-155 ; Akira Takeuchi et Noriko Takeuchi. « The effect on crayfish muscle of iontophoretically applied glutamate ». In : *The Journal of Physiology* 170.2 (1964), p. 296-317.

130. Peter F. Baker, Alan L. Hodgkin et Trevor I. Shaw. « The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons ». In : *The Journal of Physiology* 164.2 (1962), p. 355-374.

131. Les recherches de Fatt sur le rôle du potassium et/ou du chlorure dans les processus inhibiteurs prolongés, par exemple, par Del Castillo et Katz, « Biophysical aspects of neuromuscular transmission », par Charles Edwards et Susuum Hagiwara. « Potassium ions and the inhibitory process in the crayfish stretch receptor ». In : *The Journal of General Physiology* 43.2 (1959), p. 315-321, par Otto F. Hutter et Denis Noble. « The chloride conductance of frog skeletal muscle ». In : *The Journal of Physiology* 151.1 (1960), p. 89, par T. Araki et al. « Injection of alkaline cations into cat

à peu, on en arrivait à une image (schématique, mais corroborée par l'expérience) dans laquelle le sodium jouait un rôle dans les phénomènes d'excitation, le chlore, dans les mécanismes inhibiteurs, et le potassium dans les deux à la fois.

On l'a vu, la décennie 1950–1970 fut également l'occasion, pour de nombreuses équipes de biologistes, de mettre au jour les mécanismes cellulaires par lesquels le transmetteur chimique était libéré par le neurone présynaptique.

Or c'est précisément ici qu'un ion, le Ca^{++} [132] , fut identifié comme jouant un rôle décisif dans le processus qui fut baptisé l'« exocytose » par C. de Duve [133], en 1963 [134].

Si Ringer [135] et Locke [136] avaient, à la fin du XIX^{e} siècle, repéré ou supposé le rôle du calcium dans la contraction cardiaque (pour le premier), ou à la jonction neuromusculaire (pour le second), ce furent des physiologistes de Cambridge, essentiellement, qui établirent son rôle dans la neurotransmission ; et encore une fois, ces travaux furent réalisés dans l'orbite de Bernard Katz.

La contribution la plus importante fut sans doute celle de Ricardo Miledi, physiologiste diplômé de l'université Nationale Autonome de Mexico, qui commença à s'intéresser au rôle des ions calcium [137] lors d'un séjour à Woods Hole (1955), à l'occasion duquel il se familiarisa avec les techniques de microdissection et de fabrication

---

spinal motoneurones ». In : *Nature* 196.4861 (1962), p. 1319-1320, par Gerald A. Kerkut et R.J. Walker. « The specific chemical sensitivity of Helix nerve cells ». In : *Comparative Biochemistry and Physiology* 7.4 (1962), p. 277-288, et par A. Kerkut Gerald et R.C. Thomas. « Anion Permeability of Inhibitory Post-Synaptic Membrane of Helix Neurones ». In : *Journal of Physiology* 168.1 (1963), p. 23-24. Sur l'histoire de la recherche neurophysiologique sur les ions chlorure en particulier, on peut consulter Otto F. Hutter. « A personal historic perspective on the role of chloride in skeletal and cardiac muscle ». In : *Physiological Reports* 5.6 (2017), p. 1-7.

132. Sur l'importance historique des recherches concernant ces ions, on peut lire Annette C. Dolphin. « A Short History of Voltage-Gated Calcium Channels ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S56-S62.

133. En même temps qu'Albert Claude et George E. Palade, de Duve reçut le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1974 « *For their discoveries concerning the structural and functional organization of the cell* ».

134. Zanvil A. Cohn, James G. Hirsch et Edith Wiener. « The cytoplasmic granules of phagocytic cells and the degradation of bacteria ». In : *Ciba Foundation Symposium-Anterior Pituitary Secretion (Book I of Colloquia on Endocrinology)*. 1963, p. 126-150 ; Christian De Duve. « The lysosome concept ». In : *Ciba Foundation Symposium-Anterior Pituitary Secretion (Book I of Colloquia on Endocrinology)*. 1963, p. 1-35 ; Frank S. Labella et Melvin E. Krass. « New Terminology for Cellular Ingestion and Egestion ». In : *Nature* 220.5172 (1968), p. 1141-1142.

135. Sydney Ringer. « Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle ». In : *The Journal of Physiology* 3.5-6 (1882), p. 380-393 ; Sydney Ringer. « A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart ». In : *The Journal of Physiology* 4.1 (1883), p. 29-42 ; David J. Miller. « Sydney Ringer – physiological saline, calcium and the contraction of the heart ». In : *The Journal of Physiology* 555.3 (2004), p. 585-587.

136. F.S. Locke. « Notiz über den Einfluss physiologischer Kochsalzlosung auf die elektrische Erregbarkeit von Muskel und Nerv ». In : *Zentralblatt für Physiologie* 8 (1894), p. 166-167.

137. Un autre aspect important de son travail réside dans l'utilisation qu'il fit de la technique de la dégénérescence nerveuse (Eusebi, « Ricardo Miledi and the foundations of synaptic and extrasynaptic neurotransmitter receptor physiology »).

de micro-pipettes. Intrigué à la fois par ses propres observations, et par un article de Del Castillo et Stark (qui remontait à 1952, mais ne rencontra pas autant d'écho que celui de Hodgkin et Huxley, publié dans le même numéro du *Journal of Physiology*[138]), Miledi en vint à se demander si le calcium jouait un rôle spécifique dans la libération du neurotransmetteur : plus précisément, il se posa la question de savoir si le calcium ne servait qu'à propager le PA aux extrémités (non myélinisées) des neurones présynaptiques, ou s'il était une cause plus directe de la libération des paquets de molécules excitatrices ou inhibitrices[139].

Lorsqu'il rencontra Katz en Australie, en 1958, Fatt et Ginsborg avaient avancé dans la compréhension du rôle du Ca^{++}, à l'occasion d'un article important[140]. Miledi reprit ses travaux sur les ions après une période où son attention se porta sur d'autres questions, les présenta dans sa *Forbes Lecture* de 1964, et, en 1965, les résultats de leurs expériences parurent : en l'absence de calcium dans le bain, la libération du transmetteur n'avait pas lieu ; une fois la solution pourvue en Ca^{++}, la libération était à nouveau observée. Une première série de publications s'étalant entre 1965 et 1967 vint confirmer que le calcium était une condition nécessaire à la transmission chimique dans la synapse[141].

---

138. Il s'agissait de José Del Castillo et L. Stark. « The effect of calcium ions on the motor end-plate potentials ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 507-515 ; il faut noter que Fatt, de son côté, s'était penché à son tour sur les ions calcium en 1953 (Paul Fatt et Bernard Katz. « The electrical properties of crustacean muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 120.1-2 (1953), p. 171-204).

139. J.-C. Dupont rappelle le rôle très important qu'ont joué les travaux de A.W. Liley dans la mise au jour de la libération du transmetteur par l'action du calcium : par exemple, Albert W. Liley. « An investigation of spontaneous activity at the neuromuscular junction of the rat ». In : *The Journal of Physiology* 132.3 (1956), p. 650-666 ; Albert W. Liley. « The effects of presynaptic polarization on the spontaneous activity at the mammalian neuromuscular junction ». In : *The Journal of Physiology* 134.2 (1956), p. 427-443 ; Albert W. Liley. « The quantal components of the mammalian end-plate potential ». In : *The Journal of Physiology* 133.3 (1956), p. 571-587. Voir (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 171).

140. Fatt et Ginsborg, « The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres ».

141. Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 496-503 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The measurement of synaptic delay, and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 483-495 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Propagation of electric activity in motor nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 453-482 ; Ricardo Miledi. « Miniature synaptic potentials in squid nerve cells ». In : *Nature* 212.5067 (1966), p. 1240-1242 ; Ricardo Miledi et C.R. Slater. « The action of calcium on neuronal synapses in the squid ». In : *The Journal of Physiology* 184.2 (1966), p. 473-498 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Input–output relation of a single synapse ». In : *Nature* 212.5067 (1966), p. 1242-1245 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 167.1006 (1967), p. 23-38 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses ». In : *The Journal of Physiology* 192.2 (1967), p. 407-436 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The Timing of Calcium Action During Neuromuscular Transmission ». In : *The Journal of Physiology* 189.3 (1967),

Après que Toshio Narashi et ses collègues eurent établi l'action sélectivement antagoniste de la tétrodoxine (TTX) sur la conduction calcique [142], Miledi et Katz approfondirent l'analyse de la libération synaptique, entre séjours estivaux à Naples et travaux dans leurs locaux londoniens [143]. Dans cet ensemble de travaux la physiologie fine de la libération synaptique du neurotransmetteur se trouvait encore précisée, et le rôle des ions, au moyen de la TTX et de techniques d'injection intracellulaire (inspirées de celle de Baker et Shaw), permirent à Miledi et Katz de confirmer leur hypothèse de 1967 [144] selon laquelle l'entrée des ions calcium était un processus essentiel à la diffusion synaptique de l'acétylcholine, et même de conclure que la diffusion membranaire du Ca^{++} était une explication suffisante à l'exocytose synaptique [145].

On l'a vu, en 1973, l'exocytose vésiculaire avait fini par être admise ; l'article de Miledi en fut en partie l'une des raisons [146]. Ainsi, lorsque Katz et Miledi proposèrent une synthèse générale de la mécanique électro-chimique de libération du transmetteur [147], les éléments fondamentaux avait été découverts.

Les grandes lignes de la suite de l'histoire des canaux ioniques furent écrites par un

---

p. 535-544.

142. Toshio Narahashi, John W. Moore et William R. Scott. « Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons ». In : *The Journal of General Physiology* 47.5 (1964), p. 965-974.

143. Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Tetrodotoxin-resistant electric activity in presynaptic terminals ». In : *The Journal of Physiology* 203.2 (1969), p. 459-487 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Membrane noise produced by acetylcholine ». In : *Nature* 226.5249 (1970), p. 962-963 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The effect of prolonged depolarization on synaptic transfer in the stellate ganglion of the squid ». In : *The Journal of Physiology* 216.2 (1971), p. 503-512 ; Ricardo Miledi, P. Molinoff et Lincoln T. Potter. « Biological sciences : isolation of the cholinergic receptor protein of torpedo electric tissue ». In : *Nature* 229.5286 (1971), p. 554-557 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Further observations on acetylcholine noise ». In : *Nature New Biology* 232.30 (1971), p. 124-126 ; Bernard Katz. « Quantal mechanism of neural transmitter release ». In : *Science* 173.3992 (1971), p. 123-126 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The statistical nature of the acetylcholine potential and its molecular components ». In : *The Journal of Physiology* 224.3 (1972), p. 665-699 ; Bernard Katz et Ricardo Miledi. « The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft ». In : *The Journal of Physiology* 231.3 (1973), p. 549-574.

144. Katz et Miledi, « A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses ». Harry Grundfest avait parlé la même année de « théorie ionique généralisée », tenant les ions pour les agents généralement indispensables à la libération du transmetteur, et, grâce à des résultats de obtenus par Miledi et Slater sur l'axone du calmar, pour la cause de ce phénomène dans toutes les synapses. Voir Harry Grundfest. « La membrane des cellules excitables ». In : *Actualités neurophysiologiques* 7 (1967), p. 35-73 et Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 158.

145. Ricardo Miledi. « Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 183.1073 (1973), p. 421-425.

146. Ce paragraphe s'appuie en grande partie sur Jade-Ming Jeng. « Ricardo Miledi and the calcium hypothesis of neurotransmitter release ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 3.1 (2002), p. 71-76, et, dans une moindre mesure, sur George J. Augustine, Milton P. Charlton et Stephen J. Smith. « Calcium action in synaptic transmitter release ». In : *Annual Review of Neuroscience* 10.1 (1987), p. 633-693

147. Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Transmitter leakage from motor nerve endings ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 196.1122 (1977), p. 59-72.

duo de chercheurs allemands dans les années 1970 : une médecin, Bert Sackmann, et un biophysicien, Erwin Neher, qui mirent au point [148], au cours des années 1970–1976 la technique du patch clamp [149] qui rendit possibles les premières mesures directes des mouvements ioniques dans des canaux individuels isolés : à l'exception notable de Gilbert Ning Ling, qui avait énormément contribué à la mise au point des microélectrodes, mais qui n'était toujours pas convaincu par l'existence des canaux ioniques à l'aube de la décennie 1990 [150], le champ accueillit positivement les travaux de Neher et Sackmann. Leur technique, très innovante, permettait en effet d'apporter la preuve directe de l'existence des canaux ioniques et d'en explorer tous les types. Les deux hommes reçurent le prix Nobel en 1991 [151].

Celui reçu par le chimiste américain R. Roderick MacKinnon en 2003 [152], et celui que partagèrent James E. Rothman (Yale), Randy W. Schekman (Stanford) et Thomas C. Südhof (qui fit sa thèse avec Whittaker) dix ans plus tard [153], pour leur travaux sur les protéines responsables du transport vésiculaire [154], vinrent couronner des résultats se situant dans cette ligne de recherche, ouverte par le travaux de Hodgkin de l'après-guerre, par ceux de Katz sur le stockage et la diffusion de neurotransmetteurs, et ceux

148. Ils s'appuyèrent notamment sur les résultats obtenus par Katz et Miledi entre 1970 et 1972 (sus-cités) à partir de la mesure du « bruit », c'est-à-dire des fluctuations dans les réponses de l'élément postsynaptique à l'acétylcholine, de laquelle ils tirèrent l'hypothèse (exacte) selon laquelle ces fluctuations procédaient de l'ouverture aléatoire de canaux ioniques individuels, et qui leur permirent même d'estimer la valeur élémentaire des phénomènes de dépolarisation induits par l'acétylcholine (David Colquhoun et Bert Sakmann. « From muscle endplate to brain synapses : a short history of synapses and agonist-activated ion channels ». In : *Neuron* 20.3 (1998), p. 381-387, p. 382).

149. Les publications les plus importantes sont sans doute Erwin Neher et Bert Sakmann. « Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres ». In : *Nature* 260.5554 (1976), p. 799 ; Erwin Neher, Bert Sakmann et Joe H. Steinbach. « The Extracellular Patch Clamp : A Method For Resolving Currents Through Individual Open Channels in Biological Membranes ». In : *Pflügers Archiv* 375.2 (1978), p. 219-228, et Owen P. Hamill et al. « Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches ». In : *Pflügers Archiv* 391.2 (1981), p. 85-100, qui en proposait certaines améliorations techniques. Des détails accessibles se trouvent dans Rémy Sauvé. « Le patch clamp : une nouvelle façon de voir les canaux ioniques ». In : *Médecine/Sciences* 9.3 (1987), p. 538-545, et on trouve une mise en perspective historique par Sakmann lui-même dans Colquhoun et Sakmann, « From muscle endplate to brain synapses : a short history of synapses and agonist-activated ion channels ».

150. Edward Carmeliet. « From Bernstein's rheotome to Neher-Sakmann's patch electrode — The action potential ». In : *Physiological Reports* 7.1 (2019), p. 1-30, p. 11.

151. « *For their discoveries concerning the function of single ion channels in cells* ».

152. Il le partagea avec Peter Agre ; MacKinnon fut récompensé « *For discoveries concerning channels in cell membranes (...) [and] for structural and mechanistic studies of ion channels* ».

153. « *For their discoveries of machinery regulating vesicle traffic, a major transport system in our cells* ».

154. William T. Wickner. « Profile of Thomas Südhof, James Rothman, and Randy Schekman, 2013 Nobel Laureates in Physiology or Medicine ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.46 (2013), p. 18349-18350 ; Thiéry Galli, Aurélia Kuster et David Tareste. « Prix Nobel de Médecine 2013 James Rothman, Randy Schekman et Thomas Südhof. Une récompense pour la découverte des acteurs et des mécanismes moléculaires fondamentaux du trafic vésiculaire intracellulaire ». In : *Médecine/Sciences* 29 (2013), p. 1055-1058 ; Ushma S. Neill. « A conversation with James Rothman ». In : *The Journal of clinical investigation* 125.2 (2015), p. 460-461.

d'Axelrod sur le mécanisme de recapture présynaptique [155] : ces trois séries de travaux ne sont que trois exemples, particulièrement éclatants, du fait qu'à l'issue des deux décennies 1950–1970, la neurophysiologie était parvenue à un régime de scientificité qu'on pourrait qualifier, sans trop de peine, de « normal » au sens de Thomas Kuhn [156].

4.1.5 Les neurotransmetteurs centraux : 1933–1989

Il est très difficile d'identifier une date précise à laquelle la généralisation de la conception électrochimique au système nerveux central des mammifères devint la conception dominante, l'image scientifique du mécanisme intime de la physiologie nerveuse, peut-être parce que cette extension ne fut que le corollaire (ou l'envers ?) de la série de travaux qui, de 1952 à 1970, permirent de lever le voile sur les mécanismes de la communication cellulaire du système nerveux, et qu'au fond, une fois que la structure et le mode de fonctionnement de la synapse furent établis dans leurs grandes lignes, l'idée selon laquelle les synapses centrales étaient elles aussi des synapses chimiques apparaissait comme l'hypothèse la plus simple, et, donc [157], la plus probable, c'est-à-dire la meilleure.

Rien ne témoigne mieux de cette acceptation progressive que la reconnaissance, au cours de la période qui nous occupe, et en parallèle des découvertes historiques qui ont jalonné notre récit, du fait qu'une pluralité de substances chimiques étaient effectivement des neurotransmetteurs, et même, des neurotransmetteurs centraux — en effet, la première synapse cholinergique *centrale* ne fut découverte qu'en 1958, par Rosamond Eccles [158] ce qui est à la fois tardif — si l'on ose dire — relativement à d'autres substances, et ironique, puisque ce sont précisément les travaux sur l'acétylcholine de la première moitié du XX^{e} siècle qui avaient conduit à l'hypothèse d'une transmission chimique entre les neurones.

155. Il est question de Julius Axelrod dans de nombreux passages : voir l'index de cette étude, 635.
156. Thomas S. Kuhn. *La Structure des révolutions scientifiques* (1962[1]/1970[2]). Paris : Garnier-Flammarion, 1983.
157. Harman, « The Inference to the Best Explanation ».
158. Voir Curtis et Eccles, « The Excitation of Renshaw Cells By Pharmacological Agents Applied Electrophoretically », qui montrait son rôle excitateur sur les synapses des neurones moteurs et sur les cellules de Renshaw, mais son rôle était soupçonné depuis quatre ans, comme en témoignent les deux articles d'Eccles, Eccles, Fatt et Koketsu, « Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones » et John C. Eccles, Rosamond M. Eccles et Paul Fatt. « Pharmacological Investigations On A Central Synapse Operated By Acetylcholine ». In : *Journal of Physiology* 131 (1956), p. 154-169, que la littérature secondaire tient parfois pour être à l'origine du rôle de l'acétylcholine dans le système nerveux central. Eccles, en montrant ensuite que l'acétylcholine exerçait la même fonction dans les ganglions sympathiques, achevait l'extension centrale de la substance dont toute cette histoire, en un sens, était partie. Voir : Eccles, Eccles et Magni, « Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys » ; John C. Eccles et al. « Electrophysiological investigations on Renshaw cells ». In : *The Journal of Physiology* 159.3 (1961), p. 461-478 ; Eccles, « The Ferrier lecture : the nature of central inhibition »). Voir Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 166 sqq.

Entre 1933–1935, années des importants travaux de Dale, Gaddum et Feldberg qui érigèrent l'acétylcholine au rang de neurotransmetteur [159], jusqu'à sa détection dans le cerveau (même si à l'époque, on ignorait quelle était sa fonction dans le système nerveux central), et juillet 1957, année où Joel Elkes énonça à *Cold Spring Harbour* les critères que devait satisfaire une substance organique pour être considérée comme un transmetteur de l'influx nerveux [160], quatre substances vinrent s'ajouter à l'acétylcholine : la noradrénaline, la sérotonine, l'acide γ-aminobutyrique (plus communément appelé le GABA) et la substance P, qui furent rejointes, entre 1958 (trop tard pour qu'Elkes puisse la mentionner dans son exposé) et 1963, par la dopamine.

Au cours des décennies suivantes, d'autres substances acquirent le statut de neurotransmetteurs à part entière ; les critères d'identification biologiques, physiologiques et pharmacologiques furent affinés : mais on peut dire qu'en l'espace de trois décennies, les fondements de la grammaire chimique des théorisations biologiques des psychopathologies avaient été posés, fondements qui eux-mêmes s'appuyaient sur tout l'arrière-plan, l'*a priori* conceptuel (c'est-à-dire scientifique) que j'ai présenté jusqu'ici. Parmi les cinq substances en question, quatre voyaient leur concentration cellulaire altérée par les psychotropes dont il a été question dans le chapitre 2 : en plus d'en révéler les mécanismes d'action, ces substances furent aussi et surtout le point de départ de ce que j'appelle la biologisation de la psychiatrie : on ne saurait sous-estimer leur importance, tant au plan scientifique que médical, conceptuel qu'historique.

159. Chang et Gaddum, « Choline Esters in Tissue Extracts » ; Henry H. Dale, Wilhelm S. Feldberg et Marthe S. Vogt. « Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings ». In : *The Journal of Physiology* 86.4 (1936), p. 353-380 ; Wilhelm S. Feldberg et J.A. Guimarãis. « The liberation of acetylcholine by potassium ». In : *The Journal of Physiology* 86.3 (1936), p. 306-314. À noter que dans l'article de 1933, Gaddum et Chang énonçaient une série de conditions empiriques (qui correspondaient aux tests physiologiques disponibles à l'époque) mais non exhaustives, qu'il était souhaitable qu'une substance chimique satisfît pour être considérée comme un transmetteur nerveux : elle devait être détruite par le sang, instable (c'est-à-dire facilement hydrolysable), ses effets devaient être potentialisés par l'ésérine (critère que Dale remit cependant en question très tôt), mais antagonisés par l'atropine ; elle devait avoir des effets muscariniques (parasympathiques) et/ou nicotiniques (sympathiques) ; enfin, un critère était indispensable pour s'assurer que l'on n'avait pas affaire avec l'acétylcholine : Gaddum et Chang écrivaient qu'il était nécessaire que l'acétylation d'une telle substance n'augmente pas son activité physiologique autant que celle de la choline le faisait (Chang et Gaddum, « Choline Esters in Tissue Extracts », p. 30-31).

160. Dans sa communication, Elkes établissait « *four minimal desiderata for a substance claiming a transmitter rôle whithin the central nervous system* » : une substance était un neurotransmetteur central dans la mesure où 1° elle était détectable dans les tissus du système nerveux central et où sa concentration variait avec l'état fonctionnel des tissus en question ; 2° les enzymes responsables de la synthèse *et* de la dégradation de la substance candidate étaient également présentes dans les mêmes tissus organiques ; 3° il existait une inhibition spécifique des enzymes en question, inhibition qu'on devait pouvoir établir par des moyens pharmacologiques et des investigations fonctionnelles ; et, enfin, 4° une substance chimique n'était un candidat admissible que dans la mesure où la rendre expérimentalement présente dans les tissus devait avoir des effets sur la fonction des tissus en question. Voir Joel Elkes. « Drug Effects in Relation to Receptor Specificity within the Brain : Some Evidence and Provisional Formulation ». In : *Neurological Basis of Behavior*. Sous la dir. de G.E.W. Wolstenholme et Cecilia M. O'Connor. Londres : Churchill, 1958, p. 303-336, p. 305-306.

Voici leurs histoires [161].

La noradrénaline

On l'a vu, un très grand nombre de substances psychotropes, notamment celles qui furent catégorisées comme des médicaments antidépresseurs, ont un effet sur le système noradrénergique ; autrement dit, même s'il n'est pas évident de saisir ce que cela signifie exactement, le mécanisme d'action de ces nombreuses substances repose sur une modification de la libération, ou de la recapture, ou de la dégradation enzymatique de la noradrénaline ; mais on ne le sait que depuis des recherches qui s'étendent entre 1952 et 1964, période au cours de laquelle les mécanismes d'action des principaux chefs de file de la psychopharmacologie furent déterminés, : n'anticipons pas.

Quelques mots sur l'adrénaline L'histoire de la mise au jour du rôle physiologique de la noradrénaline, de ses voies de synthèse et de dégradation commence étonnamment en un sens au cours de travaux médicaux et pharmacologiques concernant le traitement de l'asthme par l'adrénaline, dont la noradrénaline est le précurseur immédiat, et dont l'étude mit les physiologistes sur la voie de la découverte de noradrénaline. Cette histoire début dans la deuxième moitié du XIX^e siècle.

Klaus Starke fait l'hypothèse que la première mention de l'adrénaline dans la littérature médicale, quoiqu'implicite (l'auteur ne parlant que des effets curatifs d'une émotion forte, pas de sa cause biologique, qui se trouve être l'hormone sécrétée par les glandes surrénales que nous appelons, au XXI^e siècle l'adrénaline [162]), se trouve dans un livre intitulé *On Asthma*, que Henry Hyde Salter fit paraître à Philadelphie en 1864 [163].

Mais cette première occurrence anecdotique dans l'article cité — et présente dans le texte uniquement pour les besoins de la cause de son auteur —, pour plaisante qu'elle soit, ne doit pas faire perdre de vue que, dans l'histoire de la physiologie, de la

161. Il va de soi, mais il est tout de même bon de le préciser, que chacune de ces substances pourrait donner lieu à une biographie scientifique entière, et que malgré la présence de nombreuses références à la littérature primaire, les pages qui suivent ne font que retracer schématiquement un foule de développements méthodologiques et de résultats physiologiques que notre passion du détail saurait pourtant commencer même d'épuiser. Les pages qui suivent s'appuient dans une très large mesure sur DUPONT, *Histoire de la neurotransmission* ; ROBINSON, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, mais le texte qui m'aura permis d'organiser correctement le déroulé des événements et de mettre en lumière les grandes articulations factuelles est STARKE, « History Ctecholamine Research ».

162. Mais qui a connu par moins de trente-deux dénominations au cours des premières décennies de son étude : voir Elizabeth M. TANSEY. « What's in a name ? Henry Dale and adrenaline, 1906 ». In : *Medical history* 39.4 (1995), p. 459-476.

163. Henry Hyde SALTER. *On Asthma : its Pathology and Treatment*. Philadelphie : Blanchard et Lea, 1864.

pharmacie, et, pour ce qui nous intéresse ici, de la neurobiologie, l'adrénaline joua un rôle fondateur à de très nombreux égards.

Tout d'abord, parce qu'elle fut une substance endocrine [164] qui intéressa non seulement les physiologistes, mais encore les chimistes et les pharmaciens : sa découverte, et les recherches subséquentes, eurent précisément un rôle matriciel dans les développements historiques de la neurobiologie parce qu'elles se situaient à l'intersection de différentes lignes de recherches, de différentes disciplines, dans un style de pensée (pensée à la fois théorique et technique) dont J.-G. Barbara a très bien montré qu'il était une spécificité fondamentale du champ qui nous occupe [165].

En 1856, le Français Alfred Vulpian la repéra indirectement en observant que les tissus des glandes surrénales viraient au vert en présence de chlorure de fer, et que cette coloration se retrouvait dans les vaisseaux de la glande surrénale : il en conclut qu'une substance non identifiée était responsable du phénomène, et qu'elle était capable de pénétrer dans le système vasculaire [166].

Les effets physiologiques de l'adrénaline furent repérés entre 1893 et 1895 par George Olivier, un médecin de Harrogate, et Edward Albert Schäfer, physiologiste de l'UCL, à commencer par ses effets vasoconstricteurs et les conséquences cardiovasculaires de cette action [167] ; ce fut là la découverte décisive, de laquelle découlèrent les études chimiques et pharmaceutiques des années suivantes.

Ce fut John Jacob Abel (1857–1938) qui, à Baltimore, parvint à une purification partielle du composé [168] (il l'appelait « épinéphrine »), permettant à Jōkichi Takamine (1854–1922), chimiste de New York qui travaillait pour le compte de Parke, Davis & Co. (une filiale de Pfizer établie à Détroit), d'en tirer la forme pure en 1901, et de la breveter sous le nom « Adrenalin [169] ». On commença à s'en servir sur la côte Est des

164. On doit le terme « hormone » à Ernest Starling, professeur à l'UCL, qui l'introduisit dans la littérature vers 1902. Voir John Henderson. « Ernest Starling and "Hormones" : an historical commentary ». In : *Journal of endocrinology* 184.1 (2005), p. 5-10 ; Jamshed R. Tata. « One hundred years of hormones ». In : *EMBO reports* 6.6 (2005), p. 490-496.

165. Barbara, *La naissance du neurone : constitution d'un objet scientifique au* XX*e siècle* ; Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XXe siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) » ; Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XXe siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) ».

166. Edmé Félix Alfred Vulpian. « Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales ». In : *Compte rendu des séances de l'Académie Sciences* 43 (1856), p. 663-665.

167. George Oliver et Edward A. Schäfer. « First demonstration of hormone extract on physiological action of the suprarenal capsules ». In : *The Journal of Physiology* 16 (1894), p. I-IV ; George Oliver et Edward A. Schäfer. « The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules ». In : *The Journal of Physiology* 18.3 (1895), p. 230-276.

168. John J. Abel. « Ueber den blutdruckerregenden Bestandtheil der Nebenniere, das Epinephrin. » In : *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 28.3-4 (1899), p. 318-362.

169. Jōkichi Takamine. « Adrenalin, the Active Principle of The Suprarenal Glands and its Mode of Preparation ». In : *American Journal of Pharmacy (1835-1907)* 73 (1901), p. 523-531 ; Jōkichi Takamine. « The Isolation of the Active Principle of the Suprarenal Gland ». In : *Journal of Physiology (Proceedings of the Physiological Society* 27 (1901), p. 29-30.

États-Unis comme d'un traitement contre l'asthme vers 1903.

Friedrich Stolz (1860–1936), qui travaillait à Höchst (près de Francfort), pour l'entreprise pharmaceutique Hoecht AG (Aktiengesellschaft) en synthétisa entre 1904 et 1905 la forme racémique, établissant par là même une méthode pour synthétiser le noyau catéchol (plus précisément, le groupement fonctionnel dihydroxyphényl) caractéristique des catécholamines [170]

Cependant, l'importance théorique de la découverte de l'adrénaline commença de se faire jour vers 1904–1905, en Grande Bretagne, lieu où les recherches sur la substance avaient débuté une décennie auparavant. Cette importance se remarque sur deux plans : d'une part, l'adrénaline contribua, certes moins que l'acétylcholine mais de manière notable, à la constitution de la neurotransmission chimique (voir *supra*, 4.1.5, page 396 et les suivantes) ; mais d'autre part, via les travaux en biochimie sur les voies de sa synthèse et de son métabolisme, elle mit les chercheurs sur la voie d'autres découvertes, au premier rang desquelles vient, bien sûr, celle du rôle fonctionnel de la noradrénaline : c'est pourquoi les histoires de ces deux substances sont intimement liées.

Les travaux de John Newport Langley (1852–1925) et de son disciple Thomas Renton Elliott (1977–1961) sont constamment présents dans la littérature secondaire [171] ; cela indique assez bien que leur importance historique excède largement, même *a posteriori*, l'histoire de l'adrénaline. Les deux hommes travaillaient à Cambridge, où ils cartographièrent « organe par organe les similarités [entre la stimulation du sympathique et l'introduction d'"Adrenalin", son nom commercial aux États-Unis, NDA] [172] » ; El-

170. Friedrich Stolz. « Über adrenalin und alkylaminoacetobrenzcatechin ». In : *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 37 (1904), p. 4149-4154 ; indépendamment, Henry Drysdale Dakin (1880–1952), à Leeds, parvenait aux même résultats : Henry Drysdale Dakin. « The synthesis of a substance allied to adrenalin ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 76.512 (1905), p. 491-497. La structure chimique de la substance d'origine surrénalienne, enfin, fut établie en 1906 à Strasbourg par Ernst Joseph Friedmann (1877–1906) (Ernst Joseph Friedmann. *Die Konstitution des Adrenalins*. T. 8. 1906, p. 95-120).

171. Les articles les plus fréquemment cités sont Elliott, « On the Action of Adrenalin » ; Thomas R. Elliott. « On the innervation of the ileo-colic sphincter ». In : *The Journal of Physiology* 31.2 (1904), p. 157-168 ; Thomas R. Elliott. « The Action of Adrenalin ». In : *Journal of Physiology* 32 (1905), p. 401-467 ; Langley, « On the Reaction of Cells and Nerves-Endings To Certain Poisons, Chiefly as Regards The Reaction of Striated Muscle To Nicotine and Curari » ; John Newport Langley. « On Nerve Endings and on Special Excitable Substances in Cells ». In : *Proceedings of the Royal Society* 78 (1906), p. 170-194, mais ils le sont souvent pour une autre raison : la littérature secondaire penche plutôt pour faire d'Elliott et de ses travaux relativement ignorés lorsqu'ils furent présentés et publiés (assez en tout cas pour qu'il décidât tôt de mettre un terme à sa carrière de physiologiste) les premiers sites de conceptualisation scientifique de la notion de récepteur. Voir John Parascandola et R. Jasenky. « Origins of the receptor Theory of Drug Action ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 48 (1974), p. 199-220 ; John Parascandola. « Origins of the Receptor Theory ». In : *Trends in Pharmaceutical Sciences* 1 (1980), p. 189-192 ; Dupont, *Histoire de la neurotransmission* ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)* ; Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate* ; López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept » : *passim*.

172. Starke, « History Ctecholamine Research », p. 291.

liott présenta ses travaux en mai 1904 à la Physiological Society, lesquels sont tenus pour l'acte de naissance de la conception chimique de la transmission [173] : dans son exposé du 21 mai, Elliott identifiait clairement l'adrénaline à un messager cellulaire de nature chimique, libéré par l'excitation des nerfs du système sympathique, et produisant des effets similaires.

On l'a vu, l'idée de transmission chimique s'implanta de manière quasi définitive (dans le système nerveux périphérique) grâce aux travaux et à la réputation de Loewi, entre 1921 et 1926, et de Dale, deux auteurs dont les trajectoires de recherches croisèrent l'adrénaline (et, même s'ils l'ignoraient, la noradrénaline) dans les années 1910–1920.

Dale tout d'abord, également sujet de Sa Majesté, s'intéressa aux conclusions d'Elliott en 1910, et, avec le chimiste George Barger (1878–1939), constata que l'amino-éthanol-catéchol (une autre façon de désigner la noradrénaline) imitait bien mieux les effets de la stimulation du sympathique sur la rate du chat que l'adrénaline elle-même (cette dernière n'avait qu'un effet constricteur sur le trigone vésical, tandis que la noradrénaline détendait en plus le fungus) : ce résultat ne permit pas de clarifier immédiatement les rôles respectifs de chacune des deux substances, mais il ouvrait une problématique nouvelle [174].

Cette dernière mit du temps à être résolue. En témoignent, par exemple, les interprétations que Loewi donnait aux phénomènes nerveux sur lesquels ses travaux reposaient [175]. Au cours de ces derniers, Loewi avait ainsi baptisé l'acétylcholine « *Vagusstoff* », en référence à ses propriétés physiologiques excitatrices ; dans le même ordre d'idée, l'adrénaline s'appelait sous sa plume l'« *Acceleransstoff* », en raison des effets opposés qu'elle produisait : il n'identifia la première qu'en 1926, avant de se ranger, dix ans plus tard, à l'idée selon laquelle l'« *Acceleransstoff* » était en fait l'adrénaline [176].

De l'adrénaline à la noradrénaline Toutefois, les années 1930 furent bien un moment important de l'histoire de la noradrénaline, même si cette dernière était alors (encore) parfois confondue avec l'adrénaline, car ce fut au cours de la décennie 1930–

173. Ibid., p. 292.

174. George Barger et Henry H. Dale. « Chemical structure and sympathomimetic action of amines ». In : *The Journal of Physiology* 41.1-2 (1910), p. 19-59.

175. Otto Loewi. « Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung I ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 189.1 (1921), p. 239-242 ; Otto Loewi. « Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung II ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 193.1 (1922), p. 201-213 ; O Loewi. « Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathicusstoff ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 237.1 (1936), p. 504-514.

176. À noter que, sur ce dernier point, Loewi eut à la fois raison et tort : si chez les mammifères, le « *Stoff* » responsable des manifestations sympathiques est en fait la noradrénaline, chez les amphibiens, sur lesquels Loewi conduisit la grande majorité des travaux qui le rendirent célèbre, la physiologie du sympathique est bien assurée par l'adrénaline.

1940 que deux voies de recherches biologiques s'ouvrirent quasi simultanément, pour se développer ensuite en parallèle, chacune de ces voies de recherches venant soutenir et conforter l'autre, à mesure que leurs deux domaines s'étoffaient. Ces recherches vinrent non seulement renforcer l'idée selon laquelle l'adrénaline était un transmetteur chimique, ce dont on ne doutait plus [177], mais surtout, l'idée que la noradrénaline n'était pas seulement un précurseur de l'adrénaline, mais un neurotransmetteur à part entière, et un neurotransmetteur central, qui plus est.

Ces deux lignes de recherches furent la physiologie du stress, d'une part, et, d'autre part, la biochimie.

Les effets physiologiques de l'adrénaline, en effet, furent étudiés tout au long de la première moitié du XX^e siècle.

Les travaux fondateurs de Walter Bradford Cannon (1971–1945), éminent physiologiste de Harvard, accordèrent dans les années 1920 un rôle de premier plan dans les réactions d'alarme [178] à une substance qu'ils appelaient la « sympathine », dans la mesure où elle provoquant les mêmes conséquences neurophysiologiques que la stimulation directe du nerf du même nom.

Au cours de la décennie suivante, et suivi en cela par de nombreux auteurs états-uniens ou canadiens, Cannon mit au point, avec Arturo Rosenblueth (1900–1970), une explication publiée en 1937 [179] (jugée à présent quelque peu retorse [180]) du rôle de cette sympathine dans la transmission nerveuse au cours d'un état d'alarme /de choc (retorse, entre autres choses parce qu'elle faisait de la sympathine un produit de la réaction entre le transmetteur chimique et le neurone effecteur, et non le transmetteur lui-même).

Ces travaux permirent de mettre en évidence un fait incontestable : cette substance, libérée par la stimulation des nerfs sympathiques, était distincte de l'adrénaline [181], et

177. En 1933, Dale introduisit l'expression « neurone adrénergique »

178. Voir Walter B. Cannon et Joseph E. Uridil. « Studies on the conditions of activity in endocrine glands — VIII. Some effects on the denervated heart of stimulating the nerves of the liver ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 58.2 (1921), p. 353-364 ; Walter B. Cannon. « Die Notfallsfunktionen des sympathico-adrenalen Systems ». In : *Ergebnisse der Physiologie* 27.1 (1928), p. 380-406, mais aussi Cannon et Bacq, « Studies on the Conditions of Activity in Endocrine Organs : XXVI. A Hormone Produced by Sympathetic Action on Smooth Muscle » ; Cannon et Rosenblueth, « Studies on conditions of activity in endocrine organs : XXIX. Sympathin E and Sympathin I » ; Walter B. Cannon. « The Argument for Chemical Mediation of Nerve Impulses ». In : *Science* 90.2345 (1939), p. 521-527, et surtout Cannon et Rosenblueth, « The transmission of impulses through a sympathetic ganglion ».

179. Ibid.

180. Starke, « History Ctecholamine Research », p. 292 ; Bacq, « Chemical Transmission of Nerve Impulses ».

181. En 1934, Gaddum mit au point avec Schild un test permettant d'identifier spécifiquement l'adrénaline. De plus, étant donné que la sympathine ne réagissait pas de la même manière que l'adrénaline, le test permettait en plus de distinguer les deux substances sans ambiguïté, même si la nature de la sympathine demeurait encore quelque peu opaque (John H. Gaddum et H. Schild. « Depressor substances in extracts of intestine ». In : *The Journal of Physiology* 83.1 (1934), p. 1-14).

elle avait des effets étonnants, antagonistes l'un de l'autre (Cannon distinguait deux formes de sympathine, l'une inhibitrice, l'autre excitatrice [182]).

La fait que l'adrénaline ne suffît pas à rendre compte de tous les phénomènes excitateurs se voyait confirmé par d'autres travaux de physiologistes et de biologistes [183] : peut-être faut-il accorder aux travaux de Zénon Bacq (1903–1983), physiologiste belge, d'avoir fait alors partie des contributions les plus importantes, dans la mesure où, dans les années 1930, il émit l'hypothèse selon laquelle la sympathine (qu'il considérait comme *étant* un neurotransmetteur [184]) pourrait être une forme oxydée d'adrénaline, mais également que ce transmetteur pouvait être la noradrénaline elle-même (dans l'article de 1934 [185]), avant de revenir sur cette hypothèse, il est vrai (article de 1935 [186]). Ses travaux des années 1930 contribuèrent, par ailleurs, à l'implantation de la conception chimique de la transmission nerveuse à la jonction neuromusculaire [187].

Même si au Canada comme aux États-Unis, de nombreuses voix s'élevaient pour qu'on considérât la noradrénaline comme un transmetteur sympathique postganglionnaire, la preuve n'en fut apportée qu'après-guerre. Entre 1934 et 1938, la nature et la fonction de la noradrénaline demeuraient toutes deux à l'état de question, question à laquelle un physiologiste suédois, Ulf von Euler (1905–1983) apporta une réponse en 1945.

Cette réponse, qui portait sur la nature et la fonction de la noradrénaline, bénéficia de résultats relatifs au métabolisme et aux processus biochimiques de synthèse et de dégradation de l'adrénaline, qui virent le jour entre 1928 et 1942. Mary Lilias Christian Bernheim (née Hare ; 1902–1997) décrivit pour la première fois la tyramine oxydase en 1928 [188]. Elle la caractérisait alors comme une « enzyme hépatique » dont l'article constituait essentiellement à étudier les propriétés biochimiques. C'est sur ce travail pionnier, absolument capital, que Hermann Blaschko (1900–1993) prit appui au cours de la décennie suivante pour décrire la séquence biochimique complète des catécholamines : tyrosine → l-DOPA → oxytyramine (= dopamine) → noradrénaline →

182. Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*, p. 117.
183. Starke, « History Ctecholamine Research », p. 292.
184. Hermann Blaschko. « A haft-century of research on catecholamine biosynthesis ». In : *Journal of applied cardiology* 2.3 (1987), p. 171-183, p. 2.
185. Zénon M. Bacq. *La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale*. Paris : Doin, 1934.
186. Zénon M. Bacq. « La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome ». In : *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 37.1 (1935), p. 82-185.
187. Zénon M. Bacq et David Nachmansohn. « Cholinesterase in invertebrate muscles ». In : *The Journal of Physiology* 89.4 (1937), p. 368-371 ; Bacq et Brown, « Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle, in relation to the theory of chemical transmission ».
188. Mary Lilias Christian Hare. « Tyramine oxidase : A new enzyme system in liver ». In : *Biochemical Journal* 22.4 (1928), p. 968-979.

adrénaline [189].

L'article de 1939 fut déterminant pour l'histoire de la noradrénaline : il établissait que les tissus vivants sécrètent une substance proche de l'adrénaline, qui demeurait quelque peu mystérieuse, mais dont la proximité chimique avec l'adrénaline et les propriétés physiologiques incitaient fortement à penser qu'il s'agissait bien d'un neurotransmetteur.

Mais pas seulement ; on se rendit compte, après-guerre, qu'il s'agissait d'un transmetteur central. En cela, l'histoire de la noradrénaline et celle du cerveau psychiatrique sont très étroitement liées.

Extension centrale de la noradrénaline et voies noradrénergiques Élève de Robert (Robin) Sanno Fåhraeus (1888–1968) et de Göran Liljestrand (1886–1968), von Euler commença ses études de médecine au Karolinska Institutet de Stockholm en 1922, voyagea beaucoup pendant ses études post-doctorales (en Angleterre, en Belgique, en Allemagne), et retourna enseigner la physiologie au Karolinska dans son *alma mater* de 1939 à 1971. On le retrouvera dans quelques pages, lorsqu'on rappellera l'histoire de la substance P, mais il est clair que l'œuvre de sa vie fut sa contribution à l'établissement de la preuve que la noradrénaline n'est pas qu'un précurseur de l'adrénaline, mais bien le neurotransmetteur principal du système adrénergique.

Les premiers travaux qui le menèrent à la rencontre de la noradrénaline furent ses travaux sur les amines : il montra en 1944, contre l'avis d'Irvine Page, que la substance urinaire aux effets nicotiniques n'était pas la nicotine elle-même, mais la pipéridine [190].

189. À Cambridge, où il avait fui l'Allemagne nazie en 1933, Blaschko commença par mettre au jour certaines des propriétés nouvelles de la « tyramine oxydase » de Hare, en montrant qu'elle oxydait également la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline (Hermann Blaschko, Derek Richter et Hans Schlossmann. « The oxidation of adrenaline and other amines ». In : *Biochemical Journal* 31.12 (1937), p. 2187-2196 ; Hermann Blaschko, Derek Richter et Hans Schlossmann. « The Inactivation of Adrenaline ». In : *The Journal of Physiology* 90.1 (1937), p. 1-17) : raison pour laquelle l'enzyme devint, au cours du temps, la « monoamine oxydase », ou « MAO ». Blaschko fut également celui qui identifia en 1942 (Hermann Blaschko. « The activity of L–dopa decarboxylase ». In : *The Journal of Physiology* 101.3 (1942), p. 337-349) le mécanisme d'action de l'iproniazide, ce qui permit d'éclaircir le mécanisme d'action de tout un ensemble de médicaments antidépresseurs, mais aussi d'en mettre d'autres au point. C'est en 1939 (Hermann Blaschko. « The specific action of L-dopa decarboxylase ». In : *The Journal of Physiology* 96.50 (1939), p. 50-51) qu'il décrivit la séquence biochimique sus-citée. En parallèle, Peter Holtz (1902–1970), à Rostock, parvenait au même résultat : l'article ne parut qu'en 1948 (Peter Holtz et Hans-Joachim Schümann. « Arterenol – ein neues Hormon des Nebennierenmarks ». In : *Naturwissenschaften* 35.5 (1948), p. 159-159), trop tard pour permettre à Holtz de partager les lauriers avec son compatriote exilé. De même, les travaux de Holtz concluant que la noradrénaline n'était pas qu'un précurseur de l'adrénaline parvinrent à l'éditeur en 1944, mais ne furent publiés qu'en 1947 (Peter Holtz, Karl Credner et Günther Kroneberg. « Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns („Urosympathin“) ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 204.1-3 (1947), p. 228-243) : le prix Nobel fut attribué à von Euler, dont les travaux décisifs parurent en 1945 et 1946, comme on va le voir.

190. Ulf S. von Euler. « Piperidine as a normal pressor constituent of human urine ». In : *Acta*

Fort de son expérience dans le domaine des dérivés de l'ammoniac, von Euler se pencha sur une amine des tissus prostatiques qui laissait les biologistes perplexes : Cannon croyait qu'il s'agissait d'adrénaline, von Euler lui-même pencha pour la tyramine. Entre 1944 et 1945, il parvint à isoler l'amine en question des nerfs adrénergiques et des tissus innervés par eux : les concentrations qu'il mesura alors lui permirent de conclure que la noradrénaline était bien un neurotransmetteur, et non un simple composé intermédiaire [191]. Elle jouait un rôle similaire à celui de l'acétylcholine, mais dans le système adrénergique.

La fortune des articles de 1946 a quelque peu simplifié le détails des travaux de von Euler : si les auteurs s'accordent en général à dire qu'en 1946, von Euler établit de façon catégorique le fait que la noradrénaline était non seulement un neurotransmetteur, mais en plus un neurotransmetteur *central*, la réalité est plus nuancée. Von Euler interpréta dans un premier temps les taux de noradrénaline cérébrale comme étant l'effet du passage de la noradrénaline des fibres sympathiques postganglionnaires au système nerveux central via les vaisseaux sanguins irrigant le cerveau. S'il est exact de dire que von Euler concluait, dans cette série de publications, que la sympathine de Cannon et Rosenblueth n'était autre que la noradrénaline, et que la noradrénaline était le transmetteur adrénergique des vertébrés [192], il n'est pas évident qu'en 1946, von Euler fût convaincu que la noradrénaline était un transmetteur cérébral ; il estimait alors que la noradrénaline jouait un rôle dans le système nerveux central, mais de moindre importance [193].

Les travaux importants de W.S. Peart [194], publiés en 1949, démontraient que la stimulation des nerfs de la rate libérait de la noradrénaline, mais également, et c'est là le plus important, que la noradrénaline était parfois présente dans les nerfs vasomoteurs cérébraux : cela accréditait l'idée qu'elle pouvait l'être également dans les vaisseaux

Physiologica Scandinavica 8.4 (1944), p. 380-384.

191. Ulf S. von Euler. « A sympathomometic pressor substance in animal organ extracts ». In : *Nature* 156.3949 (1945), p. 18-19.

192. Les travaux qu'il fit paraître les années suivantes laissaient peu de place au doute : von Euler y montrait que les taux de noradrénaline des cellules cérébrales étaient cinquante fois supérieurs aux taux d'adrénaline. Voir Ulf S. von Euler. « Identification of the Sympathominetic Ergone in Adrenergic Nerves of Cattle (Sympathin N) with Laevo-Noradrenaline ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 16.1 (1948), p. 63-74 ; Ulf S. von Euler. « The distribution of sympathin N and sympathin A in spleen and splenic nerves of cattle ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 19.2-3 (1949), p. 207-214 ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 123-125.

193. Starke, « History Ctecholamine Research », p. 293 ; Ulf S. von Euler. « The presence of a substance with sympathin E properties in spleen extracts ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 11.2-3 (1946), p. 168-186 ; Ulf S. von Euler. « A Specific Sympathomimetic Ergone in Adrenergic Nerve Fibres (Sympathin) and Its Relations To Adrenaline and Nor-Adrenaline ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 12.1 (1946), p. 73-97 ; Ulf S. von Euler. « The presence of a sympathomimetic substance in extracts of mammalian heart ». In : *The Journal of Physiology* 105.1 (1946), p. 38.

194. W.S. Peart. « The nature of splenic sympathin ». In : *The Journal of Physiology* 108.4 (1949), p. 491-501.

du cerveau, mais en 1949, c'était là une question qui demeurait ouverte.

Ce fut une chercheuse exilée d'Allemagne, Marthe Vogt (1903–2003) qui travaillait auprès de Gaddum à l'Institut de Pharmacologie d'Édimbourg, qui trancha définitivement la question, et apporta les preuves que la noradrénaline était un neurotransmetteur cérébral ; et donc, que les cellules du système nerveux central — ou du moins certaines d'entre elles — communiquaient elles aussi, effectivement, au moyen d'amines biogènes.

Vogt était une spécialiste de la physiologie des sécrétions médullosurrénaliennes, mais dont l'intérêt se porta peu à peu vers le cerveau — raison pour laquelle elle délaissa l'étude de l'acétylcholine, la choline-acétyline s'y trouvant à des concentrations trop faibles.

S'appuyant sur les travaux de von Euler et de Hotlz (1950 [195]), elle travailla, au début de la décennie 1950–1960, à établir la réalité de la neurotransmission noradrénergique centrale en établissant trois faits notables, qui venaient s'ajouter à la détection de noradrénaline dans de nombreuses parties du cerveau (thalamus, hypothalamus, cerveau moyen, mœlle épinière), et à la découverte du fait que certaines substances pharmacologiques faisaient décroître la concentration de noradrénaline des cellules de l'hypothalamus et du cerveau moyen tout en provoquant « une décharge sympathique centrale [196] ».

Le premier, c'était l'absence de corrélation entre la répartition des vaisseaux sanguins et la concentration de noradrénaline dans le système nerveux central : fait qui discréditait définitivement l'hypothèse (déjà datée) de von Euler mentionnée plus haut. Le second, c'était la persistance des concentrations de noradrénaline après section des ganglions cervicaux, qui incitait encore plus positivement à penser que la noradrénaline était un transmetteur central à part entière, et plus précisément, que la sympathine cérébrale jouait le même rôle que celle qu'on avait trouvée quelques années plus tôt dans les fibres postganglionnaires et les ganglions parasympathiques — il n'y avait d'ailleurs plus de raison de croire que ces deux substances étaient distinctes : Vogt écrivait que la noradrénaline était en tout cas le principal composant de ces deux sympathines [197]. Enfin, la troisième découverte significative que contenait l'article que Vogt publia en 1954 [198] était la variation spatiale des concentrations de noradrénaline dans le cerveau

195. La même année, Sawyer (C.H. Sawyer, J.H. Markee et J.W. Everett. « Activation of Adenohypophysis by Intravenous Injection of Epinephrine in the Atropinized Rabbit ». In : *Endocrinology* 46 (1950), p. 536-543) avait montré que les catécholamines interviennent dans la libération des hormones antéhypophysaires, et en avait tiré l'hypothèse que c'était là le signe d'une production locale de noradrénaline dans le cerveau (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 215-216).

196. Ibid., p. 215-216.

197. Ce fut Ahlquist qui affirma le premier, en 1948, qu'il n'y a qu'une sympathine.

198. Marthe Vogt. « The Concentration of Sympathin in Different Parts of the Central Nervous System Under Normal Conditions and after the Administration of Drugs ». In : *The Journal of Physiology* 123.3 (1954), p. 451-481.

(elle était par exemple nettement plus présente dans le thalamus), ce qui expliquait les difficultés que la science avait rencontrées face au problème de la nature de l'agent chimique responsable de la transmission adrénergique, et ce qui, surtout, ouvrait la voie à l'étude physiologique des voies nerveuses propres à chaque transmetteur — voies dont Vogt faisait l'hypothèse qu'elles n'étaient pas seulement le fait du cerveau du chien, et dont le travail pionnier et d'une portée heuristique considérable donnait un point d'appui sérieux aux travaux de cartographie des voies catécholaminergiques qui se développèrent en Suède à partir des années 1960 [199].

La décennie suivante permit en effet aux autres aspects de l'étude scientifique de la noradrénaline de parvenir à des conclusions à la fois précises et complètes : d'une part l'établissement des voies noradrénergiques, par l'école suédoise, et, d'autre part, l'analyse des processus de synthèse et de dégradation de la noradrénaline dans les tissus et/ou dans le milieu synaptique par l'équipe d'Axelrod consolidèrent la connaissance de la noradrénaline en tant que neurotransmetteur central, et, plus encore que les travaux pionniers qui avaient concerné l'acétylcholine, livrèrent un cahier des charges implicite aux travaux qui concernaient les autres neurotransmetteurs. Car de fait, une substance chimique pouvait être légitimement conçue comme un neurotransmetteur central dès lors que sa distribution, mais aussi sa biosynthèse et son métabolisme complet étaient clairement connus, tandis que ses interactions avec diverses substances chimiques exogènes — parmi lesquelles, évidemment, certains médicaments psychotropes — étaient également déterminées avec précision *in vivo*.

Dans le domaine de la distribution de la noradrénaline dans les cellules et de sa répartition dans l'organisme et dans le système nerveux central, les années 1953–1968 furent déterminantes : Nils-Åke Hillarp, de Göteborg, était en effet parvenu à montrer, en 1953, que les catécholamines de la glande médullosurrénale étaient physiquement et robustement reliées à des éléments subcellulaires [200], résultat conforté par ceux d'Olavi Eränkö en 1955 [201], mais dont la technique ne permettait pas une coloration sélective de la noradrénaline : Hillarp, lui, y parvint la même année [202], et, en 1956, il révéla avec

199. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 215-216 ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 123-125 ; Starke, « History Ctecholamine Research », p. 293.

200. Nils-Åke Hillarp, Sten Lagerstedt et Bodil Nilson. « The Isolation of a Granular Fraction from the Suprarenal Medulla, Containing the Symyathomimetic Catechol Amines ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 29.2-3 (1953), p. 251-263.

201. Olavi Eränkö. « Histochemistry of Noradrenaline in the Adrenal Medulla of Rats and Mice ». In : *Endocrinology* 57.3 (1955), p. 363-368 ; Olavi Eränkö. « Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the hamster ». In : *European Journal of Endocrinology* 18.2 (1955), p. 174-179.

202. Nils-Åke Hillarp et Bernt Hökfelt. « Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 3.1 (1955), p. 1-5.

von Euler les granules contenant la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses [203]. Dix ans plus tard [204], alors que les techniques de fluorescence s'étaient considérablement développées et affinées [205], Annica Dahlström et Jan Häggendal mirent au jour le transport axonique (ou « flux axoplasmique ») de la noradrénaline, transport dont von Euler avait fait l'hypothèse dès 1958 [206]. Si Yamamoto et Kawai n'étaient pas parvenus jusqu'à mettre directement en évidence les synapses noradrénergiques *individuelles* du système nerveux central, ils parvinrent malgré tout à en localiser exactement dans le cortex cérébelleux du chat en 1967 [207], tandis qu'un an plus tard, Bengt Falck et ses confrères de Lund parvenaient, après avoir amélioré les protocoles de coloration des cellules au moyen de vapeur de formaldéhyde (qui donne à la dopamine et à la noradrénaline une teinte vert-jaune [208]), à visualiser de manière parfaitement distinguée les voies noradrénergiques et les voies dopaminergiques, alors qu'auparavant, seules les techniques pharmacologiques permettaient d'opérer une telle distinction [209].

Enfin, les voies de synthèse et les mécanismes de dégradation de la noradrénaline furent largement étudiés et très précisément caractérisés par le troisième récipiendaire du prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1970, aux côtés de B. Katz et de U.S. von Euler, Julius Axelrod [210].

---

203. Ulf S. von Euler et Nils-Åke Hillarp. « Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axons ». In : *Nature* 177.4497 (1956), p. 44-45.

204. Entre-temps, les équipes d'Axelrod étaient parvenus à localiser de la noradrénaline radioactive, obtenue par Seymour Kety au début des années 1960, et à étudier son devenir dans les cellules nerveuses : Leslie Gordon Whitby, Julius Axelrod et H. Weil-Malherbe. « The fate of H^3-norepinephrine in animals ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 132.2 (1961), p. 193-201 ; Julius Axelrod, Leslie Gordon Whitby et George Hertting. « Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues ». In : *Science* 133.3450 (1961), p. 383-384 ; George Hertting, Julius Axelrod et L. Gordon Whitby. « Effect of drugs on the uptake and metabolism of H3-norepinephrine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 134.2 (1961), p. 146-153 ; Potter et Axelrod, « Subcellular localization of catecholamines in tissues of the rat » ; Potter et Axelrod, « Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart » ; Jacques Glowinski et Leslie L. Iversen. « Regional studies of catecholamines in the rat brain-I : the disposition of [3H] norepinephrine,[3H] dopamine and [3H] dopa in various regions of the brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 13.8 (1966), p. 655-669.

205. Pour des références sur ce point, voir *infra*, la note [260] de la page 415.

206. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 175.

207. Chosaburo Yamamoto et Nobufumi Kawai. « Pharmacologic Studies of Norepinephrine, Acetylcholine and Related Compounds on Neurons in Deiters'Nucleus and the Cerebellum ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 39-47.

208. Hans Corrodi et Gösta Jonsson. « The formaldehyde fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines a review on the methodology ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 15.2 (1967), p. 65-78.

209. Anders Björklund, Berndt Ehinger et Bengt Falck. « A method for differentiating dopamine from noradrenaline in tissue sections by microspectrofluorometry ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 16.4 (1968), p. 263-270.

210. Pour rappel, le prix leur fut décerné « *for their discoveries concerning the humoral transmittors in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation* », c'est-à-dire « pour leurs découvertes dans le domaine de la transmission humorale des terminaisons nerveuses, et dans celui des mécanismes de stockage, de libération et d'inactivation de ces transmetteurs humoraux » : l'importance à la fois historique et scientifique des travaux sur la noradrénaline explique

Axelrod se tourna vers la médecine pour deux raisons assez originales (un drame familial, un roman de Sinclair Lewis [211].) et se retrouva sous l'aile de Bernard B. Brodie, au National Institute of Health (NHI) de Bethesda (dans le Maryland), à partir de 1946, où il prit la tête du département de Pharmacologie en 1955. Axelrod passa de l'étude des amphétamines et de leur métabolisme à celle de la méthylation [212] des catécholamines assez naturellement, la structure chimique de celles-là étant proche de la structure de celles-ci, ajoutant les transférases à son tableau de chasse : ces compétences multiples, dans le domaine de la physiologie comme dans celui de la pharmacologie, permirent au pharmacologue américain de mettre au jour les phénomènes biochimiques fondamentaux qui, en amont et en aval, expliquaient la formation et la dégradation de la noradrénaline, et de faire apparaître un mécanisme absolument fondamental, tant du point de vue de la physiologie nerveuse que de la psychopharmacologie, à savoir le mécanisme de recapture présynaptique du neurotransmetteur.

On savait, dans les années 1950, l'ordre de la séquence chimique qui conduisait de la tyrosine à l'adrénaline [213] : mais les enzymes responsables des synthèses et des dégradations moléculaires n'étaient pas, loin de là, toutes identifiées.

En 1957, W.D. Armstrong et McMillan étaient parvenus à détecter dans l'urine des métabolites O-méthylés [214] des catécholamines (on avait administré de la noradrénaline aux patients prélevés) : ce fut le point de départ des recherches enzymologiques conduites à Bethesda à partir de mars 1957 [215]. Axelrod, s'appuyant (entre autres) sur des travaux d'Edith Bülbring (1949) sur la méthylation de la noradrénaline en adrénaline [216] et, incidemment, sur ceux de Cantoni qui remontaient à 1953 [217] parvint rapidement à isoler et purifier la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) entre 1957 et 1958 [218], responsable de la dégradation par O-méthylation de la noradrénaline, de

pourquoi j'y consacre autant de lignes. Ce furent en effet les découvertes la concernant qui constituèrent le creuset au sein et à partir duquel la connaissance physiologique et biochimique du cerveau humain parvint, après la seconde Guerre mondiale, à maturité.

211. *Cf.* `https://www.youtube.com/watch?v=UxYTGMiSvq0`

212. À savoir, l'ajout d'un groupe méthyle (CH_3) à un substrat.

213. Voir *supra*, page 401.

214. En l'espèce, il s'agissait de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique.

215. Julius Axelrod. « Biochemcial and Pharmacological Approcoaches in the Study of Sympathetic Nerves ». In : *The Neurosciences : Paths of Discovery, I.* Sous la dir. de Frederic G. Worden, Judith P. Swazey et George Adelman. Second edition. Boston : Birkhäuser, 1992, p. 191-208.

216. Edith Bülbring. « The methylation of noradrenaline by minced suprarenal tissue ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 4.3 (1949), p. 234-244.

217. Qui avaient révélé que le groupe méthyle, lors de la transformation de la noradrénaline en adrénaline, venait de la S-adénosyl-méthionine, substance dont Axelrod se servit beaucoup au cours de ces années-là. (G.L. Cantoni. « S-Adenosylmethionine ; a new intermediate formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate ». In : *Journal of Biological Chemistry* 204.1 (1953), p. 403-416)

218. Julius Axelrod et Robert Tomchick. « Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols ». In : *Journal of Biological Chemistry* 233.3 (1958), p. 702-705 ; James C. Barrow. « Inhibitors of catechol-O-methyltransferase ». In : *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly*

la dopamine et de la L-DOPA [219]. Bref, entre 1958 et 1963, les voies enzymatiques responsables du métabolisme des catécholamines étaient définitivement établies [220], et d'autres enzymes actives au niveau du système nerveux central étaient identifiées [221].

Parallèlement — et de façon corollaire — à ces travaux enzymologiques, le groupe d'Axelrod mit également au jour, entre 1961 et 1965, en travaillant sur la noradrénaline, le mécanisme de recapture du neurotransmetteur par la cellule présynaptique (qui met fin à son action sur la cellule postsynaptique sans pour autant dégrader chimiquement le transmetteur, le rendant à nouveau disponible), mécanisme dont l'importance ne saurait être surestimée. La substance tritiée mise au point par Kety permit à Axelrod d'analyser très précisément ce que devient la noradrénaline une fois libérée par les fibres nerveuses du sympathique [222] : découvertes d'importance, non seulement pour la phy-

Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders) 11.3 (2012), p. 324-332.

219. Mais pas des monophénoles ou des indolamines. Sur les différences enzymatiques entre les catécholamines et la sérotonine, dont il va être question tout de suite, voir Donald F. Bogdanski et al. « Identification and Assay of Serotonin in Brain ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 117.1 (1956), p. 82-88 ; Donald F. Bogdanski, Herbert Weissbach et Sidney Udenfriend. « The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamine oxidase in brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.3 (1957), p. 272-278 ; M.K. Paasonen, P.D. McLean et N.J. Giarman. « 5-hydroxytryptophan (serotonin, enteramin) content of structure of the limbic system ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.3 (1957), p. 326.

220. En 1962–1963, Axelrod et ses équipes découvrirent ainsi la phénylétanolamine-N-méthyltransférase (qui explique la réaction noradrénaline → adrénaline), tandis que les deux autres enzymes responsables, en amont, des autres étapes de la séquence métabolique des catécholamines (la tyrosine-hydroxylase et la dopamine-β-hydroxylase) étaient découvertes au cours de la décennie (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 176 ; Starke, « History Ctecholamine Research », p. 292). La littérature primaire dont il s'agit ici est : Julius Axelrod. « O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo ». In : *Science* 126.3270 (1957), p. 400-401 ; Axelrod et Tomchick, « Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols » ; Julius Axelrod, S. Senoh et B. Witkop. « O-Methylation of Catechol Amines *in vivo* ». In : *Journal of Biological Chemistry* 233 (1958), p. 697-701 ; Julius Axelrod et Robert Tomchick. « Activation and inhibition of adrenaline metabolism ». In : *Nature* 184.4704 (1959), p. 2027-2027 ; Julius Axelrod, Hans Weil-Malherbe et Robert Tomchick. « The physiological disposition of H3-epinephrine and its metabolite metanephrine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 127.4 (1959), p. 251-256 ; Julius Axelrod. « Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines ». In : *Physiological Reviews* 39.4 (1959), p. 751-776 ; Julius Axelrod. « Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl transferase ». In : *Journal of Biological Chemistry* 237.5 (1962), p. 1657-1660 ; Julius Axelrod. « Enzymatic formation of adrenaline and other catechols from monophenols ». In : *Science* 140.3566 (1963), p. 499-500 ; Toshiharu Nagatsu, Morton Levitt et Sidney Udenfriend. « Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis ». In : *Journal of Biological Chemistry* 239.9 (1964), p. 2910-2917 ; Axelrod, « Noradrenaline : Fate and Control of its Biosynthesis ».

221. Axelrod, « Biochemcial and Pharmacological Approcoaches in the Study of Sympathetic Nerves ».

222. Elle est, pour l'essentiel, recaptée par le neurone présynaptique, tandis qu'une proportion du transmetteur est libérée dans le courant circulatoire, et que le reste est inactivé par la MAO ou, préférentiellement, par la COMT.

siologie fondamentale [223], mais peut-être encore plus pour la psychopharmacologie [224], et, on va le voir, pour la psychiatrie biologique des années 1960–1970. Les articles qu'Axelrod et ses confrères publièrent entre 1961 et 1965, en effet, ne se contentaient pas de décrire un mécanisme neurobiologique *physiologique* majeur [225] : ils exhibaient pour la première fois certaines conséquences neurochimiques de la réserpine, des amphétamines, de la chlorpromazine, mais, surtout, ils révélaient le mécanisme d'action essentiel *pharmacologique* de l'imipramine. L'antidépresseur à la mode, en inhibant la recapture de la noradrénaline, laissait celle-ci agir plus longtemps sur la cellule post-synaptique : de là à considérer que la dépression était causée par une insuffisance en noradrénaline, ou, plus généralement, en amines cérébrales (catécholamines, comme la noradrénaline et la dopamine, ou indolamines, comme la sérotonine) il n'y avait qu'un pas — que la littérature médicale franchit bien vite.

Il y a plus : il n'est pas exagéré de dire que l'essor de la psychopharmacologie des troubles de l'humeur, à partir de la seconde moitié des années 1960, reposa en grande partie sur les travaux d'Axelrod (l'article de 1961 sus-cité, « *Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues* », compte parmi les publications

223. Voir notamment Whitby, Axelrod et Weil-Malherbe, « The fate of H^3-norepinephrine in animals » ; Potter et Axelrod, « Subcellular localization of catecholamines in tissues of the rat » ; Potter et Axelrod, « Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart », ces deux dernières publications mettant en œuvre les techniques, alors en plein essor, de fractionnement cellulaire d'autoradiographie, d'ultracentrifugation et de microscopie électronique.

224. Axelrod, Whitby et Hertting, « Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues » ; George Hertting et Julius Axelrod. « Fate of tritiated noradrenaline at the sympathetic nerve-endings ». In : *Nature* 192.4798 (1961), p. 172-173.

225. Que Leslie L. Iversen approfondit et précisa dans les années suivantes, montrant que le catabolisme intracellulaire était le fait de la MAO, tandis que le catabolisme extracellulaire était assuré par la COMT : voir Leslie L. Iversen. *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Cambridge : Cambridge University Press, 1967.

majeures du champ) et Glowinski [226], mais également d'autres chercheurs [227], dans la mesure où six familles d'antidépresseurs sur le onze principales que la pharmacopée actuelle contient (voir page 193) ont précisément l'inhibition sélective ou non de tel ou tel neurotransmetteur comme mode d'action principal [228].

Localisation, voies biochimiques, mécanismes physiologiques [229] : tous ces aspects de la noradrénaline étaient, en 1970, connus [230], et les techniques que leurs découvertes avaient mises en œuvre fonctionnaient comme un paradigme technique. Plus de

226. Dont les travaux achevèrent de mettre en évidence le mode d'action des psychotropes, notamment par injection ventriculaire de monoamines marquées (c'est-à-dire radioactives et beaucoup plus facilement repérables au microscope électronique ou au spectrofluorimètre) : « La combinaison des études histochimiques et biochimiques d'Axelrod, Iversen, Glowinski et Carlsson [qui avait passé l'automne-hiver 1955–1956 auprès de Brodie, NDA] aboutit finalement à la mise en évidence de deux mécanismes de concentrations tissulaires : une recapture au niveau de la membrane cellulaire, sensible à l'imipramine et une recapture au niveau des granules de stockage [intracellulaires, NDA], sensible à la réserpine. En présence de réserpine, les amines extracellulaires seraient encore pompées dans le cytoplasme. Toutefois, elles ne pourraient être stockées, et seraient désaminées par les MAO intracellulaires. » (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 223). Voir notamment Axelrod et Tomchick, « Activation and inhibition of adrenaline metabolism » ; Whitby, Axelrod et Weil-Malherbe, « The fate of H^3-norepinephrine in animals » ; Axelrod, Whitby et Hertting, « Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues » ; Jacques Glowinski et Julius Axelrod. « Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds ». In : *Nature* 204.4965 (1964), p. 1318 ; Jacques Glowinski, Irwin J. Kopin et Julius Axelrod. « Metabolism of [3H] norepinephrine in the rat brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 12.1 (1965), p. 25-30 ; Glowinski et Iversen, « Regional studies of catecholamines in the rat brain-I : the disposition of [3H] norepinephrine,[3H] dopamine and [3H] dopa in various regions of the brain ».

227. L.L. Iversen. « The Uptake of Noradrenaline by the Isolated Perfused Rat Heart ». In : *British Journal of Pharmacology and chemotherapy* 21.3 (1963), p. 523-537 ; Leslie L. Iversen. « Inhibition of noradrenaline uptake by drugs ». In : *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 17.1 (1965), p. 62-64.

228. Dans le même temps, en travaillant également sur les récepteurs de la noradrénaline, Erich Muscholl, au Royaume-Uni, commençait à clarifier les mécanismes d'action de la cocaïne (Erich Muscholl. « Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 16.3 (1961), p. 352-359).

229. Dans un souci d'exhaustivité parfaitement discutable, je prends la peine de citer les références données par Robinson dans l'ouvrage déjà cité : parmi les travaux importants concernant la libération de la noradrénaline, on trouve Peart, « The nature of splenic sympathin » ; G.B. West. « Further studies on sympathin ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 5.2 (1950), p. 165 ; Nils-Erik Andén et al. « Noradrenaline release by nerve stimulation of the spinal cord ». In : *Life Sciences* (1965) ; Ross J. Baldessarini et Irwin J. Kopin. « The effect of drugs on the release of norepinephrine-H3 from central nervous system tissues by electrical stimulation in vitro ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 31-38, ainsi que les travaux de l'école suédoise sur les catécholamines cités par ailleurs. Parmi les articles notables ayant clarifié les effets physiologiques de la noradrénaline, il y a David R. Curtis, J.W. Phillis et J.C. Watkins. « Cholinergic and Non-Cholinergic Transmission in the Mammalian Spinal Cord ». In : *The Journal of Physiology* 158.2 (1961), p. 296-323 ; Philip B. Bradley et J.H. Wolstencroft. « Excitation and inhibition of brain-stem neurones by noradrenaline and acetylcholine ». In : *Nature* 196.4857 (1962), p. 840-840 ; Bloom, Oliver et Salmoiraghi, « The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines » ; Krnjević et Phillis, « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex ». — Les recherches autour de la noradrénaline eurent également un rôle non négligeable dans la confirmation expérimentale de l'existence des récepteurs postsynaptiques : voir *infra*, 4.1.6, page 435 et les suivantes.

230. Ce qui ne signifie pas, loin de là, que la connaissance du fonctionnement du cerveau humain était achevée.

doute possible : la noradrénaline était un neurotransmetteur central, et, symétriquement, la physiologie du système nerveux central reposait sur une neurotransmission électrochimique tout comme le système nerveux périphérique, et les pathologies mentales avaient parti lié avec la noradrénaline, puisque c'était le cas de leurs traitements pharmacologiques.

La sérotonine

Cependant, la pénétration du système nerveux central par la conception électrochimique de la transmission synaptique ne fut pas entièrement due aux travaux sur la noradrénaline : en ce domaine comme dans celui de la transmission axonique, il fallait un faisceau de preuves pour que le champ accepte de se rallier à une conception qui, on l'a vu, fut longtemps rejetée. J.-C. Dupont n'hésite pas à faire des études sur la sérotonine l'un des points de basculement de la conception de la neurotransmission centrale [231].

L'histoire [232] de la sérotonine est, de ce point, d'une importance au moins égale. De plus, si l'histoire de la noradrénaline constitua une contribution d'importance à la théorisation postérieure de l'origine neurochimique — et plus précisément, aminergique — des psychopathologies, ce fut cependant la neurophysiologie de la sérotonine [233] qui engagea la première série de travaux tout à la fois pharmacologiques et médicaux qui, effectués au National Heart Institue (NHI) une des divisions les plus éminentes du NIH dans le cercle de Bernard B. Brodie, avaient pour *objet* et surtout pour *enjeu* ce que j'appelle la *biologisation* des troubles mentaux.

L'histoire de la découverte de la nature et des fonctions neurophysiologiques de la sérotonine se situe à la croisée de trois lignes de recherches tout d'abord indépendantes — l'une est européenne, les autres américaines — qui se croisèrent néanmoins à partir des années 1950.

La première, c'est celle de Vittorio Erspamer, qui se retrouva au contact d'une substance quelque peu mystérieuse dans les années 1930, dans son laboratoire romain, substance qu'il détecta tout d'abord dans les cellules dites entérochromaffines [234] des

231. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 216.
232. Une synthèse efficace se trouve dans Patricia Mack Whitaker-Azmitia. « The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience ». In : *Neuropsychopharmacology* 21.2S (1999), p. 2-8. Betty M. Twarog et Irvine H. Page ont également relaté leurs versions des faits, respectivement dans Betty M. Twarog. « Serotonin : History of a Discovery ». In : *Comp. Biochem. Physiol.* 91C.1 (1988), p. 21-24 et dans Irvine H. Page. « The Discovery of Serotonin ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* 20.1 (1976), p. 1-8, de même que Maurice M. Rapport dans Maurice M. Rapport. « The discovery of serotonin ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* R40 (1997), p. 261-273.
233. Laquelle est une indolamine, pas une catécholamine.
234. Il s'agit de cellules de la muqueuse gastro-intestinale prenant une coloration verte au contact du sel chromeux.

mammifères, ainsi que dans leurs plaquettes [235]. Au cours des années suivantes, Erspamer et Maffo Vialli explorèrent les propriétés physiologiques de ce qu'ils avaient baptisé l'« entéramine » (littéralement : substance intestinale [236]), propriétés dont Erspamer proposa une première synthèse en 1940 [237], qu'il développa par la suite : l'entéramine provoquait la contraction de certaines fibres musculaires lisses (l'utérus et l'intestin grêle du rat, par exemple), et semblait passablement ubiquitaire, puisqu'on la trouvait aussi bien dans la rate des mammifères que dans les glandes salivaires du poulpe ou la peau des amphibiens [238]. En 1952, Erspamer concluait que l'entéramine était « une véritable hormone [239] », et qu'il s'agissait de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) c'est-à-dire de la « sérotonine », ainsi nommée par un jeune chimiste américain quelques années plus tôt — mais Erspamer ne parvint pas, en 1952, à en établir la présence dans les tissus nerveux : c'est la raison pour laquelle l'historiographie crédite Irvine H. Page, Maurice Rapport et Betty M. Twarog de la découverte de sa fonction neurophysiologique centrale.

En effet, la seconde ligne de recherches qui conduisit à la reconnaissance du fait que la sérotonine est un neurotransmetteur central prend son essor dans les années 1940 à Indianapolis, où Page (qui s'était tourné vers la neurochimie avant d'opter pour la pharmacologie) commença ses investigations sur les causes endogènes exactes de l'hypertension maligne, qu'il fallait distinguer — c'était là la difficulté — des nombreuses substances qu'on savait être des hypertenseurs artériels. À la fin des années 1940, alors qu'il exerçait à présent à Cleveland, Page concentra ses efforts sur trois substances : l'angiotensine, la rénine, et le sang coagulé. Ce dernier avait en effet des conséquences physiologiques similaires à celles des deux substances chimiques que Page étudiait : c'était un fait déjà connu, mais qu'il convenait d'expliquer.

---

235. Maffo Vialli et Vittorio Erspamer. « Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati ». In : *Z. Zellforsch* 19 (1933), p. 743-773.

236. Maffo Vialli et Vittorio Erspamer. « Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini ». In : *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 27.1 (1937), p. 81-99.

237. Pharmakologische Studien über Enteramin. I. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 343-365 ; Pharmakologische Studien über Enteramin. II. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 366-390 ; Pharmakologische Studien über Enteramin. III. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 391-407.

238. Maurice M. Rapport. « Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle ». In : *Journal of Biological Chemistry* 180.3 (1949), p. 961-969 ; Vittorio Erspamer et F. Ghiretti. « The action of enteramine on the heart of molluscs ». In : *The Journal of Physiology* 115.4 (1951), p. 470 ; Vittorio Erspamer et Biagio Asero. « Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine ». In : *Nature* 169.4306 (1952), p. 800-801 ; Vittorio Erspamer. « Pharmacological studies on enteramine (5-hydroxytryptamine) IX. Influence of sympathomimetic and sympatholytic drugs on the physiological and pharmacological actions of enteramine. » In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 93.3-4 (1953), p. 293-316.

239. Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 127.

Page ne connaissait pas les travaux d'Erspamer [240] lorsqu'il engagea Rapport, un jeune chimiste, pour que ce dernier isolât la substance qui, présente dans le sérum sanguin coagulé, causait une hypertension artérielle artificielle. Entre 1945 et 1946, Rapport, secondé par Arda Green, biologiste réputée entre autres pour sa remarquable habileté technique [241], et par James McCubbin, parvint à isoler la substance, en employant la veine du lapin comme test biologique ; ils employèrent pour ce faire deux tonnes de sang de bœuf, dont il tirèrent en tout neuf cents litres de sérum. Rapport [242] nomma la substance « sérotonine », en référence à sa provenance (le sérum sanguin, donc), et, dès 1949, il montra, dans son laboratoire new-yorkais, que la sérotonine était la 5-HT [243] — la littérature biomédicale utilise encore indifféremment les deux dénominations.

Troisième sillon : celui creusé par les travaux de Betty M. Twarog et J.H. Welsh, à Harvard, qui, entre 1952 et 1953 [244] cherchaient eux aussi à élucider le double mystère de la nature et de l'origine exacte d'une substance qui avait un effet excitateur sur certains tissus (le cœur de la palourde), myorelaxant sur d'autres (les muscles de la moule [245]) qui présentait enfin des caractéristiques proches des catécholamines connues (la noradrénaline et la dopamine), ainsi que des dérivés alcaloïdes de l'ergot, et dont l'origine semblait être la salive. Twarog, qui prit connaissance des travaux d'Erspamer et de Page permit la convergence de toutes ces voies de recherche, et de leurs résultats : en 1952, les preuves étaient suffisantes pour tenir la sérotonine pour un neurotransmetteur périphérique ; restait à savoir si elle possédait la même fonction dans le système nerveux central.

Twarog convainquit Page de travailler avec elle sur la sérotonine, qui lui semblait être la réponse à toutes les questions que ses expériences posaient. En ajoutant la chromatographie aux tests biologiques plus précis et plus fins que Page maîtrisait à

240. Il ignorait donc que l'entéramine était présente dans les plaquettes, et, par là même, dans le sang coagulé : cela eût pu le mettre sur la voie.

241. Sidney P. Colowick. *Arda Alden Green, Protein Chemist*. 1958.

242. Maurice M. Rapport, Arda Alden Green et Irvine H. Page. « Purification of the substance which is responsible for the vasoconstrictor activity of serum ». In : *Federation Proceedings* 6.1Pt2 (1947), p. 184 ; Maurice M. Rapport, Arda Alden Green et Irvine H. Page. « Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum ». In : *Journal of Biological Chemistry* 174.2 (1948), p. 735-741 ; Maurice M. Rapport, Arda Alden Green et Irvine H. Page. « Crystalline Serotonin ». In : *Science* 108.2804 (1948), p. 329-330.

243. Maurice M. Rapport, Arda Alden Green et Irvine H. Page. « Serum vasoconstrictor (serotonin) ». In : *Journal of Biological Chemistry* 176 (1949), p. 1243-1251 ; Rapport, « Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle ».

244. Betty M. Twarog. « Membrane Polarization and Mechanical Responses in An Invertebrate Smooth Muscle ». In : *Federation Proceedings*. T. 11. 1. 1952, p. 164-165 ; J.H. Welsh. « Excitation of the heart of *Venus mercenaria* ». In : *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* 219.1 (1953), p. 23-29.

245. Le cœur de *Mercenaria* et le muscle de *Mytilus* étaient alors des tests pharmacologiques réputés pour être « ultrasensibles » (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 217).

la perfection, Twarog et Page parvinrent, entre 1952 et 1954, à détecter la sérotonine dans les glandes salivaires [246], mais aussi et surtout, ils montrèrent que si la sérotonine se trouvait en quantités négligeables dans les nerfs et les fibres musculaires, elle était en revanche bien plus présente (et dans des proportions équivalentes) dans les reins et le cerveau : la 5-HT venait d'être identifiée comme un neurotransmetteur périphérique à coup sûr, et comme un neurotransmetteur central très probable [247]. L'équipe de Gaddum, la même année, établit que la 5-HT se trouvait dans le cerveau moyen et dans l'hypothalamus, et ce, dans des quantités comparables à la noradrénaline [248] : de façon quasi synchrone, le cerveau, en 1954, venait de révéler à la science deux moyens de communication entre ses éléments — et non des moindres.

Mais, comme dans le cas de la noradrénaline, l'hypothèse d'une fonction neurotransmettrice centrale de la sérotonine fut, au départ, froidement accueillie [249] : cependant, comme le note J.-C. Dupont, « l'impulsion était donnée [250] » : quatre domaines de recherches vinrent ainsi, dans les quinze années qui suivirent, renforcer cette hypothèse.

Trois sont propres à la neurobiologie qu'on pourrait qualifier de « fondamentale », le quatrième provient du champ médical.

En premier lieu, comme cela avait été le cas pour l'acétylcholine et la noradrénaline, l'élucidation des voies métaboliques de la sérotonine — qui s'accompagne nécessairement d'une meilleure connaissance de la localisation de la substance chimique, via celle de son activité métabolique — contribua à sa reconnaissance en tant que neurotransmetteur : dès 1956, Sydney Udenfriend, à Bethesda, proposa la séquence tryptophane → 5-hydroxytryptophane → 5-hydroxytryptamine [251], qui fut confirmée par la suite lorsque les enzymes responsables des réactions furent mises au jour [252].

---

246. Erspamer l'avait trouvée dès 1951 dans les glandes salivaires du poulpe — voir la publication de 1951 déjà citée.

247. Betty M. Twarog et Irvine H. Page. « Serotonin Content of some Mammalian Tissues and Urine and a Method for its Determination ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 175.1 (1953), p. 157-161 ; Betty M. Twarog. « Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 44.1 (1954), p. 141-163.

248. Amin, Crawford et Gaddum, « The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog ».

249. « Ces résultats [NDA : ceux de Carlsson sur le mécanisme d'action de la chlorpromazine (voir page 423)] furent exposés au Symposium sur les catécholamines de Bethesda (1958) et rencontrèrent le scepticisme dans l'idée même que les catécholamines pouvaient jouer un rôle comme agonistes centraux (Vane, Vogt, Dale, Gaddum...). » (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 226)

250. Ibid., p. 218.

251. Sidney Udenfriend et al. « Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds ». In : *Journal of Biological Chemistry* 219.1 (1956), p. 335-344.

252. La L-amino-acide aromatique, non spécifique de la 5-HT mais responsable de la seconde réaction, fut identifiée la première, tandis que la tryptophane-5-monoxygénase, plus spécifique de la sérotonine, fut découverte ensuite (voir Marcel Florkin et Elmer Henry Stotz, éd. *Comprehensive Biochemistry. Volumes 30 (1972) – 37 (1990). A History of Biochemistry.* Amsterdam/Londres/New York, 1990, au chapitre 71).

En deuxième lieu, d'importants travaux de physiologie vinrent confirmer que la sérotonine jouait un rôle central dont on découvrait au cours des années qu'il était de plus en plus important : la littérature secondaire cite très fréquemment les travaux qui furent conduits au National Institute of Mental Health (NIMH, une sous-division du NIH qui avait vu le jour en 1946) par F.E. Bloom [253], ceux issus de la collaboration entre l'université de Buenos Aires et l'antenne du CNRS sise à Arcachon [254], ceux de l'équipe de Canberra, autour de D.R. Curtis [255], et, pour ce qui concerne les équipes européennes, celle de Southampton (en collaboration avec le Rockfeller Institute de New York [256]) et celle de Cambridge (dans le très important laboratoire de Babraham, où V. Whittaker, l'une des figures phares de la fragmentation subcellulaire, avait travaillé avec C. Hebb [257]), et enfin l'école suédoise, notamment les travaux de N.-E. Andén [258]. Le troisième champ de recherches, à savoir celui de la localisation cérébrale de la sérotonine, bénéficia des apports de l'école suédoise [259] et des techniques de fluorescence [260] qu'elle avait grandement contribué à développer, mais aussi des travaux

253. Bloom, Oliver et Salmoiraghi, « The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines ».

254. H. Gerschenfeld et L. Tauc. « Pharmacological specificities of neurones in an elementary central nervous system ». In : *Nature* 189.4768 (1961), p. 924-925.

255. Curtis, Phillis et Watkins, « Cholinergic and Non-Cholinergic Transmission in the Mammalian Spinal Cord », article qui contenait, par ailleurs, après W.D.M. Paton. « Central and synaptic transmission in thenervous system (pharmacological aspects) ». In : *Annual Review of of Physiology* 20 (1958), p. 431-470 et avant Hugh McLennan. *Synaptic Transmission*. Philadelphia : Saunders, 1963, une actualisation des critères d'identification d'un neurotransmetteur central, à la suite du travail pionner d'Elkes de 1958 déjà cité.

256. Kerkut et Walker, « The specific chemical sensitivity of Helix nerve cells ».

257. Krnjević et Phillis, « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex ».

258. Nils-Erik Andén et al. « 5-Hydroxytryptamine release by nerve stimulation of the spinal cord ». In : *Life Sciences* 3.5 (1964), p. 473-478.

259. Annica Dahlström et Kjell Fuxe. « Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 62.232 (1964), p. 1-55 ; George K. Aghajanian et Floyd E. Bloom. « Localization of tritiated serotonin in rat brain by electron-microscopic autoradiography ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 23-30.

260. Ces dernières furent élaborées tout d'abord aux États-Unis, autour de Sydney Udenfriend (Robert L. Bowman, Patricia A. Caulfield et Sidney Udenfriend. « Spectrophotofluorometric assay in the visible and ultraviolet ». In : *Science* 122.3157 (1955), p. 32-33 ; Daniel E. Duggan et Sidney Udenfriend. « The spectrophotofluorometric determination of tryptophan in plasma and of tryptophan and tyrosine in protein hydrolysates. » In : *Journal of Biological Chemistry* 223 (1956), p. 313-319 ; Daniel E. Duggan et al. « A spectrophotofluorometric study of compounds of biological interest ». In : *Archives of Biochemistry and Biophysics* 68.1 (1957), p. 1-14 ; Sidney Udenfriend, Herbert Weissbach et Donald F. Bogdanski. « Effect of Iproniazid on Serotonin Metabolism in Vivo ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 120.2 (1957), p. 255-260 ; on trouve un témoignage, instructif mais nécessairement partisan, dans Udenfriend, « Development of the spectrophotofluorometer and its commercialization. »), avant d'être considérablement développée en Suède (Bengt Falck et al. « Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde ». In : *Journal of histochemistry & cytochemistry* 10.3 (1962), p. 348-354 ; Bengt Falck et A. Torp. « New evidence for the localization of noradrenalin in the adrenergic nerve terminals ». In : *Pharmacology* 6.3 (1962), p. 169-172 ; Bengt Falck. « Observations on Possibilities of Cellular Localization of Monoamines by a Fluorescence Method ». In : *Acta Physiologica*

s'appuyant sur le fractionnement cellulaire, notamment dus aux scientifiques britanniques [261] et argentins [262] — ces équipes avançaient en parallèle, entre collaboration efficace et concurrence farouche, comme on a pu le voir dans d'autres secteurs de la recherche centrée sur la biologie du cerveau humain.

Enfin, ce fut le champ médical qui, d'une certaine manière, rendit définitivement crédible l'idée selon laquelle la sérotonine était un neurotransmetteur central : on le verra dans la suite de ce chapitre. Mais il convient de mentionner ici l'impressionnante littérature (toutes choses égales par ailleurs) que l'équipe de Bernard Brodie [263] publia entre 1955 et 1957 à propos des mécanismes d'action supposés de divers psychotropes (la réserpine, l'imipramine), et qui ramenait tous ces mécanismes à une forme d'anta-

Scandinavica 56 (1962), p. 6 ; Annica Dahlström et Jan Häggendal. « Studies on the Transport and Life-Span of Amine Storage Granules in a Peripheral Adrenergic Neuron System 1 ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 67.3-4 (1966), p. 278-288 ; Nils-Åke Hillarp, Kjell Fuxe et Annica Dahlström. « C. Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca ». In : *Pharmacological reviews* 18.1 (1966), p. 727-741), où elle fut par la suite encore améliorée (Olle Lindvall et Anders Björklund. « The glyoxylic acid fluorescence histochemical method : a detailed account of the methodology for the visualization of central catecholamine neurons ». In : *Histochemistry* 39.2 (1974), p. 97-127 ; Olle Lindvall et Anders Björklund. « The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain. As revealed by the glyoxylic acid fluorescence method ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* S412 (1974)). Parmi les très nombreuses publications des équipes de Stockholm (Hillarp, Hökflet, Dahlström, Fuxe), Lund (Bertler, Falck), et Göteborg (Carlsson, Andén, Glowinski, Häggendal), il convient d'en mentionner deux particulièrement importantes : en 1962, Arvid Carlsson et ses confrères et consœurs publièrent une première synthèse, magistrale, relative à la cartographie des amines cérébrales (Arvid Carlsson, Bengt Falck et Nils-Åke Hillarp. « Cellular localization of brain monoamines ». In : *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* 56.S196 (1962), p. 1-28), complétée par la suite par Annica Dahlström et Kjell Fuxe (Dahlström et Fuxe, « Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons »), dont la valeur méthodologique en fait une publication de premier plan. Sur l'école suédoise, voir notamment Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 172–177 et p. 227–229 ; Dupont, « Les origines de la réduction neuro-chimique en psychiatrie : l'apport suédois ».

261. I.A. Michaelson et Victor P. Whittaker. « The distribution of hydroxytryptamine in brain fractions. » In : *Biochemical Pharmacology* 11 (1962), p. 505 ; I. Arthur Michaelson et Victor P. Whittaker. « The subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in guinea pig brain ». In : *Biochemical Pharmacology* 12.2 (1963), p. 203-211.

262. De Robertis et al., « Cholinergic And Non-Cholinergic Nerve Endings in Rat Brain–I : Isolation And Subcellular Distribution of Acetylcholine And Acetylcholinesterase » ; L.M. Zieher et Eduardo De Robertis. « Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in rat brain ». In : *Biochemical Pharmacology* 12.6 (1963), p. 596-598.

263. En Angleterre, Woolley avait, pour sa part, tiré de son analyse biochimique (Dilworth W. Woolley et Elliott N. Shaw. « Some neurophysiological aspects of serotonin ». In : *British Medical Journal* 2.4880 (1954), p. 122-126) une première ébauche de théorisation des psychopathologies en termes de neurotransmission (Dilworth W. Woolley et Elliott N. Shaw. « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 40.4 (1954), p. 228-231) dès 1954 (les auteurs affirment avoir eu l'idée en juillet 1952, écrit J.-N. Missa (Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 362)) mais qui ne paraît pas avoir eu sur le champ biomédical une influence comparable à celle des publications des équipes du NIH. Les Britanniques participèrent cependant au grand élan suscité par la sérotonine, en publiant en 1957 au moins deux articles dans le volume des *Annals of the New York Academy of Science* où se trouvent les publications de l'équipe de Brodie.

gonisme (ou d'agonisme, selon les cas) avec le LSD, lequel était très fortement suspecté, depuis les travaux de Gaddum (et, en parallèle, ceux de Osmond, Shaw et Woolley, sur lesquels je reviendrai) présentés en 1954 [264], d'interférer avec le système sérotoninergique : du point de vue des chercheurs de Bethesda, l'action psychotrope des tous nouveaux médicaments reposait quasi exclusivement sur leurs interactions avec la 5-HT (qu'on n'avait repérée dans le cerveau que depuis 1954). Même si certains de ces articles tiraient des conclusions trop hâtives (ou trop simples), ils émanaient du NIH, c'est-à-dire du centre de recherche médical le plus récent, le mieux doté et le plus important du monde : cela assurait à l'hypothèse selon laquelle comme la noradrénaline, la sérotonine était bien un neurotransmetteur, un rayonnement suffisant pour en faire une thèse [265].

La dopamine

L'histoire de la découverte de la fonction centrale de la dopamine s'inscrit pleinement dans le contexte des travaux dont la sérotonine faisait l'objet à Bethesda, mais elle fut surtout le fait des équipes suédoises que nous avons déjà rencontrées, dont les travaux semblent avoir eu du mal à trouver de l'écho ; qu'il s'agît de conflits d'interpré-

264. Gaddum, « Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine ».

265. Brodie et ses confrères publièrent ainsi trois articles d'importance — la liste n'est pas exhaustive, mais s'appuie sur la fréquence à laquelle ces publications se rencontrent dans l'historiographie — en 1955 (Parkhurst A. Shore, Stanley L. Silver et Bernard B. Brodie. « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain ». In : *Science* 122.3163 (1955), p. 284-285 ; Bernard B. Brodie, Alfred Pletscher et Parkhurst A. Shore. « Evidence that Serotonin has a Role in Brain Function ». In : *Science* 122.3177 (1955), p. 968-968 ; Alfred Pletscher, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Serotonin Release as a Possible Mechanism of Reserpine Action ». In : *Science* 122.3165 (1955), p. 374-375), quatre en 1956 (Brodie, Pletscher et Shore, « Possible Role of Serotonin in Brain Function and in Reserpine Action » ; Alfred Pletscher, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Serotonin as a Mediator of Reserpine Action in Brain ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 116.1 (1956), p. 84-89 ; Bogdanski et al., « Identification and Assay of Serotonin in Brain » ; Chessin, Kramer et Scott, « Modifications of the Pharmacology of Reserpine and Serotonin by Iproniazid ») et cinq en 1957 (Bogdanski, Weissbach et Udenfriend, « The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamine oxidase in brain » ; Udenfriend, Weissbach et Bogdanski, « Effect of Iproniazid on Serotonin Metabolism in Vivo » ; Bernard B. Brodie et al. « Possible Interrelationship between Release of Brain Norepinephrine and Serotonin by Reserpine ». In : *Science* 125.3261 (1957), p. 1293-1294 ; Bernard B. Brodie et Parkhurst A. Shore. « A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.3 (1957), p. 631-642 ; Max Chessin, Edward R. Kramer et Charles C. Scott. « Modifications of The Pharmacology of Reserpine and Serotonin by Iproniazid ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 119.4 (1957), p. 453-460), tandis que dans le même esprit, Page vantait les mérites de « sa » découverte, qu'il tenait pour une occasion en or pour le champ de la pharmacologie (Page et McCubbin, « "Serotonin" or "Tenure for the Pharmacologist" »). J.-C. Dupont n'hésite pas à affirmer que les articles de 1955 constituèrent « la première démonstration de l'effet d'un agent psychotrope sur un agoniste supposé endogène », et qu'il s'agissait-là du « premier maillon d'une véritable neurochimie fonctionnelle au niveau cérébral » (Dupont, « Les origines de la réduction neuro-chimique en psychiatrie : l'apport suédois », p. 2) : d'où l'importance du nombre de leurs mentions dans la littérature médicale comme dans la littérature historique.

tation scientifique (les hypothèses de Carlsson allaient à l'encontre de celles de Brodie), de concurrence déloyale (les universités suédoises, dans les années 1950–1960, n'avaient pas la réputation de leurs homologues américaines, dont les mandarins étaient des faiseurs de rois), ou d'inimitiés personnelles (il est difficile de savoir quelles relations Bernard Brodie et Arvid Carlsson entretenaient), il n'en reste pas moins que le statut neurochimique de la dopamine peina franchement à s'imposer — et ce jusqu'au milieu des années 1960, alors même que Carlsson était parvenu à des résultats physiologiques et pharmacologiques absolument décisifs, mettant au jour le mécanisme d'action de la chlorpromazine, qui demeurait un mystère depuis une décennie, et contribuant du même geste à lester la notion de récepteur postsynaptique d'un poids empirique indiscutable, dans la voie ouverte par R.P. Ahlquist en 1948.

La découverte du rôle neurotransmetteur de la 3-hydroxytyramine fut rendue possible par des travaux de pharmacologie, de spectroscopie et de biochimie, dont le Suédois Arvid Carlsson [266] opéra la synthèse à la fin des années 1950, entouré de jeunes et brillants étudiants en médecine : les travaux qu'il publia entre 1957 et 1968 lui valurent de partager le prix Nobel en 2000 avec Paul Greengard et Eric R. Kandel [267].

Pour comprendre comment Carlsson parvint à établir la neurotransmission dopaminergique, il faut opérer un détour par l'événement majeur que constitua la synthèse du lysergamide par Albert Hofmann, en 1938, alors qu'il étudiait les dérivés de synthèse de l'ergot de seigle [268]. La molécule, au-delà de ses usages récréatifs abondants (qui en firent un élément important, voire l'élevèrent au statut de symbole ou de synecdoque réductrice, de tout un pan de la culture occidentale des années 1960 et 1970), connut plusieurs usages médicaux — soit thérapeutiques [269], soit pour produire des « modèles chimiques des psychoses [270] », contribuant même à la synthèse de médicaments nouveaux, comme le rispéridone [271].

266. Incontestablement, Carlsson est le protagoniste de toute cette histoire (Bertrand Bloch. « Prix Nobel 2000. Arvid Carlsson. La dopamine dans tous ses états ». In : *Médecine/Sciences* 11.16 (2000), p. 1285-1288 ; Pierre Sokoloff. « Prix Nobel 2000 – Arvid Carlsson – Le père de la dopamine ». In : *Médecine/Sciences* 11.16 (2000), p. 1289-1290). Néanmoins, il est enfin important de noter que c'est à Kathleen A. Montagu qu'il revient d'avoir détecter la première, en 1957, la dopamine dans les tissus cérébraux (Kathleen A. Montagu. « Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals ». In : *Nature* 180.4579 (1957), p. 244-245).

267. « *for their discoveries concerning signal transduction in the nervous system* » c'est-à-dire « pour leurs découvertes dans le domaine dans la transduction du signal au niveau du système nerveux ».

268. On trouve des détails dans Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 176-182 et Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* et un témoignage dans Hofmann, *LSD – My Problem Child*.

269. David J. Lewis et R. Bruce Sloane. « Therapy with Lysergic Acid Diethylamide ». In : *Journal of clinical and experimental psychopathology* 19.1 (1958), p. 19-31.

270. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 219 ; Erika Dyck. « Flashback : Psychiatric Experimentation With LSD in Historical Perspective ». In : *Canadian Journal of Psychiatry* 50.7 (2005), p. 381-388.

271. Francis C. Colpart. « Discovering risperidone : the LSD model of psychopathology ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 2 (2003), p. 315-320.

Après qu'en 1954 John H. Gaddum [272], et Dilworth W. Woolley et Elliott N. Shaw [273] eurent montré de façon indiscutable que le LSD était un antagoniste de la sérotonine, la molécule devint un outil de recherche pharmacologique privilégié, utilisé notamment par l'équipe de Brodie : c'est ainsi que Carlsson en vint à formuler l'hypothèse qu'à l'instar de la sérotonine et de la noradrénaline la dopamine pouvait bien être un agoniste du système nerveux central à part entière, et non un simple précurseur de la noradrénaline (on le savait depuis 1937). Les chercheurs du Maryland, entre 1955 [274] et 1957 [275], apportèrent la preuve que la réserpine, tout récemment introduite en clinique [276], était, tout comme le LSD, un antagoniste de la sérotonine ; les effets sédatifs mais surtout antipsychotiques de la molécule se voyaient ainsi expliqués au moyen d'une hypothèse centrée uniquement sur la sérotonine [277]. En effet, la réserpine avait pour double conséquence une déplétion de la sérotonine tissulaire et une augmentation concomitante de ses métabolites urinaires, notamment l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA), dont une innovation technique majeure, due à A.P. Shore et R.L. Bowman (à savoir la mise au point du premier fluorimètre, dont S. Udenfriend devint par la suite un spécialiste) permettait une quantification très précise — de même qu'elle permettait de quantifier les précurseurs des amines cérébrales et les amines elles-mêmes. L'hypothèse de Brodie était que la réserpine empêchait le stockage intracellulaire de la sérotonine sans en inhiber la synthèse, ce qui conduisait à une libération continue de sérotonine dans la fente synaptique — de là à estimer, comme le fit apparemment Gaddum (le propos fut rapporté par Page) que la sérotonine nous empêche d'être fous, puisqu'une augmentation de sa concentration synaptique abrase certaines manifestations des psychoses, il n'y avait qu'un pas.

Carlsson passa six mois à Bethesda, entre 1955 et 1956, c'est-à-dire exactement au moment où Brodie menait ses recherches [278]. Il suggéra aux Américains de mesu-

272. Gaddum, « Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine » ; Gaddum et Hameed, « Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine ».

273. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ».

274. Shore, Silver et Brodie, « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain ».

275. Voir la note [265], page 417.

276. Kline, « Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions » ; Kline et Stanley, « Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital » ; D. L. Davies et M. Shepherd. « Reserpine in the Treatment of Anxious and Depressed Patients ». In : *The Lancet* 269 (1955), p. 6881.

277. Qui fut plus tard amendée : le mécanisme d'action de la réserpine, plus précisément, consiste à bloquer les transporteurs des catécholamines VMAT et VMAT2, ce qui a une incidence sur le stockage de la sérotonine, incidence que Brodie et ses confrères tenaient pour en être le mécanisme d'action principal (voir J. Henry et D. Scherman. « Radioligands of the vesicular monoamine transporter and their use as markers of monoamine storage vesicles ». In : *Biochemical Pharmacology* 38.15 (1989), p. 2395-2404 et S. Schuldiner et al. « Reserpine binding to a vesicular amine transporter expressed in Chinese hamster ovary fibroblasts ». In : *J. Biol. Chem.* 268.1 (1993), p. 29-34).

278. Il signa plusieurs publications à leurs côtés, parfois comme premier auteur : par exemple, Parkhurst A. Shore et al. « Role of brain serotonin in reserpine action ». In : *Annals of the New*

rer également les variations des taux de catécholamines après injection de réserpine : manifestement, sa proposition ne rencontra pas de succès (peut-être parce qu'elle fut prise pour une remise en question des résultats obtenus et de l'hypothèse qui les guidait : j'ignore si Carlsson était un fin diplomate). Mais Carlsson avait plusieurs raisons de s'intéresser aux catécholamines : c'était, tout d'abord, un domaine dans lequel les Suédois excellaient : von Euler et Hillarp étaient des sommités dans le domaine des synapses noradrénergiques, et leur influence sur la recherche suédoise était considérable. Ensuite, les résultats qu'il avait obtenus très récemment, ainsi que ceux de Hillarp, l'encourageaient à étudier plus avant les relations entre la réserpine et les catécholamines : entre 1953 et 1955, Carlsson et Hillarp avaient ainsi montré que la réserpine causait une déplétion de la sérotonine mais également de l'ATP (Carlsson), et que les médullosurrénales, en plus de contenir des catécholamines [279], contiennent de l'ATP (Hillarp [280]). Si donc la réserpine était capable de provoquer la déplétion conjointe (sans que Carlsson sût pourquoi) de l'ATP et d'un neurotransmetteur putatif comme la sérotonine, pourquoi ne pourrait-elle pas avoir le même effet sur les catécholamines, qui avaient le même statut ?

De retour à Lund, Carlsson put mettre à l'épreuve les hypothèses dont les Américains n'avaient pas voulu. En 1956, il parvint à montrer que la réserpine causait bien une diminution notable des taux de catécholamines cellulaires [281], dans les médullosurrénales comme dans tous les tissus innervés par le sympathique, tandis que Bertler et Rosenvald, ses étudiants, l'aidaient à montrer que c'était également le cas dans le cœur et le cerveau [282].

En 1957, Carlsson avait acquis la certitude que l'hypothèse de Brodie était à revoir, et que l'action de la réserpine tenait bien davantage à la déplétion des catécholamines que son injection provoquait qu'à ses effets sur la 5-HT. Mais les publications de cette

York Academy of Sciences 66.3 (1957), p. 609-617 et Arvid Carlsson, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Release of serotonin from blood platelets by reserpine in vitro ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 120 (1957), p. 334-339.

279. Hermann Blaschko et Arnold D. Welch. « Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 219.1-2 (1953), p. 17-22.

280. Nils-Åke Hillarp et Bernt Hökfelt. « Evidence of Adrenaline and Noradrennline in Separate Adrenal Medullary Cells ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 30.1 (1954), p. 55-68 ; Nils-Åke Hillarp et Bertil Högberg. « Adenosine triphosphate in the adrenal medulla of the cow ». In : *Nature* 176.4491 (1955), p. 1032-1033 ; Hillarp et Hökfelt, « Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla ».

281. Arvid Carlsson et Nils-Åke Hillarp. « Release of adrenaline from the adrenal medulla of rabbits produced by reserpine ». In : *Kungliga Fysiografiska Sällskapets i Lund Förhandlingar (Proceedings of the Royal Physiographic Society at Lund)* 26 (1956), p. 8-9.

282. Åke Bertler, Arvid Carlsson et Evald Rosengren. « Release by reserpine of catechol amines from rabbits' hearts ». In : *Naturwissenschaften* 43.22 (1956), p. 521-521 ; Arvid Carlsson et al. « Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines ». In : *Psychotropic Drugs*. Sous la dir. de S. Garattini et V. Ghetti. Amsterdam : Elsevier, 1957, p. 363-372.

année-là laissent penser que Carlsson s'intéressait encore beaucoup à la noradrénaline, au moins autant qu'à la dopamine [283] : il est vrai que la première lui était mieux connu, en raison des travaux fondateurs de son compatriote von Euler.

Mais un problème persistait : il était encore impossible, en 1957, de mesurer directement les taux des catécholamines tissulaires. Or, les résultats de Brodie, et l'hypothèse de Kline [284] (qui s'appuyait évidemment sur les travaux de Zeller [285] et s'inspirait des raisonnements de Brodie) selon laquelle les effets thérapeutiques des IMAO étaient causés par l'augmentation des taux d'amines cérébrales (synaptiques) que les molécules provoquaient laissaient peu de place au doute : les amines avaient une fonction centrale [286]. Carlsson cherchait des preuves directes. Une opportune convergence de facteurs le firent se tourner vers la dopamine.

Premièrement, on savait que celle-ci était un précurseur des catécholamines, à propos desquelles les taux de dopamine pouvaient fournir des informations indirectes mais précieuses. De plus, la DOPA (3,4-dihydrophénylalanine), le précurseur de la dopamine, avait, au contraire de cette dernière, la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, et constituait un outil expérimental commode [287]. Les chercheurs de Lund parvinrent, de plus, à mettre au point une technique de spectrofluorométrique permettant de colorer spécifiquement la dopamine [288] : cela leur permit de quantifier sa présence dans le cerveau à l'état physiologique [289], et de faire entrer la dopamine dans ce que J.-C. Dupont, dans un autre contexte, appelle « le club très fermé des

283. Carlsson et al., « Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines » ; Arvid Carlsson, Margit Lindqvist et Tor Magnusson. « 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists ». In : *Nature* 180.4596 (1957), p. 1200-1200.

284. Loomer, Saunders et Kline, « A Clinical and Pharmacodynamic Evaluation of Iproniazid as a Psychic Energizer ».

285. Voir la note 251 page 178.

286. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 221.

287. Des travaux de Carlsson, qui relancèrent l'intérêt pour la DOPA et sa forme lévogyre, la L-DOPA. La relation entre le Parkinson et la dopamine contribua de façon non négligeable à reconnaître qu'elle était un neurotransmetteur central extrêmement important.

288. Åke Bertler, Arvid Carlsson et Evald Rosengren. « A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues. 1 ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 44.3-4 (1958), p. 273-292 ; Arvid Carlsson et Bertil Waldeck. « A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine) ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 44.3-4 (1958), p. 293-298.

289. La publication phare date de 1958, Arvid Carlsson et al. « On the presence of 3-hydroxytyramine in brain ». In : *Science* 127.3296 (1958), p. 471-471, et elle fut suivie de trois articles très importants, Åke Bertler et Evald Rosengren. « Occurrence and distribution of catechol amines in brain ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 47 (1959), p. 350 ; Åke Bertler et Evald Rosengren. « Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues ». In : *Experientia* 15.1 (1959), p. 10-11 ; Arvid Carlsson. « The Occurrence, Distribution and Physiological Role of Catecholamines in The Nervous System ». In : *Pharmacological Reviews* 11.2 (1959), p. 490-493. À Osaka, un important travail de cartographie de la dopamine cérébrale fut conduit à peu près en même temps : I. Sano et al. « Distribution of catechol compounds in human brains ». In : *Biochimica et Biophysica Acta* 32 (1959), p. 586-587.

neurotransmetteurs centraux putatifs [290] ». En effet, trois conclusions majeures se dégageaient des expériences menées à Lund : en premier lieu, la dopamine se trouvait dans le cerveau à l'état normal, et dans des quantités comparables à la noradrénaline, ce qui était un indice de poids relativement à sa nature probable de transmetteur, et qui en tout cas réfutait apparemment l'idée selon laquelle la dopamine n'était qu'un précurseur des catécholamines [291]. En second lieu, la dopamine était inégalement distribué dans le cerveau (80 % de la dopamine cérébrale se trouvait dans le striatum, composé des ganglions de la base et du noyau caudé, qui ne contenai(en)t en revanche que des traces de noradrénaline), tout comme l'était la noradrénaline : cela confortait l'idée qu'il s'agissait d'un transmetteur à part entière, qui servait de medium chimique entre certaines voies nerveuses spécifiques, comme c'était le cas — M. Vogt venait de le montrer — pour la noradrénaline [292]. En dernier lieu, et cela renforçait l'hypothèse de son action centrale, comme la sérotonine et la noradrénaline, la dopamine voyait sa concentration tissulaire très significativement diminuer après injection de réserpine : c'était le cas des autres substances qu'on commençait à concevoir comme des neurotransmetteurs cérébraux, et cela apparaissait comme un critère de définition difficilement discutable [293].

En 1959, Carlsson estimait donc avoir suffisamment d'éléments pour conclure que la dopamine était un agoniste [294] au niveau central.

Mais détecter la présence de la dopamine, en établir précisément les voies, cela n'eût peut-être pas suffi à convaincre Carlsson lui-même du bien-fondé de son hypothèse : comme ce fut le cas pour l'acétylcholine, la noradrénaline et la sérotonine, la biochimie des voies enzymatiques de synthèse et de dégradation de la dopamine doit être considérée comme un argument de poids dans la validation de la thèse d'une neurotransmission dopaminergique centrale [295] : les conclusions de Carlsson durent sans doute beaucoup à Blaschko, d'ailleurs cité dans les articles de la période charnière 1958–1959. L'homme qui avait montré la séquence biochimique allant de la L-DOPA à l'adrénaline en 1937 publia en effet deux articles en 1956 [296] et 1957 [297], le premier

290. Dupont, « Les origines de la réduction neuro-chimique en psychiatrie : l'apport suédois », p. 2.
291. Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 125.
292. Starke, « History Ctecholamine Research », p. 294.
293. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 221-222.
294. Autrement dit une substance ayant un effet sur la cellule postsynaptique.
295. Sur ce point, voir Hermann Blaschko. « Catecholamines : 1922–1971 ». In : *Handbook of Experimental Pharmacology XXXIII*. Sous la dir. d'Hermann Blaschko et Erich Muscholl. Berlin/Heidelberg/New York : Springer-Verlag, 1972, p. 1-15.
296. Hermann Blaschko et al. « Observations on the distribution of catechol amines and adenosinetriphosphate in the bovine adrenal medulla ». In : *The Journal of Physiology* 133.3 (1956), p. 548-557. À Bethesda, Udenfriend parvenait au même résultat (S. Udenfriend et J.B. Wyngaarden. « Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine *in vivo* ». In : *Biochemica et Biophysica Acta* 20 (1956), p. 48-50).
297. Hermann Blaschko. « Metabolism and storage of biogenic amines ». In : *Experientia* 13.1

mettant au jour les voies de la biosynthèse de la dopamine, le second allant plus loin, en affirmant que la dopamine avait, dans le système nerveux central, des fonctions régulatrices propres.

L'affaire pouvait paraître plus ou moins réglée, mais les exposés de Carlsson rencontrèrent l'opposition de Brodie, Udenfriend et consort en 1958, lors d'un congrès qui se tenait à Bethesda ; en 1960, lors d'un congrès à Londres ; à Stockholm, en 1961. En 1964 encore, certains écrivaient encore que la dopamine n'était pas normalement tenue pour être un neurotransmetteur [298].

Cela ne découragea pas les Suédois : tous les travaux d'histofluorescence des années 1960 cités dans la note 260 de la page 415 l'attestent. L'équipe de Andén parvint à des résultats également importants à la même période [299], tandis que les spécialistes britanniques de l'ultracentrifugation confirmaient la présence de dopamine dans les vésicules présynaptiques [300]. Les travaux de Bloom utilisant la techniques de la iontophorèse livrèrent, dans les mêmes années, des résultats cohérents avec l'hypothèse de Carlsson [301].

La reconnaissance du statut de la dopamine comme neurotransmetteur fut donc, comme dans les cas précédents, assez difficile, en tout cas pas linéaire. J.-C. Dupont et Robinson s'accordent en tout cas sur un point qu'il convient de soulever pour conclure cette histoire : la psychopharmacologie, qui permettait de faire le lien entre les amines cérébrales et les psychopathologies — du moins, avec leur altération par les psychotropes — joua un rôle décisif dans la reconnaissance du caractère électro*chimique* de la neurotransmission centrale. Les percées de Carlsson, dans ce domaine, furent ainsi des arguments majeurs, même s'ils ne le furent pas sur le moment — encore un fois, je ne suis pas parvenu à comprendre pourquoi.

Fort des ses avancées de 1958–1959, Carlsson, entre autres choses, se pencha sur la chlorpromazine : il affina les techniques de coloration des métabolites de la dopamine

(1957), p. 9-12.

298. Hugh McLennan. « The release of acetylcholine and of 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus ». In : *The Journal of Physiology* 174.1 (1964), p. 152-161. Le même constatait plus tard (dans Hugh McLennan et D.H. York. « The Action of Dopamine on Neurones of the Caudate Nucleus ». In : *The Journal of Physiology* 189.3 (1967), p. 393-402) qu'elle était libérée par les neurones du noyau caudé lorsqu'ils étaient stimulés, ce qui rendait les doutes caduques.

299. Nils-Eric Andén et al. « Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons ». In : *Life Sciences* 3.6 (1964), p. 523-530 ; Nils-Eric Andén et al. « Further evidence for the presence of nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat ». In : *American Journal of Anatomy* 116.1 (1965), p. 329-333.

300. R. Laverty et al. « The subcellular localization of dopamine and acetylcholine in the dog caudate nucleus ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 21.3 (1963), p. 482-490.

301. F.E. Bloom, E. Costa et G.C. Salmoiraghi. « Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 150.2 (1965), p. 244-252.

en 1962 [302], et, en 1963 [303], proposa une explication — exacte — du mode d'action de la chlorpromazine, par un raisonnement proche de celui que Brodie avait élaboré en 1955, mais, en un sens, plus audacieux. Carlsson, en effet, en constatant que la chlorpromazine élevait les concentrations extracellulaires des métabolites inactifs primaires [304] de la dopamine et de la noradrénaline (respectivement, la 3-méthoxytyramine et la normétanéphrine) *mais pas celle de la dopamine ni de la noradrénaline elles-mêmes* [305], en vint à forger l'hypothèse selon laquelle la chlorpromazine, en bloquant les récepteurs (dont l'existence n'était pas encore définitivement établie, mais était en train de l'être) postsynaptiques, empêchant la dopamine de s'y attacher, augmentait l'activité métabolique des neurones (la dopamine diffusée en plus grande quantité par la cellule présynaptique, qui répondait ainsi à une forme de *feed back* négatif dû au blocage des récepteurs (Carlsson ne précise s'il parle des récepteurs du versant postsynaptique, mais c'est le plus probable), rencontrait davantage d'enzymes catabolisantes, ce qui expliquait l'augmentation des produits de la dégradation de la dopamine et la constance des taux de la dopamine elle-même [306]). Cette hypothèse, en faisant fond sur celle de

302. Arvid Carlsson et Margit Lindqvist. « In-vivo decarboxylation of α-methyl DOPA and α-methyl metatyrosine ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 54.1 (1962), p. 87-94.

303. Arvid Carlsson et Margit Lindqvist. « Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain ». In : *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20.2 (1963), p. 140-144.

304. C'est-à-dire ceux qui sont formés sous l'action intracellulaire de la COMT, et que les MAO synaptiques transforment à leur tour par la suite. En présence d'IMAO dans l'organisme, cependant, ces métabolites s'accumulent dans les tissus nerveux, puisque l'action des MAO est empêchée : mesurer les taux de métabolites est alors plus aisé, et les variations de concentrations sont plus significatives. C'est la raison pour laquelle dans de nombreuses expériences, les neurobiologistes, comme Carlsson, employaient les IMAO : ces molécules permettaient de rendre plus manifeste un phénomène comme le *turn-over* des monoamines, et, indirectement, de se faire une idée de la vitesse et des quantités de molécules impliquées dans les phénomènes de synthèse et de dégradation.

305. Dont les taux intracellulaires demeuraient également constants.

306. Voir ce que l'intéressé écrivait en 1987, dans Arvid Carlsson. « Perspectives on the Discovery of Central Monoaminergic Neurotransmission ». In : *Annual Review of Neurosciences* 10 (1987), p. 19-40, p. 32-33 : « *Nous observâmes que la chlorpromazine et l'halopéridol augmentaient en réalité le turn-over [c'est-à-dire leur rotation métabolique] de la dopamine et de la noradrénaline cérébrales : ces molécules accéléreraient la formation de la 3-méthoxytyramine (un métabolite de la dopamine) ainsi que celle d'un métabolite de la noradrénaline, la normétanéphrine, mais elles le faisaient sans modifier les concentrations des neurotransmetteurs eux-mêmes. À l'appui de cette idée d'une action spécifique [de la chlorpromazine et de l'halopéridol, NDA], on avait établi que la prométhazine, une phénothiazine sédative mais sans effets neuroleptiques, ne modifiait pas pour sa part le turn-over des catécholamines [c'est-à-dire de la dopamine et de la noradrénaline, NDA]. Dans ces conditions, il ne paraissait pas absurde de faire l'hypothèse qu'au lieu de réduire la biodisponibilité des monoamines, comme le fait la réserpine, les principaux composés antipsychotiques bloquent les récepteurs qui assurent la neurotransmission dopaminergique et ceux qui assurent la neurotransmission noradrénergique (« the receptors mediating dopamine and noradrenaline neurotransmission »). Cela permettait de rendre raison de la proximité de leur profil pharmacologique avec celui de la réserpine. Et pour expliquer l'augmentation du turn-over des catécholamines, nous suggérâmes que les neurones étaient capables d'accroître leur activité métabolique en réponse justement au blocage des récepteurs. C'était la première fois, je crois, que l'hypothèse d'un rétro-contrôle de l'activité neuronale mettant en jeu un récepteur (« a receptor-mediated feedback control of neuronal activity ») était avancée.* » — Sur l'épisode cette découverte, voir aussi Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels. *Discoveries in*

l'existence des récepteurs postsynaptiques, rendait compte du profil pharmacologique de la chlorpromazine (proche de celui de la réserpine), expliquait les différences observées entre l'action pharmacologique de la réserpine et celle de la chlorpromazine, et ouvrait la voie, enfin, à l'hypothèse selon laquelle un déficit en dopamine causait les troubles psychotiques, au premier rang desquels se trouvait évidemment la schizophrénie. Cette hypothèse ne fut pas formulée immédiatement. Mais elle le fut. Et son succès fut considérable.

Dans les années 1960, donc, les neurotransmetteurs qui allaient faire la fortune de la psychiatrie biologique (et qui étaient en train de le faire) avaient été découverts.

La théorisation pouvait, en un sens, commencer pour de bon.

Le GABA

Le dernier neurotransmetteur en lien direct avec la biologisation de la psychiatrie est l'acide γ-aminobutyrique (GABA) : d'une nature chimique originale — il s'agit d'un acide aminé, qui n'entre pas dans la composition des protéines, et dont la distribution cérébrale est particulièrement remarquable —, qu'on suspecta très tôt d'être un neurotransmetteur, et un neurotransmetteur central, qui plus est, mais dut patienter jusqu'aux années 1960–1970 pour être définitivement reconnu comme tel [307].

On sait aujourd'hui que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur de premier plan ; qu'il explique le mode d'action des benzodiazépines, qui composent la majeure partie des substances pharmaceutiques dites anxiolytiques ; sa nature chimique particulière contribua grandement à l'essor de la recherche dans le domaine de la neurotransmission centrale, recherche qui s'étendit à des familles de biomolécules nouvelles, comme les peptides, les peptides opioïdes, les protéines, mais aussi le monoxyde d'azote [308]) ; enfin, Iversen et Bloom évaluèrent à 30 % voire 40 % la proportion

Pharmacology : Psycho-and Neuro-Pharmacology. T. 1. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983 ; Solomon S. Snyder. « What Dopamine does in the Brain ? » In : *PNAS* 108.47 (2011), p. 18870-18871 ; Alan A. Baumeister. « The Chlorpromazine Enigma ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 22.1 (2013), p. 14-29.

307. En plus des ouvrages mentionnés en début de chapitre et de section, on peut consulter N.G. Bowery et T.G. Smart. « GABA and Glycine as Neurotransmitters : a Brief History ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S109-S119 ; Josef Donnerer et Fred Lembeck. *The Chemical Languages of The Nervous System : History of Scientists and Substances*. Bâle : Karger Medical et Scientific Publishers, 2006, p. 170-174, ainsi que les témoignages de Florey (Ernst Florey. « GABA : history and perspectives ». In : *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 69.7 (1991), p. 1049-1056) et Watkins (Jeffrey C. Watkins et David E. Jane. « The glutamate story ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S100-S108).

308. L'autre neurotransmetteur qui élargit considérablement ce champ de recherches fut la substance P, étonnant peptide de onze acides aminés, mais qui excède quelque peu le cadre de notre travail (voir la note précédente). J.-C. Dupont relève qu'« à la fin des années 1970, plus de vingt peptides deviendront neurotransmetteurs putatifs » (Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 237) ; ce chiffre, évidemment, a crû depuis.

de synapses cérébrales fonctionnant grâce au GABA [309], ce qui fit écrire à Solomon S. Snyder, en 1977, qu'en comparaison, « les amines biogènes [*i.e.* les catécholamines et la 5-HT, NDA] sont comme les "éléments" de la neurotransmission n'existant "qu'à l'état de trace" [310] ».

L'histoire du GABA est révélatrice des difficultés et des sinuosités qui caractérisent, j'espère l'avoir assez montré, l'histoire des découvertes biologiques et chimiques fondamentales relatives au fonctionnement du cerveau humain [311].

Assez étonnamment, le GABA fut repéré tôt dans le système nerveux central, et même localisé dans le cerveau dès 1950. Il le fut par Jorge Awapara, biochimiste péruvien diplômé d'une université californienne, qui travaillait alors, en qualité de chercheur associé, au M. D. Anderson Hospital, rattaché à la University of Texas Health Science Center de Houston (UTHealth) ; Awapara détecta le GABA dans des tissus cérébraux en utilisant les méthodes de chromatographie alors en usage, et en concluait que l'acide aminé y était « libre », c'est-à-dire qu'il n'était pas spécifiquement lié à telle ou telle structure cérébrale ou tel ou tel ensemble de neurones [312]. Si la littérature secondaire crédite le plus souvent Awapara de la co-découverte [313], l'homme me semble pas avoir poursuivi dans cette voie.

Eugene Roberts, en revanche, si : indépendamment d'Awapara, et alors qu'il travaillait à Saint-Louis (université de Washington) sur les différences anatomo-physiologiques entre les tissus cancéreux et les tissus sains, il découvrit en 1950 une substance qu'il identifia très rapidement comme étant le GABA dans le cerveau humain à l'état physiologique [314] ; il faisait l'hypothèse que le GABA était formé par décarboxylation de l'acide glutamique, hypothèse exacte qu'il étaya par la suite, et qui joua un rôle non négligeable dans la reconnaissance de la fonction centrale du GABA ; mais Roberts concluait de ses expériences de chromatographie que le GABA était une substance

309. Leslie L. Iversen et Floyd E. Bloom. « Studies of the uptake of ^{3}H-GABA and ^{3}H-glycine in slices and homogenates of rat brain and spinal cord by electron microscopic autoradiography ». In : *Brain Research* 41.1 (1972), p. 131-143.

310. Solomon H. Snyder, S.J. Enna et Anne B. Young. « Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : focus on neurotransmitters ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 662-665, p. 662.

311. Cette section s'appuie très largement sur Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 232-235 et sur Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 129-132.

312. Jorge Awapara et al. « Free γ-aminobutyric acid in brain ». In : *Journal of Biological Chemistry* 187 (1950), p. 35-39.

313. À l'exception décevante mais guère surprenante des textes de Florey et Watkins déjà cités : les deux chercheurs sont directement impliqués dans cette histoire, certes, mais la sélectivité de leur mémoire témoigne de ce qu'on pourrait juger être un manque de *fair play* certain.

314. Roberts ne le mit en évidence que dans le système nerveux central, mais dès 1951, il fut détecté dans le SNP (en l'occurrence, dans le nerf sciatique) : voir Robert McCredie May et Marie-Jeanne Thillard. « Études microchimiques sur le systeme nerveux — 9. Chromatographie des acides aminés du nerf sain et dégénéré ». In : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 33.3-4 (1951), p. 253-257.

libre, ce qui n'était pas en faveur (et ne le fut pas au cours de la décennie suivante) de l'hypothèse selon laquelle le GABA était un neurotransmetteur — hypothèse qui du reste n'intéressait pas directement Roberts [315].

Il fallut attendre le milieu de la décennie, et les travaux d'Ernst Florey, sous l'impulsion de K.A.C. Elliott (Montréal) pour que l'étude de la neurobiologie du GABA prenne véritablement son essor ; le contexte aidait : la noradrénaline et la sérotonine étaient en passe d'être reconnues comme des neurotransmetteurs centraux, de même que la dopamine, avec un peu de retard il est vrai ; le transmetteur responsable des phénomènes d'inhibition nerveuse restait, de plus, une énigme.

Kenneth Allan Caldwell Elliott, Professeur de Neurochimie au Montreal Neurological Institute de 1944 à 1965, dédia sa vie à l'épilepsie : il en cherchait les causes autant que des remèdes efficaces. L'angle biochimique de la physiopathologie épileptique avait commencé d'être exploré, quand Coursin avait montré qu'une carence en pyridoxine (ou vitamine B6) produisait des convulsions épileptiformes, auxquelles un apport en vitamine B6 mettait fin [316]. Les travaux d'Ernst Florey, Autrichien qui terminait alors son cursus post-doctoral au California Institute of Technology (Caltech), ne pouvaient qu'inciter Elliott à travailler avec lui : en 1953, Florey avait montré sur le motoneurone de l'abdomen de l'écrevisse, que certains « extraits cérébraux » avaient une action inhibitrice. Il baptisa la substance inhibitrice inconnue « *Faktor I* » (« Facteur I » [317]). Il rejoignit Elliott en 1954. À l'aide de Hugh McLennan, Florey parvint rapidement à des résultats qui, pour n'être pas définitifs (loin de là), eurent une influence notable sur le champ de la recherche en neurochimie, et poussèrent de nombreux chercheurs, plus heureux que l'équipe de Montréal, à se pencher sur la neurophysiologie de l'inhibition : en 1955, les deux hommes montraient que le Facteur I avait bien une action inhibitrice sur la transmission médullaire, et avançaient l'idée que la substance biogène pouvait avoir un rôle dans la transmission centrale [318]. L'année suivante, avec Alva Walker Bazemore, Elliott et Florey montraient que le Facteur I n'était autre que le GABA [319]. Étant donné que la même année, Roberts avait montré que la formation

315. Eugene Roberts, Sam Frankel et al. « γ-aminobutyric acid in brain : its formation from glutamic acid ». In : *Journal of Biological Chemistry* 187 (1950), p. 55-63.

316. David B. Coursin. « Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet ». In : *Journal of the American Medical Association* 154.5 (1954), p. 406-408.

317. Ernst Florey. « Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark ». In : *Naturwissenchaften* 40.10 (1953), p. 295-296.

318. Ernst Florey et Hugh McLennan. « The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission ». In : *The Journal of Physiology* 129.2 (1955), p. 384-392 ; Ernst Florey et Hugh McLennan. « Effects of an inhibitory factor (factor I) from brain on central synaptic transmission ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 446-455.

319. K.A.C. Elliott et Ernst Florey. « Factor I–Inhibitory Factor from Brain : Assay. Conditions in Brain. Simulating and Antagonizing Substances ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.2 (1956), p. 181-191 ; Alva Bazemore, K.A.C. Elliott et Ernst Florey. « Factor I and γ-aminobutyric acid ». In : *Nature* 178.4541 (1956), p. 1052-1053 ; Alva Bazemore, K.A.C. Elliott et Ernst Florey.

du GABA se faisait exclusivement dans la substance grise du système nerveux central et que le déficit en vitamine B6 altérait sa formation [320], il semblait bien que le rôle du GABA dans l'inhibition centrale commençait d'être mis en lumière pour de bon : c'était bien le cas, mais ce ne fut pas à Montréal que les preuves les plus définitives virent le jour [321].

Mais l'impulsion était donnée : de grands noms de la neurophysiologie se penchèrent sur le rôle que les acides aminés pouvaient jouer dans la neurotransmission, à l'exemple de Katz [322] et de Fatt [323].

Un premier tournant eut lieu entre 1958 et 1961, avec les travaux de David Curtis, de l'Australian National University (ANU) de Canberra, qui montra, dans une série de publications [324], que si certains acides aminés micro-injectés avaient bien un effet excitateur sur l'ensemble des cellules nerveuses (notamment l'acide aspartique, l'acide L-cystéique, et l'acide glutamique), le GABA, lui, avait une action inhibitrice ; travaillant plus spécialement sur les cellules de Renshaw, qui sont précisément des interneurones connus pour être inhibiteurs, il fit le rapprochement entre les résultats

« Isolation of Factor I ». In : *Journal of Neurochemistry* 1 (1957), p. 334-339.

320. Eugene Roberts. « Formation and utilization of gamma-aminobutyric acid in brain. » In : *Progress in Neurobiology* 1 (1956), p. 11-25. La raison en est que la réaction acide glutamique → GABA repose sur la glutamate décarboxylase, mais implique, comme coenzyme, le phosphate de pyridoxal, formé à partir de la vitamine B6.

321. En raison de nombreux états d'âme de la part de Florey, notamment, qui, après avoir soutenu que le Facteur I était le GABA (1956–1957), revenait sur sa position en 1959 (dans Ernst Florey et Hugh McLennan. « The effects of factor I and of gamma-aminobutyric acid on smooth muscle preparations ». In : *The Journal of Physiology* 145.1 (1959), p. 66, p. 513) ; et qui, après avoir estimé que le GABA était un neurotransmetteur putatif (Ernst Florey et M.A. Biederman. « Studies on the distribution of factor I and acetylcholine in crustacean peripheral nerve ». In : *The Journal of General Physiology* 43.3 (1960), p. 509-522), se dédisait à nouveau l'année suivante (Ernst Florey. « Comparative physiology : transmitter substances ». In : *Annual Review of Physiology* 23.1 (1961), p. 501-528). Bref, le Canada fut bien un pôle majeur de la recherche sur l'épilepsie, mais la physiologie nerveuse des voies GABAergiques n'y connut que ses premiers et fort balbutiants succès.

322. Del Castillo et Katz, « On the localization of acetylcholine receptors » ; R.I. Katz, T.N. Chase et I.J. Kopin. « Effect of ions on stimulus-induced release of amino acids from mammalian brain slices ». In : *Journal of Neurochemistry* 16.6 (1969), p. 961-967.

323. Il montra, sur la jonction neuromusculaire des crustacés, aussi aisée à repérer qu'à manipuler, que le GABA entraînait les mêmes modifications dans la conductance membranaire postsynaptique que la stimulation directe des nerfs inhibiteurs (J. Boistel et Paul Fatt. « Membrane permeability change during inhibitory transmitter action in crustacean muscle ». In : *The Journal of Physiology* 144.1 (1958), p. 176).

324. Curtis et Eccles, « The Excitation of Renshaw Cells By Pharmacological Agents Applied Electrophoretically » ; David R. Curtis et J.W. Phillis. « Gamma-amino-n-butyric acid and spinal synaptic transmission ». In : *Nature* 182.4631 (1958), p. 323-323 ; David R. Curtis, J.W. Phillis et J.C. Watkins. « Chemical excitation of spinal neurones ». In : *Nature* 183.4661 (1959), p. 611-612 ; David R. Curtis, J.W. Phillis et J.C. Watkins. « The depression of spinal neurones by γ-amino-n-butyric acid and *b*-alanine ». In : *The Journal of Physiology* 146.1 (1959), p. 185-203 ; David R. Curtis, J.W. Phillis et Jeffrey C. « The Chemical excitation of spinal neurones by certain acidic amino acids ». In : *The Journal of Physiology* 150.3 (1960), p. 656-682 ; David R. Curtis et J.C. Watkins. « The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids ». In : *Journal of Neurochemistry* 6.2 (1960), p. 117-141.

qu'il avait obtenus avec le GABA et la découverte de ce qu'il estimait être des synapses non cholinergiques dans les cellules de Renshaw, qu'il suspecta donc d'être GABAergiques [325].

Mais les travaux de Curtis, pour importants qu'ils fussent — ils l'étaient — ne permirent pas au GABA d'accéder au statut de neurotransmetteur à part entière, ni même d'être sérieusement considéré comme un neurotransmetteur putatif. Plusieurs raisons à cela : tout d'abord, les réticences de Curtis lui-même, qui se refusait à considérer le GABA comme un neurotransmetteur en raison du fait qu'il avait les mêmes effets sur les PPSE que sur les PPSI, et surtout qu'il n'hyperpolarisait pas la membrane de la cellule postsynaptique : cet effet inhibiteur non spécifiquement engendré à partir du versant postsynaptique de la synapse, que Curtis imaginait provenir d'une augmentation générale de la conductance des membranes [326], lui apparaissait comme un argument rédhibitoire [327]. À cela s'ajoutait le fait que le GABA se trouvait en très grande quantité dans le cerveau des mammifères (là où les autres neurotransmetteurs se trouvaient être (et se trouvent toujours) bien plus discrets, du point de vue quantitatif, et malgré leur importance fonctionnelle dans l'économie générale de la physiologie neuronale), qu'il s'agissait d'une molécule chimiquement trop simple pour posséder une telle fonction [328], et, enfin, le caractère libre et ubiquitaire du GABA, rapporté par Roberts en 1959 [329], double caractère qui, encore une fois, semblait opposé à l'idée qu'il

325. Curtis, Phillis et Watkins, « Cholinergic and Non-Cholinergic Transmission in the Mammalian Spinal Cord ».

326. « *Tout porte à croire que ces substances ont un effet inhibiteur (« depressant action ») sur l'intégralité de la surface membranaire des neurones, c'est-à-dire à la fois sur leur partie subsynaptique, chimiquement activée, et sur la partie de leur membrane qui constitue la région postsynaptique restante, dont l'excitation est de nature électrique* » (Curtis, Phillis et Watkins, « The depression of spinal neurones by γ-amino-n-butyric acid and *b*-alanine », p. 202).

327. Dès 1958 pourtant, Stephen Kuffler et Charles Edwards, à Baltimore, n'hésitaient, pas pour leur part, à faire l'hypothèse — celle-ci était exacte — que le GABA hyperpolarisait directement la cellule postsynaptique via une augmentation de la perméabilité aux ions Cl^- ou aux ions K^+ (il ne pouvait pas trancher). Kuffler étayait son hypothèse sur l'identité d'action, sur la réponse électrique des neurones, du GABA injecté et de la stimulation directe des fibres inhibitrices. Plus précisément, Kuffler était parvenu à deux résultats capitaux : le GABA imitait exactement l'action des nerfs inhibiteurs ; et, symétriquement, la picrotoxine antagonisait le GABA exactement comme elle antagonisait la stimulation des cellules. Voir Stephen W. Kuffler et Charles Edwards. « Mechanism of gamma aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition ». In : *Journal of Neurophysiology* 21.6 (1958), p. 589-610. Curtis reconnut son erreur en 1968, lorsqu'il prit conscience que ses instruments lésaient les cellules, ce qui l'avait empêché de constater l'hyperpolarisation due au GABA (David R. Curtis et al. « The hyperpolarization of spinal motoneurones by glycine and related amino acids ». In : *Experimental Brain Research* 5 (1968), p. 235-258).

328. Donnerer et Lembeck, *The Chemical Languages of The Nervous System : History of Scientists and Substances*, p. 172.

329. Claude F. Baxter et Eugene Roberts. « Elevation of γ-aminobutyric acid in rat brain with hydroxylamine ». In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 101.4 (1959), p. 811-815 ; ce qui se révéla être une erreur fut pourtant confirmé par Victor P. Whittaker au moyen des synaptosomes (J.L. Mangan et Victor P. Whittaker. « The distribution of free amino acids in subcellular fractions of guinea-pig brain ». In : *Biochemical Journal* 98.1 (1966), p. 128-137).

s'agissait d'un neurotransmetteur au sens propre, malgré les résultats expérimentaux auxquels manquait, cerise sous le gâteau, des expériences qui eussent mis en évidence l'action du GABA sur une cellule isolée.

C'est ainsi que lors du symposium sur le GABA qui se tint du 22 au 24 mai 1959 au City of Hope Medical Center, dans la ville de Duarte (Californie), le GABA débuta les sessions comme un très bon candidat au titre de neurotransmetteur, mais en repartit comme un simple acide aminé [330].

Le début de la décennie 1960–1970 était donc marqué par un certain flottement, une ambivalence un peu dialectique, un peu molle, aussi. Mais la question de la substance inhibitrice continuait de se poser ; d'éminentes figures du domaine s'y cassaient encore les dents en 1961 [331].

Les premières percées véritablement significatives intervinrent en 1963. Cette année-là, Takeuchi montrait l'existence de synapses neuromusculaires médiatisées par un acide aminé — le glutamate — : il était donc établi qu'une substance appartenant à cette catégorie chimique pouvait bien être un neurotransmetteur, et cela valait bien entendu pour le GABA [332].

Mais les travaux de l'équipe d'Edward Kravitz, à Boston, apportèrent des preuves physiologiques encore plus directes et encore plus irrécusables : avec Kuffler et David Potter, entre autres, Kravitz montrait que le GABA était normalement présent dans les nerfs des crustacés et, encore mieux, que seules les fibres inhibitrices en contenaient, alors qu'il était absent des voies excitatrices [333].

La même année, Krešimir Krnjević montrait que dans le cortex cérébral, le GABA injecté par microélectrophorèse inhibait l'activité nerveuse spontanée, mais également l'excitation causée par le glutamate [334] : si le GABA se révélait être un neurotransmetteur, il était donc bien un neurotransmetteur central, et sa présence massive dans

330. D.H. Edwards, W.J. Heitler et F.B. Krasne. « Crustacean Studies and the Early History of GABA ». In : *Trends in Neuroscience* 22 (1999), p. 347.

331. Telle Rosamond Eccles, qui en 1961 cherchait à mettre en évidence une inhibition centrale (ganglionnaire) médiatisée par la noradrénaline, mais n'y parvenait pas (Rosamond M. Eccles et B. Libet. « Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia ». In : *The Journal of Physiology* 157.3 (1961), p. 484-503).

332. Akira Takeuchi et Noriko Takeuchi. « Glutamate-induced depolarization in crustacean muscle ». In : *Nature* 198.4879 (1963), p. 490-491.

333. Edward A. Kravitz, David D. Potter et N.M. Van Gelder. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking substances extracted from crab muscle ». In : *Nature* 194.4826 (1962), p. 382-383 ; Josef Dudel et al. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : I. Central nervous system ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 721-728 ; Edward A. Kravitz et al. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : II. Peripheral nervous system ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 729-738 ; Edward A. Kravitz, Stephen W. Kuffler et David D. Potter. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : III. Their relative concentrations in separated motor and inhibitory axons ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 739-751.

334. Krnjević et Phillis, « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex ».

le cerveau ne pouvait plus être un contre-argument solide.

En 1965, Takeuchi enfonçait le clou en démontrant que sur les fibres musculaires, le GABA n'était actif qu'à la jonction neuromusculaire, à l'exclusion de tout autre site : comment, dans ces conditions, ne serait-il pas un neurotransmetteur [335] ?

En 1966, Kravitz et ses collègues — dont Leslie Iversen — établirent que la libération par les neurones était proportionnelle à l'intensité de la stimulation des nerfs inhibiteurs et que les fibres excitatrices n'en libéraient pas [336] ; de son côté, Krnjević montrait l'identité d'action du GABA et de la stimulation nerveuse sur les cellules du chat, faisant ainsi un peu plus entrer l'étude du GABA chez les mammifères [337].

Les éléments les plus à charge furent découverts entre 1967 et 1972 : après cette date, il n'était plus possible de douter du fait que le GABA était un neurotransmetteur central, et qu'il était le neurotransmetteur autour duquel la recherche tournait depuis près de vingt ans.

Tout d'abord, Graham publia un article dans lequel il formulait explicitement l'idée selon laquelle le GABA pouvait bien être un neurotransmetteur central, arguant des nouvelles connaissances relatives à sa distribution tissulaire [338].

D'une part, c'est en 1967 que Krnjević put conclure de ses expériences que le GABA générait des PPSI, tout comme le faisait la stimulation des voies inhibitrices, et qu'il montra également que la micro-injection de GABA et celle d'ions chlorure ont des effets comparables, ce qui tendait à prouver que dans les deux cas, les changements de perméance membranaire étaient identiques [339] : l'idée d'une inhibition non spécifique tombait en désuétude, et l'hypothèse de Kuffler, avancée en 1958, se voyait confirmée.

D'autre part, les travaux conduits sous l'égide d'Obata entre 1967 et 1969 à Tokyo furent considérées comme des arguments décisifs, tant du point de vue de la localisation du GABA qu'ils présentaient que du point de vue des précisions qu'ils apportaient sur sa physiologie : l'équipe japonaise montrait que le GABA hyperpolarise les cellules de Purkinje des noyaux sous-corticaux et du tronc cérébral, cellules bien connues pour être des éléments inhibiteurs de tout premier plan ; elle montrait également que les cellules de Purkinje contiennent normalement du GABA, et, enfin, que la stimulation

335. Akira Takeuchi et Noriko Takeuchi. « Localized action of gamma-aminobutyric acid on the crayfish muscle ». In : *The Journal of Physiology* 177.2 (1965), p. 225.
336. M. Otsuka et al. « Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 56.4 (1966), p. 1110-1115.
337. Krešimir Krnjević et Susan Schwartz. « Is γ-aminobutyric acid an inhibitory transmitter ? » In : *Nature* 211.5056 (1966), p. 1372-1374.
338. L.T. Graham Jr et al. « Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord : glutamic acid, aspartic acid, γ-aminobutyric acid, glycine, and glutamine ». In : *Journal of Neurochemistry* 14.4 (1967), p. 465-472.
339. Krešimir Krnjević et Susan Schwartz. « The action of γ-aminobutyric acid on cortical neurones ». In : *Experimental Brain Research* 3.4 (1967), p. 320-336.

du cortex cérébelleux faisait croître de façon très sensible, jusqu'à être plusieurs fois supérieurs à leurs valeurs d'origine, les taux de GABA libéré dans le ventricule [340].

Ce fut l'équipe d'Iversen qui versa les dernières pièces au dossier, ou presque : entre 1969 et 1972, Iversen étendit ainsi les résultats d'Obata au cortex cérébral, et réfuta, en parallèle, l'idée que le GABA était un élément libre dans les tissus, en utilisant des éléments marqués, qui lui permirent de constater que la libération du GABA était un artifice dû aux méthodes de fractionnement cellulaire, mais que *in vivo*, le GABA était bien contenu dans les vésicules présynaptiques ; même si le GABA ne formait pas de voies aussi nettes que les amines cérébrales, sa distribution était bien inégale dans le SNC et donc [341] compatible avec l'hypothèse d'une fonction de neurotransmetteur [342].

De tout cela, il était impossible de ne pas conclure que le GABA était bien ce qu'on suspectait, c'est-à-dire le neurotransmetteur inhibiteur fondamental du système nerveux central.

D'autres arguments vinrent étayer la thèse, arguments issus d'une collaboration entre l'école japonaise et Iversen [343]. Mais le point final de cette histoire revient aux benzodiazépines : ce qui manqua, si l'on peut dire, au GABA, et ce qui explique pourquoi la reconnaissance fut si longue, alors même qu'il avait été identifié dans le cerveau avant les autres neurotransmetteurs centraux, ce fut un argument pharmacologique. Celui-ci vint plus tard, si ce n'est trop tard : le mécanisme d'action des benzodiazépines fut établi entre 1977 et 1980 [344], et, comme il se doit, mais de façon bien plus discrète,

340. K. Obata et al. « Pharmacological properties of postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of y-aminobutyric acid on Deiters neurones ». In : *Exp. Brain Res.* 4 (1967), p. 43-57 ; K. Obata. « Gamma-aminobutyric acid in Purkinje cells and motoneurones ». In : *Experientia* 25 (1969), p. 1283 ; K. Obata et K. Takeda. « Release of γ-aminobutyric acid into the fourth ventricle induced by stimulation of the cat's cerebellum ». In : *Neurochemistry* 16 (1969), p. 1043-1047.

341. Puisque c'était le cas de la dopamine, de la noradrénaline, de la sérotonine, et que l'idée de voies nerveuses spécifiques car spécifiquement (ou en tout cas principalement) médiatisées par tel ou tel neurotransmetteur avait contribué à rendre de plus en plus crédible la thèse selon laquelle les trois substances que je viens de citer *étaient bien des neurotransmetteurs centraux*.

342. Leslie L. Iversen et M.J. Neal. « The uptake of [3h]GABA by slices of rat cerebral cortex ». In : *Journal of Neurochemistry* 15.10 (1968), p. 1141-1149 ; M.J. Neal et Leslie L. Iversen. « Subcellular distribution of endogenous and [^{3}H]γ-aminobutyric acid in rat cerebral cortex ». In : *Journal of Neurochemistry* 16 (1969), p. 1245-1252 ; J.F. Mitchell et V. Srinivasan. « Release of [^{3}H]γ-aminobutyric acid from the brain during synaptic inhibition ». In : *Nature* 224 (1969), p. 663-666 ; L.L. Iversen et G.A.R. Johnston. « GABA uptake in rat central nervous system : comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors ». In : *Journal of Neurochemistry* 18.10 (1971), p. 1939-1950 ; Leslie L. Iversen, J.F. Mitchell et V. Srinivasan. « The release of γ-aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex ». In : *The Journal of Physiology* 212 (1971), p. 519-534 ; Iversen et Bloom, « Studies of the uptake of ^{3}H-GABA and ^{3}H-glycine in slices and homogenates of rat brain and spinal cord by electron microscopic autoradiography ».

343. Masanori Otsuka et Shiro Konishi. « Electrophysiology of mammalian spinal cord in vitro ». In : *Nature* 252.5485 (1974), p. 733-734.

344. H. Mohler et T. Okada. « Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system ». In : *Science* 198.4319 (1977), p. 849-851 ; Richard F. Squires et Claus Braestrup. « Benzodiazepine receptors in rat brain ». In : *Nature* 266.5604 (1977), p. 732-734 ; E. Costa et Ann Guidotti. « Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines ». In : *Annual Review*

dans la littérature médicale — peut-être parce que là aussi, il était déjà tard —, ce mécanisme d'action donna lieu à des hypothèses théoriques relatives à l'anxiété [345] : celles-ci, comme celles que j'ai déjà mentionnées, feront l'objet des analyses conceptuelles de la seconde partie.

Un dernier mot sur l'acétylcholine

L'histoire de la découverte de la nature complexe, à la fois électrique et chimique, de la neurotransmission a débuté avec l'acétylcholine : c'est avec elle que nous la terminerons, notamment en raison du fait que la transmission cholinergique ne fut pas particulièrement motrice dans l'extension de la conception chimique de la synapse au système nerveux central.

Revenons en arrière : avant la seconde Guerre mondiale, si l'acétylcholine avait rendu les plus grands services à la neurophysiologie, elle l'avait fait pour le système nerveux périphérique. Quelques indices pouvaient faire croire qu'elle jouait un rôle central, mais le contexte n'était pas spécialement favorable à l'idée d'une transmission centrale chimique, on l'a vu. On savait néanmoins, depuis les années 1930, que les anticholinestérases (ésérine, prostigmine) avaient des effets centraux, mais cela n'était pas suffisant pour prouver l'existence de synapses cholinergiques au niveau central : ces substances pouvaient aussi bien être actives en elle-même, et non parce qu'elles interféraient par ailleurs avec l'acétylcholine.

Au tournant de la décennie, MacIntosh montra que l'acétylcholine, comme l'estérase [346], était plus concentrée dans la matière grise que dans la substance blanche, mais on n'avait guère plus de preuves. L'article que Feldberg publia en 1945 [347], passant en revue les effets connus de l'acétylcholine sur le système central, constituait une preuve plus directe, mais pas encore incontestable.

Après la guerre, et dans le contexte nouveau que je viens d'exposer, qui fourmillait de découvertes et de précisions capitales relatives à la neurotransmission centrale, l'acé-

of Pharmacology and Toxicology 19.1 (1979), p. 531-545 ; John F. Tallman et al. « Receptors for the age of anxiety : pharmacology of the benzodiazepines ». In : *Science* 207.4428 (1980), p. 274-281.

345. Snyder, Enna et Young, « Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : focus on neurotransmitters » ; Larry Stein, James D. Belluzzi et C. David Wise. « Benzodiazepines : behavioral and neurochemical mechanisms ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 665-669 ; Floyd E. Bloom. « Neural mechanisms of benzodiazepine actions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 669-672 ; Thomas R Insel et al. « A Benzodiazepine Receptor-Mediated Model of Anxiety : Studies in Nonhuman Primates and Clinical Implications ». In : *Archives of General Psychiatry* 41.8 (1984), p. 741-750.

346. Résultat dû à Nachmansohn (David Nachmansohn. « Cholinestérase dans le système nerveux central ». In : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 21 (1939), p. 761-796).

347. Wilhelm S. Feldberg. « Present views on the mode of action of acetylcholine in the central nervous system ». In : *Physiological Reviews* 25.4 (1945), p. 596-642.

tylcholine se révéla peu à peu être un transmetteur central : entre 1954 et 1956, John C. Eccles, tout d'abord, montra l'existence d'acétylcholine dans les motoneurones de la moelle [348], mais la preuve vint en 1958, quand Rosamond Eccles et Curtis identifièrent pour la première fois des synapses centrales cholinergiques [349] sur les cellules de Renshaw de la moelle.

De même que la neurobiologie de la dopamine et de la noradrénaline bénéficia énormément du système des techniques d'histofluorescence, l'acétylcholine, de son côté, de la technique dite du « synaptosome », à savoir des éléments tissulaires cérébraux isolés et dont les constituants étaient physiquement décomposés au moyen de l'ultracentrifugation [350] : le laboratoire de Babraham, autour de la figure de Victor P. Whittaker — et de celle de Catherine Hebb — en fut le haut lieu pendant la décennie 1960–1970, après que l'acétylcholine fut détectée dans les homogénates cérébraux du lapin et du cochon d'Inde (1958 [351]), et qu'elle fut découverte dans les vésicules synaptiques (1959 [352]), dont l'existence avait été définitivement mise en lumière cinq ans auparavant. Babraham approfondit la localisation de l'acétylcholine intracellulaire [353], tandis que de retour en Argentine, De Robertis y travaillait également [354]. La purification de l'acétylcholine dans le cerveau des mammifères, par chromatographie au gaz, fut achevée en 1968 [355] — on savait alors que les concentrations cérébrales étaient très faibles [356], mais le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur était définitivement reconnu [357].

Comme dans les cas précédemment vus, ce furent les travaux sur la libération cérébrale de l'acétylcholine, conduits par exemple par Gaddum [358], Whittaker [359], Mit-

348. Eccles, Fatt et Koketsu, « Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones » ; John C. Eccles, Paul Fatt et S. Landgren. « Central pathway for direct inhibitory action of impulses in largest afferent nerve fibres to muscle ». In : *Journal of neurophysiology* 19.1 (1956), p. 75-98 ; Eccles, Eccles et Fatt, « Pharmacological Investigations On A Central Synapse Operated By Acetylcholine ».

349. Curtis et Eccles, « The Excitation of Renshaw Cells By Pharmacological Agents Applied Electrophoretically ».

350. Whittaker, « Thirty years of synaptosome research ».

351. Hebb et Whittaker, « Intracellular distributions of acetylcholine and choline acetylase ».

352. Whittaker, « The isolation and characterization of acetylcholine-containing particles from brain ».

353. Gray et Whittaker, « The isolation of synaptic vesicles from central nervous system » ; Gray et Whittaker, « The isolation of nerve endings from brain : an electron microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation ».

354. De Robertis et al., « Cholinergic And Non-Cholinergic Nerve Endings in Rat Brain–I : Isolation And Subcellular Distribution of Acetylcholine And Acetylcholinesterase ».

355. C.-G. Hammar et al. « Identification of Acetylcholine in Fresh Rat Brain by Combined Gas Chromatography-Mass Spectrometry ». In : *Nature* 220.5170 (1968), p. 915-917.

356. J.F. Mitchell. « The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 165.1 (1963), p. 98-116.

357. Eccles, *The Physiology of Synapses*.

358. J. H. Gaddum. « Push-pull cannulae ». In : *Journal of Physiology* 155 (1961), p. 1-2.

359. Laverty et al., « The subcellular localization of dopamine and acetylcholine in the dog caudate nucleus ».

chell [360] McLennan [361], et surtout, Krnjević [362] qui implantèrent pour de bon l'idée d'une neurotransmission cholinergique centrale (même si, un fois encore, les voies cholinergiques, qu'on trouve dans les ganglions de la base, les corps géniculés et le thalamus, sont globalement peu répandus dans le cerveau des mammifères, ce qui explique en partie pourquoi elles furent difficiles à établir).

Impossible, évidemment, d'affirmer qu'à la fin des années 1970, la connaissance du fonctionnement du cerveau humain et de ses éléments constitutifs était achevée : elle est loin, très loin de l'être cinquante années plus tard. Néanmoins, de la découverte du principe de la transmission chimique à la mise au jour des récepteurs cholinergiques, en 1970–1971, il est évident que la neurotransmission, périphérique, mais aussi et surtout centrale, avait du tout au tout changé de visage.

4.1.6 La découverte des récepteurs postsynaptiques

Le dernier élément structurel du langage de la psychiatrie biologique, ce fut la notion de récepteur : je n'en proposerai qu'une présentation historique rapide [363], réservant pour plus tard l'examen de ses conditions d'application conceptuelles concrètes dans la littérature médicale proprement dite. Il est cependant important d'en faire mention car non seulement la notion de récepteur est devenue, en l'espace d'un demi siècle, une notion centrale de la neurophysiologie, mais en plus, elle le devint en s'appuyant sur la science des neurotransmetteurs centraux, qu'elle contribua en retour, d'une certaine manière, à ancrer.

Deux aspects de cette histoire de la biologie du cerveau se manifestent derechef dans celle de la découverte des récepteurs (c'est-à-dire des récepteurs postsynaptiques, mais aussi, des autorécepteurs présynaptiques) : en premier lieu, l'intrication féconde de nombreuses disciplines, de plusieurs champs de recherches et de différentes techniques, participant à l'établissement de la réalité d'une notion thématisée dans la littérature soixante-dix ans avant d'être expérimentalement mise en évidence de manière directe ; en second lieu, parmi ces disciplines et ces champs de recherche, le rôle crucial de la

360. Mitchell, « The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the cerebral cortex ».
361. McLennan, « The release of acetylcholine and of 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus ».
362. Krešimir Krnjević et J.W. Phillis. « Sensitivity of cortical neurones to acetylcholine ». In : *Experientia* 17.10 (1961), p. 469-469 ; Krnjević et Phillis, « Excitation of Betz cells by acetylcholine » ; Krnjević et Phillis, « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex » ; Krnjević et Phillis, « Acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex » ; Krnjević et Phillis, « Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex ».
363. On pourra approfondir ce point en se référant à Parascandola et Jasenky, « Origins of the receptor Theory of Drug Action » ; Parascandola, « Origins of the Receptor Theory » ; Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 177-189 ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 143–170 et p. 199–218 ; Starke, « History Ctecholamine Research », p. 296-299.

pharmacologie qui, ici comme ailleurs, a grandement contribué à la transformation de l'image scientifique et médicale de l'encéphale.

L'histoire de la notion de récepteur cellulaire excède très largement celle du système nerveux central : en témoignent les travaux qui, partout dans la littérature que j'ai consultée, sont considérés comme des travaux pionniers. Si certains font remonter l'idée de récepteur, peut-être à juste titre, à Claude Bernard [364], tous en revanche citent les articles de Paul Ehrlich, microbiologiste de Berlin qui élabora la notion de chaîne latérale entre 1987 et 1900, alors qu'il travaillait sur l'interaction entre les substances médicamenteuses (synthétiques ou naturelles) et leurs cibles dans l'organisme. En un sens, l'idée si souvent promue [365] de spécificité des traitements, qui servit d'argument massue à la psychopharmacologie, tire sans doute son origine conceptuelle dans l'idée selon laquelle le médicament est une substance exogène qui sait se lier spécifiquement aux éléments endogènes qu'il est supposer altérer ou réparer ou faire fonctionner différemment, afin de rétablir l'ordre, c'est-à-dire la santé [366]. Viennent ensuite les travaux de John N. Langley [367], dont la *Croonian Lecture* donnée à la Royal Society en 1906 portant sur les effets du curare et de la nicotine sur les cellules la plaque motrice — comme Claude Bernard en son temps, ce qui explique sans doute la présence des travaux de ce dernier dans l'historiographie — qui « portèrent à maturité l'idée de substance réceptrice », suivis de ceux d'Alfred Joseph Clark [368], pharmacologue d'Édimbourg, à qui on doit l'introduction « des concepts fondamentaux de la théorie de l'occupation et la description des courbes dose/réponse et de leurs paramètres [369] ».

Néanmoins, et sans que cela disqualifie nullement la qualité des travaux d'histoire cités jusqu'ici, cette littérature est globalement très anachronique et souvent peu appropriée au contexte de la biologie cérébrale, dans la mesure où au début du XX^e siècle, l'idée selon laquelle la communication entre les cellules nerveuses était de nature chimique était à peine une hypothèse : ce fut dans les travaux de Raymond P. Ahlquist, Professeur à l'université de Médecine de Géorgie d'Augusta, que l'idée de récepteur

364. López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 527-529 ; Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) » ; Barbara, « L'essor des sciences du neurone au XX^e siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) ».

365. Voir le chapitre précédent.

366. Entre autres : Paul Ehrlich et Julius Morgenroth. « Über Hämolysine ». In : *Dritte Mitheilung Berliner Klinische Wochenschrift* 37 (1900), p. 453-458. Voir aussi Parascandola et Jasenky, « Origins of the receptor Theory of Drug Action » ; Parascandola, « Origins of the Receptor Theory », pour des éclaircissements contextuels.

367. Langley, « On the Reaction of Cells and Nerves-Endings To Certain Poisons, Chiefly as Regards The Reaction of Striated Muscle To Nicotine and Curari » ; Langley, « On Nerve Endings and on Special Excitable Substances in Cells ».

368. Alfred J. Clark. *The Mode of Action of Drugs on Cells*. Baltimore : The Williams & Wilkins Company, 1933.

369. López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 527.

synaptique prit corps pour la première fois. C'était en 1948 : entre Ehrlich et Ahlquist, la neurobiologie cérébrale avait connu plusieurs bouleversements majeurs — on l'a vu.

C'est en 1948, donc, qu'Ahlquist parvint à résoudre une difficulté que Dale avait rencontrée dès 1906 [370], lorsque face à certaines conséquences physiologiques étranges des dérivés de l'ergot de seigle, qui étaient capables, en interagissant avec les cellules nerveuses adrénergiques, d'inverser l'effet de l'adrénaline (celle-ci relaxait les muscles utérins du chat au lieu de provoquer leur contraction, ce qu'elle faisait habituellement). De là était née l'idée selon laquelle il existait deux types de récepteurs (qui n'étaient encore que des entités physiologiques postulées, dont la réalité n'avait pas été clairement établie) adrénergiques, certains excitateurs, d'autres inhibiteurs ; malheureusement, cette conception était trop simple, et se heurtait à de trop nombreux contre-exemples.

La première percée importante, dans le domaine de la réceptologie, fut rendue possible notamment par la création d'une molécule, l'isoprénaline (ou N-isopropylnoradrénaline) dans les locaux du laboratoire Boehringer Ingelheim, qui, en plus d'être une molécule efficace contre l'asthme (elle fut commercialisée en 1940, et vendue par la suite sous plus de cinquante noms différents à travers le monde), avait des propriétés chronotropes (c'est-à-dire qu'elle affectait la fréquence cardiaque) et inotropes (elle affectait également l'intensité des contractions des muscles du cœur) remarquables. Son succès relança l'intérêt pour les agonistes de synthèse, qui étaient déjà des produits courants de l'industrie pharmaceutique, mais que l'isoprénaline surpassait clairement.

L'étude d'Ahlquist, très fine et très méticuleuse, reposait sur une mesure précise des effets de six agonistes [371], dont l'isoprénaline, sur différents organes (le cœur, les intestins, l'utérus, l'urètre, la pupille, différentes artères). Il s'appuyait sur pas moins de quinze publications ayant étudié les substances en question : elles étaient devenues des outils de recherche fort utiles ; il sut en tirer le meilleur parti [372]. Il montra que ces substances agonistes avaient sur les cellules des effets plus ou moins marqués, mais qui ne se présentaient que sous deux ordres hiérarchiques. Si les fibres nerveuses responsables de la vasoconstriction se révélaient sensibles, par ordre décroissant, à l'adrénaline, à la noradrénaline, à l'α-méthylnoradrénaline et à l'isoprénaline, il les baptisait α-adrénorécepteurs ; si, sur un phénomène comme la stimulation cardiaque, les cellules répondaient, toujours par ordre décroissant, à l'isoprénaline, à l'adrénaline, à l'α-méthylnoradrénaline et à la noradrénaline, il les baptisait β-adrénorécepteurs.

370. Henry H. Dale. « On Some Physiological Actions of Ergot ». In : *The Journal of Physiology* 34.3 (1906), p. 163-206.

371. La *dl*-(3,4-dihydroxyphenyl)-éthanolamine (I.), la *dl*-(3,4-dihydroxyphényl)-isopropanolamine (II.), la *dl*-(3,4-dihydroxyphényl)-méthyl-éthanolamine (III.), la *l*-(3,4-dihydroxyphényl)-méthyl-éthanolamine (IV.), la *dl*-(3,4-dihydroxyphényl)-méthyl-isopropanolamine (V.), et enfin, la *dl*-(3,4-dihydroxyphényl)-isopropyl-éthanolamine (VI.).

372. Même s'il croyait, à tort, que le neurotransmetteur était alors l'adrénaline.

Ahlquist pouvait ainsi conclure que les récepteurs adrénergiques n'étaient pas, ou bien excitateurs, ou bien inhibiteurs, mais qu'ils pouvaient présenter l'un ou l'autre de ces profils en fonction de leur localisation dans l'organisme.

L'article était extrêmement astucieux, ses conclusions exactes, mais il n'eut que peu d'écho (Starke fait l'hypothèse que la récusation explicite des thèses de Cannon contenue dans l'article explique qu'il ne fût accepté qu'à la troisième soumission, et négligé par la suite). Les travaux des chimistes d'Eli Lilly, qui mirent au point le premier β-bloquant (la dichloroisoprénaline) en 1958, et dont certains s'appuyaient sur Ahlquist, contribuèrent fortement à la diffusion de ses conceptions [373] ; la mise au point subséquente du pronéthanol (1962) et du propanodol (1964) par James Black [374], deux chefs de file des β-bloquants, à l'Imperial Chemical Industries Pharmaceuticals (à Londres) montra l'effectivité de l'hypothèse fondatrice d'Ahlquist à la fois dans le domaine de la physiologie, et dans le domaine de la pharmacologie. Elle commença à être sérieusement explorée, en, en 1967, on établit [375] l'existence de deux sous-types de récepteurs β_1 et les β_2 ; la classification des récepteurs αsuivit peu après.

Les travaux d'Axelrod déjà cités sur sa recapture avaient contribué, entre 1961 et 1965, à ancrer l'idée qu'il existait des autorécepteurs présynaptiques : les travaux de Chosaburo Yamomoto [376], de Leslie Iversen [377], à la fin des années 1960, ouvrirent ce sillon de recherche, mais ce furent surtout les découvertes de Salomon Z. Languer (à Buenos Aires) à partir de 1970 [378], et de Klaus Starke (à Essen) à partir de 1971 [379]

373. C.E. Powell et al. « Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 122.4 (1958), p. 480-488 ; Neil C. Moran et Marjorie E. Perkins. « Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 124.3 (1958), p. 223-237.

374. James W. Black et al. « A new adrenergic beta-receptor antagonist ». In : *The Lancet* 283.7342 (1964), p. 1080-1081. Sir James W. Black partagea le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1988 avec Gertrude B. Elion et George H. Hitchings, « *for their discoveries of important principles for drug treatment* » (« pour la découverte de principes importants dans le domaine des thérapies médicamenteuses »).

375. A.M. Lands et al. « Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines ». In : *Nature* 214.5088 (1967), p. 597-598.

376. Yamamoto et Kawai, « Pharmacologic Studies of Norepinephrine, Acetylcholine and Related Compounds on Neurons in Deiters'Nucleus and the Cerebellum ».

377. Iversen, *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*.

378. S.Z. Langer. « The metabolism of [^{3}H]noradrenaline released by electrical stimulation from the isolated nictitating membrance of the cat and from the vas deferens of the rat ». In : *The Journal of Physiology* 208.3 (1970), p. 515-546 ; S.Z. Langer. « Presynaptic regulation of catecholamine release ». In : *Biochemical Pharmacology* 23 (1974), p. 1973-180 ; S.Z. Langer et J. Lehmann. « Presynaptic receptors on catecholamine neurones ». In : *Catecholamines I*. Sous la dir. d'U. Trendelenburg et N. Weiner. Berlin/Heidelberg : Springer, 1988, p. 419-507.

379. Klaus Starke. « Influence of α-receptor stimulants on noradrenaline release ». In : *Naturwissenschaften* 58 (1971), p. 420 ; Klaus Starke. « Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 274 (1972), p. 18-45 ; Klaus Starke, E. Borowski et T. Endo. « Preferential blockade of presynaptic α-adrenorceptors by yohimbine ». In : *Eur. J. Pharmacol.* 34

qui donnèrent une réalité physiologique aux autorécepteurs α-adrénergiques dans le système sympathique, et, plus largement, ouvrirent la voie à d'autres investigations des entités réceptrices sur le versant présynaptique [380].

Entre-temps, trois événements scientifiques d'importance avaient émaillé l'histoire de la découverte des récepteurs synaptiques — événements qui venaient s'ajouter aux révolutions techniques que représentèrent la microscopie électronique, d'une part, et les synaptosomes, d'autre part.

Premièrement, en 1955, Katz et Del Castillo, avaient avancé l'idée que les récepteurs étaient localisés à la surface de la membrane ; peut-être les conclusions de l'article importaient-elles moins que le fait qu'une figure de l'ampleur de Katz se penchât sur les récepteurs neuronaux [381].

Deuxièmement, et dans le même ordre d'idée, Francisco López-Muñoz souligne l'importance qu'eut le revirement de John Gaddum sur la question lors du Congrès sur les mécanismes adrénergiques organisé par la Fondation CIBA en 1960 [382].

Troisièmement, enfin, l'hypothèse relative au mode d'action de la chlorpromazine énoncée en 1963 par Carlsson [383], qui n'apportait pas de preuve directe de leur existence, mais la rendait plus crédible encore, précisément parce que l'hypothèse des récepteurs dopaminergiques sur le versant postsynaptique permettait de rendre compte de façon satisfaisante de l'opposition entre les conséquences biochimiques de la réserpine et de la chlorpromazine, tout en justifiant l'identité de leurs profils pharmacologiques : la multiplication des publications scientifiques relatives au mode d'action de la chlorpromazine suite aux travaux de Carlsson atteste la fortune de son hypothèse de 1963 [384].

Les années 1970–1980 furent en quelque sorte l'âge d'or de la recherche sur les récepteurs neuronaux, dans la mesure où des innovations techniques majeurs — dans le domaine de la pharmacologie et de la génétique moléculaire — permirent d'établir l'existence des récepteurs et sous-récepteurs des transmetteurs centraux les plus importants, et de découvrir de façon inattendue des nouveaux neurotransmetteurs.

Les importants travaux de Werman sur le récepteur de la glycine [385] contribuèrent à

(1975), p. 385-388.

380. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 224 ; Robinson, *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*, p. 155.

381. Del Castillo et Katz, « On the localization of acetylcholine receptors ».

382. John H. Gaddum. « CIBA Foundation sessions on central adrenergic mechanisms : Chairman's summary ». In : *CIBA Foundation Symposium jointly with Committee for Symposia on Drug Action on Adrenergic Mechanisms*. Londres : J. & A. Churchill, 1960, p. 588-594 ; López-Muñoz et Álamo, « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept », p. 528.

383. Voir *supra*, page 423.

384. Gerard Curzon. « How Reserpine and Chlorpromazine Act : the Impact of Key Discoveries in the History of Psychopharmacology ». In : *Trends in Pharmaceutical Sciences* 11 (1990), p. 61-63 ; Baumeister, « The Chlorpromazine Enigma ».

385. R. Werman, R.A. Davidoff et M.H. Aprison. « Is Glycine a Neurotransmitter ? : Inhibition

ancrer un peu plus le concept : c'était la preuve, s'il était besoin, qu'on pouvait trouver de tels éléments physiologiques hors des synapses aminergiques ; Solomon Snyder, une figure incontournable de ces années-là, s'y intéressa rapidement de près [386], ce qui le mit sur la voie des récepteurs aux enképhalines.

En 1970–1971, les méthodes pharmaceutiques dont Ahlquist avait si brillamment montré la pertinence permirent à deux équipes d'isoler la récepteur nicotinique de l'acétylcholine : celle de Changeux [387], tout d'abord, puis celle de Katz [388], qui utilisaient toutes deux l'α-bungarotoxine présente dans le venin de cobra comme marqueur biologique.

L'année qui représenta un tournant fut 1973 : ce fut le moment où les techniques de radioligands, qui avaient été peu à peu affinées dans les années précédentes, permirent de détecter une classe de récepteurs étonnante, dans la mesure où le transmetteur dont ils étaient les récepteurs n'était pas connu — à l'inverse de ce qui se produisait ordinairement dans ce champ de recherches. Trois équipes indépendantes découvrirent simultanément les récepteurs aux enképhalines et publièrent leurs résultats la même année, en 1975 : celle de Solomon S. Snyder, à Baltimore [389], celle d'Avram Goldstein, à Palo Alto [390], et celle, enfin, de Lars Terenius, à Upsala [391].

Parallèlement, Hans Kosterlitz et John Hughes, à Aberdeen, parvinrent à mettre le doigt sur les peptides opioïdes endogènes propres à ces récepteurs : il s'agissait de la leu- et de la met- enképhaline, que les deux hommes étudièrent de façon très poussée,

---

of Motoneurones by Iontophoresis of Glycine ». In : *Nature* 214.5089 (1967), p. 681-683.

386. Anne B. Young et Solomon H. Snyder. « Strychnine binding associated with glycine receptors of the central nervous system ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 70.10 (1973), p. 2832-2836.

387. Jean-Pierre Changeux, Michiki Kasai et Chen-Yuan Lee. « Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 67.3 (1970), p. 1241-1247.

388. Katz et Miledi, « Membrane noise produced by acetylcholine » ; Katz et Miledi, « Further observations on acetylcholine noise » ; Miledi, Molinoff et Potter, « Biological sciences : isolation of the cholinergic receptor protein of torpedo electric tissue ».

389. Gavril W. Pasternak, Robert Goodman et Solomon H. Snyder. « An endogenous morphine-like factor in mammalian brain ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1765-1769. Un important travail de déblaiement avait été conduit deux ans plus tôt par l'équipe de Snyder : Candace B. Pert et Solomon H. Snyder. « Opiate Receptor : Demonstration in Nervous Tissue ». In : *Science* 179.4077 (1973), p. 1011-1014.

390. B.M. Cox et al. « A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine – 2. Purification and properties ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1777-1782.

391. Lars Terenius et Agneta Wahlström. « Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1759-1764.

l'isolant, la purifiant [392], puis, un peu avant que équipe de Snyder y parvienne aussi [393], la localisant plus précisément dans le SNC [394].

Au milieu de la décennie, deux équipes mirent au jour l'existence des récepteurs dopaminergiques [395] et de leurs sous-entités physiologiques : Philip Seeman, à Toronto [396], et Solomon Snyder, toujours à Baltimore [397], révélèrent l'existence des récepteurs dopaminergiques D_2, auxquels se lient les antipsychotiques, confirmant ainsi l'intuition spectaculaire de Carlsson, et permirent à la théorie dopaminergique de la schizophrénie, pourtant empiriquement peu fondée, de prendre son essor [398].

À la fin de la décennie, les techniques de radioligands permirent à Snyder de commencer la classification des sous-types de récepteurs sérotoninergiques, dont Woolley avait eu l'intuition en 1958 [399], et qui permirent d'affiner la connaissance des méca-

392. G. Henderson, John Hughes et Hans W. Kosterlitz. « A new example of a morphine-sensitive neuro-effector junction : adrenergic transmission in the mouse vas deferens ». In : *British journal of pharmacology* 46.4 (1972), p. 764 ; John Hughes. « Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine ». In : *Brain research* 88.2 (1975), p. 295-308 ; John Hughes et al. « Purification and properties of enkephalin–the possible endogenous ligand for the morphine receptor ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1753-1758.

393. Carole Lamotte, C.B. Pert, Solomon H. Snyder et al. « Opiate receptor binding in primate spinal cord : distribution and changes after dorsal root section. » In : (1976) ; Rabi Simantov et Solomon H. Snyder. « Morphine-like peptides in mammalian brain : isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 73.7 (1976), p. 2515-2519 ; Rabi Simantov et al. « Opioid peptide enkephalin : immunohistochemical mapping in rat central nervous system ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74.5 (1977), p. 2167-2171.

394. J. Hughes et al. « Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity ». In : *Nature* 258.5536 (1975), p. 577-580.

395. Dont Blaschko voulait faire remonter l'origine conceptuelle à des travaux de Holtz datant de 1942 : voir Blaschko, « A haft-century of research on catecholamine biosynthesis ».

396. Philip Seeman et al. « Brain Receptors for Antipsychotic Drugs and Dopamine : Direct Binding Assays ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 72.11 (1975), p. 4376-4380 ; Nadrian C. Seeman, John M. Rosenberg et Alexander Rich. « Sequence-specific recognition of double helical nucleic acids by proteins ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 73.3 (1976), p. 804-808 ; Philip Seeman et al. « Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic/Dopamine Receptors ». In : *Nature* 261.5562 (1976), p. 717-718.

397. Solomon H. Snyder et al. « Drugs, Neurotransmitters and Schizophrenia ». In : *Science* 184.4143 (1974), p. 1243-1253 ; I. Creese et Solomon H. Snyder. « Receptor Binding and Pharmacological Activity of Opiates in The Guinea-Pig Intestine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 194.1 (1975), p. 205-219 ; Ian Creese, David R. Burt et Solomon H. Snyder. « Dopamine Receptor Binding : Differentiation of Agonist and Antagonist States with 3h-Dopamine and 3h-Haloperidol ». In : *Life Sciences* 17.6 (1975), p. 993-1001.

398. Seeman se concentra plus tard sur les antipsychotiques atypiques, tentant de redonner du souffle à une théorie réductionniste et incomplète alors en perte de vitesse : voir Philip Seeman. « Atypical Neuroleptics : Role of Multiple Receptors, Endogenous Dopamine, and Receptor Linkage ». In : *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82.S358 (1990), p. 14-20 ; Philip Seeman, Roy Corbett et Hubert H.M. Van Tol. « Atypical Neuroleptics Have Low Affinity for Dopamine D_2 Receptors or are Selective for D_4 Receptors ». In : *Neuropsychopharmacology* 16.2 (1997), p. 93 ; Philip Seeman. « Atypical Antipsychotics : Mechanism of Action ». In : *Focus* 47.1 (2004), p. 27-58.

399. Stephen J. Peroutka et Solomon H. Snyder. « Multiple Serotonin Receptors : Differential Binding of [3h] 5-Hydroxytryptamine,[3h] Lysergic Acid Diethylamide and [3h] Spiroperidol ». In : *Molecular Pharmacology* 16.3 (1979), p. 687-699 ; Stephen J. Peroutka, Richard M. Lebovitz et Solomon H. Snyder. « Two Distinct Central Serotonin Receptors With Different Physiological

nismes d'action des antidépresseurs mais aussi des antipsychotiques.

Le dernier point d'inflexion notable fut le clonage des récepteurs β-adrénergiques du hamster par l'équipe de Lefkovitz [400], qui reçut pour cela le prix Nobel en 2012 : ce travail pionnier permit par la suite le clonage des récepteurs dopaminergiques [401], si importants au plan pharmacologique et celui des récepteurs au monoxyde d'azote [402], lequel figure parmi les derniers neurotransmetteurs découverts.

* * *

Les neurosciences, après 1952, étaient donc parvenir à établir la réalité de la transmission chimique au niveau de la synapse, à identifier les composés biogènes responsables de cette transmission d'un neurone à l'autre (du moins certains d'entre eux), et elles avaient également établi l'existence des récepteurs post-synaptiques et leur caractère spécifique de certains neurotransmetteurs, ce qui avait permis, en retour, d'identifier de nouvelles molécules responsables du passage de l'influx nerveux ou de son inhibition.

Le champ de la biologie du cerveau était arrivé, dans cette seconde moitié du XX^{e} siècle, à sa pleine maturité. Chemin faisant, il avait fourni au champ de la médecine mentale un ensemble de résultats, de concepts, de techniques, d'éléments de réponse à certaines questions — et à la plus épineuse de toutes, celle de l'étiologie des troubles mentaux. Comme la pharmacologie l'avait fait au plan clinique, la neurophysiologie fondamentale avait ouvert de nouvelles possibilités théoriques, c'est-à-dire un discours biologique relativement à l'étiologie et à la nature des psychopathologies, mais un discours biologique renouvelé.

Voici quel il fut.

Functions ». In : *Science* 212.4496 (1981), p. 827-829 ; Stephen J. Peroutka et Solomon H. Snyder. « Two Distinct Serotonin Receptors : Regional Variations in Receptor Binding in Mammalian Brain ». In : *Brain Research* 208.2 (1981), p. 339-347.

400. Richard A.F. Dixon et al. « Cloning of the gene and cDNA for mammalian β-adrenergic receptor and homology with rhodopsin ». In : *Nature* 321.6065 (1986), p. 75-79.

401. David K. Grandy et al. « The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP ». In : *American Journal of Human Genetics* 45.5 (1989), p. 778 ; David K. Grandy et al. « Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86.24 (1989), p. 9762-9766.

402. David S. Bredt et Solomon H. Snyder. « Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86.22 (1989), p. 9030-9033 ; David S. Bredt et Solomon H. Snyder. « Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87.2 (1990), p. 682-685.

4.2 La psychiatrie biologique dans la seconde moitié du XX^e siècle : hypothèses, théories

4.2.1 Considérations introductives : d'un cerveau l'autre

Les découvertes dans le domaine des sciences du vivant présentées dans les sections précédentes posèrent donc les prémisses de cet ensemble de savoirs, de pratiques expérimentales et d'implications théoriques de ce que nous appelons *les neurosciences* — ensemble aux contours difficiles à borner, car sujets à un nombre de discussions qui, en raison de leurs enjeux épistémologiques, médicaux, mais bien plus largement aussi, de leurs conséquences éthiques, métaphysiques et, en un mot, humaines, n'en rend pas possible une synthèse efficace (dans le cadre de mon travail s'entend).

Ces découvertes n'ont pas été présentées avec autant de détails uniquement pour l'amour de l'art ; et si elles le furent longuement, c'est afin de permettre la mise en perspective de ce qui suit, à savoir le discours théorique qui, en parallèle et à la suite de cette littérature scientifique, s'est employé à y couler l'explication des troubles mentaux.

On a dit que l'héritage de Griesinger avait été loin d'être celui espéré par l'homme lui-même. Certains historiens considèrent même que son héritage, à la lettre, pourrait presque se résumer à un traité (de référence, certes) sur les maladies infectieuses, un traité sur les maladies mentales (encore plus fameux que le premier, il est vrai), à deux revues, et à une société savante. La biologisation des troubles mentaux qu'il souhaita, et dont il livra les premiers jalons dans les éditions successives de son *opus magnum*, fut bien prolongée, dans une certaine mesure, par les travaux d'un Meynert ou d'un Wernicke, mais selon des approches très différentes. Ce fut avant tout l'idée de réduire la folie à ses éléments constitutifs — formation des images, réflexes sensitifs — qui fut retenue par les deux médecins-théoriciens germanophones, idée qui prolongeait en la précisant, bien entendu, celle qui, chez les trois auteurs, avait valeur d'axiome, et selon laquelle la pathologie *mentale* n'est rien d'autre qu'une pathologie *cérébrale*, mais envisagée d'un autre point de vue (c'est-à-dire justement, le point de vue du mental en tant que tel, et qui, tant qu'il n'aurait pas été expliqué par celui de anatomo-pathologie, demeurait le mauvais).

Reste qu'entre Griesinger, Meynert et Wernicke, le cerveau dont il était question à chaque fois était bien différent.

Chez le premier, le cerveau était tout à la fois le principe d'une épistémologie positiviste et d'une ontologie matérialiste [403], le substrat d'un ensemble de descriptions ou

403. Mais qui semblait parfois, à force d'être trop peu ou trop vaguement pris en compte par l'auteur dans son traité de 1845, devenir un principe métaphysique que Griesinger, alors même que son projet était précisément de faire sortir la médecine mentale de ce champ de mines, jouait contre celui d'un

d'explications de la folie dans les termes de l'anatomie pathologique (le tout éminemment teinté d'une conception à la Broussais [404]), description qui finissait par réduire le cerveau à l'organe de la pensée, certes, mais dont les diverses formes d'infections dont il pouvait être le siège semblaient bien, quand on regarde le texte de près, être la principale cause de la folie. Tout porte à croire que si Griesinger, suivant en cela l'influent Morel, voyait dans l'hérédité, et, au-delà d'elle, dans l'infortune naturelle autant que sociale, la cause profonde de la folie, il concevait toutefois que ses formes les plus graves étaient dues à la destruction infectieuse des tissus — ce qui, sans que Griesinger l'affirmât tel quel, faisait de la démence paralytique de Baillarger le modèle sur lequel était conçue la folie [405]. Chez Meynert, le cerveau était conçu selon un parallélisme étonnant de rigueur apparente : l'auteur de la *Clinique des maladies du cerveau antérieur* [406] y évoquait son objet comme un anatomiste parlerait de psychologie s'il était, en même temps, un psychologue parlant d'anatomie. Chez Wernicke, enfin, le cerveau était un organe essentiellement décomposable en aires fonctionnelles, et dont certains altérations *localisées* causaient des dysfonctionnements pathologiques *précis* : la forme particulière d'aphasie identifiée par Wernicke — l'anosognosie [407] — que ses œuvres psychiatriques [408], pour le dire vite, prirent pour *modèle général* de description anatomo-pathologique des troubles psychiatriques *en général*. Cette extension du modèle de l'aphasie à l'ensemble du spectre des maladies de l'esprit fut conduite par son auteur avec une précision, une rigueur et une exigence remarquables ; mais, on l'a vu, cela n'empêcha nullement le travail de Wernicke, comme du reste, celui de Meynert et de Griesinger, de ne pas connaître la postérité immédiate à laquelle leurs géniteurs

esprit immatériel, ou d'une âme.

404. François Joseph Victor Broussais. *De l'irritation et de la folie : ouvrage dans lequel les rapports du physique et du moral sont établis sur les bases de la médecine physiologique*. Paris : Delaunay, 1828.

405. La littérature clinique mentionne souvent la démence paralytique, dernier stade de la syphilis, et on a vu pourquoi dans la partie sur la neurobiologisation clinique. Mais il se pourrait bien que la paralysie générale ait joué le rôle de pathologie type, dans l'histoire des théories biologiques : c'est ce que suggèrent de nombreux textes, comme Nancy C. Andreasen. *The Broken Brain : The Biological Revolution in Psychiatry*. Harper & Row New York, 1984, Andreasen, *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome* ou encore Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique* et Kenneth S. Kendler et Kenneth F. Schaffner. « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis ». In : *Philosophy, Psychiatry and Psychology* 18.1 (2011), p. 41-63, mais c'est un point qui à lui seul mériterait une monographie.

406. Meynert, *Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns begründet auf Dessen bau, Leistungen und Ernährung* ; Theodor Meynert. *Psychiatrie. Clinique des maladies du cerveau antérieur basée sur sa structure, ses fonctions et sa nutrition*. Bruxelles : Manceaux, 1884.

407. Forest, *Histoire des aphasies. Une anatomie de l'expression* ; Forest, « La frontière entre psychiatrie et neurosciences ».

408. Notamment, Wernicke, *Lehrbuch der gehirnkrankheiten für aerzte und studirende (I–III)* et Wernicke, *Über die Klassifikation der Psychosen*, mais, surtout, Wernicke, *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*, dont la deuxième édition (de 1906) a été récemment publiée avec un appareil critique dans Miller et Dennison, *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures : The Lectures of Carl Wernicke* — voici les ouvrages consacrés par Wernicke à la psychiatrie que Pichot juge les plus importants (Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 76-77).

s'attendaient ; et malgré tous les efforts que ces médecins et théoriciens pussent faire pour ancrer dans la matérialité concrète de l'empirie les conclusions auxquelles leurs recherches les avaient conduits, la présence du démon de la spéculation y fut souvent remarquée, décriée, et les théories de ces hommes du XIX^e siècle finirent par se faire oublier, précisément parce que leurs spéculations, pour légitimes, rationnelles et structurées qu'elles fussent, ne manquaient pas de manquer d'effectivité [409].

Une idée, cependant, resta. Elle plongeait ses racines bien plus loin que dans l'œuvre de Griesinger ; mais il lui avait donné une forme ; il l'avait cristallisée dans un discours, et ce discours, même s'il ne fut pas celui des hommes qui continuèrent à réfléchir et à tâcher de comprendre les troubles de l'esprit — en les décrivant (Kraepelin) ou en les analysant (Freud) —, s'il fut remplacé, recouvert, dissimulé par d'autres approches de la maladie mentale, ne disparut jamais totalement. Certaines lectures de la psychanalyse freudienne (lectures qu'on peut juger radicales ou même forcées) en firent même son horizon ultime : ainsi celle de Patricia Kitcher [410], reprise par Nancy C. Andreasen dans son article-manifeste de 1997 « *Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses : a Project for a Scientific Psychopathology* » [411].

Cette idée, c'était celle selon laquelle la maladie mentale était un problème qui venait du corps ; et même : du cerveau, de ses constituants, de ses mécanismes, de ces éléments matériels aux dimensions variées, à la nature mystérieuse, mais dont le dérèglement, la dysharmonie, la perturbation, engendrait la folie.

La biologisation clinique des années 1920, il est vrai, avait parfois peu à voir avec une telle conception cérébro-centrée des psychopathologies : son ontologie médicale implicite était plus grossière, moins intellectuelle que pragmatique, et elle voyait le corps, dans son ensemble, comme étant le point d'application global, aux contours mal définis, et selon des causalités parfaitement obscures, des seules thérapies qui, jusqu'en 1952, étaient jugées comme effectives. La biologisation du premier XX^e siècle était théoriquement confuse, mais elle apporta au monde de la clinique psychiatrique l'idée et le sentiment de l'effectivité thérapeutique. Elle le fit en étant somato-centrée plus que cérébro-centrée, mais certains promoteurs des traitements de choc (Sakel, Meduna) se piquèrent parfois au jeu de la théorie : J.-N. Missa a monté combien les fruits de leurs réflexions théoriques étaient amers [412].

Mais il n'est pas interdit de penser que le cerveau demeurait malgré tout le substrat spontané des conceptions plus ou moins raffinées, plus ou moins thématisées, et plus

409. Voir 3.3.
410. Patricia KITCHER. *Freud's dream : A complete interdisciplinary science of mind*. Cambridge : The MIT Press, 1995.
411. ANDREASEN, « Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses : a Project for a Scientific Psychopathology ».
412. MISSA, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 108–111 et p. 145–149.

ou moins explicites, qui étaient celles des tenants de cette biologisation clinique. Et la raison en est simple : c'est que le point de départ de cette approche biologique de la clinique psychiatrique était la paralysie générale, et que, de Griesinger à von Jauregg, de Sakel à Moniz, nul n'ignorait qu'elle était due, à la fin d'une chaîne causale qui partait d'une infection vénérienne, à la destruction des tissus cérébraux.

4.2.2 Histoire et mise en perspective

C'est essentiellement ce qui sépare les hypothèses de Griesinger et celles qui virent le jour un siècle plus tard : la connaissance du cerveau. Ce dernier fut le réceptacle de nombreuses attentes, essentiellement soutenues et justifiées par les percées, nombreuses et cliniquement utiles, dans le domaine de la neurologie.

Il devient, dans la seconde moitié du XX^{e} siècle, l'objet de tous les transferts, de toutes les projections, de tous les rêves du scientisme médical, et, au-delà, de toute une culture scientifique et médicale. S'il ne fut pas que cela, il fut aussi cela : et pour mesurer l'écart en l'imaginaire et le réel, il fallait, en quelque sorte, savoir de quoi on parlait.

Raison pour laquelle il n'était pas possible, sans cette fresque consacré aux faits, de faire l'histoire des hypothèses neurobiologiques, ni d'en produire l'analyse conceptuelle subséquente. Je ne dis pas que le seul arrière-plan historique rendant possible une clarification de ce qui s'est joué à partir des années 1950 dans le champ, le discours, et les pratiques psychiatriques, est celui-ci ; je dis que c'est celui que j'ai choisi d'approfondir. Et je l'ai fait pour les trois raisons suivantes.

Premièrement, c'est l'arrière-plan que toute la littérature critique ou presque tient pour acquis, déjà connu, trop connu et donc pas assez digne d'être exploré, clarifié ; on le réduit à quelques dates, quelques acteurs, rarement quelques actrices ; ma première intention a été de leur rendre, à ma mesure, une forme de justice.

Deuxièmement, et c'est là le plus important : le discours de la psychiatrie biologique s'est structuré autour de quelques notions fondamentales (*cerveau*, *neurone*, *synapse*, *neurotransmetteur*, *sérotonine*, *noradrénaline*, *dopamine*, *récepteur*), qui sont apparues selon une logique propre au champ scientifique (et dont l'histoire ne se laissait nullement présenter sous forme de tableau synoptique).

Cette logique, la suite de mon propos s'en sert comme point de contraste avec celle du champ médical qui, parallèlement au développement de la connaissance du cerveau, a voulu et a prétendu proposer un ensemble d'hypothèses explicatives, concernant l'étiologie et la nature biologiques des troubles mentaux.

On va le voir, le devenir et la mémoire de ces hypothèses sont extrêmement contrastés ; mais, pour comprendre pourquoi elles ont pu et peuvent encore parfois (moins

aujourd'hui cependant que dans les années 1990) être vues à la fois comme le signe de l'entrée irrécusable de la psychiatrie sur la voie sûre d'une science, et, dans le même temps, comme une vaste escroquerie théorique si peu scientifique qu'elle en devient honteuse et immorale, car uniquement au service d'une industrie pharmaceutique de plus en plus toute-puissante, pour comprendre cela, donc, il fallait prendre la mesure de l'*a priori* historique sur lequel se détacha peu à peu ce discours.

Troisième et dernière raison : l'approche des troubles mentaux qui est celle de la philosophie de type analytique depuis les années 2000 [413] par laquelle j'en suis venu à problématiser les troubles mentaux, me semble, pour plusieurs raisons [414], tendre à réifier son objet, prenant pour acquises des idées dont la justification fait défaut et pour scientifiques des théories qui ne sont en réalité que des hypothèses ; bref, admettant parfois ce qui me semblait devoir être déconstruit. Il fallait donc pour cela rendre possible la mesure de l'écart entre la connaissance du cerveau dans les années 1950–1960 et l'ambition, d'autant plus grande qu'elle n'est que très rarement affichée en pleine lumière dans les articles de la littérature médicale, des théories biologiques (et plus spécialement, neurobiologiques) des maladies de l'esprit, et, partant, des théoriciens qui les mirent au monde.

Afin de voir quels problèmes posent les théories biologiques des troubles mentaux, et afin même de voir en elles un problème épistémologique, il était indispensable de comprendre comment les présupposés de ces théories étaient eux-mêmes apparus, c'est-à-dire de comprendre à quelles questions la science avait effectivement apporté des réponses. Ainsi la prévention, la précipitation et l'illusion épistémique dont furent peut-être victimes certains acteurs de cette histoire se peuvent appréhender avec une forme de recul suffisant pour permettre à chacun de juger de la manière la plus impartiale — c'est en tout cas l'espoir que nourrit ce travail.

Une instruction se devant d'être à charge et à décharge, il importait de montrer ce qu'on savait du fonctionnement du cerveau dans les années 1960. Mais on va voir à présent tout ce qu'a rendu possible, en somme, ce qu'on ne savait pas : en l'espèce, les théories biologiques de la schizophrénie et des troubles affectifs.

Retracer par le menu l'histoire de cette littérature, en suivre toutes les sinuosités : cela serait peu pertinent, au vu du projet qui est le mien. Ce que je souhaite montrer, c'est le moment où convergent les données en provenance du laboratoire et de la clinique pour donner lieu à un discours nouveau, celui de la psychiatrie biologique. Si ce discours fut l'expression, dans la littérature médicale, d'un « programme de recherche » au sens

413. Années qui virent à la fois naître la collection « *Philosophy of Psychiatry* » des Oxford University Press, et la parution, aux M.I.T. Press, de l'ouvrage de Dominic Murphy, *Psychiatry in the Scientific Image*.

414. Voir l'introduction générale.

de Lakatos, il le fut en un sens très particulier : ce sera l'objet des conclusions de ce chapitre.

Mais ce qu'on peut dire de ce discours, en revanche, et ce qui explique le plan que les sections suivantes adoptent, c'est qu'il se manifeste sous un aspect discontinu, presque épisodique ; car c'est un discours qui ne rend pas compte de travaux de recherches spécifiquement psychiatriques : il constitue, au contraire, l'écume qui affleure à la surface d'un très vaste ensemble de pratiques cliniques et de recherches biologiques, celles, précisément, dont l'histoire a été retracée dans les chapitres précédents, et qui forme pour ainsi toute la matière à laquelle les théories biologiques des troubles mentaux ne vinrent que donner une forme. De ces théories elles-mêmes, il y a peu à dire : c'est la manière dont elles s'inscrivirent dans une époque, dans un empilement labyrinthique de masses discursives sans architectonique rigide qui en rend l'histoire fascinante, et permet d'en apprécier mieux le statut [415].

Ce qui suit est donc leur histoire. Une histoire que j'ai choisi de présenter en trois dates : 1954, 1965, 1976, pour la commodité de l'exposé autant que parce que d'une certaine façon, ces trois dates en disent l'essentiel.

La première correspond au point de cristallisation, dans le discours psychiatrique, des travaux autour de l'ergotamine et du diéthylamide de l'acide lysergique, qui conduisirent deux équipes (des psychiatres au Canada, des biochimistes à New York) à soutenir que la schizophrénie était causée par l'action d'une substance endogène. Si la substance en question donna lieu à des hypothèses assez différentes (au Canada, on parlait de l'adrénochrome, tandis qu'aux États-Unis, on attribuait ce rôle étiopathogénique à la sérotonine elle-même), les arguments sur lesquelles reposaient ces deux hypothèses formulées en 1954 étaient très semblables.

La seconde correspond au moment où convergèrent les continents de recherches sur la réserpine, l'iproniazide et l'imipramine, mais également sur la noradrénaline, la sérotonine et, surtout, le mécanisme de recapture présynaptique des catécholamines, pour aboutir à l'idée que les troubles affectifs sont dus à un dysfonctionnement des systèmes cérébraux réglés par les catécholamines. On pourrait croire que c'est à cette date, 1965, que commence véritablement le programme de recherche de la psychiatrie biologique : je crois au contraire, comme J.-N. Missa, que c'en est en fait le point d'aboutissement, justement parce qu'il s'agit d'un discours qui, d'une certaine façon, n'avait d'autre fin que lui-même (même si Schildkraut, l'auteur de l'article de 1965, affirme évidemment l'inverse). C'est un discours qui, en tout cas, ouvrit la voie à des discours et des pratiques qui lui étaient très semblables ; un discours qui fut repris, mais

415. Autrement dit : la mise en regard du discours biologique de la science et du discours biologique de la psychiatrie aura structuré tout ce travail parce qu'une telle perspective en constitue le principe recteur.

pas développé ; répété mais pas mis à l'épreuve de l'expérience. Non seulement ne le permettait-il pas ; mais en plus, il l'était déjà : la révolution psychopharmacologique en fut ainsi la base empirique et l'épreuve expérimentale. D'où, on s'en doute, une certaine circularité épistémique de ce discours : raison pour laquelle j'ai dit qu'il n'avait d'autre fin que lui-même.

La date de 1976, enfin, se situe quelques années après que les techniques de radioligands eurent permis de mettre au jour le mécanisme d'action des antipsychotiques de façon définitive, en établissant qu'ils se liaient effectivement aux récepteurs post-synaptiques, et plus exactement, aux récepteurs de la dopamine D_2. Cela eut deux conséquences : la première, ce fut de valider une hypothèse qui remontait à 1963 [416], selon laquelle le mécanisme d'action des neuroleptiques (classiques) reposait sur leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. La seconde, ce fut de tirer de ce fait l'idée que la schizophrénie elle-même était due à un excès de dopamine dans le cerveau.

En un sens, ces trois ensembles de travaux suffisent à embrasser la dynamique conceptuelle de toute la seconde psychiatrie biologique.

Car si cette biologisation théorique se présenta de façon saltatoire, son principe, lui, se développa de façon linéaire. En trois décennies, trois publications en constituèrent la substantifique mœlle ; mais ce furent les médicaments psychotropes, dont on a vu l'histoire, qui en formèrent la colonne vertébrale.

416. Voir *supra*, page 423.

4.2.3 Le triple creuset intellectuel des années 1930–1950

Un contexte nouveau

L'idée d'une ontologie cérébrale de la maladie mentale n'était donc pas neuve, quand furent formulées les hypothèses théoriques principales qui constituèrent ce que Shorter appelle la « seconde psychiatrie biologique [417] ».

Le contexte, en revanche, un siècle après la parution du traité de Griesinger, était tout autre — ce qui va de soi.

Cent vingt-quatre ans séparent en effet la première édition de *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende* et l'article de Joseph Schildkraut intitulé *The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence*, reconnu comme l'acte inaugural de cette seconde vague d'hypothèses, cent vingt-quatre ans au cours desquels, nous l'avons suffisamment dit, la psychiatrie a changé, au moins autant que le monde lui-même. Peut-être serait-il plus juste de dire que pendant ce siècle et quart, la psychiatrie a cherché à changer ; a voulu changer ; au point qu'elle en est venue à se voir comme différente.

Ce contexte nouveau, celui des années 1950, c'est celui de la croissance exponentielle que la biologie cérébrale (notamment de la physiologie des neurones) a connue, de même que celle de la masse globale du savoir scientifique, masse devenue, en un sens, critique, c'est-à-dire trop rapide pour ne pas que la question de l'expertise se pose, quel que soit le domaine considéré [418] ; c'est celui d'une nouvelle manière de produire et de diffuser la science : au moyen d'articles (en anglais) bien plus que de traités, de manuels et non plus de sommes ; c'est également celui de l'internationalisation croissante du savoir, de la fréquence des échanges, des collaborations ; c'est aussi celui de la rudesse de la concurrence — Dale et Eccles, malgré leurs divergences de vues, s'entendaient sans doute bien mieux [419] que Brodie et Carlsson, par exemple —, dans le champ scientifique comme dans le champ médical, une concurrence dominée non plus par l'Empire britannique, mais par les États-Unis, dont l'hégémonie polymorphe héritée de la seconde Guerre mondiale se remarquait aussi dans le domaine du savoir (d'où l'importance que l'institut de recherche fédéral qu'est le NIMH, né entre 1946 et 1949, en vint à prendre, sans parler des universités de la côte Est) ; c'est celui de la concurrence industrielle entre les laboratoires pharmaceutiques, entreprises dont tout a été dit, et même plus, et notamment qu'elle était la raison suffisante de l'apparition, de la diffusion et du succès des théories biologiques des maladies mentales (ce qui n'est cependant pas le cas) ; c'est celui où l'idée selon laquelle les maladies mentales trouvent leurs causes, au sens étiologique ou au sens constitutif, dans le cerveau, trouva un second souffle, un souffle

417. Shorter, *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, p. 239-287.
418. Derek J. de Solla Price. *Science et supra-science*. Paris : Fayard, 1972.
419. Valenstein, « The Discovery of Chemical Neurotransmitters ».

dont les effets se font sentir jusqu'à nous — la décennie du cerveau n'a pas pris fin en 1999 ; en réalité, elle ne fut pas une décennie, et n'a jamais véritablement pris fin [420].

Le contexte, donc, pour toutes les raisons qu'on a évoquées, était propice à une réactivation originale de la thèse selon laquelle l'explication des troubles mentaux ne peut (ne doit ?) se formuler que dans le cadre conceptuel — selon la grammaire scientifique, les conditions discursives — de la biologie du cerveau. Évidemment, la littérature insiste à raison sur le caractère prépondérant du rôle qu'ont joué les psychotropes dans le développement des théories ; car il le fut en effet. Mais l'éclosion, ou la ré-éclosion de cette manière de voir les troubles de l'esprit ne saurait s'expliquer — même du point de vue dit *internaliste* qui est celui où se placent, pour l'essentiel, et ce travail et les sources sur lesquelles il s'appuie — uniquement comme née du besoin de justifier l'emploi et la commercialisation à l'échelle industrielle de médicaments psychotropes. Comme toutes les explications trop simples, celle-ci manque à expliquer son objet ; mais comme toutes les explications imparfaites, elle contient néanmoins sa part de vrai.

Il importe donc de la compléter, pour trois raisons principales — la stérilité des considérations sur l'étiologie somatique des psychopathologies, la biologie des émotions, et l'entrée remarquée que firent, dans le laboratoire du biologiste davantage que dans le cabinet médecin, le LSD et la réserpine — qui dessinent un arrière-plan plus précis, sur lequel les théories biologiques se détachent avec plus de netteté ; et, dans le cas des deux substances chimiques que je viens de mentionner, il se trouve même que l'arrière-plan occupe une partie du devant de la scène.

L'étiologie somatique des troubles mentaux

La première de ces raisons, ce sont les impasses étiologiques qui parsèment, à l'aube des années 1950, la littérature psychiatrique.

Les spécificités du discours de la psychiatrie biologique de la seconde moitié du XX^e^ siècle nécessitent en effet, à la fois pour que s'expliquer leur apparition, et pour en rendre possible la discussion, d'être remises dans le contexte des explications médicales des troubles mentaux telles qu'elles apparaissaient dans la littérature des années 1920–1940. La littérature critique permet de se faire une idée de ce qu'elles étaient, et le recul historique permet aujourd'hui de les distinguer en une manière de typologie.

On peut ainsi répartir les considérations sur l'étiologie des maladies mentales en trois groupes principaux.

420. FOREST, *Neuroscepticisme : les sciences du cerveau sous le scalpel de l'épistémologue*.

1.— Les considérations qu'on peut qualifier d'*hypothèses spéculatives distales* : remontant aux travaux de Morel, elles formaient alors un groupe hétérogène, dans la mesure où elles apparaissaient dans des travaux aux enjeux divers, signe manifeste de leur acceptation plus ou moins générale, en France [421], mais aussi ailleurs. Si les travaux de Bénédicte-Augustin Morel (1809–1873) comportaient bien des considérations étiologiques explicites [422], dont on a vu que Griesinger lui-même ne les avait jamais remises en cause, ils n'avaient pas d'incidence directe sur les modalités de prise en charge thérapeutique des malades — je veux dire : au-delà du fait que la thèse des dégénérescences pouvait éventuellement inciter à voir dans la folie une forme de châtiment, et dans les malades eux-mêmes des problèmes sans solution.

Mais il est peut-être plus significatif que l'approche nosologique qui, à la suite des projets de constitution d'une clinique neuropsychiatrique portés par Griesinger et ses successeurs, devint dominante dans le champ de la science psychopathologique, reposât elle aussi sur un présupposé étiologique. Ce présupposé était celui qui faisait de la folie une pathologie dont on héritait, qui retombait d'une génération sur la suivante, selon des mécanismes à propos desquels on discutait de plus en plus, notamment parce que Mendel et Galton étaient, comme on pourrait dire, passés par là, mais qui demeuraient pour l'essentiel parfaitement, et opportunément opaques. Ainsi les écrits de Valentin Magnan (1835–1916), de Heinrich Schüle (1840–1916), ou encore de Richard von Krafft-Ebing (1840–1902), pour ne prendre que ces exemples-ci, portaient-ils encore la marque visible de l'influence de la théorie des dégénérescences de Morel. Les médecins de l'époque ne s'y trompèrent pas : cette théorie était parvenue, à la fin du XIX^e siècle, à s'imposer comme allant de soi chez la plupart des praticiens et des théoriciens européens — du moins était-ce l'impression qu'on pouvait avoir [423].

Si on reprend la distinction qu'Ernst Mayr a proposée [424] (dans le cadre de la biologie, il est vrai, et non de la pathologie), entre les causes « proximales », plus immédiatement repérables (et éventuellement, manipulables) et les causes « ultimes »,

421. I. Dowbiggin. « Degeneration and hereditarianism in French mental medicine 1840-90 : psychiatric theory as ideological adaption ». In : *The anatomy of madness : essays in the history of psychiatry*. Sous la dir. de F.W. Bynum et M. Porter R. Shepherd. Londres/New York : Tavistock Publications Ltd., 1895, p. 188-232 ; I. Dowbiggin. *Inheriting madness : professionalization and psychiatric knowledge in nineteenth-century France*. Berkeley, Los Angeles : University of Caiifomia Press, 1991.

422. Bénédict-Auguste Morel. *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives (2 vol.)* Paris : J.-B. Baillière, 1857.

423. Voir Jenny Koller. « Beitrag zur Erblichkeitsstatistik der Geisteskranken im Canton Zürich ; Vergleichung derselben mit der erblichen Belastung gesunder Menschen durch Geistesstörungen u. dergl ». In : *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 27.1 (1895), p. 268-294. Dans la littérature critique, le petit livre de Pierre Pichot, Pichot, *Un siècle de psychiatrie*, p. 25 sqq., est celui qui, de façon synthétique mais extrêmement convaincante, laisse bien apprécier à quelle point les vues de Morel furent influentes, et durablement, encore.

424. Ernst Mayr. « Cause and effect in biology ». In : *Science* 134.3489 (1961), p. 1501-1506.

qui ne laissent pas d'agir tout en se perdant dans l'espace comme dans le temps, on comprend que de telles hypothèses soient ici qualifiées à la fois de « distales » (j'emploie ce terme pour éviter de recourir à celui d'« ultimes », plus ambigu) et de « spéculatives ». Elles composaient une sorte d'air du temps, dont la psychiatrie n'avait pas de raisons de sortir. Elles n'informaient pas, mais confortaient sans doute dans l'idée que la folie était une maladie de pauvres, de misérables, d'alcooliques, de naufragés, ou qu'elle l'était, en tout cas, souvent. Et elles confortaient également dans l'idée selon laquelle, si on se montrait optimiste, la prévention — l'hygiène sociale, mais donc, tout aussi bien, politique — était le seul remède envisageable à ce mal polymorphe (et que d'aucuns cherchaient d'ailleurs à mieux définir) ; ou, si on l'était moins, la dégénérescence justifiait sans le dire le recours à toutes les formes de traitements, du sang de pigeon à la lobotomie, dont le premier chapitre de ce travail a donné un aperçu. Il paraît donc peu douteux que cette conception génétique (au sens le plus large du terme) de l'étiologie biologique des maladies de l'esprit fût encore celle de nombreux praticiens ; qu'elle fût celle d'un Jauregg, d'un Sakel ou d'un Moniz. Encore une fois : c'était là une vision commode, faute de mieux, et, au fond, pourquoi pas ? Mais c'était une vision des choses qui n'avait aucune incidence directe sur la prise en charge clinique des malades, ou, pour mieux dire, qui n'avait aucune chance de modifier la condition asilaire. Ce n'est pas en son nom que furent mis au point les thérapies de choc ; mais ce n'était pas elle qui pût, d'une façon ou d'une autre, servir à les remettre en question [425].

2.— Le second groupe de considérations étiologiques pourrait être qualifié de *justifications thérapeutiques*, et même, de *justifications ad hoc* : ce sont toutes les entreprises, souvent locales et très partielles, cherchant à rendre compte de l'action des traitements de choc. On les trouve à l'état de traces, par exemple, dans des manuels que nous avons déjà croisés dans ce travail, tels Henri C. J. Claude et Pierre Rubenovitch. *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*. Paris : Masson et Cie, 1940, p. 241–254 et p. 296–297, dans Jean Delay. *Méthodes biologiques en clinique psychiatrique*. Paris : Masson & Cie. Éditeurs, 1950, dans William Walters Sargant et al. *Introduction aux méthodes biologiques de traitement en psychiatrie : par William Sargant et Eliot Slater. Avec un chapitre sur le traitement des épilepsies, par Denis*

425. Ce paragraphe doit beaucoup à Thomas G. Schulze, Heiner Fangerau et Peter Propping. « From degeneration to genetic susceptibility, from eugenics to genethics, from Bezugsziffer to LOD score : the history of psychiatric genetics ». In : *International Review of Psychiatry* 16.4 (2004), p. 246-259. Voir aussi Eric T. Carlson. « 6. Medicine and Degeneration : Theory and Praxis ». In : *Degeneration, the Dark Side of Progress*. Sous la dir. de J. Edward Chamberlin et Sander L. Gilman. New York : Columbia University Press, 1985, p. 121-144, pour une discussion autour du caractère idéologique de la théorie de Morel, et Joëlle Haupert, Yves De Smet et Jean-Marie Spautz. « La théorie de la dégénérescence de Bénédict-Augustin Morel (1809–1873) : inspirateurs et thuriféraires ». In : *L'Information psychiatrique* 80.1 (2004), p. 43-49 pour une mise en perspective beaucoup large dans l'histoire des idées.

Hill. Paris : Presses universitaires de France, 1952, et dans Lothar B. KALINOWSKY et Paul H. HOCH. *Shock Treatments, Psychosurgery and Other Somatic Treatments in Psychiatry*. New York : Grune & Stratton, 1952.

Mais rien, à ce qu'il semble, ne dénote avec plus d'évidence le fait que de telles tentatives d'explications de l'action thérapeutique de la malaria, du cardiazol ou du coma insulinique ne reposaient en réalité sur rien que le titre même de l'article de Hirsch L. Gordon (qui avait alors le grade de Major) paru en novembre 1948 dans le *Military Surgeon* et intitulé *Fifty Shock Therapy Theories*[426]. Son contenu se résume à cinquante propositions dont Gordon faisait le postulat qu'elles étaient vraies, ou, du moins, pas trop fausses. Mais elles n'avaient quasiment aucun rapport les unes avec les autres. Et, surtout, dans l'article en question, elles étaient dépourvues de toute forme de justification.

De telles explications, embryonnaires, et elles aussi tout à fait spéculatives (ou, pour le dire autrement : au mieux non vérifiées, au pire invérifiables) pouvaient à l'occasion suggérer une physiopathologie de telle ou telle psychopathologie. Mais dans la mesure où telle n'était pas leur visée première, on ne doit pas s'en étonner outre mesure.

Certaines, en revanche, arboraient la couleur de l'*ad hoc* avec tant d'assurance que J.-N. Missa les a baptisées « théories-alibis[427] » : expression sévère mais si juste, que n'auraient peut-être même pas reniée certains auteurs de l'époque eux-mêmes. Ainsi, Claude et Rubenovitch, dès 1940, n'avaient eux-mêmes pas de mots assez durs contre les explications théoriques de Sakel et de Meduna.

Selon le premier, la schizophrénie était due à des « frayages intra-cellulaires anormaux » et à des « courts-circuits inter-cellulaires[428] », frayages supposés dont rien ne permettait d'affirmer qu'ils eussent une réalité ailleurs que dans l'esprit de l'inventeur de la cure, qui justifiait par ailleurs l'action de celle-ci avec force métaphores militaires, d'une clarté toute relative, et dont les fondements empiriques apparaissaient déjà en 1940 comme inexistants[429].

Selon le deuxième, dans une version quelque peu plus raffinée, l'action du choc cardiazolique sur la symptomatologie schizophrénique s'expliquait par un antagonisme nosologique entre la schizophrénie et l'épilepsie. Le raisonnement sous-jacent était simple, pour ne pas dire rudimentaire : l'épilepsie et la schizophrénie étaient des pathologies contraires l'une à l'autre (Meduna invoquant pour preuve, dans ses écrits, qu'on ne les trouvait quasiment jamais chez le même malade) ; de là, on pouvait supposer que

426. L. Gordon HIRSCH. « Fifty Shock Therapy Theories ». In : *The Military Surgeon* 103.5 (1948), p. 397-401.
427. MISSA, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 108–111 et p. 145–149.
428. CLAUDE et RUBENOVITCH, *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*, p. 243.
429. Ibid., p. 243 ; MISSA, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 108-111.

l'une chasserait l'autre : en induisant des crises épileptiques (ou épileptiformes, plutôt) artificielles, il était donc crédible que celles-ci fissent sortir la schizophrénie du corps, et donc de l'esprit du patient. Si J.-N. Missa se montre presque charitable avec une telle hypothèse, en soulignant que selon Meduna lui-même, il ne s'agissait que de cela, d'une hypothèse « et non d'un dogme [430] », Claude et Rubenovitch, pour leur part, se montraient en 1940 bien plus sévères, estimant que la discussion qu'ils consacraient (sur à peine plus d'une page) à la théorie de Meduna n'avait, à la limite, pas lieu d'être, tant cette théorie manquait de consistance [431]. De même, celle de Moniz, éreintée par Valenstein dans le chapitre qu'il consacre aux justifications avancées par le père de la psychochirurgie pour rendre raison de la « cure » qui lui valut le prix Nobel, selon laquelle les lobes frontaux étaient le siège de l'activité psychique, et selon laquelle la folie était due à une idée fixe (comme aurait pu le soutenir, avec néanmoins plus de développement, Pierre Janet [1859–1947], auquel Moniz empruntait l'idée), n'avait pas plus d'intérêt que celui de justifier, devant la communauté scientifique et médicale, la destruction des lobes frontaux [432].

À cet ensemble appartient également, pour finir, la conception de Henry Cotton [433] . L'idée de Cotton était simple — beaucoup trop, en réalité —, et elle lui servit d'excuse pour pratiquer, sur des centaines de patientes et de patients, des ablations chirurgicales parfois majeures. Car la folie, selon ses dires [434], était due à la présence de foyers infectieux localisés. Il était donc bien normal, à ce titre, de procéder à l'ablation dudit foyer infectieux. Cela commençait par les dents — selon Cotton, les dents des malades étaient systématiquement infectées [435] —, puis, c'était selon, cela continuait par l'ablation de des parties du système digestif (le colon), l'utérus. La mortalité post-opératoire s'élevait, au début du moins, à 30 %.

À la différence des théories-alibis précédentes, celle de Cotton semble avoir précédé la « thérapie » — mais il m'est difficile d'en être sûr. Elle a toutefois un statut assurément très comparable, et un contenu peut-être encore moins dense. Mais l'essentiel, à la limite, n'est pas là. Il est dans le fait que cet épisode, glaçant, de l'histoire de

430. Ibid., p. 147.
431. Claude et Rubenovitch, *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*, 279 et p. 294–295.
432. Valenstein, *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*, p. 79-100.
433. Ibid., p. 37-44.
434. Henry A. Cotton. *The defective delinquent and insane : The relation of focal infections to their causation, treatment and prevention.* Princeton : Princeton University Press, 1921.
435. Sans ironie aucune : on savait depuis longtemps prendre en charge les risques de morsures par les malades les plus récalcitrants (et qui ne l'étaient pas nécessairement pour rien, d'ailleurs) ; il est difficile de ne pas voir dans cette idée relative à la dentition des malades quelque chose de suspect, qui en dit bien plus sur Cotton que sur la folie. Du reste, c'est vrai de tout ce que cet homme a pu écrire ou commettre au cours de sa carrière de médecin à Trenton, dans le New Jersey.

la psychiatrie (dont A. Scull a raconté la dramatique histoire par le menu [436]) ne fait honneur à personne, ni à rien. La lecture des quelques pages que Valenstein y consacre est déjà éprouvante. Elle permet de se figurer un homme habité par une idée, ou par un désir monstrueux dissimulé sous une idée ; cette lecture évoque les pages que Hegel, dans un tout autre contexte il est vrai, consacra en son temps à l'infatuation de la raison, lorsque par une espèce de folie, celle-ci s'éprend inconditionnellement de ses principes [437] ; principes qui, dans le cas de Cotton, ne pouvaient de surcroît se prévaloir d'aucune fondation solide.

De peu d'intérêt en elles-mêmes, du point de vue de leur contenu, toutes ces productions discursives appellent néanmoins deux remarques.

La première, c'est le caractère extraordinairement superficiel de certaines d'entre elles (les articles de Sakel, notamment), au sens où elles ne comportent que peu, voire pas de références bibliographiques : il s'agissait certes, pour certains auteurs, de mettre en avant le caractère inédit, et même révolutionnaire de leur protocole de soin ; difficile, dans ces conditions, d'en appeler à la littérature médicale antérieure. Admettons. Mais tout de même, l'absence d'écho des pistes envisagées par Sakel et Meduna ne peut que conduire à s'interroger, à la fois sur la probité des intentions des auteurs (comment continuer à soutenir, dix, quinze, vingt années durant, une idée dont personne ne reconnaît la valeur ?), et même, par moment, sur l'étendue de la culture scientifique et médicale qui était la leur. Cette remarque n'est pas gratuite : on va voir que deux décennies plus tard, le volume de littérature mobilisé à l'appui d'une hypothèse théorique était, en lui-même, un argument ; parfois peut-être, c'était d'ailleurs le seul ; mais on ne faisait plus de la science médicale de la même manière — plus du tout.

Deuxième remarque : ces « causes » suspectées, étiologiques ou constitutives [438], n'étaient plus les causes « ultimes » des tenants de Morel. Elles pouvaient tout à fait coexister avec ces dernières. Mais elles étaient, du point de vue épistémologique, d'une toute autre nature : elles ne répondaient plus à la question du « pourquoi », qui, depuis Aristote dans le chapitre 19 du livre II de ses *Seconds analytiques*, se trouve être ce que nous entendons par « cause », non seulement au sens philosophique, mais au sens vernaculaire. Elles manifestaient un glissement conceptuel, qui doit autant à Charles S. Pierce qu'à William James, bien plus récemment : je les appelle des *causes*, alors même que les auteurs ne le faisaient pas eux-mêmes (ou pas nécessairement), parce qu'elles s'inscrivaient dans un raisonnement causal, un raisonnement de type

436. Andrew T. Scull. *Madhouse : A Tragic Tale of Megalomania and Modern Medicine*. Yale University Press, 2007.

437. Georg Wilhelm Friedrich Hegel. *Phénoménologie de l'Esprit*. Trad. Jean-Pierre Lefebvre. Paris : Aubier, 1991, p. 258 sqq.

438. Chez Meduna, par exemple, c'est la nature cérébrale de la schizophrénie qui était mise en avant, même si elle se réduisait à n'être que l'inverse de l'épilepsie, dont les causes et les constituants n'étaient pas mieux connus.

« manipulationniste », en droite ligne du pragmatisme du début du XX^e siècle. Selon ce point de vue manipulationniste, une cause se définit précisément par ce sur quoi repose notre capacité à pouvoir faire advenir un phénomène, en modifier le cours, ou en empêcher la survenue, à chaque fois de façon contrôlée, c'est-à-dire rationnellement anticipée [439].

C'est à ce titre que ces « théories-alibis » ont, dans cette histoire, une importance certaine : même s'il ne serait pas légitime de réduire les théories des années 1960 et 1970 à être de lointaines descendantes des écrits de Sakel et Meduna [440], il est évident que *sous ce rapport*, l'explication des psychopathologies en termes de déficits, d'excès, ou de dérèglement dans la biochimie neurophysiologique, mettant en cause la sérotonine, la noradrénaline, ou la dopamine, qui étaient précisément les facteurs qui rendaient compte de l'actions des médicaments psychotropes, il est certain que cette explication, donc, évoque les théories-alibis des années 1930. Mais les premières sont tombées dans l'oubli et pas les secondes, c'est que cette évocation n'est pas synonyme de parenté. De similitude, sans doute.

3.— Troisième catégorie d'hypothèses étiologiques, guère plus influentes que les précédentes, sont des considérations que je qualifierai ici de *survivances biologico-morales*. À la différences des considérations distales, elles s'intéressaient aux causes prochaines des maladies mentales ; à la différence des théories-alibis, elles n'étaient pas nées pour justifier des pratiques nouvelles ou qui prétendaient à l'efficacité, ou à l'originalité — à une exception tragique près —, et elles échouaient à transformer la prise en charge concrète des malades dans le cadre de la pratique clinique. Ce sont elles qui, à mon sens, en leur ineffectivité fondamentale, signent le plus clairement l'impasse théorique dans laquelle la psychiatrie biologique se trouvait à la fin des années 1950.

Les hypothèses de Morel, à la limite, plus embarrassantes du point de vue moral qu'utiles du point de vue médical, étaient en train d'être réactivées par un autre pan de la recherche, auquel je réserverai un travail ultérieur, à savoir la génétique psychiatrique

439. Voir William JAMES. *Pragmatism, a New Name for Some Old Ways of Thinking : Popular Lectures on Philosophy*. New York : Longmans, Green et Co., 1907. Et, même si ce sont des références postérieures aux théories dont il est ici question, voir la refonte du concept de cause due à John L. Mackie en 1965 (MACKIE, « Causes and conditions »), ainsi que la conception qu'on trouve chez David Lewis (David K. LEWIS. *Counterfactuals*. Oxford, 1973) et la théorie de la causalité qui, héritant des deux précédents, est actuellement la plus en vogue chez les philosophes des sciences s'intéressant à la psychiatrie, à savoir celle de James Woodward (James WOODWARD. « Scientific Explanation ». In : *The British Journal for the Philosophy of Science* 30.1 (1979), p. 41-67 ; James WOODWARD. *Making Things Happen : A Theory of Causal Explanation : A Theory of Causal Explanation*. Oxford : Oxford University Press, USA, 2005 ; WOODWARD, « Cause and explanation in psychiatry »).

440. Non seulement, les écrits de ces deux médecins ne sont plus mentionnés dans la littérature qui va nous occuper, mais en plus, il y a fort à parier que les auteurs n'en avaient pas connaissance. Cela ne suffit pas, évidemment, à nier la parenté entre deux idées, entre deux modes de pensée. Mais des éléments objectifs ne permettent pas une telle caricature.

(mais qui, pas plus que la théorie des dégénérescences, n'avait d'implications cliniques immédiates) ; les hypothèses étiologiques et thérapeutiques d'un Sakel ou d'un Meduna n'intéressaient personne [441].

Celles dont je vais parler sont sans doute celles qui permettent le mieux de comprendre le succès de la théorie aminergique des troubles affectifs (et, avant elle, de la théorie sérotoninergique de la schizophrénie) qui incarnèrent cette seconde psychiatrie biologique. Car, tout en cherchant à être des explications cliniquement utiles à plus ou moins long terme — à quoi bon expliquer une maladie, si ce n'est pour la soigner ? —, tout en souhaitant manifestement se reposer sur l'anatomopathologie et physiopathologie, elles finissaient par retomber sur des réflexes interprétatifs ressemblant à s'y méprendre à du Griesinger, mâtiné de Broussais et de Morel. La folie était conçue comme causée par un ensemble de dysfonctionnements mettant l'organisme en état d'alerte autant que de faiblesse (irritations et infections), auxquels prédisposaient éventuellement certains facteurs héréditaires.

Je les appelle des survivances pour ces raisons mêmes : parce qu'elles ne font jamais que réactiver un ensemble de présupposés de lointaine ascendance, faisant de la maladie mentale une dégradation de l'esprit, de ses facultés, et de ses contenus, causée par (ou correspondant à) une dégradation du corps, prenant la forme d'une infection — on ne peut manquer de penser à Broussais, et à Griesinger lui-même. Ces hypothèses infectieuses sont, en leur nature, plutôt ambivalentes : en attribuant la responsabilité de la maladie mentale à un agent microbien extérieur, elles faisaient en quelque manière sortir les causes de cette maladie de l'organisme humain, de son hérédité biologique et morale, laissant même espérer, peut-être, qu'on pût guérir toutes les formes de la folie comme on le faisait de la paralysie générale (l'ombre portée de von Jauregg n'était jamais très loin, manifestement). Mais dans le même temps, en suggérant que la folie était causée par un agent, puis un processus infectieux, ces explorations théoriques faisaient perdre de vue la spécificité de la maladie mentale, et se privaient ainsi de la possibilité ne fût-ce que d'envisager qu'un traitement lui-même spécifique (moral ou chimique, à la limite, peu importe ici) pût y être apporté.

Ainsi dans les années 1920, alors que la malariathérapie se diffusait un peu partout dans le monde, on suspecta la schizophrénie (ou démence précoce) d'être causée elle aussi par la syphilis : non que les preuves se fussent accumulées dans ce sens, mais après tout, puisqu'on savait à présent guérir la paralysie générale, elle-même fille de la petite vérole, il eût été opportun que la schizophrénie se révélât partager une telle généalogie — les échecs thérapeutiques de la malariathérapie dans les cas de démence précoce,

441. La synthèse de G.B. David, parue en 1957, G.B. David. « The pathological anatomy of the schizophrenias ». In : *Schizophrenia. Somatic aspects*. Sous la dir. de Derek Richter. Londres/New York/Paris : Pergamon Press, 1957, p. 93-130 n'y fait par exemple aucune mention, alors qu'elle cite pas moins de 273 références. Voir *infra*, page 459.

et d'une façon générale, n'était pas suffisamment relayés par la littérature médicale (quand ils l'étaient tout court) pour entraver le développement d'une telle hypothèse. Ou bien ils ne l'étaient pas encore suffisamment. Tout au long de la décennie 1920, des publications se firent ainsi l'écho de l'hypothèse syphilitique de la schizophrénie : ainsi l'article de Babonoix, paru en 1921 [442], jusqu'à celui de Marie et Toporkoff [443], entre autres [444].

Dans les mêmes années, venaient s'ajouter à ces tentatives malheureuses de mise au jour de la physiopathologie biologique de la schizophrénie des travaux qui lorgnaient vers le virus de l'influenza [445], ou vers E. coli [446]. Le bacille de Koch, responsable de la tuberculose eut lui aussi, un temps, ses partisans, notamment dans les années 1930 et les années 1940 : Henri Baruk fut l'un d'eux [447], ainsi que Frits Sano — pour rappel, au même moment, Sakel évoquait encore des « agents nocifs qui affaiblissent le métabolisme des neurones [448] », agents dont la nature était rien moins que claire. Puis, dans les années 1950, d'aucuns voulaient croire que la schizophrénie était provoquée par un streptocoque de la souche viridans, c'est-à-dire un streptocoque alpha hémolytique [449], une hypothèse qui put occasionner certaines discussions [450].

Ainsi, la recherche sur l'étiologie biologique des maladies mentales ressemblait, en quelque manière, à l'état de l'art qu'on pouvait lire, par exemple, sous la plume d'un Griesinger près d'un siècle plus tôt. La revue de littérature opérée par G.D. David en 1957 en donne quelque idée. Les mentions qui y sont faites de la malnutrition et des problèmes de circulation cérébrale [451], au milieu d'une foule d'autres facteurs étiologiques

442. L. Babonoix. « Dementia Praecox and Syphilis ». In : *Medicine* 37 (1921), p. 118-119.
443. A. Marie et Nikolaï N. Toporkoff. « Démence précoce et syphilis ». In : *Archives internationales de neurologie* 22.1 (1929), p. 163-178.
444. Les références de ce passage sont essentiellement prises dans Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 342-348.
445. Karl A. Menninger. « Influenza and schizophrenia : an analysis of post-influenzal "dementia precox" as of 1918, and five years later ». In : *American Journal of Psychiatry* 82.4 (1926), p. 469-529.
446. V.M. Buscaino consacra une portion non négligeable de son activité de recherche à explorer cette hypothèse quelque peu hasardeuse, du moins si l'en s'en tient à la faiblesse des échos qu'elle laissa dans la littérature : elle l'occupa de 1920, à partir de Vito Maria Buscaino. « I dati piu recenti (1920–1923) d'istologia patologica del sistemo nervoso dei dementi precoci ». In : *Rassegna di Studi Psichiatrici* (1924), p. 3-4 jusqu'aux années 1950 au moins, comme en témoigne Vito Maria Buscaino. *Patologia extraneurale della schizofrenia : fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale*. Naples : Ed. Acta neurologica Policlinico, 1953. Le fait de consacrer sa vie à une hypothèse, quel que fût son succès, était un trait de l'époque ; c'est un trait qui n'a peut-être pas tout à fait disparu.
447. H. Baruk, M. Bidermann et A. Albane. « Tuberculose et démence précoce – Réactions allergiques et encéphalite toxique ». In : *Paris Médical* 2 (1932), p. 166-172.
448. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*, p. 346.
449. E.C. Rosenow. « Specific types of alpha streptococci in the etiology of streptococcal thermal antibody in diagnosis and treatment of diverse diseases ». In : *Journal of Nervous and Mental Disease* 122 (1955), p. 238-247.
450. W.P. Gurassa et H.H. Fleischhacker. « An investigation of the Rosenow antibody antigen skin reaction in schizophrenia ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 21.2 (1958), p. 141.
451. David, « The pathological anatomy of the schizophrenias », p. 68-69.

putatifs [452], de même que la recherche de lésions localisables (certes, au niveau histologique), tout cela évoque les conclusions auxquelles était parvenu le traité de Griesinger en 1845. Pour être plus précis : un siècle plus tard, une partie de la littérature médicale en était encore à accumuler des données d'ordre biologique — anatomiques, anatomopathologiques, biochimiques, pharmacologiques, aussi — mais sur un mode bien peu cumulatif en réalité [453]. La science psychiatrique, loin de pouvoir prétendre constituer une science à l'état normal, ne parvenant aucunement à résoudre le problème théorique de la nature des causes supposées biologiques des psychopathologie, pas plus que la clinique des maladies de l'esprit ne parvenait à résoudre le problème de leur prise en charge thérapeutique efficace, durable, — et, il faut bien l'ajouter : humaine.

Mais en 1957, ce dernier point n'était plus si vrai. Et c'est précisément pour cela que les médicaments psychotropes sont considérés comme l'impulsion décisive qui permit l'essor des théories biologiques des troubles mentaux qui sont encore, d'une certaine façon, les nôtres [454].

Encore une fois, ce point n'est pas discutable : ce qui l'est en revanche, c'est l'idée selon laquelle les antipsychotiques et les antidépresseurs furent la raison suffisante de la renaissance d'un discours biologique propre à la psychiatrie. On vient de voir la première des trois raisons qui me paraissent devoir être invoquées pour comprendre la genèse de cette littérature médicale nouvelle, ou qui put apparaître comme telle : cette pléthore de considérations théoriques relatives à l'étiologie des troubles mentaux qui, un peu à la manière dont la pléthore de traitements dont nous avons croisé la route au début du chapitre 2, ne pouvait qu'être considérée comme ce qu'elle était : confuse, et improductive.

452. Les dérégulations de l'hypothalamus, entre autres choses, ou l'utilisation de LSD marqué, dont il était à l'époque de plus en plus commun d'y voir un moyen de provoquer artificiellement des psychoses de type schizophréniques — dans les années 1950 comme au début du siècle, et malgré la publication, en 1952, de la première édition du DSM, le manque de rigueur dans les catégorisations diagnostiques autorisait ce type de raccourcis. Ce fut le cas jusque dans les années 1970, et même au-delà. Pour rappel, le DSM II parut en 1968, le III en 1980.

453. Ce caractère cumulatif du savoir étant une des quatre conditions, chez Thomas Kuhn, pour pouvoir parler de « paradigme », c'est-à-dire de régime « normal » de scientificité. L'utilisation d'une telle notion dans le champ des sciences biomédicales est un problème récurrent, que nous examinerons plus loin. Voir Thomas S. Kuhn. *The structure of scientific revolutions*. Chicago : University of Chicago Press, 1962 ; Kuhn, *La Structure des révolutions scientifiques* (1962^1/1970^2).

454. Je ne dis pas : l'essor d'une biologie des troubles de l'esprit aux allures d'une science normale, c'est-à-dire d'un paradigme ; je ne parle que de celui des théories. Leur statut fera l'objet d'une discussion, car il est, pour reprendre une expression de Walter Bryce Gallie qui m'est particulièrement chère, ce statut est « essentiellement contesté » (voir Gallie, « Essentially contested concepts ».)

Recherches neurochimiques sur les émotions

Le second élément de ce décor, c'est un ensemble de travaux de recherches dans le domaine de la neuro- et de la psycho-chimie [455], et, plus généralement, dans la physiologie animale et dans la physiologie humaine — et dont l'analyse seule exigerait, sans doute, un travail plus long encore que celui-ci — qu'il n'est pas possible d'ignorer. Ces travaux, formant un programme de recherche aux contours incertains, avaient mis au jour les éléments constitutifs (en ce sens : les causes) d'un certain nombre de comportements supérieurs chez le Mammifère, et, par là même, contribué à ancrer une double idée dans le paysage scientifique de l'époque, et, au-delà, dans les représentations collectives de toute une partie du monde occidental [456]. Il s'agissait de l'idée selon laquelle même la vie supérieure de l'esprit — les émotions telles que nous, êtres humains, les éprouvons et les vivons en première personne, par exemple — s'explique bien par la vie du corps, et qu'elle s'explique même encore mieux si par « vie du corps » on entend « activité du cerveau ».

La synthèse de l'adrénaline, déjà, avait donné lieu à son lot de travaux de recherche dans le domaine des réactions de choc ou d'alarme [457], notamment ceux de Cannon [458]. À ces derniers vinrent s'ajouter ceux d'autres physiologistes, tels Henri Laborit [459], en France, et Hans Selye, outre-Atlantique [460], qui donnèrent corps, peu à peu, à une forme de biologisme, c'est-à-dire de recours systématique, bien au-delà du seul monde savant, à un certain vocabulaire (« hormones », « fuite », « *flight or fight* [461] », mais aussi, et surtout, un peu plus tard, « neurones », et, jusqu'à nous : « cerveau ») pour expliquer les réactions psychologiques, les comportements humains, — en témoigne le succès que rencontra l'ouvrage de Selye, par exemple, publié en France par Gallimard —, aidés en cela par des revues comme *Nature* et *Science*, dont on a vu ce que la psychopharmacologie leur devait.

Là où le XIX^e^ siècle avait entamé, avec le succès qu'on sait, la cartographie des aires cérébrales fonctionnelles, le XX^e^, pour sa part, explora avec bonheur, jusqu'aux années

455. Pour reprendre des termes qui sont ceux de J.-C. Dupont.
456. Voir page 311.
457. Voir p. 399 et suivantes, et les références qui y sont données.
458. Walter B. Cannon. « The James-Lange theory of emotions : A critical examination and an alternative theory ». In : *The American Journal of Psychology* 39.1/4 (1927), p. 106-124 ; Walter B. Cannon. « Organization for physiological homeostasis ». In : *Physiological Reviews* 9.3 (1929), p. 399-431.
459. Henri Laborit. *Récation organique à l'agression et au choc*. Paris : Masson, 1952.
460. Que regroupe l'ouvrage de 1956, Hans Selye. *The Stress of Life*. New York : McGraw-Hill, 1956. Sur les investigations de Cannon et Selye, voir Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate* et les pages magnifiques que Canguilhem, *Le Normal et le pathologique* consacre à Selye.
461. Dans Walter B. Cannon. « Bodily changes in pain, hunger, fear and rage : An account of recent researches into the function of emotional excitement ». In : (1915), Cannon écrit très exactement « *flight or conflict* », mais c'est le genre de détail dont on s'embarrasse, en général, assez peu.

1950 et au-delà, d'autres structures du SNC, pour mettre au jour leur rôle dans tout une gamme d'états physiologiques et affectifs : ce fut le cas du système réticulaire, essentiel à la régulation du sommeil, de la vigilance, de la circulation et de la respiration ; du système limbique et des zones préfrontales, dont la coopération permet aux systèmes assurant la vie végétative et à ceux rendant possible les comportements volontaires de fonctionner de manière optimalement intégrée ; du thalamus et de ses relations avec le cortex, garantissant l'intégration des fonctions sensorielles et motrices ; des apports à l'idée d'un « cerveau émotionnel [462] » des Viennois Johann Paul Karplus et Alois Kreidl [463], ainsi que ceux de Walter Rudolf Hess [464], prix Nobel en 1949 ; et ce fut le cas de bien d'autres travaux encore, dont la somme constituait ce que je J.-C. Dupont appelle une « logique neuronale [465] », et qui mettait en lumière, petit à petit mais de façon indéniable, le rôle essentiel — et comment ne pas dire causal ? — du cerveau et de ses parties dans notre vie psychologique. Sans prétendre résoudre ou même surmonter le problème, difficile s'il en est, des rapports de la matière et de l'esprit, ces découvertes dans le domaine de la neurobiologie ne pouvaient qu'inspirer orgueil, confiance et audace à toute une génération de chercheurs et de médecins ; c'est en tout cas, manifestement, ce qu'elles firent [466].

Comme le firent, à leur côté, les découvertes participant d'une « logique endocrinienne [467] », cette fois, qui, s'intéressant au devenir et aux fonctions des sécrétions internes de l'organisme, contribua fortement à rendre admissible l'idée d'une neurotransmission à la fois électrique et chimique : s'y inscrivaient les travaux sur l'hypothalamus et l'homéostasie, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et la nature « humorale » (nous dirions biochimique) de la transmission de l'un à l'autre ; ceux de James Olds [468] sur le circuit de récompense ; et, enfin, les travaux portant sur la stimulation *chimique* du cerveau : ceux du Suédois Bengt Andersson, de la Kungliga Veterinärhögskolal de Stockholm sur la motivation induite par injection saline dans le thalamus ; ceux de Alan E. Fisher sur ce qu'il considéra alors comme des hormones sexuelles [469] ; les im-

462. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 63.
463. Johann P. Karplus et Aloïs Kreidl. « Gehirn und sympathicus ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 129.3 (1909), p. 138-144 ; Johann P. Karplus et Aloïs Kreidl. « Gehirn und Sympathicus ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 215.1 (1927), p. 667-670.
464. Walter Rudolf Hess. *Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen*. Zurich : Orell Füssli, 1925.
465. Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 206.
466. Pour tout ce paragraphe, et notamment des références à la littérature primaire, voir ibid., p. 205-212, sur lequel les lignes précédents s'appuient énormément.
467. Ibid.
468. James Olds et P. Milner. « Positive reinforcement in animals ». In : *Journal of Comparative and Psychological Physiology* 47.6 (1954), p. 419-427 ; James Olds. « Self-stimulation of the brain : Its use to study local effects of hunger, sex, and drugs ». In : *Science* 127.3294 (1958), p. 315-324.
469. Alan E. Fisher. « Maternal and sexual behavior induced by intracranial chemical stimulation ». In : *Science* 124.3214 (1956), p. 228-229.

portants résultats de S.P. Grossman, à Yale, qui suggéraient que les différents systèmes neuronaux différaient justement en raison du fait que la neurotransmission propre à chacun d'entre eux était assurée par des neurotransmetteurs différents — en 1962, c'était une hypothèse encore très audacieuse [470].

La vision du monde cérébro-centrée qui découla de toutes ces recherches, et d'autres également, ne saurait être mieux exprimée que dans l'article paru en 1965 dans *Nature*, Neal E. Miller. « Chemical Coding of Behavior in the Brain : Stimulating the same place in the brain with different chemicals can elicit different types of behavior ». In : *Science* 148.3668 (1965), p. 328-338, la même année que l'article de Joseph Schildkraut qui mit en forme, non pas la première hypothèse neurochimique des psychopathologies, mais celle qui eut la fortune la plus considérable, et l'influence la plus notable sur le champ de la théorie biopsychiatrique d'après guerre [471].

Mais à elle seule, cette vision du monde ne disait que peu de choses, en réalité. La communication de Larry Stein et Harold E. Himwich [472] donnée en 1961 lors la Convention Annuelle de la Society of Biological Psychiatry, en dit déjà beaucoup plus. Dans celle-ci, les deux hommes évoquaient en effet la possibilité d'un lien causal entre les dysfonctionnements qui pouvaient affecter le circuit de récompense d'une part, et la dépression et la schizophrénie d'autre part. Valenstein y voit une contribution pionnière dans l'histoire de la psychiatrie biologique, puisqu'elle contiendrait les germes d'une explication des troubles mentaux dans le cadre conceptuel de la neurophysiologie des transmetteurs [473] : une telle lecture est possible, en forçant le sens du propos de la publication qui fut tirée de l'exposé, mais elle n'en demeure pas moins très inexacte pour deux raisons. Premièrement, parce que l'influence du papier de Stein, qu'il nous est possible d'évaluer plus finement aujourd'hui, n'est pas si claire ; elle l'est beaucoup moins que celle d'autres articles. Deuxièmement : ce n'est pas à 1962 qu'il convient de faire remonter la première entreprise de théorisation biologique des psychopathologie postulant une étiologie constitutive du phénomène pathologique formulée en termes de neurotransmetteurs (c'est-à-dire de substances *supposées* telles), mais à l'année 1954.

Et pour comprendre pourquoi, il nous faut à présent brièvement repasser par le la-

470. Sebastian P. Grossman. « Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus ». In : *Science* 132.3422 (1960), p. 301-302 ; Sebastian P. Grossman. « Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 202.5 (1962), p. 872-882.

471. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 62-68.

472. Larry Stein et Harold E. Himwich. « Effects and interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine and amphetamine on self-stimulation : possible neurophysiological basis of depression ». In : *Recent advances in biological psychiatry. Vol. IV : The Proceedings of the Sixteenth Annual Convention and Scientific Program of the Society of Biological Psychiatry, Atlantic City, N. J., June 9-11, 1961.* Sous la dir. de Joseph Wortis. New York : Plenum Press, 1962, p. 288-309.

473. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 66-67.

boratoire d'un chimiste. Son nom est fameux, moins peut-être que les trois consonnes qui désignent le composé dont il fut l'un des artisans principaux. Son nom, à l'orthographe piégeuse, est Albert Hofmann. Nous en reparlerons dans quelques lignes.

4.3 Adrénochrome, LSD, sérotonine et schizophrénie

Le 3 août 1975, la page 23 du *New York Times* affichait, en lettres capitales, le titre que voici : « *LSD RESEARCHER IS UNDER INQUIRY* ». L'homme en question s'appelait Amedeo S. Marrazzi ; il avait alors soixante-dix ans, et une carrière de psychiatre derrière lui — il avait vécu à New York, était passé par l'université de Pittsburgh, puis avait enseigné dans le Missouri. Et, manifestement, il avait aussi, aux yeux des autorités fédérales, un lourd passif dans le domaine de la recherche biopsychiatrique. Ses expériences cliniques et pharmacologiques, conduites sous l'égide de l'US Air Force, avaient porté sur les effets du LSD et de la mescaline, qu'un certain nombre de psychiatres avaient employés pour tenter de reproduire artificiellement des troubles psychotiques, et, partant, de comprendre les psychopathologies du point de vue de la biologie de la communication neuronale : l'équipe de W. Block et B. Patzig, celle de W.A. Stoll, mais surtout, celle de A. Hoffer, celle de H. Osmond et J. Smythies, d'une part, et, d'autre part, celle de D.E. Green et D. Richter. Mais ces recherches, qu'on va examiner de plus près, dataient des années 1950. Si celles de Marrazzi partageaient, à n'en pas douter, certains défauts méthodologiques et autres vices éthiques — l'article du *Times* rapporte que l'enquête du FBI cherchait à clarifier la question du consentement des personnes que Marrazzi avait impliquées dans ses travaux, lesquels avaient été menés dans pas moins de cinq universités entre 1965 et 1972, et coûté 222 000 dollars. La période au cours de laquelle les études en question furent entreprises peut laisser penser qu'elles n'avaient pas nécessairement les mêmes fins que celles qui occupaient Block, Osmond et les autres, à savoir, d'une part, employer les psychoactifs comme moyens thérapeutiques, et d'autre part, expliquer éventuellement les constituants biologiques (et même biochimiques) des troubles mentaux. Et ce, en recourant à des substances qu'on associe bien plus spontanément à leurs usages récréatifs, aux mouvements sociaux, politiques et culturels nombreux et complexes, si faciles à caricaturer mais si difficiles à résumer, qui touchèrent l'Occident à la fin des années 1960, à savoir la mescaline, mais, aussi et surtout, le *N,N*-diéthyllysergamide, nom savant du LSD [474].

Il y aurait beaucoup à dire à son propos, notamment au point de vue des relations que le champ médical et la société tout entière entretenaient dans ces années-là. Il y aurait également à poser la question, ici comme dans la totalité de ce travail, des modalités selon lesquelles la recherche thérapeutique, tout au long du siècle, fut conduite, ainsi que celles de la recherche fondamentale, spécialement dans le domaine de l'éphémère « psychiatrie expérimentale » — et ce, avant et après l'édiction de règles communes dans le domaine de l'expérimentation biomédicale [475], dont l'exemple de

474. On l'a évoqué au chapitre 2, à la note 177, page 155.

475. Aux USA, leur histoire débute vraiment en 1962, avec les « *Kefauver-Harris Drug Amend-*

Mazzarri peut laisser penser qu'elles ne furent pas toujours scrupuleusement suivies.

Mais tel n'est pas le point de vue que ma recherche adopte : celui-ci est, dans le sens large, épistémologique et génétique. C'est pourquoi les problèmes moraux que soulèvent toutes les recherches citées dans cette thèse seront examinés par moi dans un travail ultérieur. Nul ne peut servir deux maîtres.

Mais c'est également pour cela que le LSD et la réserpine doivent être principalement envisagés, selon le point de vue que j'ai adopté, comme la troisième raison pour laquelle se sont développées les premières théories biopsychiatriques d'après guerre.

Tout commence en 1938 dans les locaux du fleuron de la pharmacie suisse, Sandoz, dans la ville de Bâle. La recherche y était alors supervisée par Arthur Stoll. En 1938, le chimiste Albert Hofmann (il avait trente-deux ans), à la recherche d'un composé analeptique (ou peut-être d'un anti-migraineux [476]), parvint ainsi, secondé par Ernest Rothlin, à synthétiser l'acide lysergique *diéthylamide* [477]. Les recherches précédentes d'Hofmann chez Sandoz l'avaient conduit, en étudiant les produits de l'hydrolyse des alcaloïdes [478] de l'ergot, à la création de l'ergonovine, issu de l'association d'une amine de l'acide lysergique et d'un peptide. L'ergonovine était le principe actif de l'ergot qui en expliquait les propriétés ocytociques. Par modification de chaîne alcanolamine de la substance, Hofmann était parvenu à la méthylergométrine, massivement employée en obstétrique à l'époque pour ses propriétés hémostatiques.

Mais Hofmann, en 1938, n'était pas en quête d'un hémostatique, ni d'un ocytocique, mais d'un analeptique [479] ; or, la méthylergométrine était structuralement proche du nicéthamide, qui était un stimulant connu du système cardio-vasculaire ; donc, l'une de ses dérivées pourraient bien présenter les effets recherchés. Le vingt-cinquième de la série, le bien nommé « LSD-25 », causait bien de l'agitation chez certains mammifères, ainsi que des effets, parfaitement prévisibles, sur la contractilité utérine ; mais il finit sur une étagère, et ce, pendant cinq ans, les priorités de Sandoz ayant sans doute changé entre temps [480].

Le 2 avril 1943, Hofmann adressa à son supérieur Stoll un courrier lui relatant deux événements. Le premier était survenu six jours plus tôt, le vendredi 16 : quarante-cinq minutes après s'être accidentellement renversé du LSD-25 sur la main, dont il avait jugé bon de reprendre l'étude, Hofmann avait été sujet à une forme de trouble des

ments » ; à l'échelle du monde, la première version publiée de la Déclaration d'Helsinki le fut en juin 1964.

476. Dyck, « Flashback : Psychiatric Experimentation With LSD in Historical Perspective », p. 382.

477. En anglais « ***Lys**ergic acid **d**iethylamide* ».

478. Un alcaloïde est une molécule azotée, d'origine végétale la plupart du temps, et qui possède fréquemment une structure hétérocyclique.

479. Hofmann, « The Discovery of LSD and Subsequent nvestigations on Naturally Occurring Hallucinogens », p. 92.

480. Voir Hofmann, *LSD – My Problem Child*.

perceptions et du jugement, une forme d'ivresse désagréable mêlée d'hallucinations visuelles, le tout pendant deux heures.

Le second événement, qui prit place le 19 avril, consistait en une auto-administration de LSD, sous la surveillance de son assistante. La dose était élevée, et Hofmann finit par demander un avis médical. Les effets, que le chimiste jugea, sur le moment ou *a posteriori* (impossible de trancher), « psychomimétiques » ne commencèrent à s'estomper qu'au bout de six heures [481].

Ce n'est que quatre ans plus tard que le LSD fit son entrée dans la littérature médicale, dans un article rédigé par l'un des fils d'Arthur Stoll, Werner Stoll [482], dans lequel ce dernier affirmait que les effets du LSD étaient comparables à la symptomatologie de la schizophrénie [483].

Et c'est alors que le diéthyllysergamide, en attirant l'attention d'un certain nombre de médecins, commença à ouvrir les voies de recherche qui transformèrent la conception biologique des troubles mentaux.

Et de fait, dix avant avant la parution de l'article de Schildkraut qui marque un point culminant dans l'histoire de la psychiatrie biologique [484], et avant même que la théorie sérotoninergique de la schizophrénie soit formulée par Dilworth Wayne Woolley (1914–1966) et Elliott Nathan Shaw (1920–2003), une première ébauche de théorisation biologique des psychopathologies vit le jour.

Elle fut formulée par un binôme de psychiatres exerçant à 372 km l'un de l'autre, et à plus de 6 670 km de la capitale de l'Angleterre, où début pourtant l'histoire de la théorie biochimique de la schizophrénie fondée sur l'hypothèse de l'adrénochrome et qu'étaient supposées valider les « tâches roses » (« *pink spots* ») repérables dans l'urine des malades.

Bien que cette entreprise théorique occupe une place difficilement comparable à celle des autres théories biologiques des troubles mentaux, et qu'elle puisse paraître quelque peu anecdotique et étrangement en décalage par rapport aux théories qui suivirent (la théorie sérotoninergique de la schizophrénie, puis la théorie aminergique des troubles affectifs, la théorie dopaminergique de la schizophrénie, enfin) elle mérite néanmoins qu'on s'y arrête quelques instants.

En décalage, cette théorie parfois appelée « de la trans-méthylation » (en référence au mécanisme biochimique supposé en rendre raison) l'est pour plusieurs raisons.

481. Hofmann, « The Discovery of LSD and Subsequent nvestigations on Naturally Occurring Hallucinogens ».
482. Werner A. Stoll. « Lysergsaure-diathylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe ». In : *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 60 (1947), p. 279-323.
483. Mark A. Geyer et Franz X. Vollenweider. « Serotonin Research : Contributions To Understanding Psychoses ». In : *Trends in Pharmacological Sciences* 29.9 (2008), p. 445-453, p. 446.
484. Schildkraut, « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence ».

La première, c'est qu'elle repose sur des résultats et des concepts de la neurobiologie et de la biochimie qui se situent en quelque sorte à la périphérie des travaux fondateurs des années 1940–1950 sur lesquels s'appuyèrent les hypothèses théoriques principales des décennies suivantes : elle ne suppose pas un rôle étiopathogénique de la sérotonine ou de la dopamine, mais de l'adrénochrome, métabolite de l'adrénaline dont rien ne permettait d'affirmer qu'elle était effectivement présente dans l'organisme (à l'état pathologique comme à l'état physiologique).

Elle a par ailleurs les atours d'une théorie *ad hoc* : reposant, en 1951–1952 [485], sur l'hypothèse de l'action toxique d'une substance hypothétique appelée « substance-M » par les auteurs (parce que ses effets, si toutefois elle existe, ressemblent à ceux de la mescaline), elle finit par intégrer l'adrénochrome à son appareillage conceptuel en 1954 [486] d'une façon assez peu convaincante, qui pourrait même passer pour une façon de se justifier elle-même, sans parler du fait qu'elle s'appuie sur une littérature très peu abondante. Seymour Kety, dans son importante revue de littérature de 1959 [487], en disait cependant le plus grand bien : signe que l'exploration théorique des années 1950–1960 ne s'embarrassait pas de ce type de considérations ; puisqu'on en savait si peu sur l'étiologie biologique des troubles de l'esprit, on était prêt à fermer les yeux sur bon nombre de faiblesses. Signe également que cette théorie de la trans-méthylation ne passa pas tout à fait inaperçue, même si la littérature critique est parfois extrêmement sévère à son égard (pour ne pas le nommer, je parle ici de David Healy [488]).

Son caractère *ad hoc* pourrait cependant ne pas être sa principale spécificité : en un sens, l'opportunisme enthousiaste (ou l'enthousiasme opportuniste, comme on voudra) qui donna lieu aux théorisations biologiques des psychopathologies pourrait bien *toutes* les faire passer, ou peu s'en faut, pour des théories *ad hoc*, faites de propositions au contenu empirique vague et de ressorts argumentatifs oscillant entre la semi-circularité et la tautologie. Encore une fois, je laisse chacun juger du passé comme il l'entend.

Ce qui la rattache en revanche plus franchement aux spéculations d'un Sakel ou d'un Meduna, ou ce qui du moins lui confère un air de famille avec une certaine littérature d'avant-guerre (mais qui n'avait en réalité guère plus de dix ou quinze ans : cet air de famille se comprend très bien), c'est le fait qu'elle fût manifestement mise au point afin de justifier l'emploi thérapeutique de substances psychotropes hallucinogènes (au premier rang desquelles se trouvaient la mescaline et le LSD, massivement en usage

485. Humphry F. Osmond et John R. Smythies. « Schizophrenia : a new approach ». In : *Journal of Mental Science* 98.411 (1952), p. 309-315.
486. Abram Hoffer, Humphry F. Osmond et John R. Smythies. « Schizophrenia : a new approach. II. Result of a year's research ». In : *Journal of Mental Science* 100.418 (1954), p. 29-45.
487. Seymour S. Kety. « Biochemical Theories of Schizophrenia. Part I of a two-part critical review of current theories and of the evidence used to support them ». In : *Science* 129.3363 (1959), p. 1528-1532.
488. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 182-192.

à Saskatchewan : Osmond s'en servit pendant plus de quinze ans) dans la clinique psychiatrique canadienne où cette théorie vit le jour — une clinique qui paraît donc, au sens propre, loin de tout [489] et parfois même, dans un sens plus figuré, de son propre présent médical et scientifique.

Mais on pourrait rétorquer, une fois encore, que la théorie aminergique de la dépression des années 1960, sa reformulation sérotoninergique due à Hermann van Praag dans les années 1970, de même que la théorie dopaminergique de la schizophrénie dont l'âge d'or furent les années 1970–1980 étaient tout les trois des théories également destinées (en partie ou avant tout) à justifier l'emploi de l'imipramine, de la fluoxétine, de l'halopéridol, bref, des principales molécules de la pharmacopée psychiatrique ; impossible de rejeter tout à fait une telle lecture des trente glorieuses de la psychiatrie — si je puis dire.

Mais ce fut, bon an mal an, une théorie qui naquit parce que les hommes qui en furent les principaux artisans suivaient globalement l'air de leur temps.

L'idée selon laquelle la schizophrénie pourrait bien être causée par une substance chimique endogène fut introduite dans la littérature psychiatrique par trois hommes (Smythies, Osmond, Hoffer), grâce aux contributions de trois autres(De Jong, Harley-Masson et McKerracher). Il semble que le protagoniste de cette histoire s'appelle John Raymond Smythies (1922–2019), même si l'historiographie a tendance à mettre en avant son confrère Humphry Osmond (1917–2004) — le droit d'aînesse, peut-être ? C'est en tout cas avec Smythies que tout, ou presque, débuta.

Depuis que Hofmann avait synthétisé le LSD, les substances psychoactives étaient très étudiées, non seulement par les chimistes et les biochimistes, mais aussi de plus en plus scrutées par les psychiatres [490].

Parmi elles, on comptait plusieurs alcaloïdes : la *3,4,5*-triméthoxyphénéthylamine (nous disons « mescaline »), la 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole (l'harmine), la 17α-hydroxy-yohimban-16α-carboxylate de méthyle (la yohimbine, issue de l'écorce du *Pausinystalia yohimbe* africain), la 3-ethyl-N,N,2-trimethyl-1H-indol-5-amine (ou *medmain*, en anglais [491]) ; et on comptait évidemment le LSD, qui, s'il ne fut pas le ressort principal de l'hypothèse de l'adrénochrome, fut en revanche la substance dont

489. Il faut voir où Weyburn et Saskatoon se situent sur une carte. Ce qui explique peut-être aussi son rayonnement relativement peu important, de même que la faible quantité d'informations scientifiques sur laquelle elle s'appuie ; ce qui explique aussi peut-être pourquoi elle repose sur l'utilisation de la mescaline, alors que le monde de la psychiatrie n'avait déjà plus que les trois lettres L—S—D à la bouche.

490. Hofmann, « The Discovery of LSD and Subsequent nvestigations on Naturally Occurring Hallucinogens » ; Erika Dyck. *Psychedelic psychiatry : LSD from clinic to campus*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008.

491. Je n'ai pas trouvé son nom français, s'il existe.

cette théorie justifia l'usage auprès de l'équipe de Smythies et Osmond. En revanche, lorsque Smythies commença à pratiquer au St George's Hospital de Londres, en 1951, tout porte à croire que son intérêt pour la biologie des troubles mentaux fût éveillé par une publication qui concernait la catatonie expérimentale produite par la mescaline, dont l'auteur, Herman de Jong, analysait avec précision les caractéristiques [492]. Par ailleurs, des travaux avaient mis en évidence les similitudes structurelles entre la molécule d'adrénaline et celle de la mescaline (ce qu'un étudiant en médecine du nom de Julian Redmill apprit à Smythies [493]).

Ce fut comme une révélation : la catatonie était en effet un trait typique de la schizophrénie ; l'adrénaline était une substance endogène bien connue ; la mescaline causait une catatonie (autrement dit : elle mimait la pathogenèse d'une schizophrénie) ; et la mescaline était une substance chimiquement proche de l'adrénaline. N'était-il pas possible qu'une substance endogène, qui n'était sans doute pas la mescaline mais lui ressemblait suffisamment, fût la cause de la schizophrénie ?

Smythies se tourna vers un psychologue, qui ne se montra pas intéressé mais l'aiguilla vers John Harley-Masson (1920–2003), chimiste organique de son état, formé à Cambridge (où avaient exercé des figures telles que H. Blaschko et D. Richter) et donc rompu aux voies métaboliques de l'adrénaline et de la noradrénaline. Suivant l'idée de son confère médecin, Harley-Masson suggéra qu'au lieu du processus normal de *O*-méthylation au cours duquel la dopamine devient la noradrénaline [494], la dopamine était peut-être changée en di-méthyl-phényl-éthylamine (ou DMPA [495]) au cours d'une *N*-méthylation. Le raisonnement se soutenait ainsi : l'amphétamine et la phényléthylamine étaient elles aussi structurellement proches ; or, l'amphétamine était un psychotrope aux effets parfois psychomimétiques ; donc, il était possible que la DMPA soit un psychogène d'origine endogène [496].

Healy rapporte que personne ne se montra intéressé par les réflexions de Smythies et Harley-Masson. Personne, sauf Humphry Osmond : les versions divergent, mais il semble bien que leur collaboration à Londres dura près de deux ans, et qu'Osmond lui-même contribua à formuler l'idée selon laquelle la mescaline produisait des symptômes schizomimétiques [497].

---

492. Herman De Jong. « Die experimentelle Katatonie als vielfach vorkommende Reaktionsform des Zentralnervensystems ». In : *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 139.1 (1932), p. 468-499.

493. Humphry F. Osmond et Abram Hoffer. « A small research in schizophrenia ». In : *Canadian Medical Association Journal* 80.2 (1959), p. 91.

494. Axelrod, « O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo » ; Axelrod et Tomchick, « Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols ».

495. Je n'ai pas trouvé d'autre occurrence de ce sigle ou de cette molécule ailleurs que dans l'ouvrage de Healy.

496. Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 182-183.

497. Dyck, « Flashback : Psychiatric Experimentation With LSD in Historical Perspective », p. 383.

Le terreau anglais n'était pas propice à la croissance d'une telle hypothèse, semble-t-il. Osmond s'installa en Saskatchewan en octobre 1951, à l'hôpital de Weyburn, dont il devient le Directeur adjoint auprès de Griffith McKerracher (1909–1970). L'année suivante eut lieu la rencontre décisive avec Abram Hoffer (1917–2004), qui décida (pour diverses raisons) de quitter l'hôpital de Regina où il exerçait et de reprendre son activité de recherche à l'hôpital universitaire de Saskatoon, à 372 km de Weyburn, et d'entamer une collaboration étroite avec Osmond.

Celle-ci déboucha sur deux choses : une suite de l'article d'Osmond et Smythies (celui de 1952) ; et la décision, prise vers 1953, de traiter les troubles alcooliques à l'aide du LSD, dont Osmond et Hoffer avaient entendu parler, mais qu'il ne parvenaient pas encore, en 1952, à se procurer facilement : c'est une des raisons pour lesquelles il est absent de leurs investigations. Lorsqu'ils mirent la main dessus, leur activité de thérapeutes et leurs de recherches cliniques étaient déjà devenues au moins aussi importantes (si ce n'est plus) que leur activité de recherche théorique. Au moment donc où le LSD leur devint accessible, le travail théorique auquel leurs noms sont restés attachés était quasiment terminé.

Regardons donc ce travail de plus près. Il tient en deux articles principaux : « *Schizophrenia : a new approach* »[498], paru en 1952, et « *Schizophrenia : a new approach. II. Result of a year's research* »[499], paru en 1954, tous deux publiés dans le *Journal of Mental Science*. Sans aucun doute dans les années qui suivirent, cette théorie fut remaniée, affinée, amendée, d'une part parce que l'emploi du LSD sur les malades de Saskatoon et de Weyburn ouvraient de nouvelles pistes à explorer ; d'autre part, parce qu'un trait caractéristique de cette époque (et de la nôtre, peut-être) c'est qu'on ne changeait pas souvent d'avis, y compris (surtout ?) quand on était un scientifique ou un médecin — cela dit sans aucun jugement de valeur : une recherche sérieuse engageant une vie entière, on comprend pourquoi chacun se consacrait à une tâche ; derechef, nul ne peut servir deux maîtres.

Comme je l'ai dit, on la trouve dans la synthèse de Kety en 1959, qui dit d'elle qu'elle

---

Mais si on suit Healy, une telle idée remontait à 1932, et était due à De Jong. Il faut sans doute comprendre que la mescaline, en plus de la catatonie, produisait des symptômes positifs (des hallucinations notamment) qui étaient justement ceux de la schizophrénie. Il me semble tout de même qu'à la lecture de l'article d'Erika Dyck, Osmond et Smythies soient parvenu à convaincre l'historienne que non seulement la première hypothèse biologique de la psychiatrie contemporaine était la leur (ce qui se défend, et ce que Smythies passe son temps à marteler dans son article de 1963 John R. Smythies. « Biochemistry of schizophrenia ». In : *Postgraduate medical journal* 39.447 (1963), p. 26), mais qu'en plus de cela, ils aient légèrement forcé le trait en s'attribuant des découvertes qui étaient connues de tous, et qui ne les avaient pas attendus pour être publiées.

498. Osmond et Smythies, « Schizophrenia : a new approach ».

499. Hoffer, Osmond et Smythies, « Schizophrenia : a new approach. II. Result of a year's research ».

est « imaginative, ingénieuse et plausible [500] ». À l'inverse, Healy (dont on sait qu'il n'aime ni les psychotropes, ni les psychiatres qui se piquaient de théoriser la biologie des psychopathologies) éreinte cette théorie avec la finesse d'un bulldozer dans une grotte ornée paléolithique en affirmant sans aucune source qu'elle fut pensée par des médecins exerçant dans un établissement de santé dirigé par un ex-toxicomane qui avait pour habitude de confier la direction de l'hôpital psychiatrique de Weyburn à son chauffeur (il doit s'agir de McKerracher, même si Healy ne le nomme pas) : on a connu critique plus inspirée et caricature plus honnête.

Le contenu théorique des deux articles d'Osmond et des autres est assez difficile à établir ; les formulations sont peu franches, les termes parfois flottants ; les conclusions manquent de tranchant : elles étaient de fait difficiles à affirmer sans réserve, mais il est certain que cela explique en partie pourquoi elles ne connurent pas la gloire dont il est sûr qu'Osmond et Smythies (vu la teneur de leurs conversations avec E. Dyck) rêvaient.

Le premier commence par un paragraphe à la teneur humoristique, citant le Premier Ministre de l'époque (Gladstone), pour évoquer la confusion autour de l'étiologie de la schizophrénie. Le deuxième paragraphe consiste à problématiser l'hypothèse d'une origine métabolique que les auteurs (à tort ou à raison) attribuent à Bleuler. Vient ensuite le passage sur les traitements, qui est remarquable pour deux raisons. La première, c'est qu'il fait un lien (implicite mais clair) entre les procédés thérapeutiques et les hypothèses explicatives concernant la nature des troubles mentaux : si on savait comment fonctionne un traitement biologique, on saurait enfin pourquoi les malades le sont. La deuxième, c'est que la chlorpromazine n'y est pas mentionnée, parce que ces hommes ne la connaissaient pas encore : faisant exclusivement référence aux traitements vus au chapitre 1, l'article fait comme un pont entre la psychiatrie des années 1920–1940 et celle des années 1960.

Vient ensuite l'élaboration de l'hypothèse : elle débute par un ensemble de considérations diagnostiques assez précises et plutôt développées, se terminant par une pique adressée à l'approche psychanalytique [501]. Le cœur du propos arrive dans la section suivante (p. 311–312) (« *THE SYNTHETIC ILLNESS* ») : la première question qu'il convient de trancher, si on veut parvenir à construire scientifiquement (c'est-à-dire expérimentalement) une théorie de l'étiologie biologique de la schizophrénie est celle de savoir si une substance chimique déjà connue pourrait produire un tableau symptomatologique identique à celui de la schizophrénie : si tel est le cas, alors il faudrait se mettre en quête d'une substance endogène similaire à cette substance chimique,

500. Kety, « Biochemical Theories of Schizophrenia. Part I of a two-part critical review of current theories and of the evidence used to support them », p. 1531.

501. Contre laquelle il devient alors légitime de penser que l'approche biologique d'Osmond venait s'inscrire en faux.

et qui pourrait par là même expliquer la pathogenèse de la schizophrénie. La page 312 de l'article consiste en un long tableau, très précis, mettant en regard les traits caractéristiques de la schizophrénie et les effets pharmacologiques de la mescaline : la concordance est frappante. La suite de l'article se poursuit sur le terrain biochimique : sont représentées page 313 les structures de plusieurs molécules, à chaque fois dans l'idée d'en faire apparaître les parentés formelles : entre la mescaline, la noradrénaline et l'adrénaline, mais aussi entre les dérivés possibles de la noradrénaline et la 3,4-dimethoxyphènéthylamine (DMPEA), dont la capacité à générer une catatonie était déjà connue.

La page 314 avance un dernier argument — les effets pharmacologiques du LSD, justement — et tire la conclusion qui justifie de tenir l'article d'Osmond pour l'une des premières formulations d'une hypothèse biochimique des psychopathologies : « Nous suggérons donc que la schizophrénie est due à un trouble spécifique des voies adrénergiques dans lesquelles l'une des étape du métabolisme échoue, donnant lieu à la production d'une ou plusieurs substances mescaliniques (« *mescaline-like* »), que nous appellerons par commodité la "substance-M" [502]. »

Il ne restait plus qu'à trouver la substance en question.

Peut-être parce que Smythies était resté en Angleterre, peut-être parce qu'Osmond voulait ajouter sa patte à la théorie dont son cadet avait eu l'idée le premier, peut-être enfin le travail de Derek Richter [503], un biochimiste au tableau de chasse impressionnant, sembla à Osmond et Hoffer une fondation plus solide que les hypothèses de Harley-Masson : toujours est-il que cette substance putative fut identifiée par l'article de 1954 à l'adrénochrome — dont aucune preuve directe ne permettait alors d'affirmer que c'était là la substance responsable de la schizophrénie, ni même qu'elle était présente dans le cerveau humain. L'adrénochrome remplaçait la « substance-M » dans la suite de l'article de 1952 : c'est la seule certitude qu'on puisse avoir.

On peut tirer deux conséquences à cela, avant de passer aux travaux de Woolley et Shaw.

La première, c'est que l'hypothèse de la trans-méthylation de l'adrénaline en adrénochrome coûta cher à la psychiatrie. Le psychiatre Alec Jenner, par exemple, confia à David Healy son impression rétrospective que les recherches cliniques autour des « *pink spots* » avaient donné du grain à moudre à l'antipsychiatrie [504].

En effet, les travaux d'Osmond et Hoffer avaient poussé certains à chercher à détecter la présence de la substance biochimique qu'on tenait — si l'on suivait l'équipe de

502. Osmond et Smythies, « Schizophrenia : a new approach », p. 314.
503. David Ezra Green et Derek Richter. « Adrenaline and adrenochrome ». In : *Biochemical Journal* 31.4 (1937), p. 596-616.
504. Alec Jenner. « Catatonia, Pink Spots and Antipsychiatry ». In : *The Psychopharmacologists, III*. Sous la dir. de David Healy. Londres/New York : Hodder Arnold, 2000, p. 135-156.

la Saskatchewan sur ce point, bien entendu —- pour être la cause de la schizophrénie. Arnold Friedhoff, de la New York University, fut à l'origine de l'idée selon laquelle la cause de la schizophrénie pouvait être repérée dans les urines des malades [505]. Une équipe de Liverpool, autour de Raymond Bourdillon et Cyril Clarke [506], lui emboîta le pas. Les « tâches roses » avaient fait leur entrée dans l'histoire de la psychiatrie. Elles en sortirent somme toute assez rapidement, non sans faire de dégâts.

Car en laissant penser que la schizophrénie pouvait être diagnostiquée d'un seul coup d'œil (il suffisait de noter la présence de tâches rosées dans les urines), les travaux autour des « *pink spots* » [507] ne contribuèrent pas asseoir l'idée que la psychiatrie était en train de recoller aux wagons de la médecine scientifique ; bien au contraire.

L'image qu'une telle hypothèse (déformée au point de tenir en deux mots d'une façon un peu ridicule, il faut le dire) donnait de la science psychiatrique n'était pas flatteuse. Elle ne reposait que sur trente-sept éléments de littérature scientifique ou médicale : autrement dit, peu. Entre 1952 et 1954, aucune expérience n'avait permis de mettre au jour la présence ou l'activité d'un adrénochrome endogène : cela donnait l'impression que puisqu'on avait fait l'hypothèse d'une substance endogène responsable de la schizophrénie, il fallait qu'on finît par identifier une telle substance, même si on ne le faisait qu'au moyen d'un raisonnement quelque peu retors, quelque peu vaseux aussi.

Mais un passage de l'article de 1954 a le mérite de dire ce que je n'ai jamais lu ailleurs ; ce mérite est peut-être une effet de la naïveté avec laquelle il est écrit ; peu importe au fond. Au bas de la page 31, on lit ainsi « *It might, therefore, be that indol ring is associated with hallucinogenic properties, provided the compound is able to cross the blood brain barrier* », ce qui peut se traduire par « Il est donc possible que le cycle indole soit associé aux propriétés hallucinogènes, sous réserve que le composé puisse traverser la barrière hémato-encéphalique » [508].

Peut-être est-ce une surinterprétation de ma part, mais je vois dans cette phrase, et dans l'insistance avec laquelle les auteurs établissent ailleurs dans l'article cette

505. Arnold J. Friedhoff et Elnora Van Winkle. « The Characteristics of an Amine Found in the Urine of Schizophrenic Patients, I ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 135.6 (1962), p. 550-555 ; Arnold J. Friedhoff et Elnora van Winkle. « Conversion of dopamine to 3,4-dimethoxyphenylacetic acid in schizophrenic patients ». In : *Nature* 199.4900 (1963), p. 1271-1272.

506. R.E. Bourdillon et al. « "Pink spot" in the urine of schizophrenics ». In : *Nature* 208.4900 (1965), p. 1271-1272.

507. Car l'expression se retrouve tout au long des années 1960, avant de s'éclipser peu à peu. Voir par exemple : Anonyme. « Pink spot in schizophrenia ». In : *British Medical Journal* 1.5480 (1966), p. 119 ; C.A. Clarke et P.M. Sheppard. « Lessons of the "Pink Spot" ». In : *British Medical Journal* 1.5542 (1967), p. 757 ; Karl Closs, Nils Wad et Eivind Ose. « The "pink spot" in schizophrenia ». In : *Nature* 214.5087 (1967), p. 483 ; Alex F. Pue, Robert Hoare et John D. Adamson. « The "Pink Spot" and Schizophrenia ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 14.4 (1969), p. 397-401.

508. Hoffer, Osmond et Smythies, « Schizophrenia : a new approach. II. Result of a year's research », p. 31.

corrélation entre le cycle indole et les propriétés psychotropes de plusieurs autres substances [509] une manière de donner corps à la folie, de *matérialiser* (au sens propre) un symptôme mental sous les traits d'un élément chimique, que ce dernier en soit la cause constitutive ou la cause au sens étiologique. Ce faisant, les auteurs paraissent, sans s'en rendre compte, franchir le gouffre métaphysique qui sépare la matière de l'esprit, en expliquant par la biologie ce qui existe dans la sphère subjective du vécu.

Ce qui soutient cette hypothèse, c'est l'expression même de « *pink spot* » : en laissant croire qu'il était possible de repérer au moyen d'un simple test urinaire la présence de la folie (ou plutôt, de sa cause biologique suspectée, à savoir l'adrénochrome), un pan non-négligeable de la littérature médicale de l'époque faisait entendre par là même que la folie était susceptible d'être rendue visible, donc de s'*incarner* sous les yeux de l'expérimentateur ou du médecin.

Encore une fois, cette interprétation est peut-être exagérée, mais il me semble que ce franchissement métaphysique, cette réduction ontologique inavouée est précisément ce qu'ont cherché à faire toutes les théories postérieures. On va le voir, on trouve un argument très similaire chez Woolley et Shaw, argument qui me semble relever d'une même tendance, d'une même volonté de matérialiser la cause de la maladie mentale, et, partant, de faire entrer l'ontologie de la maladie mentale elle-même dans le règne de l'étendue, de l'espace, c'est-à-dire dans le monde physique. Cette naturalisation épistémologique et cette réduction matérialiste, jamais revendiquées comme telles par les auteurs des années 1950 (et au-delà), furent bien les deux caractéristiques essentielles de ce que j'ai appelé la *biologisation théorique* des maladies de l'esprit.

Mais une telle biologisation n'allait pas sans comporter certains risques. Trop simple et trop schématique, elle prêtait le flanc à de très sévères critiques. Ce fut évidemment le cas de la théorie de l'adrénochrome et de l'hypothèse du « point rose », dont il est aisé de se représenter ce qu'elles purent avoir de dommageable pour la science psychiatrique (j'entends par là : les travaux biologiques qui se prétendaient tels) : réduire le diagnostic de la schizophrénie au repérage d'une coloration spécifique sur papier chromatographique (de plus : à quoi bon ?), et déduire d'une telle manière de faire que la cause biologique de la schizophrénie était alors plus ou moins identifiée, c'était réduire la médecine comme la science à un jeu d'enfant ; c'est-à-dire à sa caricature.

Valenstein [510] mentionne le livre de Hoffer et Osmond paru à Londres en 1966, *How to live with Schizophrenia ?* [511], republié en 1974 au États-Unis, comme un petit succès de librairie : on verra qu'une critique récurrente adressée à ces théories est justement que leur simplicité n'était pas due à un déficit au plan de leurs fondements empiriques

509. Ibid., p. 35.
510. Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 258.
511. Abram Hoffer et Humphry Osmond. *How to live with schizophrenia*. Londres : Johnson, 1966.

et conceptuels (il y a pourtant à dire), mais à une volonté délibérée de faire accepter lesdites théories non seulement par la communauté médicale, mais aussi (et peut-être surtout) par le grand public ; c'est-à-dire de transformer des imperfections voire des défauts épistémologiques en arguments idéologiques.

C'est un point que je ne peux trancher à la place des lectrices et lecteurs : la tâche que j'ai entreprise consiste à fournir suffisamment de pièces pour pouvoir juger, et à proposer des hypothèses en guise de conclusions ; je ne saurais cependant prétendre clore quelque débat que ce soit [512]. Le deuxième acte de naissance de cette première théorisation neurochimique eut pour décor l'île d'Angleterre, autour de John Gaddum et Marthe Vogt, à Édimbourg. Formé par Dale, Gaddum était familier de la pharmacologie de l'ergot depuis des années lorsque Stoll fit paraître son article. Un an plus tard, les travaux de Rapport, de l'autre côté de l'océan, avaient montré que la sérotonine était une neurohormone et ouvert un vaste champ de recherches poursuivies notamment par Betty Twarog et Irvine Heinly Page [513]. On savait depuis 1912 que l'ergot était un antagoniste de la tryptamine, précurseur de la sérotonine [514]. En 1949, Gaddum et Hameed [515] avaient montré que la dihydro-ergotamine avaient des effets similaires à ceux de l'ergotamine [516] en ce qu'elle était elle aussi un antagoniste du vasoconstricteur encore non identifié mais connu de tous présent dans le sérum sanguin après coagulation (c'est-à-dire la sérotonine elle-même, que les travaux d'Erspamer, Rapport, Page et Gaddum identifièrent, indépendamment les uns des autres, au cours

512. Voir Healy, *The Creation of Psychopharmacology*, p. 182. — L'hypothèse de la transméthylation eut également à pâtir des orientations « orthomoléculaires » des travaux d'Osmond et surtout de Hoffer, qui entraînèrent leurs auteurs vers les rives pas toujours fréquentables de la « médecine alternative », de la « naturopathie » c'est-à-dire vers des manières de concevoir la pathologie qui soutenaient des pratiques qui n'étaient jamais très loin de ce que la loi française appelle de la « charlatanerie ». Il faut noter que cette charlatanerie-ci prit son envol sous l'impulsions de Linus Pauling, pourtant prix Nobel de chimie (ainsi que de la paix), dans un article qui concernait directement la psychiatrie. Pauling lui-même fondait ses « raisonnements » thérapeutiques sur les écrits de Irwin Stone, un homme que sa rencontre avec la vitamine C, en laquelle il voyait la panacée (à condition que les doses utilisées fussent « méga »), convertit à la science et à la médecine « alternatives », ajoutant peut-être, par là même, aux malheurs du monde. D'autant que l'appât du gain n'était pas absent des γconceptions médicales de Stone. Si on veut consulter cette triste littérature, on peut lire Linus Pauling. « Orthomolecular psychiatry : varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease ». In : *Science* 160.3825 (1968), p. 265-271, et Irwin Stone. *The Healing Factor : "Vitamin C" against Disease*. New York : Grosset & Dunlap, 1972. Il est piquant de voir que Healy, qui retient rarement ses coups, ne souligne pas davantage ce fait dans les pages qu'il consacre à la troupe d'Osmond.

513. Voir *supra*, page 411 et suivantes.

514. Patrick Playfair Laidlaw. « The physiological action of indolethylamine ». In : *Biochemical Journal* 6.1 (1912), p. 141.

515. John H. Gaddum, W.S. Peart et Marthe S. Vogt. « The estimation of adrenaline and allied substances in blood ». In : *The Journal of Physiology* 108.4 (1949), p. 467-481.

516. .C Heymans, J.J. Bouckaert et P.l. Regniers. « Sur le mecanisme reflexe de la bradycardie provoquee par les digitaliques ». In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 44 (1932), p. 31-39.

des vingt années suivantes [517]).

Les expériences d'Hofmann et les suggestions de Stoll [518], de même que les découvertes de l'équipe de Gaddum (remontant à 1952 mais publiées en 1954 [519]), furent toutes, dans ce contexte, des étapes décisives dans la biologisation des troubles mentaux.

Ce qui fait dire à la littérature critique que les travaux d'Édimbourg eurent un rôle non négligeable dans la biologisation des troubles mentaux, c'est la sixième et dernière conclusion de l'article de 1954, qui affirme que « La présence de l'HT dans certaines parties du cerveau est cohérente avec l'idée que le diéthylamide de l'acide lysergique agit sur le cerveau en antagonisant la 5-HT [520] ».

Employant une méthode mise au point par Feldberg deux ans plus tôt [521] au National Institute for Medical Research de Mill Hill (Londres), Gaddum et Vogt approfondirent leur étude des effets du LSD sur le comportement animal en l'injectant notamment à des chats laissés conscients afin justement de pouvoir observer les altérations de leur comportement [522] (les chats affectueux devenaient agressifs, « déraisonnables et intolérants » [523]). A. Richard Green note cependant dans son article qu'un détail du papier de 1956 semble avoir échappé pendant longtemps à l'attention des commentateurs et des historiens : on y lit effectivement, à la page 178, que l'un des auteurs de la publication s'est administré du LSD à quatre reprises afin de procéder à une évaluation qualitative de ses effets, et d'évaluer la capacité de la Méthédrine à contrebalancer les effets de la molécule d'Hofmann. Quelque peu anecdotique, l'épisode témoigne selon Green de l'enthousiasme qui régnait dans les années 1950 au Royaume-Uni (comme ailleurs) autour du LSD et des possibilités qu'il offrait (espérait-on) de pouvoir produire des psychoses expérimentales et de pouvoir en déduire les causes des psychoses « naturelles ». Gaddum était loin d'être le premier à tenter ce type d'ex-

517. Voir dans ce même chapitre, 4.1.5, page 411 et suivantes.
518. Qui est cité dans Amin, Crawford et Gaddum, « The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog » au dernier paragraphe avant les conclusions.
519. Il s'agit toujours de ibid., qui reprend une communication de juillet 1952. L'article phare de l'équipe de Twarog à Cleveland à savoir Twarog et Page, « Serotonin Content of some Mammalian Tissues and Urine and a Method for its Determination », fut soumis à la revue en juin 1952 : les deux équipes avancèrent effectivement de façon simultanée. Voir Green, « Gaddum and LSD : the birth and growth of experimental and clinical neuropharmacology research on 5-HT in the UK », p. 1590.
520. « *6. The presence of HT in certain parts of the brain is consistent with the theory that lysergic acid diethylamide acts on the brain by antagonizing HT [5-hydroxytryptamine]* » (Amin, Crawford et Gaddum, « The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog », p. 617).
521. W. Feldberg et S.L. Sherwood. « Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat ». In : *The Journal of Physiology* 123.1 (1954), p. 148-167.
522. John H. Gaddum et Marthe Vogt. « Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 11.2 (1956), p. 175.
523. Ibid., p. 176.

périence : William Mayer-Gross, au Crighton Hospital de Dumfries, avait conduit des expériences « pour voir » sur une vingtaine de membres du personnel (tous volontaires) en 1951. Dans l'Essex, David William Liddell et Hans Weil-Malherbe avaient testé le LSD sur des patients psychiatriques (causant imprudemment une crise de terreur au cours de laquelle une patiente dépressive hurla sans discontinuer pendant deux heures) et avaient publié leurs observations en 1953 [524]. La même année, Philip B. Bradley, alors doctorant dans l'équipe de Joel Elkes [525] à Birmingham, débutait des recherches qui l'occupèrent pendant près de vingt ans sur les effets du LSD sur l'activité électrique de l'encéphale [526].

Mais les expériences s'inscrivant le plus directement dans l'histoire des tentatives de modélisations biologiques de la schizophrénie à partir du LSD furent sans conteste celles menées à Londres par Johannes C. Brengelmann au Maudsley Hospital en 1958 [527]. De ces dernières, il concluait dans un premier temps :

> « L'hypothèse que nous avons mise à l'épreuve était que les sujets normaux ayant reçus du LSD réagissent de la même façon que les sujets psychotiques (? schizophréniques) [528]. Nous l'avons mise à l'épreuve au moyen d'une série de tests préalablement validés en comparant des sujets normaux à des patients psychotiques, et des patients psychotiques à des névrosés. une confirmation de l'hypothèse en question contribuerait à renforcer l'idée selon laquelle le LSD est capable de produire chez les sujets normaux une réaction apparentée à la psychose, c'est-à-dire une réaction qui présente en même temps toutes l'ensemble des caractéristiques mesurables des psychoses qu'on rencontre dans la clinique, et particulièrement celles de la schizophrénie [529]. »

Il se voyait obligé de reconnaître que cette hypothèse selon laquelle puisque le LSD induisait des états similaires à la psychose schizophrénique, alors cette dernière avait pour cause, chez les malades, une substance chimique naturelle semblable au LSD était

524. David W. Liddell et Hans Weil-Malherbe. « The effects of methedrine and of lysergic acid diethylamide on mental processes and on the blood andrenaline level ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 16.1 (1953), p. 7-13.

525. Elkes était un pionnier de la psychopharmacologie fondamentale anglaise : on l'a croisé à de nombreuses reprises dans ce travail.

526. Philip B. Bradley, Charmian Elkes et Joel Elkes. « On some effects of lysergic acid diethylamide (LSD 25) in normal volunteers ». In : *The Journal of physiology* 121.2 (1953), 50P-51P ; Joel Elkes, Charmian Elkes et Philip B. Bradley. « The effect of some drugs on the electrical activity of the brain, and on behaviour ». In : *Journal of Mental Science* 100.418 (1954), p. 125-128 ; Philip B. Bradley et Joel Elkes. « The effects of some drugs on the electrical activity of the brain ». In : *Brain* 80.1 (1957), p. 77-117.

527. Johannes C. Brengelmann, Charles Michael Bromiley Pare et M. Sandler. « Alleviation of the psychological effects of LSD in man by 5-hydroxytryptophan ». In : *Journal of Mental Science* 104.437 (1958), p. 1237-1244.

528. La parenthèse est présente *sic* dans l'article de Brengelmann.

529. Brengelmann, Pare et Sandler, « Alleviation of the psychological effects of LSD in man by 5-hydroxytryptophan », p. 1235.

une hypothèse qui ne tenait plus la route. L'argument principal n'était pas l'incapacité de la recherche à identifier ou une telle substance, ni de la détecter. L'argument principal qui soutenait son revirement, c'était le fait que la sérotonine avait en réalité très peu d'effets sur les symptômes schizophréniques. On savait déjà en 1958 que la sérotonine et le LSD étaient deux substances antagonistes : si la schizophrénie avait effectivement eu pour cause un composé biochimique d'origine endogène semblable au LSD, alors la sérotonine aurait dû avoir quelque action thérapeutique sur la symptomatologie du trouble psychotique majeur. Or, ce n'était pas le cas. Donc, si la schizophrénie avait pour origine la présence (et l'action) d'une molécule biogène, celle-ci ne pouvait pas être si proche du LSD que cela.

> « L'hypthèse que nous avons mise à l'épreuve était que l'excès de 5-hydroxytryptamine (5HT) causé par l'injection de 5-hydroxytryptophane (5HTP) provoque chez les schizophrènes une réduction des effets du test psychotique. Le tests mémoriels et perceptuels que nous avons utilisés avaient été préalablement validés chez des patients anormaux et chez des patients normaux au cours de recherches sur les effets du LSD. Cette hypothèse ne fut pas confirmée [530]. »

L'hypothèse que Brengelamnn avait mise à l'épreuve, cependant, n'était pas de lui. Elle avait été formulée cinq ans auparavant par un binôme de biochimistes américains à un peu plus de 5 570 km de la capitale de l'Angleterre.

> « Woolley et Shaw (1954) ont suggéré que la schizophrénie pouvait être causée par une substance endogène semblable au LSD (« *naturally occurring LSD-like substance* »). Si c'était le cas, alors, chez les patients psychotiques en question, la psychose devrait connaître une amélioration sous l'effet du 5HTP. C'est l'hypothèse principale que le présent travail examine [531]. »

Les travaux de Gaddum furent d'importants travaux de neurophysiologie ; avec d'autres, ils contribuèrent à faire accéder la sérotonine au rang de neurotransmetteur central, et par là même à lester l'hypothèse chimique de la transmission synaptique d'un poids empirique qui la rendit, entre 1952 et 1955, de moins en moins contestable. Les incursions dans le domaine de la psychiatrie de l'équipe de Gaddum n'en furent pas vraiment : les auto-administrations de LSD ne constituant guère à elles seules aux yeux d'un physiologiste de la trempe de Gaddum une base empirique suffisante pour tirer quelque conclusion que ce soit relativement à la pathogenèse de la schizophrénie. C'est la raison pour laquelle il est difficile de tenir les publications de ces années-là pour des

530. Johannes C. Brengelmann, Charles Michael Bromiley Pare et M. Sandler. « Effects of 5-hydroxytryptophan on schizophrenia ». In : *Journal of Mental Science* 105.440 (1959), p. 770-776, p. 776.
531. Ibid., p. 770.

publications contenant explicitement une tentative de théorisation de la pathogenèse biologique de la schizophrénie.

Cette hypothèse d'une origine biochimique de la schizophrénie est celle qu'on peut tenir pour la première des trois grandes hypothèses qui structurèrent la biologisation théorique des troubles mentaux dans la seconde moitié du XX^e siècle.

Voyons comment Woolley et Shaw en vinrent à la coucher sur le papier.

L'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie est en effet intéressante pour deux raisons : la première, c'est qu'elle est souvent négligée par la littérature historico-critique, pour des raisons qu'il faudra interroger [532]. Cette négligence n'est pas anecdotique, pas plus qu'elle n'est intentionnelle. Lorsqu'un auteur comme Valenstein, par exemple, affirme qu'une des deux théories qui dominaient le champ de la psychiatrie à la fin des années 1950 était celle de Hoffer et Osmond [533], *sans mentionner le travail de Woolley* on peut tirer plusieurs hypothèses interprétatives, distinctes mais parfaitement compatibles.

En premier lieu, cela montre l'importance que l'hypothèse de l'adrénochrome avait alors effectivement sur le champ psychiatrique : l'importante recension de Kety, parue en 1959, en témoigne.

En deuxième lieu, cela souligne combien la bibliographie, dans le domaine, est difficile à s'approprier, et, partant (et parce que), cela montre combien l'objet historique que fut la « seconde psychiatrie biologique » est lui-même un objet difficile à circonscrire : quelle publication, quelle communication orale, quel ouvrage peut être considéré comme important, « majeur », structurant ? Et comment déterminer une telle importance, si ce n'est en tâchant de croiser les témoignages, les souvenirs, les hommages, etc. ? Et en fonction de quoi peut-on tenir une hypothèse pour *importante* ? L'entreprise de décrédibilisation des théorie biologiques à laquelle Healy consacre tant d'énergie l'oblige à convoquer la théorie de l'adrénochrome ; le lien que Valenstein (tout comme Healy, bien entendu) fait entre les médicaments psychotropes et le renouveau des tentatives de théorisation biologique des psychopathologies l'incite peut-être à souligner l'importance d'Osmond et Hoffer parce qu'à la différence de Woolley et Shaw, les premiers étaient médecins, et leur théorie s'appuyait sur leur pratique clinique, tout comme celle de Schildkraut, un peu moins de dix ans plus tard. Mais à la différence de celle du binôme canadien, la théorie aminergique des troubles affectifs de Schild-

532. On peut déjà avancer une première hypothèse : le caractère non génératif de cette hypothèse, qu'atteste sa très faible postérité, est peu compatible avec le projet (souvent implicitement présent dans de nombreux travaux historiques, on l'a vu) qui vise à démontrer que la biologisation théorique des troubles mentaux des années d'après-guerre signe l'entrée de la psychiatrique dans le domaine de la médecine scientifique, c'est-à-dire de la médecine tout court.

533. VALENSTEIN, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 74.

kraut se fondait non pas sur les données expérimentales relatives à des substances hallucinogènes, mais sur des médicaments psychotropes. Et cela changeait tout.

Cette négligence (relative) des travaux de Woolley par certains auteurs montre encore une fois que cette histoire, de mémoire très récente, ne peut être appréhendée qu'à travers des témoignages partiels et nécessairement partiaux, malgré les efforts sincères et considérables qu'ont fournis certains praticiens pour se faire, bon an mal, les historiens de leur discipline — j'ajouterai même : les historiens les plus impliqués (dans tous les sens de ce terme) dans cette histoire. Ces travaux, comme je l'ai dit dans les premières pages de ce travail, sont tout à la fois des livres d'histoire, *et* des sources historiques, contenant de très précieux témoignages qui sont autant de reconstitutions d'un passé vécu par les médecins qui en sont les auteurs, et qui permettent non seulement d'identifier des positions, des « camps », mais aussi et surtout de reconstituer un climat, une époque, un monde pas tout à fait disparu.

La seconde raison pour laquelle prendre en compte le travail de Woolley et Shaw, c'est qu'il est exemplaire de la façon dont se sont constituées les hypothèses biologiques de la seconde moitié du XX^e^ siècle : par une forme de syncrétisme scientifique et médical, à la fois opportuniste et de bonne foi, enthousiaste et schématique, et n'échappant ni à la prévention, ni à la précipitation (même si une des caractéristiques les plus saillantes des articles de Woolley et Shaw est précisément la grande prudence dont ils font preuve), et dont le statut épistémologique et historique est, si ce n'est plus, du moins aussi intéressant que le contenu scientifique.

Cette hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie est une hypothèse charnière entre celle d'Osmond et celle de Schildkraut, qu'on verra par la suite. Avec la première, elle partage une manière d'argumenter en référence à la structure de certaines molécules, et, en l'espèce, au noyau catéchol ; avec la seconde, à laquelle il est possible que celle de Woolley servît de modèle, l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie a ceci de commun qu'elle attribue à une substance endogène identifiée — et considérée comme un neurotransmetteur — le rôle de cause biologique permettant d'expliquer une pathologie mentale.

C'est précisément la raison pour laquelle il est difficile d'en négliger l'analyse : en tant qu'hypothèse mettant en jeu un neurotransmetteur central (même putatif), à savoir la sérotonine, l'idée que Woolley élabora et publia avec Shaw en 1954 et qu'il développa jusqu'en 1962 apparaît bien comme l'une des matrices épistémiques [534] qui rendirent possibles les travaux ultérieurs. Même si cette hypothèse se présentait elle-même comme partielle, heuristique (le mot n'est pas dans les articles de 1954,

534. Les deux autres sont la mise au jour du mécanisme de recapture et celle du mécanisme de blocage des récepteurs post-synaptiques.

mais l'idée, sans aucun doute), elle donna une forme logique aux théories biologiques qui lui succédèrent (un transmetteur explique une maladie au moins, et une maladie s'explique par au moins un transmetteur), et s'appropria la grammaire conceptuelle de la physiologie neuronale, pour la traduire, ou du moins essayer de le faire, dans la langue de la médecine.

Car la première chose qui frappe, c'est le profil de l'auteur de l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie : Dilworth W. Woolley, qui avait 40 ans lorsqu'il publia son hypothèse, n'était ni médecin ni pharmacologue : il était biochimiste, tout comme Elliott N. Shaw, de six ans son cadet. Leurs papiers séminaux furent imprimés alors qu'ils collaboraient tous deux au Rockfeller Institute for Medical Research de New York. Woolley avait fait ses armes à Alberta, dans son pays natal, puis à Madison, à l'université du Wisconsin, où il avait notamment isolé le nicotinamide [535], mais où il était surtout devenu un spécialiste des « antimétabolites », à savoir des « substances structurellement analogues aux métabolites biogènes(« *naturally occuring* ») et qui interfèrent dans le fonctionnement de ces métabolites » [536], dont Woolley avait appris à se servir pour étudier les aspects biochimiques des maladies : la pellagre, causée par une carence en vitamine B3, semble bien avoir servi de modèle au raisonnement qui le conduisit à envisager que la 5-HT était impliquée (sous forme de déficit ou d'excès) dans la schizophrénie.

Il l'élabora avec Shaw [537], qui travailla en tant que chercheur associé à l'université Rockfeller de 1948 à 1957 avant d'occuper ensuite divers postes [538], et la présenta dans deux articles très semblables, publiés en 1954. Le premier [539] le fut en février, dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, après avoir été refusé par le *Lancet* [540] ; le second [541], plus développé [542], et qui aborde certains points laissés de côté par le premier et apporte des nuances parfois considérables [543], le fut en juillet, dans le *British Medical Journal*. La destinée éditoriale des deux textes expliquer peut-être en partie qu'ils n'eurent pas la fortune que d'autres publications

535. Ou niacinamide, encore connu sous le nom de « vitamine PP » et celui de « vitamine B3 ».
536. Whitaker-Azmitia, « The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience », p. 7.
537. Charles A. Kettner et Herbert Angliker. « Elliott N. Shaw (1920–2003) ». In : *The Biochemist* 26.3 (2004), p. 59-61.
538. Il exerça au Squibb Institute for Medical Research, à l'université de Tulane, à la State University de New York, et finit sa vie à Bâle, une ville qu'on a déjà croisée. Son domaine de spécialité était l'enzymologie, et plus précisément, le marquage par affinité : comme Woolley, Shaw était un biochimiste, très éloigné des réalités et des exigences (des besoins, même) de la clinique, et ne disposant guère de connaissances que les médecins pouvaient, pour leur part, mobiliser.
539. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ».
540. Whitaker-Azmitia, « The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience », p. 7.
541. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin ».
542. Il est possible que l'article de juillet fût en réalité antérieur à la communication publiée en février, et qu'il s'agît en fait de l'article dont le *Lancet* n'avait pas voulu.
543. Et sans doute nuisibles à l'hypothèse elle-même.

connurent : ils n'apparurent pas dans les pages de revues médicales américaines majeures comme l'*American Journal of Psychiatry* ou le *JAMA* ; leur rayonnement fut donc limité.

Le premier article s'ouvre par une phrase extrêmement intéressante. Woolley écrit en effet : « De récentes découvertes en provenance de ce laboratoire et d'ailleurs ont permis de comprendre certain aspect de la maladie mentale en relation avec la substance apparentée à une hormone qu'est la sérotonine [544]. »

Si le fait de mettre en avant ses propres travaux, son propre groupe, sa propre institution, n'a, dans toute histoire, rien d'original, c'est le mot « laboratoire » qui a retenu mon attention, et m'a même conduit à lire cette phrase de travers : s'il m'a semblé que Woolley écrivait que « de récente découvertes en provenance *du* laboratoire etc. », c'est que de fait, c'est bien de l'entrée de la maladie mentale dans le laboratoire du biochimiste qu'il s'agissait alors. Plus que son contenu, c'est le déplacement épistémologique proposé par l'article qui frappe tout d'abord — même si les auteurs soutiennent ensuite très rapidement que seules des expériences cliniques conduites par des psychiatres pourront dire si leur hypothèse de travail est pertinente ou non.

Woolley justifie l'hypothèse d'un rôle causal de la sérotonine dans la pathogenèse de la schizophrénie en deux temps.

Premièrement, il souligne l'importance des travaux les plus récents sur la 5-HT : l'article cite Erspamer, bien entendu, mais aussi Rapport, Page et surtout Twarog, et Gaddum, pour en tirer l'idée que c'est une substance ubiquitaire, et qu'on la trouve notamment dans le cerveau — où il est donc probable, même si l'idée n'est pas explicitement présente dans l'article, qu'elle joue un rôle physiologique. La première fondation de la biologisation théorique des troubles mentaux, c'est donc la neurochimie.

En 1954, c'était une discipline en plein essor ; en 1954, la question de savoir si la sérotonine était un neurotransmetteur était en cours de résolution [545] ; le GABA était déjà un bon candidat ; la dopamine et la noradrénaline, pour leur part, n'avaient pas encore acquis leur statut : ce furent en partie les hypothèses biologiques de l'étiologie de la schizophrénie, de la dépression, et plus généralement des troubles affectifs qui permirent aux physiologistes, à partir des années 1950 et jusque dans les années 1970, de parvenir à un accord sur la nature de la neurotransmission. Je l'ai dit dans l'introduction de cette partie le présent chapitre, et celui qui le précède, racontent en quelque sorte la même histoire, mais, en une manière d'hommage (forcé) à Ryūnosuke

544. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 228.
545. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin », p. 123.

Akutagawa [546] et Ambrose Bierce [547], elle la raconte des deux points de vue nécessaires à sa clarification : celui du laboratoire et celui de la clinique ; celui du chercheur que guide l'idée de la vérité biologique, et celui que son art de guérir force à chercher des remèdes ; etc [548].

La seconde fondation, c'était la pharmacologie. L'idée selon laquelle la sérotonine joue non seulement un rôle physiologique, mais aussi et surtout un rôle étiopathologique s'appuie évidemment, dans les articles de 1954, sur les effets du LSD [549]. Le constat sur lequel repose l'hypothèse de Woolley, tout le monde l'avait déjà fait : « On sait bien, à présent, que cet amide provoque chez des perturbations psychiques qui ressemblent à celles de la schizophrénie. »

L'originalité de Woolley vient de la phrase qui suit immédiatement celle-là ; elle explique pourquoi je soutiens que la seconde psychiatrie biologique doit bien plus au biochimiste canadien exilé à New York qu'aux idées qui venaient seconder les pratiques cliniques parfois obscures du psychiatre anglais Osmond exilé au Canada : parce que Woolley ne déduit pas de ce fait expérimental l'idée qu'un agent biogène semblable au LSD se trouve être la cause de la schizophrénie, mais que que la cause de la schizophrénie est une altération de la (neuro)physiologie normale d'une substance biogène déjà identifiée, à savoir la sérotonine. Woolley renonçait ainsi à l'hypothèse d'Osmond, qui était à la fois fort obscure et par trop *ad hoc* d'une cause biologique que sa nature même rendait responsable de la schizophrénie (l'adrénochrome), et qui avait l'avantage de laisser ouverte la possibilité (rassurante, simple, simpliste, peut-être) qu'elle ne se trouvât *que* chez les malades.

En écrivant : « De ces expériences, nous en sommes donc venus à former l'idée que les perturbations mentales causées par le diéthylamide de l'acide lysergique devaient être attribuées à une interférence entre le LSD et l'action cérébrale de la sérotonine [550] », il lui lui en préférait une autre. L'hypothèse de Woolley était à la fois plus simple et plus

546. L'auteur des deux nouvelles qui inspirèrent le film d'Akira Kurosawa sortie en 1950, *Rashomôn* (1915) et *Dans le fouré* (1922) — un film dont, manifestement, la genèse est aussi tortueuse que celle des hypothèses qui nous occupent ici.

547. L'auteur de *The Moonlight Road* (1907), nouvelle dont on dit qu'elle inspira à Akutagawa son texte de 1922...

548. On saisit au passage les raisons pour lesquelles l'histoire de cette psychiatrie biologique est aussi confuse et difficile à cerner : faite d'allers-retours entre deux champs, celui de la science et celui de la médecine ; faite de programmes de recherches qui se soutiennent mutuellement, c'est une histoire dans laquelle on voit la neurophysiologie et la neurochimie s'appuyer sur la pharmacologie et les hypothèses médicales (dues à des médecins, comme c'était le cas de Osmond et Hoffer, ou, comme c'est le cas ici, destinées à des médecins), et où l'on voit à l'inverse la psychiatrie elle-même fonder ses intuitions sur les découvertes de la science (je renvoie à nouveau aux pages essentielles de Dupont, *Histoire de la neurotransmission*, p. 205-212). L'histoire d'un objet si particulier que seule la multiplication des perspectives permet de se l'approprier de façon satisfaisante.

549. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 228-229.

550. Ibid., p. 229.

élégante, mais plus problématique aussi (ce qu'il reconnaissait tout à fait). C'était l'idée selon laquelle la schizophrénie (et peut-être même les pathologies mentales d'une façon générale [551]) s'expliquait par le dysfonctionnement aux conséquences préjudiciables [552] d'un ou de plusieurs mécanismes cérébraux (à déterminer plus précisément) mais dont il était très probable qu'ils fussent assurés par une substance biogène, une composante de l'organisme lui-même.

L'hypothèse est plus clairement développée dans la suite de l'article, où elle est ensuite résumée et quelque peu étendue.

En effet, Woolley et Shaw clarifient ainsi leur propos :

> « La thèse défendue par le présent article est que ces découvertes dans le domaine de pharmacologie indiquent que la sérotonine joue un rôle important dans les processus mentaux, et qu'en supprimer l'action donne lieu à un trouble mental. En d'autres termes, c'est le déficit en sérotonine qui est la cause du trouble. Si le déficit en sérotonine devait lui-même résulter de perturbations induites par des causes métaboliques et non pas de causes pharmacologiques [553], alors on devrait s'attendre à ce que se produisent les mêmes aberrations mentales. Peut-être un tel déficit est-il responsable de la survenue naturelle de la maladie [554]. »

Ce paragraphe, à lui seul, fait de l'article de février 1952 une publication révolutionnaire, mais qui ne semble pas prendre la mesure de la révolution qu'elle opère.

En effet, à la fin de l'article, Woolley et Shaw diluent leur hypothèse médicale en l'accolant à une conclusion qui relève de la neurophysiologie fondamentale (ils n'étaient pas médecins, après tout) et une imide indication thérapeutique (mais on l'a dit : ils

551. Certaines formulations ambiguës de l'article de février autorisent une telle lecture, même si l'œuvre de Woolley ne concerna véritablement que la schizophrénie.

552. Pour paraphraser en passant Jerome Wakefield, dont le concept de « *harmful dysfunction* » a donné lieu à de très nombreuses et très riches discussions. Voir, par exemple : Jerome C. Wakefield. « The Concept of Mental Disorder : on The Boundary Between Biological Facts and Social Values ». In : *American Psychologist* 47.3 (1992), p. 373 ; Wakefield, « The Concept of Mental Disorder : on The Boundary Between Biological Facts and Social Values » ; Jerome C. Wakefield. « The concept of mental disorder : diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis ». In : *World Psychiatry* 6.3 (2007), p. 149, mais aussi Steeves Demazeux. « Pour une critique constructive de la psychiatrie américaine. Entretien avec Jerome Wakefield ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 7.1 (2009), p. 15-22 ; Demazeux, « Le Lit de Procuste du DSM-III » ; Faucher et Forest, *Defining mental disorder : Jerome Wakefield and his critics*.

553. Woolley et Shaw disent ne pas pouvoir trancher, et indiquent même immédiatement après le paragraphe que je cite ici que la schizophrénie est peut-être due, non pas à un déficit en sérotonine, mais au fait que les substances comme le LSD, utilisées pour abaisser la tension artérielle, provoquent une anémie cérébrale qui suffit à expliquer les symptômes. Dans une telle hypothèse, la sérotonine ne jouerait donc aucun rôle.

554. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 230.

n'étaient pas médecin), ce qui contribue à donner à l'ensemble une teneur flottante :

> « En résumé, nous souhaitons avancer les suggestions suivantes : (1) la sérotonine joue probablement un rôle dans le maintien des processus psychiques normaux ; (2) un déficit en sérotonine induit par un processus métabolique pourrait contribuer à l'apparition de certains troubles mentaux ; (3) la sérotonine, ou l'un de ses dérivés à action prolongée, pourrait se montrer efficace pour soulager les symptômes des troubles similaires à la schizophrénie [555] »

Le second article, pour cette raison, apparaît comme un article plus complet, mais aussi plus ambigu. Il ne s'achève plus sur des considérations neurophysiologiques ou thérapeutiques, et semble plus centré sur son objet (l'étiologie bioologique de la schizophrénie). Mais en même temps, il opère à la fois une remise en question de l'hypothèse d'un déficit en sérotonine, et, plus profondément, de l'idée selon laquelle il est possible d'expliquer biologiquement un trouble mental.

En cela, il est assez exemplaire de la littérature médico-scientifique constitutif de la biologisation des psychopathologies dans le seconde moitié du XX^e siècle, dont le syncrétisme est plus que principe : c'en est la marque de fabrique.

C'est là, à mon sens, la raison principale pour laquelle les intuitions de Woolley et Shaw ne provoquèrent pas un enthousiasme aussi fervent que ce qu'on aurait pu attendre : l'excès de nuance (mais qui est aussi bien un excès de probité) dont ils font preuve finit par rendre sa thèse filandreuse, trop prudente pour que son audace apparaisse en pleine lumière. En écrivant que l'hypothèse d'un déficit en 5-HT n'est qu'une « hypothèse de travail » [556], et en développant ensuite avec une habileté remarquable l'hypothèse inverse (la schizophrénie pourrait être causée par un excès en sérotonine cérébrale, qui lui-même pourrait s'expliquer de deux façons [557]), il est possible que les auteurs aient fini par rendre eux-mêmes leur hypothèse trop complexe (confuse, plutôt) pour éveiller l'intérêt des praticiens ; trop vague pour être d'une quelconque utilité dans le domaine clinique (d'autant que les auteurs précisent que les façons de

555. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 230-231.

556. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin », p. 125.

557. Woolley fait référence, dans bref mais très suggestif pénultième paragraphe, à l'hypothèse d'un blocage des récepteurs, et à l'hypothèse alternative d'une inhibition des enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, pour rendre compte de son possible excès dans le cerveau. Faisant référence aux effets de l'ésérine et de atropine sur les concentrations tissulaires de l'acétylcholine, ce paragraphe concentre et consacre assez plaisamment le caractère charnière et médian des vues de Woolley et Shaw : l'acétylcholine fut en effet la substance reine des années 1910–1930, et c'est d'elle que l'idée de neurotransmission électro-chimique découla ; la notion de récepteur fut, dans les années 1970, le concept phare de la théorie dopaminergique de la schizophrénie.

tester cette hypothèse, en injectant de la sérotonine à des sujets humains par exemple, comportent peut-être des dangers dont ils n'ont pas connaissance [558], et que plusieurs faits invalident d'ailleurs leur hypothèse [559]).

Reste que si le rôle que jouait la 5-HT dans la pathogenèse de la schizophrénie n'était pas clair du tout, et que les faits semblaient tantôt faire pencher pour un excès, tantôt pour un déficit, il n'en reste pas moins que le noyau dur de cette hypothèse — commun aux deux articles — repose sur l'argument d'une similarité structurelle entre la sérotonine et trois familles de composés chimiques. C'est de ces similarités structurelles (et en parties physiologiques) que provient l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie. C'est là ce qui la soutient le plus fermement, en conjonction, évidemment, avec les données relatives à la physiologie de la sérotonine.

Encore une fois, à l'instar d'Osmond et de ses confrères, Woolley et Shaw semblent alors, dans les passages en question, suggérer que la folie pouvait être rendue visible puisque sa cause pouvait l'être. Tout en reconnaissant que la biochimie ne saurait à elle seule surmonter le problème des rapports du corps et de l'esprit (c'est la substance du dernier paragraphe de l'article de juillet 1954 [560]), les auteurs paraissent bien chercher à franchir cet abîme ontologique et moral, en fondant toute leur hypothèse sur cinq schémas insérés dans le texte, insuffisamment explicites et organisés, mais qui ont l'immense mérite d'être ce qu'ils sont : des représentations visuelles [561], qui peuvent donner l'impression de *faire voir* la cause biologique de la maladie mentale ; ce qui, dans l'histoire de la médecine, n'avait jamais été le cas.

Dans les deux papiers, l'argument fonctionne comme suit. Il existe des molécules de différentes familles dont des données, anciennes ou très récentes, montrent qu'elles possèdent trois propriétés particulièrement intéressantes.

Parmi les substances en question on trouvait tout d'abord l'alcaloïde de l'ergot, dont le LSD lui-même dérivait, et dont la littérature médicale ne cessait de rapporter les propriétés depuis l'article de de Stoll datant de 1947.

On trouvait ensuite la yohimbine, alcaloïde tiré de l'écorce du *Pausinystalia johimbe*, originaire d'Afrique.

On trouvait également l'harmine, un alcaloïde du *Peganum harmala*, connu depuis le XIX^e^ siècle au moins, et dont la structure avait été spécifiée à la fin des années 1920.

558. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 230.
559. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin », p. 124.
560. Ibid., p. 125.
561. D'aucuns relèvent que c'est d'ailleurs un point qui peut étonner, dans la mesure où le diabète de Woolley avait fini par lui faire perdre complètement la vue avant même son arrivée au Rockfeller Institute, en 1939 (Whitaker-Azmitia, « The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience », p. 7).

On trouvait enfin le medmain [562], qui était une molécule synthétique aux effets antagonistes de la sérotonine particulièrement puissants [563].

Tout d'abord, elles avaient des effets antagonistes de la sérotonine bien connus car observables sur plusieurs types de tissus (la sérotonine se trouve être à la fois une substance provoquant une contraction des fibres musculaires lisses, une vasodilatation et, en conséquence, une élévation de la tension artérielle) : dans le vocabulaire de Woolley, il s'agissait donc d'antimétabolites de la 5-HT.

Ce statut de substance antimétabolites permettait, par suite, de déduire indirectement quel rôle l'hormone [564] devait jouer dans l'homéostasie psychique (ou, du moins, on pouvait déduire que la sérotonine jouait un rôle dans la physiologie normale du cerveau, et donc, dans la vie mentale).

Car bien que d'origines différentes, ces substances avaient en outre deux points communs, sur lesquels toute la thèse de Woolley et Shaw repose.

An plan de leur structure, tout d'abord, elles possédaient des caractéristiques communes, une sorte d'air de famille le noyau indole qu'Osmond et Smythies avaient déjà repéré) :

> « Bien que la structure chimique de l'alcaloïde de l'ergot, celle de la yohimbine, et celle des alcaloïdes de l'harmala soient très peu similaires entre elles, ces trois familles de composés présentent toutefois une certaine ressemblance avec la sérotonine (Fig. 1) [565]. »

À cette prémisse d'ordre structurel, déjà très parente de celle d'Osmond, s'en ajoutait une autre, qui était véritablement le nerf de l'argument de Woolley :

> « Ce qui importe le plus, dans la présente discussion, c'est que ces substances ont un autre point commun. Il s'agit du fait qu'au sein de chacun de ces groupes, un composé au moins se trouve avoir la capacité de causer des perturbations psychiques. Il suffit d'ouvrir ne serait-ce qu'un seul manuel de pharmacologie pour que ce fait saute aux yeux de manière frappante. On est alors en mesure de constater la survenue d'une schizophrénie qui suit l'administration d'un simple amide de l'acide lysergique ; l'euphorie et des hallucinations qu'entraînent les alcaloïdes de l'harmala, et les perturbations mentales dont la yohimbine est responsable [566]. »

562. C'est-à-dire le 5-diméthylamino-3-éthyl-2-méthylindole.
563. On la rencontre parfois sous le nom d'« antisérotonine ».
564. C'est ainsi que la sérotonine était désignée dans la littérature.
565. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders », p. 229.
566. Ibid., p. 229.

L'argument de Woolley était donc tout à la fois chimique et physiologique, tourné vers le passé et la théorie d'Osmond et rendant possible les conceptions biologiques suivantes, justement parce que Woolley, d'une façon prudente, hésitante et consciente des limites de son idée, postulait pour la première fois qu'une pathologie mentale s'expliquait par une cause qui était un neurotransmetteur (une hormone qui avait une action physiologique au niveau cérébral, c'était donc tout comme) connu.

Voici, pour finir, la « Figure 1 » à laquelle les paragraphes de Woolley font référence sans cesse : ce sont qui donnent à voir l'idée selon laquelle l'explication de la schizophrénie se trouve dans l'action anormale (en raison d'une insuffisance ou d'un excès tissulaire) d'une molécule endogène (en l'occurrence, une catécholamine, et plus précisément, une indolamine), à savoir la sérotonine.

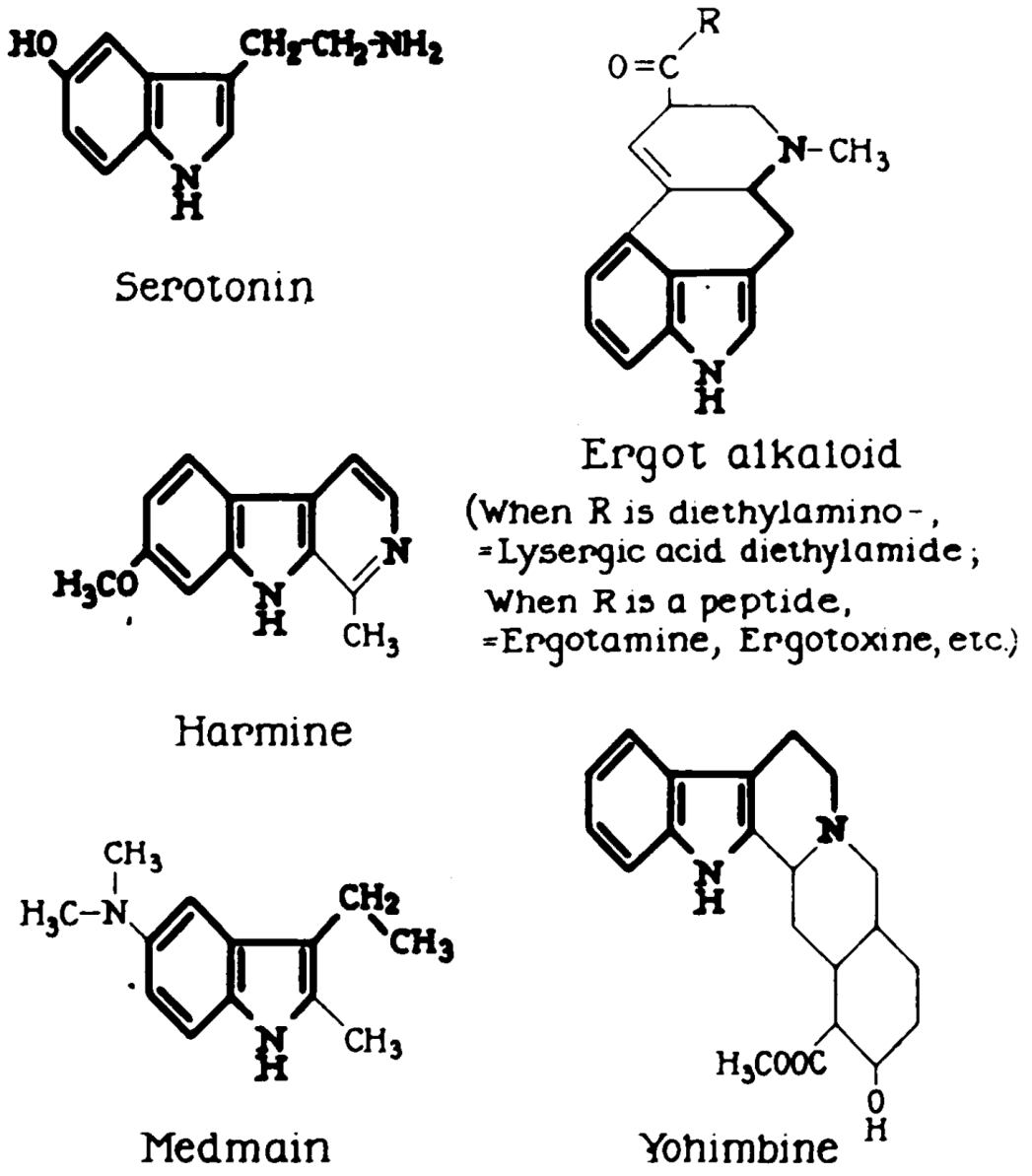


FIG. 1.

FIGURE 2 – Sérotonine et composés apparentés (tiré de Dilworth W. WOOLLEY et Elliott N. SHAW. « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 40.4 (1954), p. 228-231, p. 229)

De fait, cette hypothèse de travail, comme la désignent ses auteurs eux-mêmes, était accompagnée, dans les deux articles, d'un ensemble de clarifications destinées à mettre en avant ses limites. Nous verrons dans la conclusion générale que c'est là un point de détail qui n'en est absolument pas un, dans la mesure où l'historiographie, pour

tout un ensemble de raisons, a tendance à confondre les théories biologies elles-mêmes avec leur postérité, faite de simplifications, de raccourcis, et d'une certaine littérature médicale, plus destinée à promouvoir sous la forme de textes-manifestes qui fient date justement en attribuant aux hypothèses biologiques de l'étiologie des troubles mentaux un statut qu'elles ne revendiquèrent jamais — et qu'elles ne pouvaient légitimement revendiquer.

La première de ces limites est relativement implicite, mais elle est assumée par les deux articles : Woolley et Shaw n'étant pas médecins, leur usage des concepts de « schizophrénie », de « trouble mental » (« *mental disorder* »), de « maladie mentale » (« *mental disease* ») est donc un usage nécessairement problématique, en ce qu'il repose sur une conception du diagnostic extrêmement sommaire, pour ne pas dire simpliste, les conduisant à identifier sans le dire la schizophrénie à certains symptômes (qu'on appelle aujourd'hui « positifs ») comme les hallucinations, négligeant par là tout un aspect de la maladie pourtant essentiel (son évolution vers la symptomatologie négative : émoussement affectif et cognitif, asthénie générale). La référence à l'euphorie provoquée par la yohimbine atteste bien le caractère très vague de la conception que les biochimistes du Rockfeller Institute se faisaient, du moins dans leurs premiers écrits.

De plus, Woolley et Shaw reconnaissent que deux observations semblent aller contre l'idée que les effets psychotropes des substances possédant un cycle indole étaient dus à une interférence avec le système sérotoninergique : tout d'abord, le fait que certaines molécules pouvaient être des antagonistes de la sérotonine eu égard à la physiologie du muscle lisse (les parois artérielles, celles de l'utérus), mais sans pour autant induire d'effets psychotropes notables : c'était le cas de l'ergotamine, ou du 1-méthylmedmain. De plus, le fait que la sérotonine n'antagonisât pas les effets neurologiques du diéthylamide de l'acide lysergique ni du medmain semblait être un obstacle encore plus sérieux à l'hypothèse selon laquelle le LSD provoquait des symptômes schizophréniques parce qu'il induisait une déplétion de la sérotonine dans les cellules et tissus nerveux [567].

Ils admettaient ensuite que d'autres explications étaient possibles [568], et notamment celle d'une étiologie schizophrénique reposant sur un excès de sérotonine, soutenue par le fait que certaines des molécules servant de fondement à toutes les démonstrations de Woolley et Shaw étaient des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), elle-même responsable du catabolisme de la sérotonine [569], une enzyme présente dans le système nerveux central, comme l'avait montré Blaschko [570].

567. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin », p. 124.
568. Ibid., p. 125.
569. Gerhard Orzechowski. « Über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 198.1 (1941), p. 27-33.
570. Hermann Blaschko. « Amine oxidase and amine metabolism ». In : *Pharmacological reviews* 4.4 (1952), p. 415-458.

De là, les auteurs concluaient qu'une mesure des taux de sérotonine chez les sujets normaux et chez les sujets malades serait « d'une grande utilité », non seulement pour éprouver la valeur de leur hypothèse, mais, plus généralement, pour mettre au jour le fonctionnement du système nerveux central : c'était là reconnaître la principale insuffisance de leur base empirique, car comment déterminer ce que sont le défaut et l'excès sans norme quantitative de référence ?

Le dernier paragraphe de l'article de juillet achève l'exposition des lacunes de la théorie sérotoninergique de la schizophrénie. Woolley et Shaw y écrivent en effet que l'accumulation de faits et de découvertes empiriques (présentes ou à venir) pourrait bien ne jamais suffire à combler l'abîme métaphysique entre la matière du corps et la vie de l'esprit — c'est en tout cas ainsi que j'interprète la phrase suivante :

> « On pourrait formuler une dernière objection à l'ensemble des points de vue précédemment exprimés — à savoir qu'aucune preuve pharmacologique ou biologique ne saurait suffire à prouver qu'il existe le moindre rapport (« *any connexion* ») entre la sérotonine et les effets neurologiques [571]. »

Les défauts de l'hypothèse (on devrait plutôt dire « des » hypothèses) de Woolley et Shaw étaient en réalité à double tranchant. D'une part, je l'ai dit, il n'est pas à exclure qu'ils aient joué en sa défaveur, et expliquent que dans l'historiographie, une telle hypothèse soit parfois, souvent même, mentionnée, mais guère plus que mentionnée : son rayonnement, au moment où elle fut émise, paraît n'avoir pas été suffisant pour lui attribuer la place qui lui revient pourtant dans l'économie générale de ce discours biologique concernant l'étiologie et/ou la nature des psychopathologies.

Mais d'autre part, le caractère vague, ouvert, spéculatif de l'idée selon laquelle *la schizophrénie avait à voir avec la sérotonine* conférait à cette même proposition théorique une dynamique heuristique, un horizon de pensée psychiatrique nouveau, dans lequel pourraient venir s'inscrire d'autres travaux ; cette hypothèse constituait un cadre suffisamment poreux et souple pour ne pas exclure d'autres approches (biologiques ou non), ni d'autres hypothèses semblables (mettant en jeu d'autres amines cérébrales). À l'inverse, ce cadre ouvrait des possibilités conceptuelles inédites. Sans manifester les traits d'un *paradigme* kuhnien [572], l'hypothèse de Woolley et Shaw n'en est pas moins fondamentale, en ce qu'elle proposa à la psychiatrie des années 1950 un cadre d'intelligibilité préférentiel, ou, dans les termes de Maël Lemoine [573], une *valeur*

571. Woolley et Shaw, « Some neurophysiological aspects of serotonin », p. 125.

572. Voir sur ce point les arguments très affûtés et convaincants que Jean Gayon propose dans Marie-Christine Hardy-Baylé et Jean Gayon. « Un 4e paradigme pour la psychiatrie ? » In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 3.11 (2005), p. 6-15.

573. Maël Lemoine. *La désunité de la médecine. Essai sur les valeurs explicatives de la science médicale*. Paris : Hermann, 2011.

explicative qui jusqu'ici lui échappait, à savoir la neurophysiologie, dont tout le discours biopsychiatrique constitua une réinterprétation, à la lumière de la pharmacologie.

En un sens, tout était dit, et les hypothèses biologiques qui virent le jour dans les années suivantes, jusqu'à leur point culminant en 1992 ne furent, pour ainsi, qu'une variation sur ce même thème. Une variation qui se jouait sur d'autres instruments, mais une variation tout de même.

* * *

4.4 La théorie aminergique des troubles affectifs

4.4.1 Examen de quelques publications

Les années suivantes, celles qui séparent Osmond et Woolley de Schildkraut, ont un caractère étonnant. Dans une telle histoire, où la densité événementielle n'a d'égale que la multiplication des domaines, des lieux, et des personnes autour desquelles des découvertes de tous ordres gravitent, il est d'une certaine manière étonnant que l'article le plus important de toute la littérature biopsychiatrique, celui qui configura le champ de la recherche (de la *production* serait plus exact) théorique tout entier ne fût publié qu'en 1965, onze ans après les travaux de Woolley et Shaw.

C'est que, dans l'intervalle, on eut peut-être autre chose en tête que mettre en forme des hypothèses explicatives plus ou moins générales relatives à l'étiologie des psychopathologies. Entre 1950 et 1960, on l'a vu, une avalanche de composés de synthèse s'abattit sur la clinique psychiatrique, réactivant les espoirs de *soigner* les malades de manière efficace. Nés dans les années 1920 et 1930, ces espoirs s'étaient peu à peu taris ; ils étaient de nouveau vivace, accompagnés parfois de l'idée selon laquelle les apports de la chimie pourraient peut-être *guérir*[574] les maladies de l'esprit. Ce fut la décennie de la psychopharmacologie, celle de sa naissance et sa croissance exponentielle. Ce fut la décennie d'une révolution protéiforme, dont nous allons voir, dans ces dernières sections, les derniers avatars — les avatars théoriques.

Il ne faudrait pas pour autant croire que durant cette décennie la spéculation théorique eût disparu du champ de la psychiatrie.

Quelques publications très régulièrement citées dans l'historiographie témoignent de la pérennité du champ. En 1957, Derek Richter (1907–1995), alors rattaché au Neuropsychiatric Research Center de l'hôpital de Whitchurch (Cardiff), dirigea la publication d'un ouvrage intitulé *Schizophrenia. Somatic Aspects*. Son quatrième chapitre, assez bref, était intitulé « *Biochemial Aspects of Schizophrenia*[575] ». Rédigé par Richter en personne, il citait pas moins de 150 références bibliographiques. Le cinquième et sans doute le plus important, « *The Pathological Anatomy of Schizophrenia*[576] », fut signé par un confrère de Richter, G.D. Davis, et en convoquait 273. De loin, ce sont les chapitres qui s'appuient sur la masse de littérature la plus importante, ce qui est le signe évident d'une tendance à l'exploration biologique des troubles de l'esprit de plus en plus marquée, et de plus en plus répandue. Mais cette tendance, à la fois nouvelle et ancienne, se présente dans l'ouvrage lestée d'une certaine inertie et

574. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique*.
575. Derek Richter. *Schizophrenia. Somatic Aspects*. Londres : Pergamon Press, 1957, p. 53-75.
576. Ibid., p. 93-130.

d'une certaine lenteur par rapport aux évolutions rapides du champ : il est question de facteurs endocriniens assez peu différents, dans le détail, de ceux examinés par Ross A. McFarland en 1938[577] ; il est également questions de lésions tissulaires, ce qui ne peut manquer d'évoquer les raisonnements qu'on conduisait au siècle de Griesinger. Le nom de Woolley n'y apparaît pas, celui d'Osmond non plus ; deux pages évoquent le LSD, trois seulement la sérotonine. Autre trait typique de cette littérature (mais pas nécessairement de cette époque) : les équipes, les institutions, les nations même paraissent avancer chacune dans leur couloir, en même temps qu'elles collaborent, de fait, de plus en plus. Cette étrange dialectique, faite de coopération et de compétition, et dans laquelle le travail de l'autre apparaît à la fois comme une ressource nécessaire et une réalité concurrente, est un trait caractéristique connu du champ scientifique et du champ médical : on jugera de son caractère productif ou non.

En 1961, les *Lectures on Experimental Psychiatry*, actes d'un congrès de la Western Psychiatric Institue and Clinic qui se tint à Pittsburgh en 1959 furent édités sous la houlette de Henry Walter Brosin (1904–1999). Il s'agit d'une publication étrange, extrêmement pluraliste dans les approches qui s'y font jour. On y croise en effets des conceptions psychodynamiques, linguistiques, neurales, génétiques, réflexologiques, mais aussi un long développement de Joel Elkes ayant pour titre « *Psychotropic Drugs : Oservations on Current Views and Future Problems*[578] », dans lequel l'auteur s'emploie surtout à classifier les médicaments psychotropes tout juste sortis de l'éprouvette, sans en dégager de conclusions relatives à l'étiologie de la maladie mentales ; en regard, la communication de Robert H. Felix[579], directeur du NIMH de 1949 à 1964, semble au contraire chercher à encourager le champ de la médecine mentale à ne pas délaisser la pratique clinique concrète, à ne pas en négliger les aspects sociaux, humains, et en cela politiques, au profit d'un scientisme qu'il jugeait hâtif, peu fondé, et nuisible à la pratique quotidienne du psychiatre de terrain[580].

En 1962, c'était au tour de l'ouvrage de Woolley reprenant les thèses qu'il avait développées dix ans plus tôt de sortir des presses de John Wiley & Sons. Intitulé *The Biochemical Bases of Psychoses*, l'ouvrage avait pour sous-titre *The Serotonin Hypothesis about Mental Diseases*. Il s'agissait, pour l'essentiel, d'une reprise de l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie, mais qui se présentait sous les traits d'une monographie relative à un neurotransmetteur plutôt qu'à une pathologie. Au cours des plus

577. Ross A. McFarland et H. Goldstein. « The Biochemistry of Dementia Praecox : A Review ». In : *American Journal of Psychiatry* 95.3 (1938), p. 509-552.
578. Henry W. Brosin, éd. *Lectures on Experimental Psychiatry. Pittsburgh Bicentenial Conference. Western Psychiatric Institue and Clinic. March 5–7, 1959*. Cambridge : University of Pittsburgh Press, 1961, p. 65-114.
579. Ibid., p. 131-145.
580. Smaïl Bouaziz. « Des patients aux maladies et des maladies au cerveau : retour sur l'histoire du National Institute of Mental Health ». In : *PSN* 14.1 (2016), p. 69-85.

de trois cents pages que compte l'ouvrage, Woolley abordait également la dépression et la psychose maniaco-dépressive. Et, pour être plus exact mais aussi plus juste, il faut dire que l'ouvrage ne se contentait pas de reprendre les idées et les arguments de 1954 : si la physiologie normale et supposément pathologique de la sérotonine en était effectivement le centre de gravité, les autres neurotransmetteurs y étaient également examinés, à la lumière des données les plus récentes, à savoir celles qui provenaient de la psychopharmacologie. En 1962, Woolley s'était documenté sur la chlorpromazine, l'imipramine, l'isoniazide et l'iproniazide mais aussi sur d'autres composés ; il avait lu les travaux des équipes du NIH, notamment ceux du groupe de Brodie ; il connaissait la littérature suédoise en provenance de Lund (c'est-à-dire du groupe de Carlsson) concernant les mécanismes d'action possibles de la chlorpromazine et de l'halopéridol. Un autre trait de cette littérature, de ce discours de la psychiatrie biologique, c'était qu'il était difficile pour celui qui s'en trouvait être l'auteur de renoncer à une idée. Celle de Woolley, c'était que la sérotonine, si elle n'expliquait pas *tous les aspects* de *toutes* les maladies mentales, expliquait beaucoup ; peut-être en expliquait-elle même l'essentiel [581].

On va voir, pourtant, que dans les années suivantes, la sérotonine se vit attribuer un rôle de moindre importance (du moins, jusqu'en 1967, année de son retour en force dans la littérature biopsychiatrique) ; et, surtout, on va voir que le discours psychiatrique délaissa pour une décennie l'explication de la biologie de la schizophrénie : ce furent les troubles affectifs, et plus particulièrement la dépression qui formèrent de 1965 à 1976 le creuset théorique de la psychiatrie biologique.

Parus en 1964, les actes du symposium de Cambridge remontant à 1959, qui furent publiés sous le titre *Depression* sous la direction d'Edward Beresford Davies (1913–2001), indiquent déjà ce décalage de la biologisation vers les pathologies de la sphère affective. L'ouvrage [582] regroupe un nombre de contributions somme toute assez limité, mais fait une place très importante à la discussion : en cela, il est difficile d'en dégager une tendance générale. Mais il faut souligner que les personnes ayant participé au symposium qui prit place à Cambridge entre le 22 et le 26 septembre 1959 étaient exclusivement des Européens. Or, si ces derniers n'ignoraient pas les travaux en provenance des États-Unis et ne manquaient pas de discuter les résultats de Brodie ni les intuitions de Kline, de fait, et sans que ceci ait nécessairement à voir avec cela, ils ne hasardèrent à proposer aucune explication biologique (même putative) de l'étiologie biologique des psychopathologies au cours de ces journée de travail [583]. Peut-être la

581. Dilworth W. Woolley. *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Diseases*. New York/Londres : John Wiley et Sons, Inc., 1962, p. 1-31.

582. E. Beresford Davies. *Depression. Proceedings of the Symposium Held at Cambridge 22 to 26 September 1959*. Cambridge : Cambridge University Press, 1964.

583. Ou plus exactement : si ce fut le cas, les éventuelles spéculations étiopathologiques fondées sur

psychanalyse, et, plus généralement, les conceptions psychodynamiques des troubles de l'esprit étaient-elles considérées, à travers l'Europe, comme satisfaisantes, et adéquates à la pratique clinique ; peut-être aussi l'état d'esprit qui régnait dans le champ de la psychiatrie européenne était-il fondamentalement distinct de celui du monde médical américain. Toujours est-il que l'idée même de proposer des cadres généraux d'explication des substrats biologiques des troubles mentaux, si elle était à l'origine venue d'Angleterre, prit définitivement son essor sur le continent du Nouveau Monde.

Elle le fit précisément le premier novembre 1965.

4.4.2 Apports de la bibliométrie : identification du « noyau dur »

On n'écrit pas l'histoire au conditionnel : il est impossible de savoir si l'idée selon laquelle un trouble mental résulte d'un dysfonctionnement, d'un déséquilibre neurochimique (ou qu'un trouble mental n'est que cela) dans le cerveau aurait connu la fortune qui fut la sienne si elle avait eu pour seuls promoteurs Osmond, d'une part, et Woolley, de l'autre. Car cette fortune fut en certain sens brève, mais notable, et, en un autre sens, durable, puisqu'elle dure jusqu'à nous, et ce malgré la relative fragilité de sa base empirique.

La biologisation théorique des troubles mentaux connut ainsi un second souffle, qui fut en réalité sa véritable naissance, dans cinq publications qui virent le jour entre 1965 et 1969. Elles ne portaient pas sur la schizophrénie, qui avait pourtant fait l'objet des premières théorisations biologiques de la décennie précédente ; elles s'intéressaient à la dépression. La schizophrénie, sans évidemment disparaître tout à fait du champ de la spéculation médico-scientifique, ne revint sur le devant de la scène qu'au début des années 1970, au moment justement où la théorie aminergique de la dépression — au plan de sa diffusion dans l'espace discursif, qui est un étalon de mesure imparfait et discutable, mais, dans le cas qui nous occupe, extrêmement significatif — commençait à régresser [584]. La théorie dopaminergique de la schizophrénie, pour tout un ensemble de raisons, redonna de l'élan aux théories biologiques de la dépression. Mais j'anticipe.

La première de ce groupe de cinq publications, qui reste à ce jour l'article le plus cité de la revue, fut rédigée par Joseph Jacob Schildkraut, un jeune chimiste de trente-et-un ans associé au NIMH (et donc aux NIH et à Bernard Brodie et Julius Axelrod, et,

les données de la neurophysiologie et de la psychopharmacologie ne parvinrent pas jusqu'à la version publiée des actes du congrès.

584. Shai Mulinari. « Monoamine theories of depression : historical impact on biomedical research ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 21.4 (2012), p. 366-392, p. 372.

évidemment, à Seymour Kety) ; elle avait pour titre « *The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence* » [585], et paru dans l'*American Journal of Psychiatry* — le lundi de la Toussaint de l'année 1965, donc. C'était le quatrième papier que Schildkraut publiait depuis le début de sa carrière de médecin [586].

La seconde, également de Schildkraut, date d'avril 1967 ; son contenu importe moins, on va le voir, que le nom du co-signataire de l'article, Seymour S. Kety, dont la coopération avec Schildkraut avait valeur d'adoubement de la théorie aminergique des troubles affectifs — théorie selon laquelle les troubles de l'humeur s'expliquent par un déficit en amines cérébrales (et plus particulièrement en noradrénaline).

Il ne fait aucun doute que même si le texte en question, « *Biogenic amines and emotion* » [587], est (quatre fois) moins cité que l'article de 1965, il joua un rôle non négligeable dans la diffusion, l'acceptation et la fortune des idées de Schildkraut (si l'on peut dire qu'elles étaient effectivement les siennes). Paru dans *Science*, sa visibilité était, de toute façon, maximale.

La troisième, toujours de Schildkraut, mais entouré cette fois de quatre co-auteurs (parmi lesquels certains travaillèrent avec lui pendant plus de vingt ans sur la biologie de la dépression), et dans le même journal, fut imprimée en 1967 [588] ; intitulée « *Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in the Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action* », elle ne faisait jamais qu'enfoncer le clou, et reprendre pour l'essentiel les thèses de l'article de 1965. Il est également possible qu'elle constituât une réponse à la quatrième publication de ce noyau dur (l'ordre de mon exposition ne suit pas tout à fait la chronologie, ici), et qu'elle visât à rappeler au champ de la psychiatrie qui était l'original, et qui la copie.

De fait, le quatrième article majeur qui contribua à ancrer l'idée — dans les esprits, dans l'opinion publique, dans les pratiques cliniques, dans les programmes de recherche des institutions publiques ou des laboratoires privés — que les amines cérébrales étaient les causes des psychopathologies ne parut pas dans une revue américaine, mais dans le *British Journal of Psychiatry*. Son auteur, Alec Coppen, qui exerçait au West Park Hospital de la ville anglaise d'Epsom, avait alors quarante-cinq ans, et un

585. Schildkraut, « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence ».

586. Alan I. Green et Alan F. Schatzberg. « Joseph Schildkraut. 1934–2006 ». In : *Neuropsychopharmacology* 32 (2007), p. 1855-1856, p. 1855. Il en signa 245 sur l'ensemble de sa carrière, ce qui, comparativement à d'autres grands noms de la psychiatrie américaine de la génération suivante, n'est pas énorme. Voir Miles F. Shore et al. *Joseph J. Schildkraut. Memorial Minute*. `https://fa.hms.harvard.edu/files/memorialminute_schildkraut_joseph_j.pdf`.

587. Joseph J. Schildkraut et Seymour S. Kety. « Biogenic amines and emotion ». In : *Science* 156.3771 (1967), p. 21-30.

588. Joseph J. Schildkraut et al. « Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in The Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action ». In : *American Journal of Psychiatry* 124.5 (1967), p. 600-608.

intérêt prononcé pour les thérapies chimiques depuis qu'il avait pu constater les effets spectaculaires du lithium sur les troubles de l'affect [589]. Non seulement cet article était le signe que la théorisation biologique des maladies de l'esprit et de leurs causes gagnaient du terrain, et n'était plus le fait d'un petit nombre de chercheurs (certes, très influents) exerçant exclusivement sur le continent américain ; mais en plus, tout au long des vingt-huit pages que compte « *The Biochemistry of Affective Disorders* » [590], Coppen proposait une hypothèse « concurrente » de celle de Schildkraut. Le présupposé fondamental demeurait le même, puisqu'il s'agissait toujours d'expliquer les troubles mentaux (à tout le moins, certains d'entre eux) par la neurochimie cérébrale ; mais l'originalité de Coppen, c'était de reconvoquer la sérotonine, cette bonne vieille hormone que les travaux du NIH avaient reléguée au second plan au profit de la sérotonine, tandis que les neurophysiologistes suédois, autour de Carlsson, s'intéressaient pour leur part de plus en plus à la dopamine [591]. Revenir à l'hypothèse sérotoninergique non plus pour expliquer la schizophrénie mais pour rendre compte des raisons biologiques de la dépression, cela pouvait paraître d'une certaine manière revenir en arrière : ce fut au contraire un coup de génie.

D'une part, parce qu'à aucun moment l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie n'avait été réfutée, falsifiée, ni même mise à mal — c'est une des raisons pour lesquelles l'histoire de la psychiatrie biologique est si retorse, dans ses détails, et si peu propice à une lecture en terme de « paradigmes » ou même, dans une certaine mesure, de « programmes de recherches » [592] : les hypothèses y cohabitent sans nécessairement s'affronter (c'est même rare), et ce parce qu'elles coexistent sans non plus se soucier toujours d'affronter méthodiquement la réalité. De ce point de vue, des hypothèses qui peuvent sembler concurrentes se complètent en réalité : expliquer la même maladie, tantôt en l'associant à la noradrénaline, tantôt à la sérotonine, c'était en réalité apporter de l'eau au même moulin, en renforçant l'idée selon laquelle la biologie des troubles mentaux n'était pas une vue de l'esprit, ou qu'elle n'était pas que cela.

D'autre part, parce que moins de dix années plus tard, la sérotonine devint effectivement, et en partie grâce à Coppen (mais aussi à Hermann van Praag, le grand continuateur de la biologisation de la dépression et des troubles de l'humeur), un neurotransmetteur star : on l'a vu, c'est en cherchant à interférer avec la physiologie des

589. William E. Bunney. « Obituary : Alec Coppen ». In : *Neuropsychopharmacology* 26.6 (2019), p. 371.

590. Coppen, « The Biochemistry of Affective Disorders ».

591. Ce qui, dans les années 1960, était encore quelque peu hétérodoxe, voire mal vu (Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*).

592. Je dis « dans une certaine mesure » parce que le concept de Lakatos me semble malgré tout être celui qui permet de capter le plus, rétrospectivement, l'espèce de logique, de rationalité hybride, faite de présupposés théoriques autant que de fondements pratiques qui a soutenu, bon an mal an, ces quatre décennies de recherches.

voies sérotoninergiques qu'Eli Lilly mit au point la fluoxétine, et que le monde entier découvrit le Prozac.

Enfin, et dans le prolongement de l'idée précédente, l'article d'Izyaslav P. Lapin et Gregory F. Oxenkrug paru dans le *Lancet* en 1969, « *Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect* » [593] venait en renfort de celui de Coppen et en approfondissait l'intuition première, si bien qu'à l'aube de la décennie 1970–1980, l'idée d'une étiologie biologique-neurochimique de la dépression — mais toujours aussi, et toujours implicitement, des troubles mentaux en général — mettant en jeu la noradrénaline et/ou la sérotonine avait fait son lit dans le champ de la médecine mentale, dans celui de la médecine tout court, et dans l'espace public communicationnel également.

Comprendre le contexte dans lequel le premier article de Schildkraut fut écrit, c'est en réalité comprendre l'essentiel de ce qu'il y a à comprendre de la psychiatrie biologique des années 1960 : c'est pourquoi je lirai ce texte et les autres à travers ce prisme-là. C'est ainsi qu'on peut s'approcher au mieux de ce qui se joua dans ces années-là.

4.4.3 L'*opus magnum* de Joseph J. Schildkraut : l'article de l'*American Journal of Psychiatry* de novembre 1965

Nous en arrivons au faîte de ces entreprises théoriques, ce qui peut paraître étonnant vu la date à laquelle nous nous situons encore. Mais c'est que l'article de Schildkraut est, quoi qu'on pense de son contenu, d'une importance qu'on surestime peut-être parfois, mais à peine. Il y a deux raisons à cela.

La première, c'est, encore une fois, sa fréquence d'apparition dans la littérature médicale. Vue depuis l'année 2021, cette idée peut sembler sujette à caution : de mémoire récente, on a vu la presse généraliste et les médias de masse disserter à l'envi sur la signification *scientifique* et *épistémologique* du phénomène *épistémique*, mais aussi *social* et *institutionnel*, qu'est la citation, et sur la légitimité scientifique qu'une mesure de ce phénomène traduit ou non. Mais de fait, puisqu'il n'est pas possible, à ce jour, d'affirmer sans nuance que la dépression est (causée par) un déficit en sérotonine ou en noradrénaline (que ce déficit soit objectif et quantifiable, ou bien qu'il s'agisse en réalité d'un besoin accru, chez certaines personnes, en amines cérébrales), les occurrences dans la littérature médicale sont un indicateur précieux dans la détermination du poids effectif d'une publication et d'une idée.

593. Lapin et Oxenkrug, « Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect ».

Puisque cette histoire n'est pas terminée, il n'est pas possible de savoir qui avait raison ; il est possible de repérer qui parvint à donner l'impression (ou à faire naître le désir) que ce fût le cas.

Pour prendre la mesure de l'écho que rencontra cet article, on peut le comparer à d'autres publications qui, au plan historique, eurent une importance décisive dans le champ qui m'occupe — et autour desquelles j'ai tenté de reconstruire l'histoire des thérapeutiques biologiques, de la psychopharmacologie et de la neurotransmission chimique. Sans prétendre que cette comparaison est d'une rigueur exemplaire, elle est informative malgré tout : une fréquence n'a de sens qu'en relation à d'autres [594]

Je m'appuierai sur l'outil le plus commode, mais pas le plus parfait, à savoir le dénombrement effectué par les algorithmes de Google Scholar.

En décembre 2021, l'article de Schildkraut était crédité de 4 467 citations par le moteur de recherche. Pour une publication médicale datant de 1965, ce n'est pas un nombre négligeable. Celui de Feighner, John P. « *Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research* », paru en 1972, totalise 7 256 occurrences dans la littérature référencée par Google ; en 2013, cela faisait de lui le huitième article le plus cité de la littérature psychiatrique [595]. Celui de Françoise Barré-Sinoussi sur le virus du SIDA, paru en 1983 dans *Nature* (une revue généraliste qui fait très souvent croître le nombre de citations d'une publication), *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)* [596], est mentionné 10 580 fois. Si la revue *Nature* n'est pas une revue de médecine, il s'agit d'un article médical, et d'un article extrêmement important dans l'histoire de la médecine. En comparaison, donc, celui de Schildkraut n'a pas à rougir.

Et ce d'autant moins que les articles qui, dans l'histoire de la neurophysiologie, firent date, ne sont pas nécessairement autant cités : exception faite de celui de Hodgkin et Huxley de 1952 [597] (25 621 citations), certains monuments de l'histoire de la physiologie cérébrale sont bien moins cités. Par exemple, le papier qui signa la conversion d'Eccles à la conception chimique de la transmission synaptique [598] ne compte

594. On peut consulter Eugene Garfield. « 100 citation classics from the Journal of the American Medical Association ». In : *JAMA* 257.1 (1987), p. 52-59, pour un tableau bibliométrique du champ médical, et Richard Van Noorden, Brendan Maher et Regina Nuzzo. « The top 100 papers ». In : *Nature News* 514.7524 (2014), p. 550-553, qui s'est penché sur le cas de la revue *Nature*.

595. Voir Shahrzad Mazhari. « The 100 top-cited articles published in psychiatric journals ». In : *Journal of Psychiatric Practice®* 19.4 (2013), p. 327-338, p. 329, qui, cependant, ne compte pas l'article de Schildkraut parmi les cent plus cités, ce qui me semble assez étonnant.

596. Françoise Barré-Sinoussi et al. « Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ». In : *Science* 220.4599 (1983), p. 868-871.

597. Hodgkin et Huxley, « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ».

598. Brock, Coombs et Eccles, « The Recording of Potentials From Motoneurones With An Intracellular Electrode ».

que 736 citations ; celui de Carlsson sur le mécanisme d'action de la chlorpromazine [599] est repéré 2 868 fois. Plus parlant peut-être est le nombre de citation de l'article de Herbert H. Meltzer et Steven M. Stahl, qui est la première tentative de synthèse de la théorie dopaminergique de la schizophrénie [600], publié onze ans après celui de Schildkraut et qui ne parvient qu'au nombre de 1 087 occurrences. L'équipe de Solomon H. Snyder, dont les travaux et les résultats servirent de fondements empiriques à ladite théorie, voit ses travaux tourner autour de 1 500 à 2 000 citations chacun. Ils s'agit certes de travaux plus récents, ce qui pourrait expliquer qu'ils soient moins cités, mais la contrepartie de leur jeunesse, c'est justement un accès bien plus précoce à la numérisation.

Bref, l'article de Schildkraut est, de ce point de vue, un article qui fit grand bruit, et dont l'importance ne saurait être contestée.

Mais il l'est également pour des raisons de forme. Étonnamment, il l'est même peut-être davantage pour des raisons de forme que de contenu. Après tout, Schildkraut n'était pas le premier à soupçonner une substance biogène d'être la cause biologique de la survenue d'une pathologie mentale : avant lui, Woolley et Shaw l'avaient fait. Ils avaient également donné à leur propos la forme d'une revue de littérature synthétique, à laquelle ils avaient adjoint toutefois certains éléments de réflexion, certaines nuances qui rendaient leur article moins efficace que celui de Schildkraut. C'est la thèse défendue par David Healy [601] : l'originalité de Schildkraut, ce n'était pas de supposer une étiologie biologique des maladies mentales, ni de faire référence aux amines cérébrales — encore que sa proposition théorique en inclût plus d'une, là où ses prédécesseurs s'étaient surtout penchés sur la sérotonine [602]. C'était de le faire en formulant les choses de façon claire et relativement directe, quoique non dogmatique, de façon à ce que non seulement les chercheurs, mais aussi les cliniciens eux-mêmes saisissent le propos [603] ; et c'était enfin de le faire en appuyant son propos sur une masse de recherches considérable — l'article de novembre 1965 consacre cinq page sur un total de quatorze aux travaux cités dans les neuf pages de l'exposé, soit cent dix références bibliographiques. C'était beaucoup. Et ce n'était pas anodin. Car ce ce que faisait en réalité l'article de Schildkraut, et ce que firent par la suite les principales publications qui scandèrent l'histoire de cette seconde psychiatrie biologique, ce n'était d'une cer-

599. Carlsson et Lindqvist, « Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain ».
600. Herbert Y. Meltzer et Stephen M. Stahl. « The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia : a Review ». In : *Schizophrenia Bulletin* 2.1 (1976), p. 19-76.
601. Healy, *The Antidepressant Era*.
602. Je dis surtout, car Woolley infléchit son propos dans le livre de 1962, mais en un sens, sa chance était déjà passée.
603. Mulinari, « Monoamine theories of depression : historical impact on biomedical research », p. 368.

taine façon que coucher sur le papier la conclusion (mais une conclusion qui ne pouvait être qu'hypothétique) d'un ensemble de résultats expérimentaux en provenance de la neurophysiologie fondamentale, de la pharmacologie et de la clinique, c'est-à-dire d'un ensemble de prémisses qui, pour certaines, n'avaient que peu à voir avec la psychiatrie. Il est à peu près évident que l'idée selon laquelle un déficit en sérotonine et/ou en noradrénaline, si elle n'était pas présente dans toutes les têtes, ne l'était certainement pas que dans celle de Joseph J. Schildkraut. L'hypothèse (car c'est là le sens du mot « *theory* » dans toute cette littérature) aminergique des troubles affectifs fut formulée explicitement par Schildkraut, mais elle est l'héritière de toute une époque, et même, de toute une institution, à savoir le National Institute of Health.

L'accumulation de références, en effet, n'était pas gratuite dans ce travail, pas plus qu'elle ne le fut par la suite. Il s'agissait en fait du mode d'argumentation principal, et même du seul mode d'argumentation : l'article de Schildkraut, de même que tous ceux qui marquèrent l'histoire de cette théorie biopsychiatrique, était une « revue de littérature », ou « une revue de synthèse » : c'est le sens de l'anglais « *review* », qui donnait son sous-titre à l'article de Schildkraut [604]. De ce fait, cette accumulation de littérature était en réalité une accumulation de preuves ; car, *de facto*, ces dernières étaient rarement du fait de l'auteur : cela avait été en partie le cas de Woolley dont les propres travaux l'avaient conduit au concept d'antimétabolite ; ce fut le cas aussi d'Izyaslav Lapin ; ce fut le cas enfin de certains de ces psychiatres-théoriciens, mais dans leur majorité, ces derniers tiraient leur position de théoriciens justement de ce qu'ils n'étaient pas des chercheurs, et de ce que, par là même, ils n'étaient pas confrontés à l'extraordinaire complexité des phénomènes biologiques que seule la maîtrise des dispositifs techniques et technologiques de plus en plus exigeants et performants permettait de saisir et d'interpréter. Mais à l'inverse, comme ce fut le cas avec Dilworth Woolley ou avec Philip Seeman, il arrivait aussi que la fréquentation exclusive du laboratoire, et la distance entre un biologiste et la concrétude clinique de la maladie mentale, poussât le chercheur à se figurer la maladie mentale sous les traits d'un ensemble de mécanismes neurochimiques dysfonctionnels.

En un sens, donc, c'est la distance à l'égard de la pratique de la science et du statut des résultats du laboratoire qui rendit possible, de la part d'un petit nombre de médecins (et symétriquement, de la part d'un petit nombre de biologistes que leur méconnaissance du terrain clinique ne paraissait pas gêner), la biologisation théorique des troubles mentaux qui vint comme parachever celle qui avait débuté dans la clinique et dans la thérapeutique.

604. « *Review of supporting evidence* », c'est-à-dire d'une « synthèse des preuves en faveur [de l'hypothèse aminergique] ».

En effet, que trouve-t-on dans l'article de Schildkraut qu'on ne trouverait nulle part ailleurs ? Peu de choses en réalité. Mais ces choses, on les trouve dans un ordre qui, en 1965, ne pouvait que donner du crédit à l'hypothèse que Schildkraut en tirait.

L'auteur de l'article raconta lui-même en 2000 à David Healy les circonstances dans lesquelles son article fut écrit. Il expliqua que sa gestation, sa maturation et sa rédaction lui prirent énormément de temps (plusieurs années) avant qu'il ne se décidât à le faire paraître. Craignant les réactions que l'article susciterait, et n'étant pas lui-même physiologiste ni biochimiste, il suivit néanmoins l'intuition qui était la sienne — à savoir, qu'il était possible, avec un article qui « rassemblât de façon claire et convaincante » un ensemble de données qui circulaient dans la communauté médicale et scientifique de façon plus ou moins explicite, « de mettre en marche la révolution biologique de la psychiatrie » ; mais Schildkraut se montrait prudent car il avait également conscience que son papier pouvait également faire mourir dans l'œuf la révolution en question [605].

Il s'agit donc d'un article de synthèse, syncrétique, à l'image du parcours et des centres d'intérêts pluriels de son auteur. Schildkraut était en effet passé par Harvard, où il avait été diplômé en chimie, et où il s'était intéressé de près à la psychanalyse. Son expérience en tant qu'externe au Massachusetts Mental Health Center, où il décida de retourner exercer après son internat, l'avait convaincu d'embrasser une carrière de psychanalyste. Mais, tout comme Alec Coppen en avait fait l'expérience avec le lithium de l'autre côté de l'Atlantique quelque années auparavant, Schildkraut croisa la route de la psychiatrie biologique en constatant les effets absolument spectaculaires de l'imipramine et de la phénelzine sur les patients dépressifs. Sa collaboration avec le NIMH, l'institut du NIH consacré à la science et à la clinique des maladies mentales, débuta en 1963 ; elle dura jusqu'en 1967.

Et au mitan de cette période, Schildkraut publia « *The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence* ».

Schildkraut y passait tout d'abord en revue quatre types de preuves (dont « la plupart [étaient] indirectes », reconnaissait-il [606]) en faveur de l'hypothèse selon laquelle la dépression était causée par des taux de catécholamines cérébrales insuffisamment élevés, peut-être eux-mêmes causés par des troubles du métabolisme. La terminologie de l'article était en réalité bien plus prudente : Schildkraut y emploie bien le verbe « *produce* » (« produire », « causer »), mais il utilise bien plus souvent le champ lexical de la relation : entre les amines cérébrales et les troubles psychiatriques, il évoque « *a possible link* » (« une relation possible ») « *a fairly consitent relationship with* » (« une

605. Joseph J. Schildkraut. « The Catecholamine Hypothesis ». In : *The Psychopharmacologists, III*. Sous la dir. de David Healy. Londres/New York : Hodder Arnold, 2000, p. 111-134, p. 123.
606. Schildkraut, « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence », p. 509.

connexion plutôt robuste »), etc. : Schildkraut n'avait nullement l'intention de résoudre le problème de l'âme et du corps, seulement de proposer une une idée dont il jugeait qu'elle avait, ou pouvait avoir pour la psychiatrie « une valeur heuristique considérable », en dépit de, ou peut-être grâce à ce qu'elle laissait justement et prudemment dans l'ombre.

À travers ces arguments, c'est plus d'un demi-siècle de recherches qui venait en renfort d'une idée relativement simple, un demi-siècle dont la dernière décennie — celle justement qui sépare Woolley de Schildkraut — avait précipité, au sens chimique du terme, l'hypothèse catécholaminergique.

La première série de preuves venait de la biologie des monoamines cérébrales (i) [607] ; la seconde reposait sur les données pharmacologiques concernant les antidépresseurs (ii) [608] ; la troisième s'appuyait sur les effets physiologiques et biochimiques de la réserpine (iii) [609] ; la quatrième, enfin, avait pour origine la clinique psychiatrique, point de convergence des données du laboratoire du biologiste et de celui du chimiste, et consistait en la somme des données les plus récentes concernant l'action clinique des psychotropes (iv) [610].

Ces quatre séries d'arguments étaient suivies d'une conclusion [611], elle-même suivie d'un résumé, que voici.

> « RÉSUMÉ. L'hypothèse catécholaminergique des troubles mentaux suggère que certaines formes de dépressions (sinon toutes) sont associées à une diminution des taux (absolus ou relatifs) de catécholamines (et en particulier des taux de noradrénaline) disponibles au niveau des récepteurs adrénergiques. À l'inverse, il se pourrait que l'amélioration de l'humeur soit associée, pour sa part, à un excès des mêmes amines. Nous avons passé en revu les preuves qui soutiennent cette hypothèse.
>
> Les données qui nous viennent des études pharmacologiques, notamment sur l'animal, suggèrent que l'action des deux principales familles de médicaments antidépresseurs est médiatisée par les catécholamines. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) augmentent la concentration cérébrale en noradrénaline, tandis que les substances imipraminiques potentialisent les effets physiologiques de la noradrénaline. La réserpine, une substance chimique capable de provoquer une forme clinique de dépression, cause une déplétion des catécholamines, mais il se peut que d'autres aminés soient également impliquées dans le mécanisme de son action. On ne peut de manière rigoureuse extrapoler une explication pathophysiologique claire depuis les données pharmacologiques. Les études cliniques pertinentes pour

607. Ibid., p. 509-510.
608. Ibid., p. 510-513.
609. Ibid., p. 513-515.
610. Ibid., p. 515-516.
611. Ibid., p. 516-517.

> soutenir l'hypothèse catécholaminergique sont limitées, et leurs conclusions incertaines.
> Il n'est ainsi possible, ni de confirmer, ni de rejeter de façon définitive cette hypothèse sur la seule base des données dont nous disposons actuellement. En l'état, et au vu de nos connaissances, l'hypothèse catécholaminergique a une valeur heuristique considérable, dans la mesure où elle fournit au chercheur comme au clinicien un cadre de référence qui intègre une grande part de notre expérience [clinique de la dépression, NDA] et les agents pharmaceutiques provoquant des altérations de l'état affectif chez l'être humain [612].. »

La variété des données convoquées par Schildkraut avait plusieurs effets concomitants. Elle corroborait l'hypothèse que l'auteur de l'article avait eu l'audace de tirer d'elles, et de communiquer à ses pairs : la pharmacologie du LSD n'avait pas suffi à asseoir l'hypothèse d'Osmond, et celle-ci n'avait pas eu de postérité notable ; la physiologie de la sérotonine couplée à celle du LSD avait permis à Woolley d'aller un peu plus loin, mais la décennie 1955–1965 avait permis à Schildkraut de prendre connaissance de faits nouveaux, en provenance notamment de la chimiothérapie psychiatrique. Mais pas seulement.

L'article de Schildkraut tombait à point nommé, à un moment de considérable accélération de l'histoire de la biologie du cerveau et de l'histoire de la clinique psychiatrique.

Sans préjuger ici de la hiérarchie entre ces différentes lignes d'événements qui vinrent ce rejoindre entre les pages 509 et 522 du 122e numéro de l'*American Journal of Psychiatry* (je m'en explique juste après), et sans qu'il soit nécessaire, ici, de tâcher de figurer autrement que par le texte écrit les relations entre ces différentes strates et entre ces différents types de savoirs tels qu'ils apparaissent dans le texte de Schildkraut, on peut affirmer, après d'autres [613], que l'explication avancée par Schildkraut reposait précisément sur les prémisses suivantes, incarnées par des travaux que nous avons en réalité déjà vus (même si Schildkraut lui-même ne les cite par forcément : cela s'explique très bien).

En 1965, parler des amines cérébrales comme de substances jouant effectivement un rôle dans la physiologie du cerveau, cela pourrait nous sembler dire quelque chose qui, au vu des découvertes des années 1930–1950, ne laissait plus guère place au doute : or, c'était loin d'être le cas. Et, en un sens, le travail de Schildkraut lui-même, par son audace, mais sans aucune donnée empirique supplémentaire, contribua sans aucun doute à dissiper les scrupules de certains. Marthe Vogt avait localisé la noradrénaline

612. Schildkraut, « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence », p. 518.
613. López-Muñoz et Álamo, « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today » ; Francisco López-Muñoz et Cecilio Álamo. *Neurobiology of depression*. Boca Raton/Londres/New York : CRC Press, 2012.

dans le cerveau ; Carlsson, en 1958, l'avait fait également avec la dopamine, même si sa fonction de neurotransmetteur ne faisait pas encore l'unanimité ; les travaux de Maurice Rapport, Arda Green, Irvine Page et Betty Twarog avaient apparemment tranché la question de la nature de la sérotonine, ainsi que ceux de John Gaddum.

Mais il est intéressant de noter que les travaux que Schildkraut cite le plus, sur ce dernier point, étaient ceux qui avaient été conduits en 1955 sous l'égide Bernard B. Brodie, l'une des figures les plus influentes de la recherche biologique du NIMH. L'intérêt de ce biais qu'on trouve dans l'article de Schildkraut ne vient pas du fait qu'il manifeste un évident et pour ainsi dire trivial esprit de corps et d'équipe ; mais parce que les résultats que les chercheurs gravitant autour de Brodie avaient obtenus l'avaient été à l'occasion de travaux sur la réserpine. Or, la réserpine, à la différence du LSD, ne provoquait pas de symptômes schizophréniformes : elle les soulageait. Et on conçoit qu'au sein du champ de la biologie et de la recherche biomédicale, une substance psychotrope dont on pouvait faire usage comme d'une médication et non comme d'un moyen artificiel de provoquer ce que justement, en tant que psychiatre, on souhaitait alléger, était une substance bien plus intéressante.

De fait la chlorpromazine mit un peu de temps à traverser l'Atlantique ; peu, mais suffisamment pour permettre à Nathan Kline, l'inénarrable découvreur et promoteur de l'effet antidépresseur de l'iproniazide, et de la psychopharmacologie en général, de travailler sans relâche, dans la première moitié de la décennie 1950–1960, à ce que la réserpine devînt un traitement de premier plan des symptômes de la schizophrénie. Faisant jouer ses relations auprès de Squibb Pharmaceuticals, il parvint à s'assurer un approvisionnement régulier en alcaloïde de synthèse. Habile à la manœuvre, il réussit à convaincre Paul Hoch, qui supervisait les institutions de soin psychiatriques de la ville de New York, et jusqu'au gouverneur de la ville, qu'il approcha via Averell Harriman, que la réserpine devait, dans les meilleurs délais, entrer dans la pharmacopée en usage pour traiter les 94 000 patients psychiatriques que comptaient les hôpitaux dont Hoch avait la charge. Sans affirmer que la réserpine guérissait la schizophrénie, mais uniquement qu'elle se montrait efficace pour soulager les délires et l'anxiété, pour tempérer l'agressivité de certains patients ainsi que les symptômes obsessionnels, et voyant en elle un sédatif original (mais un sédatif tout de même), Kline ne cherchait pas à créer un nouveau concept, comme le faisaient dans les mêmes années Delay et Deniker, à Paris en forgeant l'idée de « neuroleptique » : il souhaitait simplement promouvoir, de façon plus générale, la chimiothérapie des troubles mentaux, c'est-à-dire la biologisation de la clinique [614]. Kline n'était pas un théoricien, c'était un homme

614. Kline, « Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions » ; Kline et Stanley, « Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital » ; Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 68-70.

d'action. Un homme d'action d'une redoutable efficacité.

Il y consacra tant et si bien son énergie qu'il en reçut son second prix Lasker, en 1964, après un premier en 1957. Mais surtout il contribua à ce que la réserpine fît parler d'elle, à la fois dans le champ clinique et dans le champ des sciences biologiques ; la réserpine ne fut pas qu'une sorte de répétition générale de la psychopharmacologie de la schizophrénie (qui ne prit véritablement son plein essor qu'avec la chlorpromazine) : elle fut l'occasion d'avancées majeures dans le champ de la neurophysiologie.

La réserpine n'était pas une molécule intéressante que du point de vue du médecin : elle l'était aussi du point de vue du savant [615]. C'est en effet la réserpine qui avait fourni aux équipes de Brodie, au point d'éclipser quelque peu d'autres travaux [616], ce qui avait manqué jusqu'ici, à savoir une preuve quasi directe de l'action d'une substance psychotrope sur les amines cérébrales. Jusqu'à 1955, on avait su, grâce à Gaddum, et Osmond, et Woolley, que le LSD et la sérotonine étaient des substances antagonistes. Mais on l'avait su en fonction de leurs conséquences pharmacologiques, pas de leurs mécanismes d'actions au niveau neurophysiologique et biochimique.

C'est ce que Brodie, pour sa part, était parvenu à faire. Les chercheurs du NIH, notamment grâce à l'innovation technique majeure qu'avait représenté le spectrofluorimètre [617] étaient ainsi parvenus à montrer deux choses.

La première, c'était que la sérotonine avait un rôle physiologique au niveau du SNC, et même, au niveau cérébral. On serait tenté de croire, encore une fois, que les publications de la période 1948–1954 avaient tranché la question ; mais le caractère indirect de leur preuve la plus robuste (l'antagonisme pharmacologique entre la sérotonine et le LSD) explique pourquoi ce furent les travaux de Brodie qui donnèrent à l'idée de neurotransmission chimique un caractère à la fois cohérent et valide [618]. Et nul doute que le travail de Schildkraut, en retour, permît à cette idée de se généraliser, puisque son hypothèse impliquait les monoamines cérébrales en général (c'est-à-dire les catécholamines que sont la noradrénaline et la dopamine, et l'indolamine qu'est la sérotonine). L'équipe de Brodie avait établi ce fait de façon certes encore indirecte, mais moins que les travaux de Gaddum. Car ce que Brodie et ses confrères avaient mis en évidence, c'était le fait que la réserpine causait une diminution de la concentration de sérotonine tissulaire. Et qu'elle s'accompagnait d'effets dépresseurs (dans la mesure où elle potentialisait les effets déjà bien connu de l'hexobarbital et de l'éthanol). Le spectrofluorimètre avait permis de mettre en évidence que suite à l'administration

615. Bein, « Biological Research in Pharmaceutical Industry with Reserpine ».
616. Mais après tout, Schildkraut n'était pas historien des sciences, le choix lui revenait de citer qui il voulait, ou qui il lui semblait judicieux, diplomate ou simplement pertinent de citer.
617. Udenfriend, « Development of the spectrophotofluorometer and its commercialization. » Voir aussi la note [260], page 415.
618. La série de publications de l'équipe de Brodie se trouve à la note [265] page 417.

de réserpine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA), un métabolite de la sérotonine, voyait sa concentration s'élever ; ce qui permettait de déduire que la réserpine avait pour effet de libérer la sérotonine de ses sites cellulaires de stockage, ce qui la rendait accessible à la monoamine oxydase, et expliquait pourquoi la concentration du produit de sa dégradation par la MAO, le 5HIAA, augmentait [619].

Et la seconde, donc, c'était que la réserpine avait une action sur les concentrations d'amines cérébrales. Une action qui était peut-être médiatisée par d'autres processus physiologiques ; une action dont il était possible, du point de vue physique autant que du point de vue métaphysique, qu'elle ne fût pas elle-même la cause des manifestations comportementales qui suivaient son administration. Mais la neurophysiologie ne s'embarrassait pas de telles considérations ; ou plutôt, si : comme Schildkraut en 1965, elle le faisait en usant et abusant de formules vagues, ouvertes à toutes les interprétations ou presque, comme par exemple « *[serotonin] may have a role in brain function* » [620], c'est-à-dire « il n'est pas à exclure que la sérotonine joue un rôle fonctionnel dans le cerveau ».

Il aurait été possible de ne voir dans ces deux ordres de faits (les comportements de retrait induits par la réserpine, et l'augmentation des taux de 5HIAA qui signalait une diminution de la 5-HT cérébrale) qu'une corrélation accidentelle. C'était peu probable, mais possible néanmoins.

Ce qui poussa Schildkraut à franchir le Rubicond, et à supposer que l'action pharmacologique (et donc aussi psychologique) de la réserpine reposait sur son activité neurochimique, c'était les données de la clinique concernant les antidépresseurs, mais aussi et surtout, celles du laboratoire.

La clinique, on l'a vu, avait permis de parvenir à un consensus autour de l'idée selon laquelle certaines molécules psychotropes agissaient comme des antidépresseurs ; au premier rang de ces molécules, on trouvait l'iproniazide et l'imipramine.

Or, justement entre l'hypothèse de Woolley et celle de Schildkraut, la découverte qui changeait la donne, c'était la mise au jour du mécanisme d'action de ces antidépresseurs. Je l'ai dit : si la chlorpromazine fut à l'origine de la biologisation pharmacologique des troubles mentaux, ce furent les antidépresseurs qui engendrèrent la biologisation théorique, secondés par la réserpine.

Les travaux sur la monoamine oxydase, qui avaient débuté avec Mary C.L. Hare

619. Shore, Silver et Brodie, « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain » ; Pletscher, Shore et Brodie, « Serotonin Release as a Possible Mechanism of Reserpine Action » ; Brodie, Pletscher et Shore, « Evidence that Serotonin has a Role in Brain Function ».

620. Brodie, Pletscher et Shore, « Evidence that Serotonin has a Role in Brain Function », p. 968.

dans les années 1920 [621], et s'étaient poursuivis autour de Blaschko [622] et de Richter [623] dans les années 1930 et 1940 avaient permis à Ernst Albert Zeller, à la Northwestern University Medical School de Chicago, d'établir en 1952 le fait que l'iproniazide était un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Si Zeller lui-même se montrait prudent dans ses conclusions sur la question du rapport causal entre l'action biochimique de la molécule et ses effets pharmacologiques et thérapeutiques, Schildkraut l'était moins : le fait qu'un antidépresseur fût la cause d'une désactivation temporaire des enzymes responsables de la dégradation des amines cérébrales, et donc que ce médicament fût la cause d'une élévation probable de la concentration de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine cérébrales était en parfaite symbiose avec le fait qu'une substance comme la réserpine, qui provoquait une déplétion de la sérotonine tissulaire et donc de sa concentration, provoquât une forme de dépression.

Plus simplement : quand les amines cérébrales étaient présentes à des concentrations élevées (ou normales), on observait une homéostase psychique, ou une amélioration très nette de l'humeur ; quand les amines cérébrales étaient présentes à des concentrations anormales (ou plus basses), on observait une diminution du tonus, une altération de l'humeur. Il n'en fallait pas beaucoup plus pour estimer que la cause des modifications physiologiques et la cause des modifications comportementales ne faisaient qu'une. Et que les amines cérébrales elles-mêmes étaient la cause de la vie psychique normale et de la psychopathologie, du moins des pathologies de l'affect.

La théorie de Schildkraut ne disait rien d'autre, ni rien de plus.

Et ce qui vint servir de clé de voûte aux conclusions de Schildkraut, ce fut une découverte due à un chercheur du NIH qui gravitait également autour de Brodie, du nom de Julius Axelrod. Une découverte qui lui valut le prix Nobel. Entre 1961 [624] et 1964 [625], Axelrod était parvenu à mettre au jour un mécanisme responsable de la déplétion des catécholamines tissulaires qui ne mettait pas en jeu la monoamine oxydase. Ce mécanisme, c'était celui de la recapture, c'est-à-dire de la réabsorption du neurotransmetteur par la cellule pré-synaptique qui l'avait préalablement libéré. Or, pour ce faire, Axelrod et son équipe avait employé de la noradrénaline marquée (H^3-noradrénaline), et étudié sa physiologie en utilisant de l'imipramine, de la desméthylimipramine et de l'amitriptyline. On avait repéré les propriétés antidépressives de ces molécules depuis

621. Hare, « Tyramine oxidase : A new enzyme system in liver ».
622. Blaschko, Richter et Schlossmann, « The Inactivation of Adrenaline ».
623. Derek Richter. « The inactivation of adrenaline *in vivo* in man ». In : *The Journal of Physiology* 98.3 (1940), p. 361-374.
624. Axelrod, Whitby et Hertting, « Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues » ; Whitby, Axelrod et Weil-Malherbe, « The fate of H^3-norepinephrine in animals » ; Hertting, Axelrod et Whitby, « Effect of drugs on the uptake and metabolism of H3-norepinephrine ».
625. Glowinski et Axelrod, « Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds ».

quelques années [626]. Mais, surtout, on savait d'elles qu'*elles n'étaient pas des IMAO* [627]. La littérature avait dû se contenter de désigner ces molécules en référence à leur structure chimique (elles étaient des « antidépresseurs tricycliques », ce qui ne signifiait pas grand chose). Les travaux d'Axelrod avaient fini par répondre, précisément au moment où Schildkraut entamait la rédaction de son article (c'est-à-dire vers 1962–1963, suite à quoi la version de travail s'échangea dans les locaux du NIMH [628], si bien que plus personne n'en ignorait l'existence à Bethesda. Après le mois de novembre 1965, ce fut toute la psychiatrie américaine qui en parla.

À la fin de sa collaboration avec les NIMH, Schildkraut signa deux articles : le premier, *Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in The Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action* [629] visait avant tout à reconduire son hypothèse de 1965, à persister et signer.

Le second, en revanche, « *Biogenic amines and emotion* » [630] cosigné par Seymour S. Kety, avait une tout autre portée. Premièrement parce qu'il s'aventurait au-delà des limites de la médecine mentale, en extrapolant à la vie mentale en tant que telle les intuitions qui avaient donné naissance à l'article de 1965. Mais aussi et surtout parce que Kety, Scientific Director du NIMH depuis 1950 [631], joua, dans toute cette histoire, un rôle éminent quoique difficile à saisir si l'on s'en tient, comme j'ai choisi de le faire, à l'espace de la littérature scientifique. Les travaux de Kety, ceux qui avaient assis sa réputation, avaient porté sur le métabolisme cérébral, à la fin des années 1940. Ses travaux de recherche des années 1960 portèrent plus spécifiquement sur la génétique des troubles mentaux, une voie de recherche sur la biologie des troubles mentaux qui se distingue de celles que nous avons suivies jusqu'ici précisément parce qu'elle n'avait (et n'a toujours toujours) que peu de conséquences directes au plan thérapeutique [632]. Homme mesuré et prudent, chercheur et technicien brillant, Kety

626. Voir page 165 et les suivantes.
627. Schildkraut, « The Catecholamine Hypothesis », p. 118.
628. Ibid., p. 123.
629. Schildkraut et al., « Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in The Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action ».
630. Schildkraut et Kety, « Biogenic amines and emotion ».
631. Un poste qu'il quitta pour y revenir plusieurs fois : voir Philip S. Holzman. « Seymour S. Kety, MD, 1915–2000 ». In : *American Journal of Psychiatry* 157.7 (2000), p. 1057-1057 ; Louis Sokoloff. « Seymour S. Kety ». In : *National Academies Press. Biographical Memoirs* 83 (2003), p. 1-21. La vie de Seymour Kety mériterait une biographie de la même ampleur que celle que Robert Kanigel a consacrée à Brodie : de fait, il ne semble pas exagéré de penser que Kety fut au champ de la psychiatrie américaine ce que Brodie fut à celui de la neurophysiologie : un père fondateur. Sur Brodie, voir Ermino Costa, Alexander G. Karczmar et Elliot S. Vesell. « Bernard B. Brodie and the rise of chemical pharmacology ». In : *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 29.1 (1989), p. 1-22, et surtout l'ouvrage Robert Kanigel. *Apprentice to genius : The making of a scientific dynasty*. Londres/New York : Macmillan Publishing Company, 1986, qui est une biographie intellectuelle du NIH pendant la période qui nous occupe.
632. Sauf à considérer, par exemple, que le caractère génétique d'un trouble mental le rendant par

fut un administrateur hors pair à la carrière riche et complexe, qui assura notamment la continuité du programme de recherche du NIMH, peut-être plus que les directeurs eux-mêmes ; il sut attiré à lui de très nombreux savants, médecins, et donner de l'élan à la carrière de nombreux médecins. Schildkraut étaient l'un d'eux.

Kety avait une conception pluraliste du phénomène de la maladie mentale, ce qui est d'autant plus à porter à son crédit qu'il n'était pas médecin mais biologiste : en 1956, dans son rapport annuel, il avait même écrit noir sur blanc qu'il était « dangereux de surestimer les facteurs purement biologiques des maladies, et des maladies mentales en particulier » [633].

Peut-être avait-il changé son fusil d'épaule lorsqu'il signa l'article avec Schildkraut ; car sans souscrire à une conception de la maladie mentale sous l'angle du tout biologique, Kety chercha tout au long de sa carrière au NIMH à promouvoir la recherche biologique fondamentale concernant les causes et la nature des pathologies de l'esprit. C'était son rôle : il avait la responsabilité de la recherche scientifique produite entre les murs de l'institution du Maryland [634]

Peut-être faut-il comprendre cette publication commune avec l'auteur de l'article le plus important de toute cette histoire comme le sceau qu'apposait à l'hypothèse biologique de l'étiologie des troubles mentaux toute l'institution du NIMH, et, avec elle, toute la politique de recherche de la première puissance mondiale ; c'est-à-dire, si l'on peut autoriser un tel raccourci, toute la médecine scientifique.

4.4.4 Développements ultérieurs

L'article de Schildkraut fut énormément cité les premières années (1966–1974) ; il le fut moins par la suite (1974–1988), et devint ensuite une source pour les historiens de la médecine mentale, et vit ses mentions dans une certaine littérature scientifique et médicale (celle, justement, consacrée réflexivement à l'histoire) croître à nouveau.

Les travaux les plus notables, au plan de la continuation de cette ligne de recherches, dont il est parfois difficile de démêler la part de spéculation de la part d'investigations empiriques, sont incontestablement ceux d'Alec Coppen, qui avaient été conduits et théorisés dans le Surrey, et ceux de Lapin et Oxenkrug, menés au l'Institut de Recherches Psychoneurologiques de Bekhterev dans l'actuelle Saint-Pétersbourg

définition incurable, la thérapeutique chimique est la seule option viable. Mais il n'existe pas à ce jour de thérapie génique des psychopathologies, pas plus qu'il n'existe de consensus autour des causes (ou des facteurs) génétiques précis et spécifiques des maladies mentales, même si la génétique quantitative a depuis longtemps établi leur existence probable.

633. Ingrid G. Farreras, C. Hannaway et V.A. Harden. *Mind Brain Body and Behavior. Foundations of Neuroscience and Behavioral Research at the Institutes of Mental Health*. Amsterdam : IOS Press, 2004, p. 34.

634. Notamment, mais pas exclusivement, dans le Clinical Center Building 10 du site de Bethesda ; l'antre de Brodie était le Building 3.

(Leningrad) [635] : ils ouvrirent en effet la voie à l'hypothèse sérotoninergique de la dépression, une hypothèse qui encore aujourd'hui rayonne au-delà du champ médical et de la littérature scientifique, et selon laquelle, en suivant le présupposé fondamental que Schildkraut avait introduit dans le discours biopsychiatrique, la dépression avait pour cause une insuffisance en sérotonine cérébrale.

Les preuves sur lesquelles Coppen [636] appuyait sa démonstration étaient pour l'essentiel indirectes, notamment parce que l'auteur de « *The Biochemistry of Affective Disorders* » [637] fondait ses conclusions sur une analogie entre diverses anomalies affectant les voies sérotoninergiques périphériques (anomalies effectivement observées), et des anomalies dans les voies sérotoninergiques centrales, qui n'étaient pour leur part qu'hypothétiques [638]. Pour autant, le papier fut remarqué, l'idée qu'il contenait également.

Mais ce furent trois publications des années 1968–1969 qui implantèrent la théorie sérotoninergique de façon définitive. Deux venaient de Suède, du groupe de Calrsson, et rendaient compte d'une découverte qui venait en renfort de l'hypothèse encore fragile de Coppen, à savoir le fait que l'imipramine inhibait la recapture de la sérotonine : c'était la substance de l'article de 1968, « *The Effect of Imipramine of Central 5-Hydroxytryptamine Neurons* » [639]. Celui que Carlsson publia l'année suivante, « *Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-α-ethyl-meta-tyramine* » apportait un argument supplémentaire à l'hypothèse sérotoninergique, dans la mesure où il apportait la preuve qu'une autre substance, tout juste synthétisée par ses collègues de Göteborg (la 4-méthyl-α-éthyl-méta-tyramine, donc) présentait également à la fois une action antidépressive et une action inhibitrice sur le mécanisme de recapture présynaptique de la 5-HT [640]. Plus encore : elle avait une action sélectivement inhibitrice : ce fut le premier modèle d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les travaux d'Eli Lilly conduits sous la supervision de David T. Wong et qui aboutirent au Prozac débutèrent vingt-quatre mois après la parution de l'article de Carlsson [641], tandis qu'au Danemark,

635. Lapin et Oxenkrug, « Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect ».

636. Voir Bunney, « Obituary : Alec Coppen ». Il s'intéressait à la psychopharmacologie depuis le début de la décennie 1960 : en 1963, il avait paraître un article qui est cité plusieurs fois par celui de Lapin et Oxenkrug de 1969, Alec Coppen, David Murray Shaw et John P. Farrell. « Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan ». In : *The Lancet* 281.7272 (1963), p. 79-81.

637. Coppen, « The Biochemistry of Affective Disorders ».

638. López-Muñoz et Álamo, *Neurobiology of depression*, p. 131.

639. Arvid Carlsson, Kjell Fuxe et Urban Ungerstedt. « The Effect of Imipramine of Central 5-Hydroxytryptamine Neurons ». In : *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 20.2 (1968), p. 150-151.

640. Arvid Carlsson et al. « Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-α-ethyl-meta-tyramine ». In : *European Journal of Pharmacology* 5.4 (1969), p. 357-366.

641. David T. Wong, Kenneth W. Perry et Frank P. Bymaster. « The Discovery of Fluoxetine

Klaus Bøgesø et son équipe mettaient au point le citalopram pour le compte de Lundbeck. C'était également un ISRS. L'hypothèse sérotoninergique était devenue, dans le champ de la pharmacologie thérapeutique, une réalité [642].

L'article d'Izyaslav P. Lapin et Gregory F. Oxenkrug de 1969 faisait un pas de plus. En s'appuyant sur les travaux de Coppen déjà cités, mais aussi sur ceux d'Hermann M. van Praag [643], il conféra à l'hypothèse sérotoninergique de la dépression le statut d'une heuristique de premier plan. Si les auteurs eux-mêmes n'allaient pas jusqu'à affirmer que cette hypothèse était préférable à celle de Schildkraut, certains historiens interprètent malgré tout l'article dans ce sens [644]. Ce qui est certain, c'est que Lapin voyait lui-même dans sa proposition une idée « exigeant de plus amples investigations », mais qui, malgré tout, le conduisait à l'hypothèse d'une classification biochimique possible entre les dépressions à dominante mélancolique (qui s'expliquaient selon lui par une anomalie des voies sérotoninergiques), et les dépressions de type asthénique (dont les composantes étaient adrénergiques) [645].

La biochimie des troubles affectifs fut explorée pendant les décennies suivantes, avec

Hydrochloride (Prozac) ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 4.9 (2005), p. 764-774.

642. Le rapport entre la sérotonine et la dépression, ou, pour le dire mieux, l'intérêt qu'il y avait à enquêter sur ce rapport, avait échappé aux équipes du NIH et du NIMH qui avaient fait de la noradrénaline leur cheval de bataille, et s'étaient concentrées, on vient de le voir, sur la relation entre les antidépresseurs et ce neurotransmetteur précis. La sérotonine, pour autant, n'était jamais très loin : ni chez Carlsson, dont le nom est resté attaché à celui de la dopamine, pour les raisons qu'on a dites ; ni chez Brodie, qui la mentionnait dans un article de 1960 intitulé « *Evidence that tranquilizing Action of Reserpine is associated with change in brain Serotonin and not in Brain Norepinephrine : Effects of reserpine, raunescine, benzoquinolizines, dimethyl-aminobenzoyl methylreserpate, and stress* » (Bernard B. Brodie et al. « Evidence that tranquilizing Action of Reserpine is associated with change in brain Serotonin and not in Brain Norepinephrine : Effects of reserpine, raunescine, benzoquinolizines, dimethyl-aminobenzoyl methylreserpate, and stress ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 129.3 (1960), p. 250-256). Mais , dans la course à la découvert qu'était en train de devenir la science, l'idée d'une relation entre la sérotonine et la dépression était une idée européenne (Albert Sjoerdsma et Michael G. Palfreyman. « History of Serotonin and Serotonin Disorders ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 600.1 (1990), p. 1-8, p. 4). Le livre de Derek J. de Solla Price, Solla Price, *Science et supra-science*, s'il ne dit pas tout de cette réalité à la fois sociale et cognitive, en capte néanmoins des aspects fondamentaux, tout comme celui de Steven Shapin, Shapin, *Never pure : Historical Studies of Science as if it was Produced by People with Bodies, Situated in Time, Space, Culture, and Society, and Struggling for Credibility and Authority*. Dès lors, il était en un sens nécessaire qu'un homme comme Brodie, éminent spécialiste des catécholamines, négligeât quelque peu l'indolamine que les Anglais, les Russes et les Néerlandais prenaient, au contraire très au sérieux. Et dans le même ordre d'idées, on comprend pourquoi Brodie boudât la dopamine pendant longtemps, et pourquoi, inversement, Carlsson en fit le fer de lance de ses propres travaux. L'un obtint le Nobel ; pas l'autre : on ne gagne pas à tous les coups.

643. Hermann M. Van Praag. « Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxyindoles. Trends towards a more specific research in the field of antidepressants ». In : *Psychiatria, neurologia, neurochirurgia* 70.3 (1967), p. 219-233.

644. López-Muñoz et Álamo, *Neurobiology of depression*, p. 131.

645. Lapin et Oxenkrug, « Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect ».

une certaine ferveur, il faut le dire. Coppen lui-même continua de s'y intéresser [646].

Van Praag, qui travaillait entre le Psychiatrie Biologique de l'Université de Groningue et la Clinique psychiatrie universitaire sise dans la même ville y consacra ses premiers travaux [647], et les poursuivit ensuite à Utrecht [648]. Il fut l'un des psychiatres les plus actifs dans le champ de la psychiatre biologique sur le continent européen, dont il était un partisan fervent mais non dogmatique, fidèle à sa conception biologique générale des troubles mentaux, mais sachant se montrer ouvertement critique envers elle [649]. Et l'un des partisans les plus informés et les plus rigoureux de la conception sérotoninergique de la dépression, qui, effectivement, supplanta peu à peu l'hypothèse adrénergique.

De son côté, Schildkraut n'abandonna jamais son hypothèse de 1965 : sa carrière, après tout, lui devait beaucoup. Il publia une série de dix articles à cheval entre les années 1970 [650] et les années 1980 [651], qui visaient à établir une classification à visée

646. Alec Coppen et al. « Abnormalities of Indoleamines in Affective Disorders ». In : *Archives of General Psychiatry* 26.5 (1972), p. 474-478.

647. Van Praag, « Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxyindoles. Trends towards a more specific research in the field of antidepressants » ; Herman M. Van Praag, J. Korf et J. Puite. « 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid ». In : *Nature* 225.5239 (1970), p. 1259-1260.

648. Herman M. Van Praag. « Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds ». In : *Comprehensive Psychiatry* 21.1 (1980), p. 30-43 ; Herman M. Van Praag. « Central monoamine metabolism in depressions. II. Catecholamines and related compounds ». In : *Comprehensive Psychiatry* 21.1 (1980), p. 44-54 ; Herman M. Van Praag et al. « Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders ». In : *Journal of Affective Disorders* 13.1 (1987), p. 1-8 ; Herman M. van Praag. « Over the mainstream : diagnostic requirements for biological psychiatric research ». In : *Psychiatry Research* 72.3 (1997), p. 201-212 ; Herman M. Van Praag. « Anxiety/aggression-driven depression : A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25.4 (2001), p. 893-924 ; Herman M. Van Praag, E. Ron de Kloet et Jim Van Os. *Stress, the brain and depression*. Cambridge : Cambridge University Press, 2004.

649. Herman M. van Praag. « Biological psychiatry : still marching forward in a dead end ». In : *World Psychiatry* 9.3 (2010), p. 164-165.

650. Joseph J. Schildkraut et al. « Toward A Biochemical Classification of Depressive Disorders : I. Differences in Urinary Excretion of MHPG and Other Catecholamine Metabolites in Clinically Defined Subtypes of Depressions ». In : *Archives of General Psychiatry* 35.12 (1978), p. 1427-1433 ; Joseph J. Schildkraut et al. « Toward a biochemical classification of depressive disorders : II. Application of multivariate discriminant function analysis to data on urinary catecholamines and metabolites ». In : *Archives of General Psychiatry* 35.12 (1978), p. 1436-1439.

651. Alan F. Schatzberg et al. « Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders : III. Pretreatment Urinary MHPG as Predictors of Response to Treatment with Maprotiline ». In : *Psychopharmacology* 75.1 (1981), p. 34-38 ; Alan F. Schatzberg et al. « Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders : IV. Pretreatment Urinary MHPG Levels as Predictors of Antidepressant Response to Imipramine ». In : *Communications in Psychopharmacology* 4.5 (1980), p. 441-445 ; Alan F. Schatzberg et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : V. Heterogeneity Of Unipolar Depressions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 139.4 (1982), p. 471-475 ; Jon E. Gudeman et al. « Toward A Biochemical Classification of Depressive Disorders : VI. Platelet Mao Activity and Clinical Symptoms in Depressed Patients ». In : *The American Journal of Psychiatry* 139.5 (1982), p. 630-633 ; Alan H. Rosenbaum et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : VII. Urinary Free Cortisol and Urinary Mhpg in Depressions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 140.3 (1983), p. 314-318 ; Jacqueline A. Samson et al. « Toward a

prédictive entre différents types de dépressions en fonction de leurs composantes (ou causes) biochimiques : il fallait bien justifier le caractère « heuristique » de l'hypothèse de départ. Ce sont des articles peu cités (trois d'entre eux seulement dépassent la centaine de citations). Certains le sont même près de deux cents fois moins que l'article fondateur de novembre 1965.

C'est une autre des caractéristiques de ce pan de l'histoire de la médecine psychiatrique, et en particulier de cette littérature médicale (que j'ai appelée, faute de mieux, le discours biopsychiatrique) : elle a un aspect *spéculatif* incontestable, même si certains lui préfèrent le qualificatif de « philosophique » [652]. C'est une littérature médicale qui porte sur les principes de ce que devrait être le savoir psychiatrique, peinant toujours à actualiser, au sens aristotélicien, lesdits principes, c'est-à-dire à les rendre à la fois épistémologiquement et thérapeutiquement *effectifs*. En témoigne le très important texte de van Praag paru en 1987, qui faisait le lien entre la recherche dans le domaine de la psychiatrie biologique et celle dans le champ de la nosologie, dont j'ai déjà dit plus haut qu'elle était le pendant de celle-ci : dans son manifeste de 1987, « *Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders* » [653], van Praag justifiait ainsi tout le programme de recherche qui avait débuté entre 1954 et 1965, en affirmant que celui-ci ne devait jamais perdre du vue sa finalité essentielle, à savoir compléter la nosologie psychiatrique à dominante a-théorique (c'est-à-dire celle du DSM-III paru en 1980), sans chercher à la remplacer, et, ce faisant, contribuer à rendre la thérapeutique plus efficace, plus adaptée, plus sûre ; en un sens, plus humain — mais en un sens seulement.

Car dans le référentiel de la psychiatrie biologique, cette thérapeutique était implicitement conçue comme devant être une thérapeutique chimique [654], et, encore plus implicitement, comme devant être préférentiellement (je n'ai lu nulle part qu'elle devait l'être exclusivement). Or, il n'y a pas de nécessité conceptuelle à passer de l'idée d'une cause biologique des troubles mentaux à celle de l'exclusion de la thérapie morale ;

Biochemical Classification Of Depressive Disorders : VIII. Platelet Monoamine Oxidase Activity in Subtypes Of Depressions ». In : *Journal of Psychiatric Research* 19.4 (1985), p. 547-555 ; Alan F. Schatzberg et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : IX. Dst Results and Platelet Mao Activity ». In : *The British Journal of Psychiatry* 146.6 (1985), p. 633-637 ; Alan F. Schatzberg et al. « Toward a biochemical classification of depressive disorders : X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders ». In : *Archives of General Psychiatry* 46.3 (1989), p. 260-268.

652. Kenneth S. Kendler. « Toward a Philosophical Structure for Psychiatry ». In : *The American Journal of Psychiatry* 162.3 (2005), p. 433-440. J'expliquerai en conclusion pourquoi, à mon sens, Kenneth S. Kendler n'a pas tort sur ce point.

653. Van Praag et al., « Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders ».

654. Herman M. Van Praag. *No functional psychopharmacology without functional psychopathology.* 2010 ; Paul J. Harrison et al. « No Psychiatry Without Psychopharmacology ». In : *The British Journal of Psychiatry* 199.4 (2011), p. 263-265.

ce qui produit cette illusion, c'est justement l'histoire de ces conceptions biologiques des psychopathologies, dont la réactivation au XX^{e} siècle a effectivement commencé lorsqu'on chercha à expliquer le mécanisme d'action des médicaments psychotropes. Mais on l'a vu, et j'y reviendrai dans la conclusion générale, elle n'a pas recommencé uniquement en raison de cela.

4.5 Dopamine et schizophrénie

4.5.1 Une forme d'éternel retour ?

Le syncrétisme explicatif, c'est-à-dire le projet d'unification de différents types de savoirs, unification qui les faisait accéder au rang de preuves et de valeurs explicatives (pharmacologiques, physiologiques, cliniques) [655] fut donc le premier ressort, ou la cause efficiente, si on veut, de l'hypothèse structurante de Schildkraut.

La générativité scientifique et institutionnelle en avait été le second et peut-être même la cause finale.

Mais en aucun cas cette théorie aminergique des troubles affectifs ne permit de réaliser le rêve d'un Claude Bernard [656], reconduit à l'envi par certains psychiatres théorisant leur propre activité [657], à savoir celui d'un *modèle médical* au sein duquel l'efficience thérapeutique découlerait déductivement de l'effectivité du rationnel, c'est-à-dire du vrai : c'est cette étrange déficience qui affecte les théories biologiques des troubles mentaux qui explique pourquoi on trouve si peu de littérature à leur propos, alors même qu'elles représentent une production textuelle importante, très importante même dans le cas de la théorie dopaminergique de la schizophrénie.

C'est également la raison pour laquelle, bien que mon propos s'achève sur cette théorie, il ne la considère pas comme le point culminant de cette biologisation théorique, mais comme le point d'orgue, c'est-à-dire un épisode qui est aujourd'hui encore comme suspendu dans le temps, victime en partie de la circularité du discours qui l'incarne, et, au plan clinique, de qu'il faut bien appeler la stérilité de ce même discours.

La « théorie dopaminergique de la schizophrénie » conclura donc cet aspect de l'histoire de la biologisation des troubles mentaux, à savoir leur biologisation théorique. Elle n'est pas le dernier avatar de la tendance, née (ou plutôt réapparue) dans les années 1950, et qui ne s'est jamais interrompue depuis, à chercher à établir au moyen de la science expérimentale (et plus particulièrement de la biologie du cerveau) les facteurs étiologiques et les éléments anatomiques, physiologiques ou neurochimiques constitutifs des psychopathologies.

Quelques années après elle, par exemple, on vit des tentatives de systématisation

655. Je renvoie une fois de plus à l'ouvrage Lemoine, *La désunité de la médecine*, dont la lecture fut un événement capital dans le parcours de recherche qui fut le mien, même si la démarche qu'aura adoptée ce travail est très différente de celle sur laquelle repose le livre, et même si les concepts qui y sont développés n'apparaissent que de façon occasionnelle.

656. Claude Bernard. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865)*. Paris : Flammarion, 1966.

657. Kevin Black. « Psychiatry and the Medical Model ». In : *Adult Psychiatry (2e éd.)* Sous la dir. d'E. Rubin et C. Zorumski. Malden : Blackwell, 1908, p. 3-15.

explicative de la biologie de l'anxiété [658] qui s'appuyaient sur les données pharmacologiques disponibles concernant le mécanisme d'action des benzodiazépines [659]. Les théories pharmaco-biologiques de l'anxiété sont bien plus rarement citées que celles de la dépression ou de la schizophrénie dans l'historiographie, mais je les mentionne ici pour souligner la continuité à la fois de ce programme de recherche et du style de pensée syncrétique qui en constitua à la fois le principe et la fin [660].

Or, ces spéculations théoriques autour de l'anxiété ne faisaient que rejouer une partition qui s'était écrite entre 1954 et 1976 ; Osmond en avait tracé une ébauche à laquelle Woolley avait donné une armature ; Schildkraut en avait renforcé les fondations en proposant une hypothèse qui était peut-être moins intéressante en elle-même que du point de vue du style de pensée médicale et du mode d'élaboration qui l'avaient rendue possible, et dont la validité empirique importait moins que la capacité de l'hypothèse en question à générer un enthousiasme à la fois chez les psychiatres et chez les biologistes, et, par là même, à faire exister une manière de programme de recherche ; Meltzer et Stahl en avaient transposé la logique et reconduit le projet général de synthèse épistémique en revenant à la schizophrénie, d'où cette réactivation du discours biopsychiatrique était partie.

Une manière de boucler une boucle, en somme, en revenant à la pathologie mentale qui, sous diverses appellations, pose à la psychiatrie les problèmes les plus aiguës qui soient, à la fois parce que les causes en sont encore très peu connues, et parce que son tableau clinique est toujours un drame existentiel et humain que l'art médical sait soulager, mais ne sait pas guérir. Mais cette manière d'en revenir à la schizophrénie, on va le voir tout de suite, était aussi une manière de tourner quelque peu en rond ; non pas du point de vue des savoirs fondamentaux portant sur la neurochimie cérébrale, ni, évidemment, au plan technique ; mais au niveau des modes de conceptualisation de

658. Insel et al., « A Benzodiazepine Receptor-Mediated Model of Anxiety : Studies in Nonhuman Primates and Clinical Implications » en est un exemple. On en trouve d'autres dans les références données dans López-Muñoz, Álamo et García-García, « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs ».

659. Ce dernier avait été déterminé de façon définitive entre 1972 et 1982 : il n'avait donc fallu à Thomas S. Insel que deux ans pour en tirer une hypothèse explicative. — Pour ce qui concerne le mode d'action des benzodiazépines, les publications les plus importantes sont Iversen et Bloom, « Studies of the uptake of ^{3}H-GABA and ^{3}H-glycine in slices and homogenates of rat brain and spinal cord by electron microscopic autoradiography » ; Bloom, « Neural mechanisms of benzodiazepine actions » ; Mohler et Okada, « Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system » ; Snyder, Enna et Young, « Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : focus on neurotransmitters » ; Squires et Braestrup, « Benzodiazepine receptors in rat brain » ; Stein, Belluzzi et Wise, « Benzodiazepines : behavioral and neurochemical mechanisms » ; Costa et Guidotti, « Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines » ; Tallman et al., « Receptors for the age of anxiety : pharmacology of the benzodiazepines » ; Phil Skolnick et Steven M. Paul. « Molecular pharmacology of the benzodiazepines ». In : *International Review of Neurobiology* 23 (1982), p. 103-140, que j'ai déjà mentionnées, pour la plupart, mais dans un autre contexte. Voir *supra*, 4.1.5, page 425 et suivantes.

660. Voir la conclusion générale, page 533 et les suivantes.

la maladie elle-même.

Car ces modes de conceptualisation et cette reprise de la recherche d'explications biologiques de la schizophrénie n'auraient constitué un progrès qu'à la condition que la tentative de synthèse explicative de Meltzer en 1976 (que j'ai choisie comme point de repère) permît d'en savoir plus sur la schizophrénie, d'en comprendre mieux le développement et d'en identifier plus précisément les causes — et, pourquoi pas, d'en rendre la prise en charge thérapeutique plus efficace. Ou, si l'on suit les auteurs les moins enthousiastes, pour la rendre *enfin* efficace.

Il n'en fut rien : pas plus qu'on ne soigna mieux la dépression dans les années qui suivirent l'article de Schildkraut ne soigne-t-on pas mieux la schizophrénie depuis l'article de Meltzer et Stahl. Et il n'est dit non plus qu'on explique mieux la schizophrénie depuis qu'au cours des années 1970, l'idée se fit jour que la schizophrénie était (due à) une insuffisance cérébrale en dopamine.

4.5.2 La genèse protéiforme de l'hypothèse

La version de van Rossum (1966–1967)

L'idée d'un rôle prépondérant des voies dopaminergiques dans l'étiologie de la schizophrénie, comme toutes les idées, appartient à celui ou à celle qui s'en revendique l'autrice ou l'auteur, et que l'on croit, ou à qui on ne conteste pas cette autorité.

L'hypothèse (ou la théorie) dopaminergique de la schizophrénie est originale, car, comme le souligne Moncrieff [661], dès son introduction dans la littérature médicale américaine entre 1973 et 1974 par Steven M. Matthysse, alors rattaché aux Psychiatric Research Laboratories du Massachusetts General Hospital de Boston (et dont les travaux étaient très logiquement soutenus par le NIMH), elle était déjà considérée par l'auteur de l'article (mais non pas de l'hypothèse, donc) comme une réalité, c'est-à-dire comme une idée déjà « partagée par de nombreux chercheurs » et qui avait une effectivité déjà observable en 1974, puisqu'elle « exer[çait] une influence notable sur la conduite des expérimentations » biomédicales [662]. Matthysse ne pouvait en appeler qu'à vingt-deux sources bibliographiques : ce n'était pas encore énorme, mais c'était déjà ça.

Mais il manquait surtout une référence à celui qui fut, selon une partie de la

661. Joanna Moncrieff. « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis ». In : *Harvard Review of Psychiatry* 17.3 (2009), p. 214-225, p. 214-215.

662. Steven W. Matthysse. « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence ». In : *Journal of Psychiatric Research* 11 (1974), p. 107-113, p. 107. Voir également Steven W. Matthysse. « Antipsychotic drug actions : a clue to the neuropathology of schizophrenia ? » In : *Fed. Proc.* 32.2 (1973), p. 200-205 ; Steven W. Matthysse. « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence ». In : *Catecholamines and Schizophrenia*. Sous la dir. de Steven W. Matthysse et Seymour S. Kety. Elsevier, 1975, p. 107-113 ; Steven W. Matthysse et Joseph Lipinski. « Biochemical aspects of schizophrenia ». In : *Annual Review of Medicine* 26.1 (1975), p. 551-565.

littérature historico-critique [663], le véritable introducteur de cette idée, à savoir Jacques van Rossum [664], dont les travaux ne furent connus des équipes américaines que bien des années plus tard [665] : c'est pourquoi il est également courant de rencontrer des autrices ou des auteurs qui attribuent l'hypothèse à l'équipe de Solomon H. Snyder et à celle de Philip Seeman [666].

Encore une fois, tout comme l'hypothèse formulée et soutenue par Schildkraut, cette idée était dans l'air du temps. Elle l'était même plus que ne l'avait été l'hypothèse aminergique de la dépression. C'est que le faisceaux d'indices concordants qui conduisaient à elle était effectivement impressionnant : Baumeister et Francis en proposent la récapitulation suivante, références incluses [667] :

> **1931** : découverte des effets de la réserpine (Sen et Bose [668], cité par Kline [669]) ;
> **1952** : preuve que la sérotonine est un neurotransmetteur chez les invertébrés (Twarog [670]) ;
> **1953** : découverte de la sérotonine dans le cerveau des Mammifères (Twarog [671]) ;
> **1954** : hypothèse d'un rôle de la sérotonine dans la maladie mentale (Gaddum [672], Woolley et Shaw [673]) ;
> **1955** : la réserpine et la sérotonine potentialisent l'action hypnotique de l'hexobarbital, tandis que le LSD en antagonise les effets (Shore [674], Brodie [675]) ;
> ***idem*** la réserpine produit une déplétion de la sérotonine depuis les vésicules de stockage cellulaires (Shore [676]) ;

663. Alan A. Baumeister et Jennifer L. Francis. « Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 11.3 (2002), p. 265-277 ; Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis ».

664. Voir *supra*, page 154.

665. Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis », p. 42.

666. Moncrieff, « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis » ; Oliver D. Howes et Shitij Kapur. « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway ». In : *Schizophrenia bulletin* 35.3 (2009), p. 549-562.

667. Baumeister et Francis, « Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia », p. 266.

668. Sen et Bose, « Rauwolfia serpentina : A new Indian drug for insanity and high blood pressure ».

669. Kline, « Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions ».

670. Twarog, « Serotonin : History of a Discovery ».

671. Twarog et Page, « Serotonin Content of some Mammalian Tissues and Urine and a Method for its Determination ».

672. Gaddum, « Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine ».

673. Woolley et Shaw, « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ».

674. Parkhurst A. Shore, Stanley L. Silver et Bernard B. Brodie. « Interaction of Serotonin and Lysergic Acid Diethylamid in the Central Nervous System ». In : *Experientia* 11.7 (1955), p. 272-273 ; Shore, Silver et Brodie, « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain ».

675. Bernard B. Brodie et al. « Potentiating action of chlorpromazine and reserpine ». In : *Nature* 175.4469 (1955), p. 1133-1134.

676. Shore, Silver et Brodie, « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain ».

1956 la déplétion de la sérotonine et les effets pharmacologiques de la réserpine sont en corrélation [677] ;
idem : la réserpine cause une déplétion des catécholamines en général (Bertler [678], Burger [679], Holzbauer et Vogt [680]) ;
1957 : la L-dopa antagonise hyperactivité induite par la réserpine (Carlsson [681]) ;
1959 : la L-dopa provoque une augmentation sélective de la dopamine cérébrale (Carlsson [682]) ;
idem : la concentration de la dopamine cérébrale est significativement plus élevée dans le striatum (Bertler et Rosengren [683]) ;
1960 : la maladie de Parkinson est associée à une diminution de la dopamine striatale (Ehringer et Hornykiewicz [684]) ;
1961 : la L-dopa améliore les symptômes parkinsoniens (Birkmayer et Hornykiewicz [685], Barbeau [686]) ;
1964 : l'action des psychostimulants est médiatisée par la dopamine (van Rossum et Hurkmans [687]) ;
1965 les neuroleptiques non-réserpiniques sont des antagonistes de l'amphétamine (Janssen [688]) ;
1966 van Rossum formule l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie [689].

677. Sidney M. Hess, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Persistence of reserpine action after the disappearance of drug from brain : effect on serotonin ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 118.1 (1956), p. 84-89.
678. Bertler, Carlsson et Rosengren, « Release by reserpine of catechol amines from rabbits' hearts ».
679. M. Burger et al. « Abnahme der Plasma-Noradrenalin-Konzentration nach Reserpin ». In : *Helvetica hysiologica et Pharmacologica Acta* 14 (1956), p. C13-C14.
680. Margarethe Holzbauer et Marthe Vogt. « Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.1 (1956), p. 8-11.
681. Carlsson, Lindqvist et Magnusson, « 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists ».
682. Carlsson, « The Occurrence, Distribution and Physiological Role of Catecholamines in The Nervous System ».
683. Bertler et Rosengren, « Occurrence and distribution of catechol amines in brain ».
684. Herbert Ehringer et Oleh Hornykiewicz. « Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems ». In : *Klinische Wochenschrift* 38.24 (1960), p. 1236-1239.
685. W.Z. Birkmayer. « Der L-3, 4-Dioxyphenylanine (= DOPA)-Effect bei der Parkinson-Akinese ». In : *Wiener klinische Wochenschrift* 45 (1961), p. 787-788.
686. A Barbeau, Th L Sourkes et GF Murphy. « Les catecholamines dans la maladie de Parkinson ». In : *Monoamines et système nerveux central* (1962), p. 247-262.
687. Jacques M. Van Rossum et J.A. Th. M. Hurkmans. « Mechanism of action of psychomotor stimulant drugs : significance of dopamine in locomotor stimulant action ». In : *International journal of neuropharmacology* 3.2 (1964), p. 227-239.
688. Paul A. Janssen, C.J. Niemegeers et K.H. Schellekens. « Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data ? I." Neuroleptic activity spectra" for rats ». In : *Arzneimittel-Forschung* 15 (1965), p. 104-117.
689. Les auteurs ne donnent pas de référence dans leur tableau synoptique, mais plus loin dans leur article. On peut déjà les citer ici : il s'agit de Van Rossum, « The Significance of Dopamine-Receptor Blockade for the Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs » et de sa reprise un an plus tard, Jacques M. Van Rossum. « The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs ». In : *Proceedings 5th Collegium Internationale Neruropsychopharmacologicum, 1967* (1967), p. 321-329.

De tous ces éléments, van Rossum avaient déduit quinze arguments, reconstruits avec précision par Baumeister et Francis, qu'on pouvait regrouper en quatre ensembles principaux :
(i) l'activation des récepteurs dopaminergiques était sous-jacente (et donc corrélative) de l'action psychomotrice des substances stimulantes ;
(ii) les neuroleptiques non-réserpiniques étaient des antagonistes de la dopamine [NDA, des récepteurs dopaminergiques] ;
(iii) la dopamine était un facteur explicatif majeur (voire le plus important) des symptômes extra-pyramidaux (c'est-à-dire parkinsoniens) ;
(iv) un même individu n'est pas atteint de la maladie de Parkinson et de la schizophrénie de façon simultanée ; les psychostimulants et les IMAO exacerbent la schizophrénie [690].

Et la conclusion qui semblait s'imposer était alors la suivante :

> « Quand l'hypothèse d'une action bloquante sur [les récepteurs de] la dopamine par les neuroleptiques pourra être confirmée, elle aura sans doute des conséquences sur la pathophysiologie de la schizophrénie. Une sur-stimulation des récepteurs de la dopamine pourrait bien alors devenir une composante de son étiologie Manifestement, une telle sur-stimulation pourrait s'expliquer elle-même par une sur-production de dopamine, ou par la production de substances possédant une action dopaminergique (des dérivés méthoxyles), ou encore par une sensibilité anormale des récepteurs en questions, etc. . [691]. »

On le voit donc, et les années suivantes ne dérogèrent pas à cette vue, la pharmacologie demeurait l'argument principal de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Et bien qu'on en invoquât d'autres, cette théorie fut, comme toutes celles qui la précédèrent, une théorie pharmacologique de l'étiologie de la maladie mentale. : c'est la raison pour laquelle je suis partiellement en accord avec la thèse originale de Shai Mulinari soutenue dans son article de 2018, à savoir l'idée que cet ensemble de théories ne forme pas tant un paradigme qu'un programme de recherches — et que donc, les analyses d'un Lakatos [692] sont bien plus utiles pour repérer la dynamique de leur

690. Baumeister et Francis, « Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia », p. 273.
691. Van Rossum, « The Significance of Dopamine-Receptor Blockade for the Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs », cité dans Baumeister et Francis, « Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia », p. 272 et Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis », p. 42 (pour être exact, Kendler se réfère à la version de 1967, Van Rossum, « The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs ».
692. Imre Lakatos. *The Methodology of Scientific Research Programmes. Volume 1 : Philosophical Papers*. Sous la dir. de John Worrall et Gregory Currie. Cambridge : Cambridge University Press, 1980 ; Imre Lakatos. *Histoire et méthodologie des sciences*. Paris : Presses Universitaires de France, 1994.

développement que celles de Kuhn [693] — ; et que le noyau dur dudit programme de recherche ne tient pas en une idée mais en une réalité à la fois technique et thérapeutique, à savoir dans l'usage des substances psychotropes [694].

Les travaux de Baltimore et de Toronto

Nous n'étions alors qu'en 1966, mais les années suivantes ne firent que reprendre l'idée de Rossum, même si les auteurs des publications principales des années 1970 n'étaient pas au fait de l'article du chercheur néerlandais [695].

Les années suivantes furent ainsi décisives pour la constitution de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, en raison, une fois de plus, d'une révolution technique : celle de la technique des « *radioligand binding assays* » [696], c'est-à-dire des tests d'affinité de ligands radioactifs à des récepteurs spécifiques. Issue des travaux de Solomon Berson (1918–1972) et de Rosalyn Sussman Yalow (1921–2011) [697], cette technique permit à chercheur du Département de Pharmacologie de l'université Johns Hopkins (Baltimore) du nom de Solomon H. Snyder, en collaboration avec Alan F. Horn, en visite depuis son université anglaise d'origine (Cambridge), et en relation avec le Département de Psychiatrie et celui des Sciences du Comportement, d'établir un fait à partir duquel la théorie dopaminergique de la schizophrénie pénétra la littérature américaine et y explosa littéralement.

Ce fait, suspecté depuis une décennie, était que les neuroleptiques classiques étaient bien des antagonistes des récepteurs de la dopamine : Carlsson l'avait suspecté dès 1963, on l'a vu [698] ; entre 1973 et 1976, ce fut un fait établi. Il le fut à la fois par

693. Kuhn, *The structure of scientific revolutions* ; Kuhn, *La Structure des révolutions scientifiques* (1962^1/1970^2).

694. Shai Mulinari. « Let the drugs lead the way ! On the unfolding of a research program in psychiatry ». In : *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 25.4 (2018), p. 289-302.

695. Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis », p. 42.

696. David B. Bylund et Myron L. Toews. « Radioligand binding methods : practical guide and tips ». In : *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 265.5 (1993), p. L421-L429 ; David B. Bylund. « The Adrenergic Receptors : Historical Perspectives from the 20th Century ». In : *The Adrenergic Receptors in the 21st Century*. Sous la dir. de Dianne M Perez. Totowa : Humana Press, 2006, p. 3-21 ; David B. Bylund et S.J. Enna. « Receptor binding assays and drug discovery ». In : *Advances in Pharmacology* 82 (2018), p. 21-34.

697. Elle reçut pour cela le prix Lasker en 1976 et le prix Nobel de physiologie ou médecine l'année suivante.

698. Carlsson et Lindqvist, « Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain » ; Carlsson, « Perspectives on the Discovery of Central Monoaminergic Neurotransmission » ; Arvid Carlsson. « A paradigm shift in brain research ». In : *Science* 294.5544 (2001), p. 1021-1024 ; Arvid Carlsson et Maria L. Carlsson. « A Dopaminergic Deficit Hypothesis of Schizophrenia : the Path to Discovery ». In : *Dialogues in clinical neuroscience* 8.1 (2006), p. 137-142. Dans les trois derniers articles cités, Carlsson, c'est de bonne guerre, s'attribue, sans tout à fait le dire comme ça, la paternité de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Voir *supra*, 4.1.5, page 423.

l'équipe de Snyder, qui collaborait étroitement avec Matthysse, et par l'équipe de Philip Seeman, à Toronto, de manière parallèle [699].

Seeman fut un partisan déclaré de l'hypothèse dopaminergique (j'y reviendrai), mais l'ordre des publications me fait penser que l'équipe de Baltimore convertit les données de la neurochimie en hypothèse psychiatrique avant lui.

Snyder en arriva en effet à l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie en deux temps, et d'une façon qui n'est pas sans rappeler, curieusement peut-être, le style de pensée d'un Osmond ou d'un Woolley : à la fois parce que l'idée d'un rôle clé de la dopamine lui était venu en constatant, comme van Rossum et bien d'autres, l'antagonisme qui existait entre les stimulants et les neuroleptiques, et parce que les premiers arguments invoqués par Snyder étaient des arguments structurels : puisqu'il existait une similarité de structure entre la dopamine et la chlorpromazine, alors il n'était pas absurde de penser que la seconde était effectivement un antagoniste de la première [700]. Les techniques sur lesquelles Snyder pouvait fonder son propos étaient très différentes, bien plus poussées que celles auxquelles avaient eu accès les auteurs des années 1950, cela est indéniable. Il n'en reste pas moins que ces recherches semblaient bien, en un sens, constituer une répétition inlassable du même raisonnement.

Entre les publications qui établirent une seconde fois la réalité de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie dans la littérature médicale, à savoir celles de Matthysse [701], et celle que je viens de citer, il y eut cependant un tournant dans l'histoire de la neurophysiologie fondamentale, tournant dont j'ai déjà parlé [702], c'est-à-dire la clarification définitive par la technique des ligands radioactifs du fait que la chlorpromazine et les autres neuroleptiques classiques (« non-réserpiniques », aurait dit van Rossum) étaient des antagonistes des récepteurs D_2. Seeman l'avait montré. Snyder le montra

699. Philip Seeman et Tyrone Lee. « The dopamine-releasing actions of neuroleptics and ethanol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 190.1 (1974), p. 131-140 ; Philip Seeman, A. Staiman et M. Chau-Wong. « The nerve impulse-blocking actions of tranquilizers and the binding of neuroleptics to synaptosome membranes ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 190.1 (1974), p. 123-130 ; Philip Seeman et Tyrone Lee. « Antipsychotic drugs : direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons ». In : *Science* 188.4194 (1975), p. 1217-1219 ; Philip Seeman, M. Wong et J. Tedesco. « Tranquilizer receptors in rat striatum ». In : *Society for Neuroscience Abstracts*. T. 1. 1975, p. 405 ; Seeman et al., « Brain Receptors for Antipsychotic Drugs and Dopamine : Direct Binding Assays ».

700. Alan S. Horn et Solomon H. Snyder. « Chlorpromazine and Dopamine : Conformational Similarities that Correlate with the Antischizophrenic Activity of Phenothiazine Drugs ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68.10 (1971), p. 2325-2328, p. 2326 ; Horn, « Structure-Activity Relations For The Inhibition of Catecholamine Uptake Into Synaptosomes From Noradrenaline and Dopaminergic Neurones in Rat Brain Homogenates ».

701. Matthysse, « Antipsychotic drug actions : a clue to the neuropathology of schizophrenia ? » ; Matthysse, « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence » ; Matthysse, « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence » ; Matthysse et Lipinski, « Biochemical aspects of schizophrenia ».

702. Voir *supra*, 4.1.6, page 435 et les pages suivantes.

dans le même temps [703]. Chacun des deux en tira une formulation de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, une formulation essentiellement pharmacologique [704].

On le voit aux dates des publications citées, on le voit aussi au fait que dans l'article de Matthysse de 1975, cinq publications seulement (sur vingt-deux) remontent au-delà de 1970, et aucune au-delà de 1961 : l'histoire s'accélérait. La théorisation se faisait plus rapidement. La confiance en la science et l'audace créatrice produisaient leurs effets discursifs de plus en plus vite [705] : autant de manifestations de l'existence de ce programme de recherche hétéroclite qui s'ouvrit avec Osmond pour se poursuivre jusqu'à nous.

4.5.3 L'article de Meltzer et Stahl : 1976

J'ai évoqué plus haut la tendance à l'accroissement du volume de littérature citée [706]. La littérature autour de l'étiologie dopaminergique de la schizophrénie en fut la parfaite illustration. Dans l'article de Meltzer et Stahl de 1976, les références bibliographiques occupent dix-sept pages et demi sur un total de cinquante-huit [707]. Mais cette tendance en recouvrait en réalité une autre : j'entends par là l'inflexion du discours médical vers un discours institutionnel et programmatique, c'est-à-dire à la fois scientifique, normatif et, au sens le plus large, politique.

L'article de Herbert Y. Meltzer et Stephen M. Stahl, « *The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia : a Review* » [708] a été choisi comme point de repère de toute cette histoire qui, se plaçant au niveau des productions théoriques, aura constitué le dernier point de vue nécessaire à la compréhension de la biologisation des troubles mentaux, non pas pour ce qu'il peut nous apprendre de la schizophrénie, mais de la psychiatrie elle-même. Très représentatif de cette littérature, de ce discours biopsychiatrique contemporain

703. Creese, Burt et Snyder, « Dopamine Receptor Binding : Differentiation of Agonist and Antagonist States with 3h-Dopamine and 3h-Haloperidol » ; Creese et Snyder, « Receptor Binding and Pharmacological Activity of Opiates in The Guinea-Pig Intestine ».

704. Solomon H. Snyder. « The dopamine hypothesis of schizophrenia : focus on the dopamine receptor ». In : *The American Journal of Psychiatry* 133.2 (1976), p. 197-202 ; Seeman, Rosenberg et Rich, « Sequence-specific recognition of double helical nucleic acids by proteins » ; Seeman et al., « Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic/Dopamine Receptors ».

705. Moncrieff note qu'il ne fallut à Matthysse lui-même qu'un an pour abandonner les scrupules qu'il exprimait dans un premier temps. Voir Moncrieff, « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis », p. 214-215.

706. par :refscommearguments

707. Elles occupent dix des quarante pages de la théorie développée par Neal R. Swerdlow, de l'université de San Diego, et en 1987 (Neal R. Swerdlow, George F. Koob et al. « Dopamine, Schizophrenia, Mania, and Depression : Toward A Unified Hypothesis Of Cortico-Striato-Pallido-Thalamic Function ». In : *Behavioral and Brain Sciences* 10.2 (1987), p. 197-245) ; de façon moins spectaculaire, mais tout de même notable, l'importante modification apportée à l'hypothèse dopaminergique par Kenneth L. Davis en 1991 (Kenneth L. Davis et al. « Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. » In : *The American Journal of Psychiatry* 148.11 (1991), p. 1474-1486) tenaient en treize pages au total, dont dix de texte, pour 131 références bibliographiques.

708. Meltzer et Stahl, « The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia : a Review ».

au statut et au sujet difficile à circonscrire, ce long article ne visait pas à résumer de façon descriptive ce qu'on savait des rapports de la schizophrénie et de la dopamine (même si c'était là ce que son sous-titre laissait précisément entendre. Cet article affirmait normativement ce qu'il fallait savoir de la schizophrénie, et comment il fallait le savoir. Ne disant rien eux-mêmes de la maladie mentale Meltzer et Stahl *disaient ce qu'il fallait donc dire.*

Leur revue, technique (vingt-trois abréviations de termes chimiques, biochimiques, physiologiques et anatomiques y sont nécessaires pour couvrir un maximum de connaissances en un minimum de place), s'articule autour de nombreux arguments.

(i) Elle commence par un synopsis de la connaissance la plus à jour des voies dopaminergiques, de plus en plus et de mieux en mieux identifiées, et en propose une revue bibliographique [709].
(ii) Les auteurs passent ensuite à des considérations relatives aux rapports entre la dopamine et le comportement [710].
(iii) S'ensuit une recension détaillée et illustrée des données pharmacologiques disponibles sur la dopamine [711].
(iv) Viennent ensuite, mais ensuite seulement (ce qui est particulièrement significatif, en ce que cela indique clairement que le « modèle médical » forme l'arrière-plan réflexif de tout l'article : l'idéal déductif consistant à partir de la physiologie pour en arriver à la pathologie jouait ici pleinement son rôle) les études sur la synthèse et la régulation de la dopamine dans la schizophrénie [712].
(v) L'analyse des résultats concernant les psychoses amphétaminiques occupe les deux pages suivantes [713].
(vi) La section intitulée « Les neuroleptiques et l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie » occupe plus de dix pages ; on comprend pourquoi [714].
(vii) La suite s'emploie à montrer l'intérêt, pour l'étiologie de la schizophrénie, de la biologie des mécanismes d'inactivation de la dopamine [715].
(viii) Les auteurs en viennent ensuite aux études neuroendocrinologiques allant dans le sens de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie [716].
(ix) Ils discutent ensuite brièvement l'hypothèse GABAergique de la schizophrénie [717].
(x) La relation entre la dopamine et les dysfonctions neuromusculaires est l'occasion de reconsidérer certaines données relatives à la maladie de Parkinson, dont on a vu plus haut qu'elles avaient fortement influé sur la naissance de l'hypothèse d'une étiologie dopaminergique de la schizophrénie [718].

709. Ibid., p. 19-24.
710. Ibid., p. 24-25.
711. Ibid., p. 25-32.
712. Ibid., p. 32-35.
713. Ibid., p. 35-37.
714. Ibid., p. 37-48.
715. Ibid., p. 48-52.
716. Ibid., p. 52-54.
717. Ibid., p. 54-55.
718. Ibid., p. 55-56.

(xi) La dernière section se penche sur une hypothèse concurrente, celle d'une étiologie qui s'expliquerait par une neurotoxine, la dopamine-β-hydroxylase [719]. En 1954, dans un autre contexte, et avec des outils d'investigation certes moins puissants, d'autres l'avaient fait. Ils s'appelaient Osmond et Smythies.
(xii) Les conclusions occupent les deux dernières pages [720].
(xiii) Les références, enfin, occupent tout le reste de l'article [721].

Pour l'essentiel, on ne trouve rien de bien original dans l'article de Meltzer : l'idée d'une hyperactivité des voies dopaminergiques n'était déjà plus très neuve. Mais une idée, cependant, était exprimée dans l'article, dès ses premières lignes, qui le démarquait des autres publications du même type : là où Schildkraut constatait pour sa part que l'hypothèse catécholaminergique de la dépression ne pouvait, en 1965, ni être vérifiée, ni être réfutée, la protégeant ainsi de manière provisoire de toute remise en question hâtive, Meltzer et Stahl se montraient beaucoup plus habiles. Leur propos s'ouvrait ainsi par une référence à Karl Popper. Pas au Popper de 1934, selon laquelle la valeur empirique d'une théorie ne se fonde que sur sa falsifiabilité lors de la confrontation de ses prédictions avec l'expérience, Meltzer en appelait au Popper de 1959, selon lequel (dans les termes de Meltzer et Stahl du moins) la « valeur » d'une théorie repose sur sa capacité à générer des travaux visant à la réfuter. De là les auteurs concluaient que la théorie dopaminergique de la schizophrénie était un franc succès. Ni parce qu'elle était vérifiée, ni parce qu'elle était falsifiable, mais parce qu'elle avait des détracteurs. C'était osé.

Mais cela conférait à cette théorie un statut très ambigu, peut-être plus encore que celui d'« hypothèse de travail » (Woolley) ou d'« heuristique » (Schildkraut), justement parce que son ambiguïté était affichée en toute lettre par l'un des publications les plus importantes dans laquelle cette théorie était, avec force détours et force dilutions techniques, affirmée, ou plutôt réaffirmée.

4.5.4 Quelques mots sur les développements ultérieurs de l'hypothèse

Cette ambiguïté pèse en réalité sur les développements ultérieurs de cette théorie. Et ces développements sont nombreux. Très nombreux. Howes et Kapur notent qu'entre 1991 et 2009 seulement, 6 700 articles sont parus sur l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, donnant lieu à 181 000 citations [722].

719. Meltzer et Stahl, « The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia : a Review », p. 56-58.
720. Ibid., p. 58-59.
721. Ibid., p. 59-76.
722. Howes et Kapur, « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway », p. 551.

Elle connut nombre de précisions et de reformulations. Celle de Kenneth L. Davis [723], paru en 1991, est considérée comme un pivot dans l'histoire de cette ligne de recherches. C'est d'elles que dépendent ou s'inspirent, au plan de leur grammaire logique, toutes celles qui suivirent : ainsi celle de Huttunen, suggérant une étiologie sérotonino-dopaminergique de la schizophrénie [724] ; ainsi celle de Kapur, sur le rôle de la dopamine dans l'axiologie perceptive [725] ; celles de Winterer et Carlsson, plus complexes, cherchant à intégrer les réseaux de neurones des voies glutamiques et dopaminergiques [726] ; celle de Broome [727], poursuivant l'idée de Kapur. Et d'autres encore. Beaucoup d'autres [728].

Mais après l'article de 1991, extrêmement cité (2 731 fois, d'après Google Scholar), il peut sembler que l'hypothèse dopaminergique, comme toutes celles qui l'ont précédée, s'enfonçait dans une forme d'impasse épistémologique. Car l'article de Davis, unanimement reconnu comme une publication très, importante [729], est cependant jugé de manières très différentes dans la littérature critique. Certains y voient une amélioration de l'hypothèse de van Rossum–Matthysse–Meltzer, répondant aux faiblesses de l'idée que la schizophrénie était causée par une hyperdopaminergie, y substituant une nouvelle explication [730]. D'autres sont bien plus réservés [731]. Je fais partie de ceux-là.

Car chez Davis, l'explication de la schizophrénie devait être décomposée entre celle de ses symptômes positifs (hallucinations, idéations délirantes, troubles de la pensée) et celle de ses symptômes négatifs (confusion affective, diminution de la réponse émotionnelle, aboulie, alogie, anhédonie, retrait social) [732] et aboutissait ainsi à une explication bifide. La symptomatologie positive se voyait expliquée par une hyperdopaminergie striatale, tandis que la symptomatologie négative l'était par une hypodopaminergie

723. Qui exerçait alors au Mount Sinai Hopsital de New York, mais dont les recherches en question étaient logiquement soutenues par le Schizophrenia Biological Research Center du NIMH.

724. Matti Huttunen. « The evolution of the serotonin-dopamine antagonist concept. » In : *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15.1S1 (1995), 4S-10S.

725. Shitij Kapur. « Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia ». In : *American journal of Psychiatry* 160.1 (2003), p. 13-23.

726. G. Winterer. « Cortical microcircuits in schizophrenia-the dopamine hypothesis revisited ». In : *Pharmacopsychiatry* 39.S1 (2006), p. 68-71 ; Arvid Carlsson. « The Neurochemical Circuitry of Schizophrenia ». In : *Pharmacopsychiatry* 39.S1 (2006), p. 10-14.

727. Matthew R Broome et al. « What causes the onset of psychosis ? » In : *Schizophrenia research* 79.1 (2005), p. 23-34.

728. Moncrieff, « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis », p. 215.

729. Howes et Kapur, « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway » ; Moncrieff, « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis » ; Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis », p. 41 et p. 51–52.

730. Howes et Kapur, « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway », p. 550 ; Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis ».

731. Moncrieff, « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis ».

732. Andreasen, « Positive vs. negative schizophrenia : A critical evaluation ».

frontale [733].

Évidemment, l'hypothèse de Davis était soutenue par tout un ensemble de travaux, dont la qualité n'est pas ici en question. Ce qui l'est en revanche, c'est le statu qu'il faut accorder à une hypothèse qui, conformément au vœu (malicieux ou inconscient ?) d'un Meltzer se soustrayait en droit à toute possibilité de falsification : si la schizophrénie était associée à un excès de dopamine autant qu'à une déplétion anormale dans certaines aires cérébrales, alors comment pouvait-on la mettre à l'épreuve l'idée d'une implication de la dopamine dans la schizophrénie ? On répondra : justement, par une approche locale des voies dopaminergiques. Et on pensera peut-être que la démarche de Davis n'a pas pour effet de soustraire l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, et que la scientificité (au sens popperien) de cette hypothèse n'est pas remise en doute.

Or il se trouve que si. La question plus générale et plus épineuse qui se pose est en effet celle-ci : comment concevoir une hypothèse qui se trouve globalement incapable de formuler des prédictions empiriquement testables, et qui trouve des réponses *ad hoc* à ses objections les plus flagrantes, sinon, précisément, comme ce que Lakatos appelle un « programme de recherche dégénératif (ou régressif) » [734] ?

Le cas de Philip Seeman l'illustre, qui ne cessa jamais d'explorer les rapports entre la dopamine et la schizophrénie [735] — tout en sachant que les neuroleptiques atypiques

733. D'autres avaient commencé à explorer cette hypothèses, comme par exemple Thimothy J. Crow, en Angleterre : voir Angus V.P. Mackay. « Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 137.4 (1980), p. 379-383 ; Tim J. Crow. « Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 137.4 (1980), p. 383-386 ; Tim J. Crow. « Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 139.3 (1981), p. 251-254 ; Tim J. Crow. « The dopamine hypothesis survives, but there must be a way ahead ». In : *The British Journal of Psychiatry* 151.4 (1987), p. 460-465. Le fruit de la collaboration de Christopher D. Frith avec T.J. Crow aboutit, en 1992, à un ouvrage très singulier, Christopher D. Frith, Bernard Pachoud et Catherine Bourdet. *Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie*. Paris : Presses universitaires de France, 1996 (traduction française de Christopher D. Frith. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove : Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1992) qui peut apparaître comme un écho, à plus d'un siècle d'écart, au travail d'un Griesinger, ou plutôt d'un Wernicke.

734. Lakatos, *The Methodology of Scientific Research Programmes. Volume 1 : Philosophical Papers*, p. 47–52 et p. 110-118 ; Arvid Carlsson et Yves Lecrubier. *Progress in Dopamine Research Schizophrenia : A Guide for Physicians*. Londres : CRC Press, 2004, p. 109 ; Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis », p. 53 et p. 55.

735. Philip Seeman et al. « Dopamine receptor parameters detected by [3H] spiperone depend on tissue concentration : analysis and examples ». In : *Journal of Neurochemistry* 43.1 (1984), p. 221-235 ; Philip Seeman. « Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia ». In : *Synapse* 1.2 (1987), p. 133-152 ; Philip Seeman. « Dopamine receptor sequences : Therapeutic levels of neuroleptics occupy D_2 receptors, clozapine occupies D_4 ». In : *Neuropsychopharmacology* 7.4 (1992), p. 261-284 ; Philip Seeman. « Dopamine receptors and psychosis ». In : *Scientific American* 2.5 (1995), p. 28-37 ; Philip Seeman et Teresa Tallerico. « Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors : an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine ». In : *American Journal of Psychiatry* 156.6 (1999), p. 876-884.

(dont il était un spécialiste éminent) étaient à la fois des antagonistes des récepteurs D_2 *et* des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a}. Loin de moi l'idée de caricaturer le travail d'un chercheur de l'ampleur de Seeman, ni de mettre en doute son intelligence : je ne cherche qu'à mettre en lumière la pesanteur de l'idée qui nous occupe, elle-même issue de la pesanteur de l'idée d'une explication aminergique des troubles affectifs. Cette inertie s'explique en partie par celle des cadres institutionnels dans lesquels le travail d'un chercheur est forcé de se mouler : il faudrait y consacrer une autre recherche.

Le cas de Kapur et Howes l'illustre aussi. En effet, ils estimaient dans leur article de 2009 être parvenus à formuler une troisième version (ou variante ?) de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie [736] mais ils laissaient entendre, au passage, que l'hypothèse en question tirait toute sa valeur du fait que rien ne pouvait l'infirmer, car elle était capable, comme celle de Davis, comme toutes les autres, d'être reformulée de sorte à toujours rendre compte des faits qu'elle avait été incapable de prévoir [737].

Carlsson écrivait en 2004 (rapportant, selon lui, un propos de Stephen M. Stahl lui-même) que « Malgré toute l'énergie dépensée depuis trente ans, les preuves directes de la variation de concentration de la dopamine cérébrale ou des différences de densité des récepteurs dopaminergiques demeurent d'une intangibilité frustrante. [738] »

En 2018, Chi-Ieong Lau posait ainsi abruptement la question « *Does the Dopamine Hypothesis Explain Schizophrenia ?* » [739] : la réponse que l'article y apporte, on s'en doute, est rien moins qu'évidente.

736. Howes et Kapur, « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway », p. 551-556.
737. Ibid., p. 556-557.
738. Carlsson et Lecrubier, *Progress in Dopamine Research Schizophrenia : A Guide for Physicians*, p. 99.
739. Chi-Ieong Lau et al. « Does the Dopamine Hypothesis Explain Schizophrenia ? » In : *Reviews in the Neurosciences* 24.4 (2013), p. 389-400.

Conclusions générales : sujet du discours et heuristique infinie

L'aspect *profond* échappe aisément.

Wittgenstein, *Recherches philosophiques*, « § 387 »

C'est à dessein que le titre de cette conclusion repose sur deux concepts empruntés à des auteurs avec lesquels il peut sembler que ce travail n'a au fond que peu de rapport, à savoir Jacques Lacan, pour le premier de ces concepts, et Michel Foucault, pour le second.

Si de fait ce travail n'adopte pas (mais le peut-on ?) la méthode archéologique théorisée en 1969, et de laquelle sont nées les ouvrages précédents de Michel Foucault [1], et si je ne suis pas certain de partager toutes les thèses développées dans *L'Archéologie du savoir* [2] ni dans *Histoire de la folie à l'âge classique* [3], il n'en reste pas moins que la question des enjeux de pouvoir, c'est-à-dire les implications sociales, morales et politiques de la pratique médicale et de la connaissance scientifique s'est posée à moi du premier au dernier jour. Partie de la question : « Est-il vrai que la dépression est due à un problème de sérotonine ? », cette recherche a abouti, comme on pouvait s'y attendre, non pas à une réponse, mais à une autre question (telle est la nature de la philosophie), à laquelle seule l'histoire pouvait espérer apporter une réponse : « Comment est née l'idée que la dépression est due à un déficit en transmetteur cérébral ? »

Or, cette question enveloppe, qu'on le veuille ou non, des enjeux de pouvoir, et ce d'autant plus que la réponse qu'on rencontre le plus facilement dans l'historiographie tient en un mot : les psychotropes.

Or, ces médicaments sont, c'est le moins qu'on puisse dire, sujets à des interprétations divergentes et à des débats tendus. C'est pour souligner ce clivage entre plusieurs

1. Michel Foucault. *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Plon, 1961 ; Michel Foucault. *Naissance de la clinique*. Paris : Presses universitaires de France, 1966.
2. Michel Foucault. *L'Archéologie du savoir*. Paris : Presses universitaires de France, 1969.
3. Michel Foucault. *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Gallimard, 1972.

discours que le clin d'œil à Jacques Lacan jouxte celui à Michel Foucault. Parfois caricaturés à outrance et peints sous les traits de camisoles chimiques destinées à asservir, réduire au silence, et à faire disparaître toute forme de marginalité, d'écart aux normes capitalistiques, les psychotropes sont souvent abordés dans l'historiographie avec méfiance, circonspection, ou, au contraire, avec une ferveur excessive. Dans les deux cas, l'histoire qu'on tire du présupposé dont on part est une histoire borgne.

Dans l'une, les neuroleptiques et les antidépresseurs, nés de la rencontre entre le hasard, l'esprit d'à-propos de certains, et dont le succès s'explique avant tout par la lassitude et le désespoir qui régnaient dans la clinique psychiatrique permirent à la science d'ouvrir enfin les yeux sur le fonctionnement neurochimique du cerveau, et à la médecine d'identifier enfin les causes biologiques des pathologies mentales.

Dans l'autre, les psychotropes sont vus comme le catalyseur d'une idéologie scientifique sournoise, uniquement destinée à vendre des pilules à des individus en quête de sens, se gavant de Valium pour oublier leur spleen, et ne reposant pas sur grand chose.

La première capture effectivement le rôle prépondérant de l'avènement de la psychopharmacologie, mais tend à confondre la scientificité de la science et celle de la médecine, et à voir dans les hypothèses biologiques des années 1950 et surtout des années 1960–1970 des théories caractéristiques d'une médecine scientifique — enfin. Cette version de l'histoire du développement de la psychiatrie au XX^{e} siècle investit la science d'un pouvoir divin qu'elle n'avait pas : celui de faire de toute idée, de tout projet qui s'en revendique son égal. Il fallait donc voir comment le cerveau est devenu peu à peu l'objet d'un savoir positif, méthodique et sûr de ces fondements pour mesurer l'écart entre les résultats de la science, les difficultés que la neurobiologie avait à affronter, les obstacles épistémiques et techniques qui jonchèrent sa route, pour se rendre compte de la fragilité des hypothèses étiologiques qui en procédèrent. Non pas que lesdites hypothèses reposassent sur du vent : il ne fait de doute pour personne que la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline *jouent bien un rôle dans la survenue et le déroulement des troubles psychiques*. Mais on l'a vu, leur principale faiblesse réside dans leur généralité même, une généralité qui ne les rend peut-être pas imperméables à toute critique, mais très difficiles à mettre à l'épreuve — exception faite, justement, de l'usage des médicaments psychotropes, et de leurs effets incontestables sur le psychisme humain en général, et les symptômes psychiatriques en particulier : d'une certaine façon, la chimiothérapie psychiatrique peut apparaître comme une validation, qui dure depuis maintenant soixante-dix ans, des conceptions biologiques des troubles mentaux.

Or, si les médicament psychotropes sont efficaces, c'est nécessairement parce que cette première manière de concevoir la biologisation clinique, thérapeutique et théorique de la psychiatrie ne se trompe pas tout à fait.

C'est précisément ce point que la seconde manière de lire l'histoire récente de la

médecine mentale peine à saisir : l'élément irréductible de réalité que contient l'idée que les maladies mentales ont des causes biologiques ; et que même si ces causes n'expliquent pas tout de ces maladies, elles les expliquent en partie. Et l'une des raisons pour lesquelles, justement, cette lecture contestataire (et antiréaliste en un sens) de la psychiatrie peine à reconnaître ce fait, c'est précisément la forme que le discours biopsychiatrique en est venue, peu à peu, à adopter. C'est-à-dire une forme de discours hégémonique, au point, peut-être, de faire du sujet de la médecine mentale un sujet cérébral [4].

Les hypothèses étiologiques relatives à la biologie des maladies mentales ont ainsi transformé peu à peu à la fois la nature de la recherche biomédicale et la pratique du psychiatre, sur fond de psychopharmacologie et, plus tard, de PET-scan et d'études génétiques. Elles ont contribué à renforcer la crédibilité de la médecine mentale et la confiance en sa pharmacopée. Mais elles ont surtout produit une confusion concernant, non pas les maladies mentales, mais la psychiatrie elle-même. Il me semble que cette confusion est aussi dommageable pour l'image de la psychiatrie que ne le sont relations d'intérêt entre les praticiens les plus éminents et les laboratoires pharmaceutiques.

Cette confusion porte sur la nature des hypothèses biologiques en question, telles qu'elles apparaissent dans la littérature médicale. Prendre ces hypothèses, ou ces théories pour ce qu'elles ne sont pas, c'était risquer de se retrouver dans une sorte d'impasse ; une impasse dans laquelle la psychiatrie me semble s'être effectivement enfoncée. Or, les prendre pour ce qu'elles ne sont pas, c'est précisément ce qu'on fait lorsqu'on imagine qu'une théorie dopaminergique de la schizophrénie, ou qu'une théorique catécholaminergique des troubles affectifs est un ensemble organisé de propositions empiriques décrivant, expliquant et prédisant un ensemble de phénomènes du monde réel. C'est ce qu'on fait, lorsqu'on déduit de l'existence de cette littérature médicale si particulière l'existence de causes biologiques de la maladie mentale. Et qu'on déduit de tout cela que la preuve que la psychiatrie est une médecine scientifique, c'est justement que ces théories biologiques existent, et qu'elles sont vraies.

Il faudrait approfondir, à chaque fois, le contexte de leurs parutions respectives, mais de nombreuses publications portant sur le statut de la psychiatrie ont entériné cette confusion, en prenant volontairement ou non la biologisation théorique des maladies mentales pour un fait acquis, et non comme un projet de recherche. Ainsi les textes de Samuel B. Guze [5], qui sont davantage des manifestes que des textes scientifiques ou

4. Fernando Vidal. « Le Sujet cérébral : une esquisse historique et conceptuelle ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 3.11 (2005), p. 37-48 ; Andrew Garnar et Valerie G. Hardcastle. « Neurobiological Models. An Unnecessary Divide — Neural Models in Psychiatry ». In : *The Philosophy of Psychiatry. A Companion*. Sous la dir. de Jennifer Radden. Oxford : Oxford University Press, 2004, p. 364-380.

5. Guze, « Nature of Psychiatric Illness : Why Psychiatry is a Branch of Medicine ? » ; Guze,

médicaux, ont-il contribué, et sans doute énormément, à la réification de la biologie des troubles mentaux, qui n'était, chez ses géniteurs, qu'une hypothèse de travail. De même, les textes de Nancy C. Andreasen [6] ne peuvent qu'avoir contribué à faire croire (aussi bien aux médecins qu'au grand public) qu'on savait à propos des maladies de l'esprit des choses qu'on ne savait pas. De même, encore, les textes extrêmement polémiques d'Eric Kandel [7], qui, avec une rhétorique scientiste parfaitement construite et éprouvée, et sans avoir l'air d'y toucher, éreintait en réalité la psychanalyse pour promouvoir et appeler de ses vœux son abdication au profit des neurosciences cognitives. Ainsi, d'autres publications dans les années 2000 [8] et 2010 [9] vinrent-elles continuer à affirmer, encore et toujours la même chose : puisque l'étiologie biologique des psychopathologies était devenue une réalité dans les années 1950–1960, et que rien n'était venue démentir cette idée, alors c'était la preuve que la psychiatrie avait trouvé là la garantie de sa scientificité.

Or, non seulement le terme « *theory* » a une valeur moins forte que celle du français « théorie », et signifie bien plutôt « hypothèse » que « corps de connaissances constitué » ; mais en plus, la lecture de la littérature que nous avons parcourue dans la fin de travail révèle que jamais ces théories ne se présentèrent comme telles. Les articles de synthèse que j'ai présentés, s'ils contenaient bien des connaissances empiriques relatives aux troubles mentaux, contenaient d'abord et avant tout des prescriptions de méthode et de travail adressées au champ de la psychiatrie lui-même. Ni Osmond, ni Woolley, ni Schildkraut, ni Metlzer, ni van Rossum ne prétendirent ainsi dire ce qu'est la schizophrénie ou la dépression. Ils se contentèrent d'indiquer ce qui, à leurs yeux, permettrait éventuellement de le faire. Peut-être que l'unité d'analyse qu'est le *programme de recherche* lakatossien [10] permet-il de rendre en partie compte de ces sept décennies de théories, bien mieux en tout cas que le paradigme kuhnien [11]. Mais il me semble

« Biological psychiatry : is there any other kind ? » ; Guze, *Why Psychiatry is a Branch of Medicine*.

6. Andreasen, « Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses : a Project for a Scientific Psychopathology » ; Andreasen, *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*.

7. Kandel, « A New Intellectual Framework for Psychiatry » ; Kandel, « Biology and the future of psychoanalysis : a new intellectual framework for psychiatry revisited » ; Kandel, « La biologie moléculaire de la mémoire : un dialogue entre gènes et synapses » ; Jean-Claude Dupont. « Éric Kandel : de la mémoire à l'idéal de la psychiatrie biologique ». In : *Les Maladies mentales*. Sous la dir. de Jean-Noël Missa. 1. Paris : Presses Universitaires de France, 2008, p. 115-130.

8. Price, Adams et Coyle, « Neurology and Psychiatry : Closing the Great Divide ».

9. Thomas Insel. *Director's blog : Transforming diagnosis*. 2013.

10. Lakatos, *The Methodology of Scientific Research Programmes. Volume 1 : Philosophical Papers* ; Lakatos, *Histoire et méthodologie des sciences* ; Kendler et Schaffner, « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis ».

11. Même si certains s'y sont essayés : voir Georges Lantéri-Laura. *Psychiatrie et connaissance : essai sur les fondements de la pathologie mentale*. Paris : Sciences en situation, 1991 ; Georges Lantéri-Laura. *Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne*. Editions du temps, 1998. Je

qu'on comprend mieux la nature de cette littérature, de ce discours psychiatrique à la recherche de sa propre scientificité en qualifiant ses travaux les plus importants (ceux que nous avons vus) de « *projets de recherches* », c'est-à-dire de programmes de recherches orientés vers l'avenir, ou encore, *de programmes de recherches portant sur des programmes de recherches*. Le caractère singulier des textes de la littérature médicale que nous avons examinés vient justement de ce que, dans leurs pages, les médecins ne s'y expriment pas tant comme des médecins que comme les administrateurs de leur propre champ de recherches cliniques et fondamentales. Le sujet de ce discours biopsychiatrique, ce ne sont pas les maladies mentales, c'est le savoir psychiatrique, encore, toujours en quête de lui-même.

Et je ne crois pas que cet ensemble de projets de recherches s'explique adéquatement par le rôle de l'industrie pharmaceutique. On sait qu'Abbot, Upjohn et Pfizer, SK&F, Hoffman La-Roche [12]... : tous ces laboratoires ont, à un moment ou à un autre, joué leur rôle dans l'histoire de la biologisation théorique des psychopathologies. D'autres l'ont dit [13], mieux que moi, et c'est la raison pour laquelle c'est un point de vue que je n'ai pas développé autant que d'autres, à ma place, l'auraient fait.

J'espère avoir montré que ce que ces productions théoriques ne se comprennent que si on a une idée précise du volume considérable de connaissances disponibles dont elles découlaient, *et au service desquelles, à l'inverse, ce discours psychiatrique se mettait lui-même*. L'hypothèse aminergique de Schildkraut, c'était la preuve que les travaux du NIH et la création récente du NIMH n'étaient ni une perte du temps, ni une dilapidation d'argent public. C'était la preuve que les instruments si coûteux dont avaient besoin Udenfriend et Brodie, que les locaux si vastes qui abritaient le bureau de Seymour Kety, que tout cela servait à quelque chose — et, entre autres, à la fondation d'une psychiatrie scientifique. L'enthousiasme partagé par le champ médical et celui de la médecine, leurs relations de plus en plus étroite, l'évidence, aussi, que la biologie captait bien quelque chose des maladies mentales — à quoi s'ajoutait un maniement du langage et des codes de la littérature scientifique (on n'avait sans doute jamais vu autant de molécules dans des articles de psychiatrie [14]), c'est tout cela, *en plus* du rôle de l'industrie pharmaceutique, qui explique la biologisation théorique des troubles

renvoie derechef à l'entretien entre Jean Gayon et Marie-Christine Hardy-Baylé pour clore la question de la pertinence de la notion (Hardy-Baylé et Gayon, « Un 4e paradigme pour la psychiatrie ? »).

12. Sjoerdsma et Palfreyman, « History of Serotonin and Serotonin Disorders », p. 1-2 ; Schildkraut et al., « Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in The Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action », p. 606-607.

13. Swazey, *Chlorpromazine in Psychiatry* ; Valenstein, *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*, p. 165-201 ; Healy, *The Creation of Psychopharmacology* ; Moncrieff, Hopker et Thomas, « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network » ; Moncrieff, *The Myth of The Chemical Cure*.

14. Mulinari, « Monoamine theories of depression : historical impact on biomedical research », p. 379-381.

mentaux, qui suivit de près leur biologisation thérapeutique, mais qui héritait de bien d'autres choses aussi.

L'hypothèse de Davis, en 1991, si discutable dans son contenu, se trouvait opportunément publiée dans la première année de ce que la *Presidential Proclamation* portant le numéro 6158 et datée du 17 juillet 1990 appelait la « *Decade of the Brain* » selon les mots de son auteur, George Bush, qui était alors le Président de la nation qui hébergeait tant d'actrices et tant d'acteurs de cette longue histoire, et qui avait fait depuis plus de cinq décennies de la médecine scientifique l'un de ses nombreux chevaux de bataille.

Enfin, d'autres facteurs, qui exigeraient d'autres types d'investigations que celles que j'ai conduites pour ce travail, méritent d'être mentionner : cette biologisation des troubles mentaux ne s'est pas faite toute seule, et ses effets ont largement excédé le champ de la médecine mentale [15], qu'elle a pourtant bouleversée du tout au tout [16].

Ce « retour du biologisme » [17], qui doit conduire à une certaine prudence, de même que cette inflation du préfixe neuro qui investit les discours jusqu'au risible [18], doivent ainsi inciter à voir dans la recherche des facteurs biologiques de maladies mentales une démarche qui a des raisons éminemment sociales [19], et des implications politiques : une société ne se rapporte pas à ses malades (ni à leurs maladies) selon qu'elle considère que leur (bonne) volonté y peut quelque chose ou que leur corps les y condamne. Si toute ontologie traduit effectivement des rapports de forces sociaux, alors c'est encore plus vrai dans le cas de l'ontologie médicale.

Une telle histoire de la biologisation des psychopathologies et, plus généralement, de notre rapport à nous-mêmes pourrait être écrite en prenant pour acteurs certaines institutions, l'histoire de leurs budgets, de leur administration ; ce serait une histoire plus politique et culturelle [20], mais pas si éloignée de celle que j'ai conduite. Simplement, celle-là nécessitait celle-ci.

Au terme de cette étude, j'espère avoir montré deux choses : la première, c'est que tout discours de contextualisation technique, sociale et politique de la science n'est pas

15. Horwitz et Wakefield, *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*.

16. Luhrmann, *Of Two Minds*.

17. Lemerle, *Le singe, le gène et le neurone : du retour du biologisme en France*.

18. Forest, *Neuroscepticisme : les sciences du cerveau sous le scalpel de l'épistémologue*.

19. Sharon Schwartz et Cheryl Corcoran. « Biological theories of psychiatric disorders : A sociological approach ». In : *A handbook for the study of mental health. Social Contexts, Theories, and Systems*. Sous la dir. de Teresa L. Scheid et Tony N. Brown. Cambridge : Cambridge University Press, 2010, p. 64-88, p. 64-88.

20. À la manière, je l'espère, de celle de Pierre-Henri Castel, par exemple dans Castel, *Âmes scrupuleuses, vies d'angoisse, tristes obsédés — Obsessions et contrainte intérieure de l'Antiquité à Freud* et Castel, « La fin des coupables, suivi de Le cas Paramord. — Obsessions et contrainte intérieure de la psychanalyse aux neurosciences ».

un discours antiscientifique, et qu'il en va de même pour la médecine.

Une heuristique sans fin comme celle de l'hypothèse biologique des troubles mentaux doit inciter la médecine elle-même à s'interroger sur sa propre histoire : et j'espère que ce travail, à sa mesure, aura su y contribuer.

Annexes

A. Histoire de la psychopharmacie : quelques repères chronologiques

Neuroleptiques classiques

Classe pharmacologique	**Sous-classe**	**Molécules principales**
I. Phénothiazines	Phénothiazines aliphatiques	Chlorpromazine (1950-1952) Lévomépromazine (1957-1958) Cyamémazine (1972)
	Phénothiazines pipéridinées	Pipothiazine (1973)
	Phénothiazines pipérazinées	Fluphénazine (1956)
II. Butyrophénones	Butyrophénones	Halopéridol (1958) Dropéridol (1962)
	Diphénylbutylpipéridines	Pimozide (1963) Penfluridol (1971)
III. Thioxanthènes	—	Flupenthixol (1963) Zuclopenthixol (1986)
IV. Dibenzoxazépines	—	Carpipramine (1963) Loxapine (1964)

Table 6 – Les neuroleptiques classiques (d'après Nicolas Franck et Pierre Thomas. « Les antipsychotiques dans la schizophrénie ». In : *La Lettre du psychiatre* 10.6 (2014), p. 178-181)

Neuroleptiques atypiques

Classes pharmacologiques	**Molécules principales**
I. Benzamides	Tiapride (1975) Sultopride (1976) Amisulpride (1977)
II. Dibenzodiazépines	Clozapine (1958-1961) Olanzapine (1994) Quétiapine (1997)
III. Benzisoxazoles	Rispéridone (1985) Palipéridone (2002) Ilopéridone (1995)
IV. Quinolinones	Aripiprazole (1990–1995)
V. Indolines	Ziprasidone (2003)
VI. Imidazolinediones	Sertindole (2003)
VII. Benzothiazoles	Lurasidone (2007)

Table 7 – Les neuroleptiques atypiques (d'après Nicolas Franck et Pierre Thomas. « Les antipsychotiques dans la schizophrénie ». In : *La Lettre du psychiatre* 10.6 (2014), p. 178-181)

Sept décennies de molécules

Le tableau qui occupe les pages suivantes constitue une chronologie des médicaments psychotropes que j'ai rencontrés dans la littérature d'époque et dans la littérature critique. Même si je l'ai voulue la moins imparfaite possible, elle demeure très perfectible.

Ses principes d'organisation et de syntaxe sont les suivants :

– les molécules sont d'abord regroupées chronologiquement (à partir de 1950, elles le sont par décennies), ensuite, décennie par décennie, elles le sont en suivant l'ordre alphabétique ;
– les composés en lettres capitales sont les composés les plus importants au plan de l'histoire de la chimie pharmaceutique, de la pharmacologie ou de la clinique ;
– les composés suivis d'un astérisque (*) ne furent pas commercialisés ;
– concernant les mécanismes d'action (3e colonne), dont j'ai beaucoup simplifié les catégories, les abréviations utilisées sont les suivantes :

« autre » recouvre une large gamme de mécanismes d'action différents mais assez singuliers, dont le détail importe peu ici ;
« AARS » signifie « antagoniste des autorécepteurs et hétérorécepteurs α_2 et des récepteurs 5-HT_2 et 5-HT_3 » ;
« ARD+ » signifie « antagoniste des récepteurs de la dopamine (notamment les récepteurs D_2) mais également d'autres récepteurs » ;
« ARD+S+ » signifie « antagoniste des récepteurs de la dopamine (notamment les récepteurs D_4, et dans une moindre mesure, D_2) mais également d'autres récepteurs (notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2a}) » ;
« ARγ-A » signifie « antagoniste des récepteurs du GABA de type A » ;
« AT-ns-NA/S » signifie « antidépresseur tricyclique possédant une action (la plupart du temps non spécifique) sur la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine, et sur d'autres récepteurs » ;
« IMAO-ns-A/B » signifie « inhibiteur de la monoamine oxydase non-spécifique des récepteurs MAO_A ou MAO_B » (ces molécules sont, par ailleurs, des IMAO dits « irréversibles ») ;
« IMAOs » signifie « inhibiteur de la monoamine oxydase spécifique des récepteurs MAO_A ou MAO_B (selon les cas) » ;
« IMAOs-A » signifie « inhibiteur de la monoamine oxydase spécifique des récepteurs MAO_A » ;

« IRD/NA » signifie « inhibiteur de la recapture de la dopamine et/ou de la noradrénaline » ;
« IRNA+ » signifie « inhibiteur de la recapture de la noradrénaline avec une action sur d'autres récepteurs » ;
« IRS » signifie « inhibiteur de la recapture de la sérotonine » ;
« IRS+ » signifie « inhibiteur de la recapture de la sérotonine avec une action bloquante sur les récepteurs 5-HT_2 » ;
« ISRN » signifie « inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline » ;
« ISRS » signifie « inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine » ;
« ns » signifie « non spécifié ».

Molécule	Date	Classe pharmaceutique	Sous -classe pharmaceutique Mécanisme d'action	Espèce chimique
		1885–1944		
AMPHÉTAMINE	1887	psychostimulant	autre	ALPHAMÉTHYL-PHÉNÉTHYLAMINE
ÉPHÉDRINE	1885-1926	psychostimulant	autre	phénéthylamine
RÉSERPINE (*Rauwolfia serpentina*)	1931	antipsychotique/neuroleptique	inhibiteur de la pompe ATP/Mg^{2+}	alcaloïde naturel (carboxylate de méthyle)
MÉTHYLPHÉNIDATE	1944	psychostimulant	autre	méthyl-phényl-(pipéridine-2-yl)acétate
		1950–1959		
acépromazine	1955	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	phénothiazine
acéprométazine	1955	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
acéprométazine	1955	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	phénothiazine
acé[thyl]promazine	1955-1958	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
acé[thyl]promazine	1955-1958	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
AMITRIPTYLINE	1958	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptadiène
benmoxine	1958-1959	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
captodiamine	1959	anxiolytique	ARγ-A	diméthyléthanamine
CHLORDIAZÉPOXIDE	1957-1958	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
CHLORPROMAZINE	1950-1952	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
CHLORPROTHIXÈNE	1958-1959	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
CLOMIPRAMINE	1958-1959	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
clopenthixol	1959-1961	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
CLOZAPINE	1958-1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dibenzodiazépine
DÉANOL (diméthyl-amino-éthanol)	1956	psychostimulant	autre	éthanolamine
désipramine	1959-1960	antidépresseur	IRNA+	dibenzazépine
desipramine	1959-1960	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
fluanisone	1959-1960	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
HALOPÉRIDOL	1958	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
hydracarbazine	1959	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
hydroxyzine	1953-1954	anxiolytique	autre	pipérazine
IMIPRAMINE	1948-1956	antidépresseur	AT-s-NA/5HT	dibenzoazépine
IPRONIAZIDE	1951-1954	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
isocarboxazide	1959	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
isothipendyl	1957	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	azaphénotiazine (benzothiazine)

LÉVOMÉPROMAZINE	1957-1958	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
mécloqualone	1951-1955	anxiolytique	ARγ-A	quinazolinone
MÉPHÉNÉSINE	1944-1952	anxiolytique	autre	cresol-glyceryl-ether
MÉPROBAMATE	1953	anxiolytique	AG	arbamate
méthaqualone	1958-1963	anxiolytique	AG	quinazolinone
nialamide	1958-1959	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
norclomipramine (n-desméthylclomipramine,-chlordesipramine)	1958-1959	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
perphénazine	1958	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
phéniprazine (amphétamine-hydrazide)	1959-1961	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
prochlorpérazine	1956	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
prochlorpromazine	1959	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
prolintane	1956-1957	psychostimulant	IRD/NA	amphétamine
propériciazine	1958-1963	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipéridinée
SULPIRIDE	1957-1968	antipsychotique/neuroleptique	autre	benzamide
thiopropérazine	1959	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
tofisopam	1950-1966	anxiolytique	autre	benzodiazépine
trimipramine	1955	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
1960–1969				
7-hydroxyamoxapine	1967	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoxazépine (amoxapine-metabolite)
alprazolam	1969	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
amédaline (UK-3540-1)	1969	antidépresseur	IRN	oxindole
aminéptine	1962-1963	antidépresseur	AT-ns-NA/S	benzocycloheptène
aminéptine	1969	psychostimulant/antidépresseur	autre	acide carbocyclique
benpéridol	1962	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
bromazépam	1961-1963	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
butryptiline	1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène (organique)
caroxazone	1966-1969	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	benzoxazine
cidoxépine (Z-doxépine)	1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoxépine
clobazam	1966	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
clonazépam	1962-1963	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
clopenthixol	1959-1961	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
clorazépate	1965-1970	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
clot[h]iapine	1969	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	dibenzothiazépine

cotriptyline (SD-2203-01)*	1969	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène (organique)
dépramine (GP-31,406, balipramine)*	1961	antidépresseur	AT-ns-NA/S	benzobenzazépine
désipramine	1959-1960	antidépresseur	IRNA+	dibenzazépine
désipramine	1959-1960	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
DIAZÉPAM	1963	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
dibenzazépine (deshydroxy-LY-411575)	1960-1964	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
dibenzépine	1963-1964	antidépresseur/psychostimulant	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
dibenzocycloheptène (citenamide)	1960	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène
dimétacrine	1963-1967	antidépresseur	AT-ns-NA/S	acridine-propanamine
dothiépine (dosulépine)	1961-1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzothiépine
doxépine	1961	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoxépine
DROPÉRIDOL	1962	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
enprazépine	1968	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
estazolam	1968	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
fipéxide	1968-1988	psychostimulant	autre	benzodioxole
flunitrazépam	1960-1962	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
FLUPENTHIXOL	1963-1966	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
FLUPHÉNAZINE	1962	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
flurazépam	1962-1971	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
haloaminose	1962	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
hepzidine*	1966	antidépresseur	AT-ns-NA/S	méthylpipéridine
imipraminoxide (imiprami-N-oxide, OR 6829-98-7)	1963	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoazépine
imipraminoxide (OR 6829-98-7)	1963	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoazépine
intriptyline*	1969	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzo-cycloheptadiène
iprindole	1964	antidépresseur	AT-ns-NA/S	cyclooprindole
ketipramine	1963	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
loprazolam	1960-1963	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
lorazépam	1962-1967	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
lormétazépam	1961	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
LOXAPINE	1964	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	dibenzooxapinique (dibenzoxépine)
MAPROTILINE	1969-1972	antidépresseur	IRNA+	éthano-anthracène-propanamine
mébanazine	1964-1965	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
melitracen	1963	antidépresseur	AT-ns-NA/S	diméthylpropanamine
melpérone	1965-1974	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ -d2-binder-rapid-dissociat'	butyrophénone
métapramine	1968-1972	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine

méthaqualone	1958-1963	anxiolytique	AG	quinazolinone
métoclopramide	1961	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	benzamide substituée
mézépine	1968	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
miansérine	1966	antidépresseur	AARS	dibenzoazépine
molindone	1964-1965	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	étamino-indol
naranol	1968	antidépresseur	AT-ns-NA/S	diméthyl-naphto-pyrano-piridine
nitrazépam	1960-1963	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
nord(i)azépam	1960	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
nordoxépine (desméthyloxépine de formes E-Z mixtes)	1961	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoxépine
northiadène (N-desméthyldosulépine)	1961-1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzothiépine
nortriptyline	1961-1962	antidépresseur	IRNA+	dibenzocycloheptène
nortriptyline	1961-1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	cycloheptenylidene-méthyl-propanamine
noxiptiline	1969	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène
octamoxine (2-octylhydrazine)	1966	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
opipramol	1961-1962	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
oxaflumazine	1964-1965	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine
oxazépam	1967	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
oxypendyl	1962	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	azaphénotiazine (benzothiazine)
oxypertine	1965	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	étamino-indol
périméthiazine	1963	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipéridinée
phénelzine	1961	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
phéniprazine (amphethydrazine, amphetamine-hydrazide)	1959-1961	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
phénoxypropazine	1961	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
PIMOZIDE	1965	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	diphényl-(butyl)-pipéridine
pipampérone	1961	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
pivalylbenzhydrazine	1960	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
prazépam	1963	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
propazépine	1961	antidépresseur	AT-s-NA/5HT	dibenzoazépine
propériciazine	1958-1963	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipéridinée
propizépine	1966-1976	antidépresseur	AT-ns-NA/S	pyrido-benzodiazépine
prothipendyl	1960	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	azaphénotiazine (benzothiazine)
protriptyline	1961-1966	antidépresseur	IRNA+	dibenzo-cycloheptène
protriptyline	1961-1966	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzo-cycloheptène-propanamine
pyrovalérone	1960-1961	psychostimulant	IRD/NA	corps-cétonique

quinupramine	1969-1970	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
safrazine (beta-piperonyl-isopropyl-hydrazine)	1963	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	hydrazine
selegiline (l-deprenyl)	1969-1982	antidépresseur	IMAOs-A	amine
sulpiride	1957-1968	antipsychotique/neuroleptique	antipsychotique/neuroleptique-1st/2ndg	benzamide
témazépam (methyoxazépam)	1962	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
tetrabénazine	1960	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	benzoquinolizine
thioridazine	1966	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipéridinée
thiothixène	1965	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
tianéptine	1966-1969	antidépresseur	AT-ns-NA/S	benzothiazépine
tiénopramine	1960	antidépresseur	AT-ns-NA/S	diméthyl-thiéno-benzazépinyl-propanamine
tofisopam	1950-1966	anxiolytique	autre	benzodiazépine
toloxatone	1969-1973	antidépresseur	IMAOs-A	oxazolidinone
tramadol	1963	antalgic-antidépresseur	ISRN	cyclohéxane
tranylcypromine (parnate)	1948-1961	antidépresseur	IMAO-ns-A/B	propylamine
tranylcypromine (parnate)	1948-1961	antidépresseur	AT-ns-NA/S	propylamine
trazodone (AF-1161)	1966	antidépresseur	IRS+	triazolopyridine
triazolam	1962-1969	anxiolytique/hypnotique	ARγ-A	benzodiazépine
trifluopérazine	1960	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipérazinée
trifluoperidol	1961	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	butyrophénone
1970–1979				
alaproclate* (S-4-amino-5-[4,4-diméthylcyclohexyl)amino]-5-oxopentanoic-acid,CR 2249,GEA-654)	1978	antidépresseur	ISRS	acide-oxopentenoïque
amezépine	1972	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
amisulpride	1977-1990-1997	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
amoxapine	1972	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoxazépine
amphébutamone (bupropion)	1970	antidépresseur	IRNA+	aminocétone
azépindole	1975	antidépresseur	AT-ns-NA/S	diazépinoindole
benzquinamide	1974	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	benzoquinolizine
bifemelane (4-(o-benzylphenoxy)-n-méthylbutylamine)	1978	antidépresseur	IMAOs-A	phenoxybutanamine
buspirone	1973	anxiolytique	autre	azaspirodécanedione (pipérazine)
cianopramine(RO-11-2465,cyan-imipramine,3-cyanoimipramine)	1978-1985	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoazépine

ciclazindol(WY-23,409)	1977	antidépresseur	IRNA+	chloroarene
ciclindole*	1977	antidépresseur	AT-ns-NA/S	tetrahydrocarbazole
citalopram	1971	antidépresseur	ISRS	furancarbonitrile
clorazépate	1965-1970	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
clotiazépam	1970-1971	anxiolytique	ns	benzodiazépine
CP-39,332	1976	antidépresseur	IRN	naphtalenamine
CYAMÉMAZINE	1972	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine aliphatique
dalédaline (UK-3557-15)	1974	antidépresseur	IRN	propanamine
demexiptiline	1976-1981	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène (organique)
desvenlafaxine	1978-1980	antidépresseur	ISRS	éther de phénol
dompéridone	1975-78	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
ecitalopram	1971-2002	antidépresseur	ISRS	furane-carbonitrile
éthyl-loflazépate	1976	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
étifoxine	1973	anxiolytique	ARγ-A	dibenzoxazine
étizolam	1971-1972	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
étopéridone	1972-1974	antidépresseur	IRS+	pipérazine
fémoxétine* (FG-4963)	1977	antidépresseur	ISRS	pipéridine
fluotracène	antidépresseur	1971	AT-ns-NA/S	anthracenepropanamine
FLUOXÉTINE	1974-1987	antidépresseur	ISRS	diphenhydramine
fluperlapine (fluoroperlapine, NB-106-689)	1979	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
flurazépam	1962-1971	anxiolytique	ARγ-A	benzodiazépine
fluspiriline	1975	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	diphenyl[butyl]piperidine
fluvoxamine	1976	antidépresseur	ISRS	2-aminoéthyl-oxime-ether-of-aralkylketone
homopipramol	1971	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
indalpine	1975-1976	antidépresseur	ISRS	indole
lofepramine	1970	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
maprotiline	1972	antidépresseur	IRNA+	éthano-anthracène-propanamine
mariptiline	1976	antidépresseur	AT-ns-NA/S	cyclopropacycloheptène
melpérone	1965-1974	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	butyrophénone
mépiprazole	1975	antidépresseur	IRS+	pipérazine
métapramine	1968-1972	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
milnacipran	1978	antidépresseur	ISRN	carboxamide
minaprine	1971-1972	antidépresseur	IMAOs-A	morpholine-éthanamine
MITRAZAPINE	1976	antidépresseur	AARS	piperazinoazépine
MOCLOBÉMIDE	1976	antidépresseur	IMAOs-A	benzamide-substitué

modafinil	1977-1978	psychostimulant	IRD/NA	acétamide (éthanamide)
niaprazine	1973	antidépresseur	IRS+	pipérazine
nisoxétine (LY-94,939)	1975	antidépresseur	IRN	amine
octriptyline (SC-27,123)*	1974	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène
PAROXÉTINE	1978	antidépresseur	ISRS	phenylpiperidine
penfluridol	1975	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	diphenyl[butyl]piperidine
pipofézine	1970	antidépresseur	AT-ns-NA/S	benzoxazine
PIPOTHIAZINE	1973	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	phénothiazine pipéridinée
pirandamine* (AY-23713)	1976	antidépresseur	ISRS	éthanamine
propizépine	1966-1976	antidépresseur	AT-ns-NA/S	pyrido-benzodiazépine-derivate
quinupramine	1969-1970	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzazépine
rasagiline	1970-1981	antidépresseur	IMAOs-A	amine
RÉBOXÉTINE	1978	antidépresseur	IRN	morpholine
SERTALINE	1979	antidépresseur	ISRS	métabolite de la fluoxétine
SULTOPRIDE	1976	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	benzamide substituée
talopram (LU-3-010, phthalapromine, tasulopram)	1976	antidépresseur	IRN	isobenzofurane (phtalane)
tandamine(AY-23,946)	1977	antidépresseur	IRN	2-(9-éthyl-1-méthyl-3,4-dihydro-thio-pyrano[3,4-b]-indol-1-yl)-n,n-diméthyl-éthanamine
terguride (trans-dihydrolisuride)	1977	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dérivé de l'urée
TIAPRIDE	1975	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	benzamide substituée
toloxatone	1969-1973	antidépresseur	IMAOs-A	oxazolidinone
triazolopyridine	1975	antidépresseur	AT-ns-NA/S	fluoro-phényl-propanyl-triazolo-pyridine-oxazole
VENLAFAXINE	1978-1980	antidépresseur	ISRS	éther de phénol
viloxazine	1973	antidépresseur	IRN	morpholine
ZIMELIDINE	1971	antidépresseur	ISRS	amine-tertaire (bromobenzène)
zopiclone (RP-27267)	1975	anxiolytique/hypnotique	AG	cyclopyrrolones
1980–1989				
amiflamine(triméthylaniline,FLA-336)	1981-1983	antidépresseur	IMAOs	triméthyl-aniline
AMISULPRIDE	1977-1990-1997	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
ampérozide	1985	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	carbamide
aptazapine	1982	antidépresseur	AARS	dibenzoazépine
atomoxétine	1984-1985	antidépresseur	ISRN/IRN	phénylpropanamine
brétazénil	1987	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	ester-carboxylique
brofaromine(CPG 11305 A)	1983	antidépresseur	IMAOs	pipéridine

carpipramine	1988	antipsychotique/neuroleptique	antidépresseur-antipsychotique/neuroleptique	dibenzooxazépine
centpropazine*	antidépresseur	1984	ISRS	pipérazine
cianopramine (RO-11-2465, 3-cyanoimipramine)	1978-1985	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzoazépine
cimoxatone (MD-780,515)	1980	antidépresseur	IMAOs	oxazolidinone
clozapine	1958-1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dibenzodiazépine
déméxiptiline	1976-1981	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzocycloheptène
desvenlafaxine	1978-1980	antidépresseur	ISRN/ISRS	éther de phénol
duloxétine	1989	antidépresseur	IRNA+	dérivé de thiophène
fipéxide	1968-1988	psychostimulant	autre	benzodioxole
FLUOXÉTINE	1974-1987	antidépresseur	ISRS	diphenhydramine
ifoxétine* (CGP-15210)	1985	antidépresseur	ISRS	pipéridine
litoxétine (SL-810385)	1988	antidépresseur	ISRS	pipéridine
lorpiprazol	1981	antidépresseur	IRS+	pipérazine
lortalamine (LM-1404)	1981-1985	antidépresseur	IRN	chloroarène (lactame)
milacémide	1983	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dérivé d'acide-aminé
milnacipran (EDM-68843)	1985	antidépresseur	ISRS	phénéthylamine
NÉFAZODONE	1982	antidépresseur	IRS+	phenyl-pipérazine
norfluoxétine	1982	antidépresseur	ISRS	amine
ondansetron	1987	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	carbazole
oxaprotiline* (c-49-802-bda, hydroxy-maprotiline)	1981-1986	antidépresseur	autre	éthano-9,10-dihydro-9-anthryl)-1-méthylamino-2-propanol
panuramine* (WY-26002)	1984	antidépresseur	ISRS	benzamide
pirlindole	1985	antidépresseur	IMAOs-A	carbazole
pramipexole-(SND-929)	1987-1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	cyclohexanone
RACLOPRIDE	1985-1986	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
rasagiline	1970-1981	antidépresseur	IMAOs-A	amine
rispéridone	1985	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzisoxazole
ritansérine	1985	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	fluorophényl-méthylidène-pipéridinyl-éthyl-méthyl-thiazolo-pyrimidinone
roxindole	1989-1993	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	indole
savoxépine (cipazoxapine)	1987	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	tetracyclique
selegiline(l-deprenyl)	1969-1982	antidépresseur	IMAOs-A	amine
serclorémine(CGP-4718-a)	1984	antidépresseur	IMAOs	pipéridine
setiptiline (teciptiline)	1989	antidépresseur	AARS	dibenzo-cyclohépta-pyridine
subutramine (BTS-54524)	1981-1982	antidépresseur	ISRN	cyclobutaneméthanamine

talipexole (BHT-920)	1980-1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	allyl-compounds-thiazoles-azepane
talsupram (LU-5-005)	1980	antidépresseur	IRN	benzo(c)thiophenes(thiphtalane)
tampramine* (AHR-9,377)	1984	antidépresseur	AT-ns-NA/S	benzodiazépine
téniloxazine (Y-8894)	1985	antidépresseur	IRNA+	morpholine
VENLAFAXINE	1978-1980	antidépresseur	ISRS	éther de phénol
zacopride	1987	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
zotépine	1982-1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dibenzo-thépine
zuclopenthixol	1986-1987	antipsychotique/neuroleptique	ARD+	thioxanthène
1990–1999				
AMISULPRIDE	1990-1997	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	benzamide
ARIPIPRAZOLE	1995	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	quinolone pipérazinée
béfloxatone(MD-370,503)	1994	antidépresseur	IMAOs	oxazolidinone
cericlamine* (JO-1017)	1990	antidépresseur	ISRS	méthylpropanol
cyanodothiépine* (BTS-56424)	1993	antidépresseur	AT-ns-NA/S	dibenzothiépine
dapoxétine (LY-22166884)	1993	anti-ej-préc	ns	amine-tertiaire
éprobemide	1991	antidépresseur	IMAOs	benzamide
ésuprone	1997	antidépresseur	IMAOs	ester-sulfonique
ILOPÉRIDONE	1996-2009	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ -antag-at-all-tested-recept	benzisoxazole pipéridinée
lévominalcipran	1998-2013 ;antidépresseur	ISRN	carboxamide	
lubazodone(YM-992,YM-35995)	1996	antidépresseur	IRS+/ISRS	morpholine
métralindole	1991	antidépresseur	IMAOs	triazafluoranthene
nnc-01-0687	1995	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	(+)-5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-méthyl-8-nitro-2,3,4,5- tetrahydro-1h-3-benzazepin-7-ol
nnc-01-0756	1993	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	1h-3-benzazepin-7-ol, 8-chloro-5-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-méthyl-,(s)-,acetate (sel)
OLANZAPINE	1994	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	thienobenzodiazépine
omiloxétine*	1996	antidépresseur	ISRS	éthanone
quétiapine	1997	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dibenzothiazépine
rémoxipride	1990	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	dimethoxybenzene
roxindole	1989-1993	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	indole
SDZ-HDC-912 (SDZ-MAR-327)	1991	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	f n-((8-alpha)-2-chloro-6-méthylergoline-8-yl)-2,2-diméthylpropanamide

seproxétine* (S-norfluoxetine)	1991	antidépresseur	ISRS	amine
spiperidone	1994	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	pipéridine
tétrindole	1991	antidépresseur	IMAOs	carbazole
2000–2015				
asénapine	2007	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ autre	dérivé-miansérine
blonansérine	2007-2008	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ autre	1-éthyl-4-[4-(4-fluorophenyl)-5h,6h,7h,8h,9h,10h-cycloocta[b]pyridin-2-yl]piperazine-
cariprazine	2010-2015	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	4-aryl-piperazine
ECITALOPRAM	1971-2002	antidépresseur	ISRS	furancarbonitrile
edivoxétine (LY-2216684)	2011	antidépresseur	IRN	morpholine
esmirtazapine* (mirtazapine-(s)-(+)enantiomer, org-50,081)	2009	antidépresseur	AARS	méthyl-pyrazino-pyrido-benzazépine
esréboxétine	2009	antidépresseur	IRN	morpholine
lévominalcipran	1998-2013	antidépresseur	ISRN	carboxamide
LURASIDONE	2010	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ -full-antag-da-d2-5-ht2a-5-ht7-part-agon-5-ht1a-recept-	benzothiazole
manifaxine(GW-320,659)	2002	antidépresseur	IRNA+	morpholine
PALIPÉRIDONE	2002-2005-2009	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ -d2-5ht2arecept-antag	benzisoxazole (metabolite-du-rispéridone)
radafaxine(GW-353,162)	2004	antidépresseur	IRNA+	morpholine (a-bupropion-metabolite/(+)-isomer-of-hydroxybupropion)
SERTINDOLE	2003	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+ -activity-at-da-and-5ht-recept	imidazolinédione
tapentadol	2006	antidépresseur	IRNA+	phénol
tapentadol	2006	antidépresseur	IRNA+	phénol
vortioxétine(LU-AA-21004)	2006	antidépresseur	ISRS	pipérazine
ZIPRASIDONE	2003	antipsychotique/neuroleptique	ARD+S+	indoline pipérazinée

B. Molécules psychotropes (composés naturels ou synthétiques)

Composés naturels

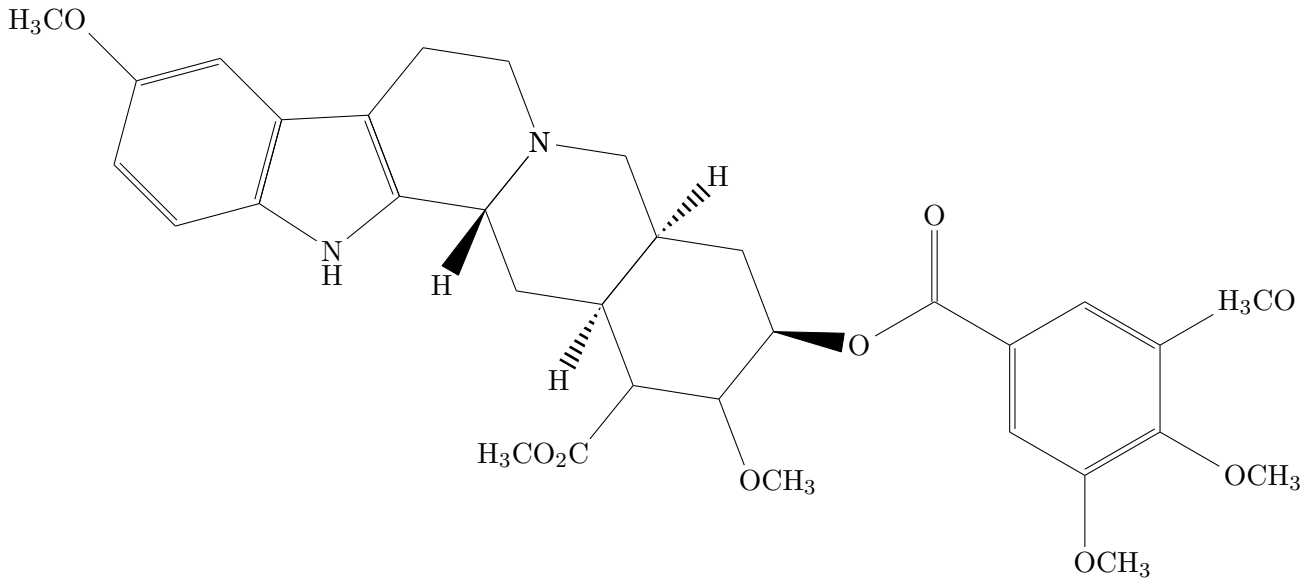


Figure 3 – Représentation plane de la réserpine ($C_{33}H_{40}N_2O_9$)

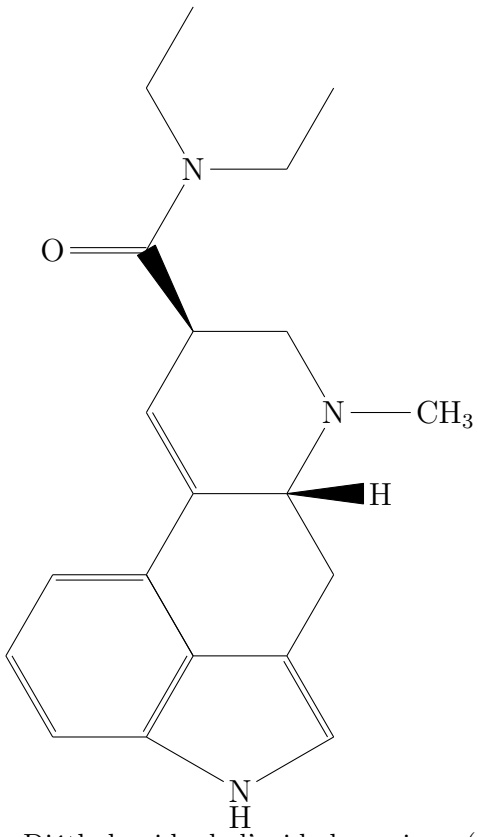


Figure 4 – Diéthylamide de l'acide lysergique ($C_{20}H_{25}N_3O$)

Neuroleptiques

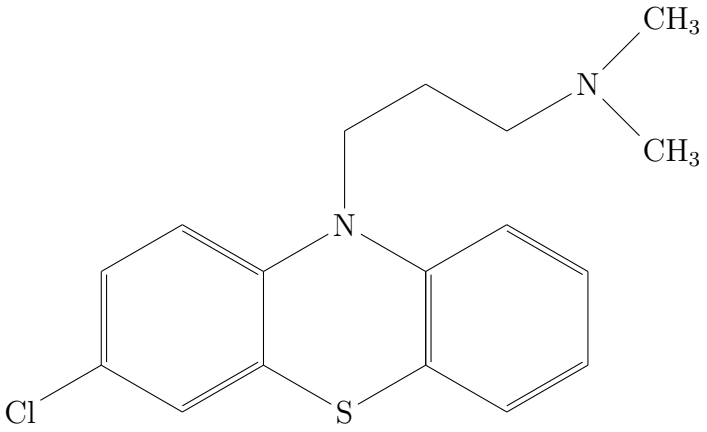


Figure 5 – Chlorpromazine ($C_{17}H_{19}ClN_2S$)

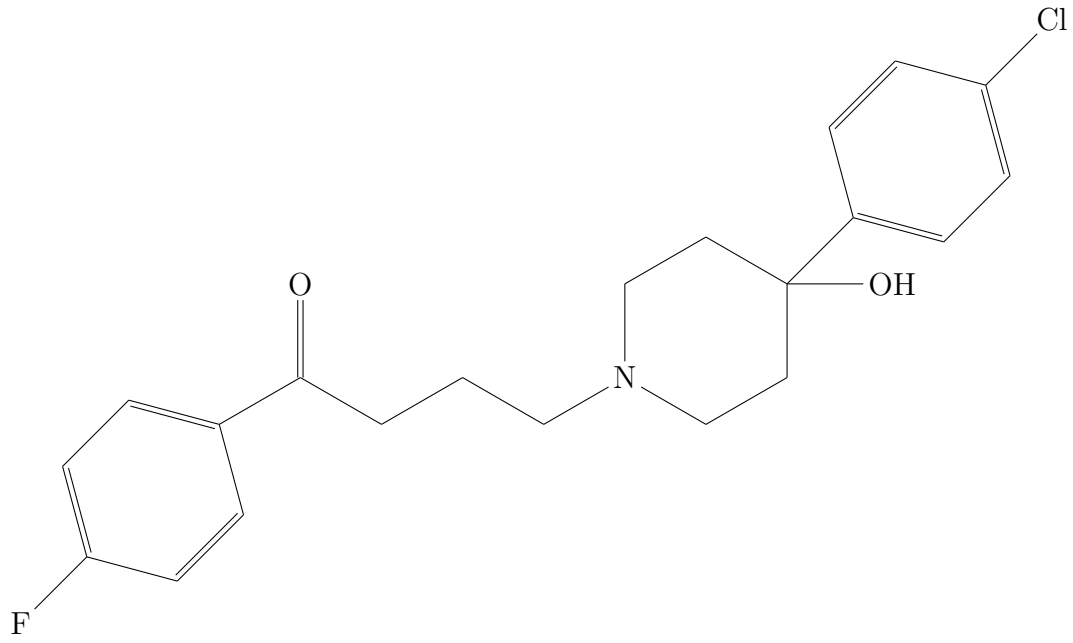


Figure 6 – Halopéridol ($C_{21}H_{23}ClFNO_2$)

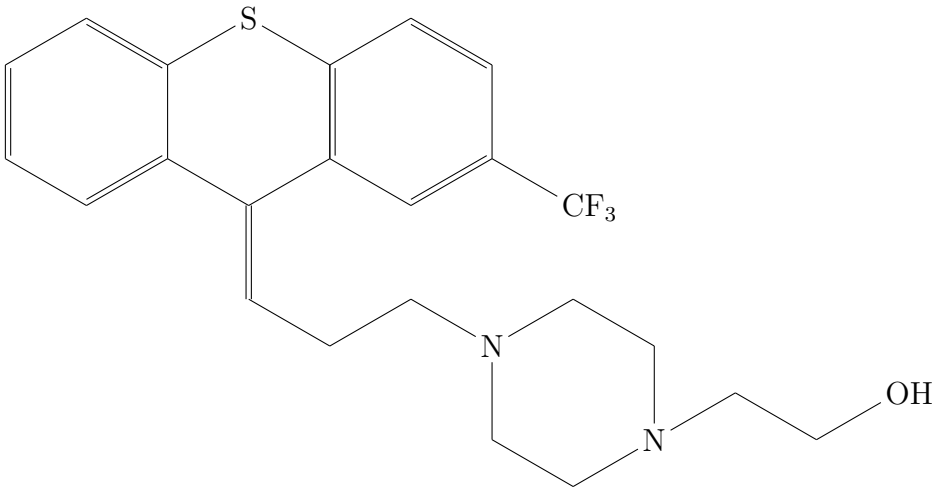


Figure 7 – Flupenthixol ($C_{23}H_{25}F_3N_2OS$)

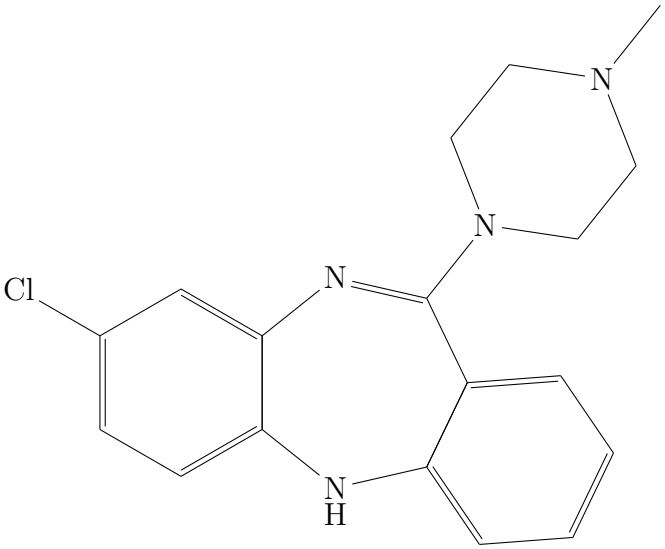


Figure 8 – Clozapine ($C_{18}H_{19}ClN_4$)

Antidépresseurs

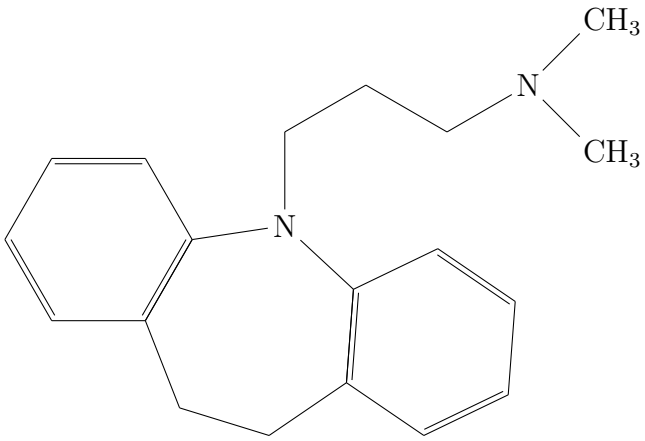


Figure 9 – Imipramine ($C_{19}H_{24}N_2$)

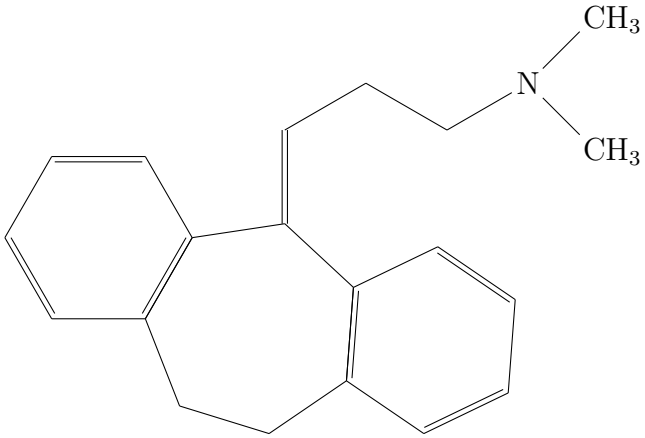


Figure 10 – Amitriptyline ($C_{20}H_{23}N$)

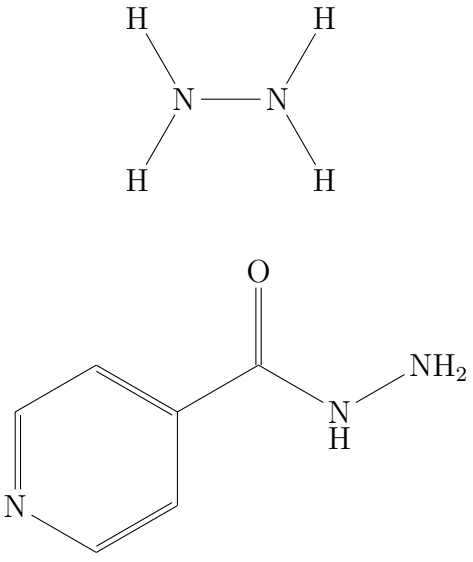


Figure 11 – Isoniazide ($C_6H_7N_3O$)

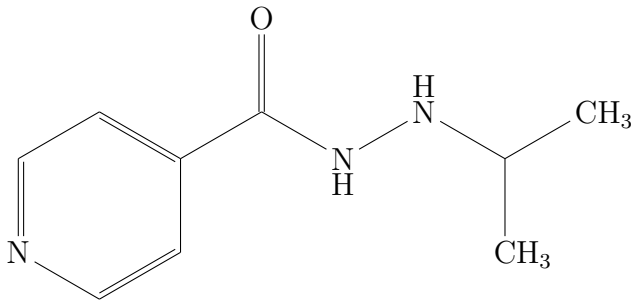


Figure 12 – Iproniazide ($C_9H_{13}N_3O$)

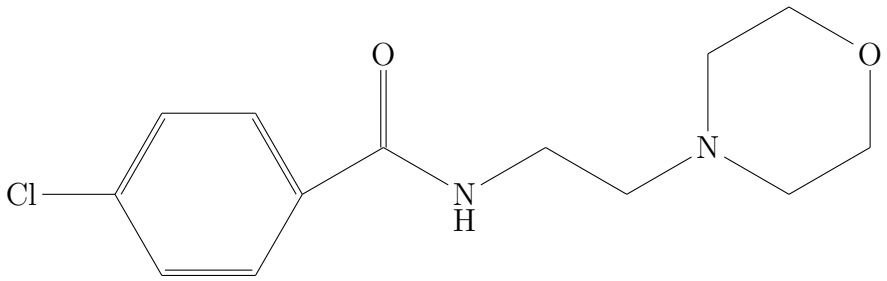


Figure 13 – Moclobémide ($C_{13}H_{17}ClN_2O_2$)

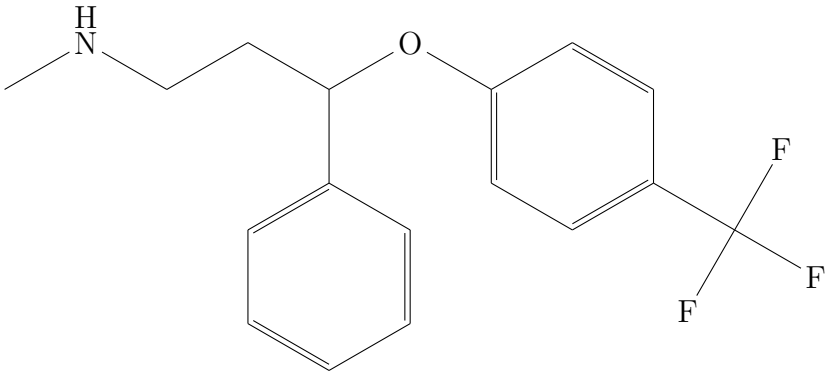


Figure 14 – Fluoxétine ($C_{17}H_{18}F_3NO$)

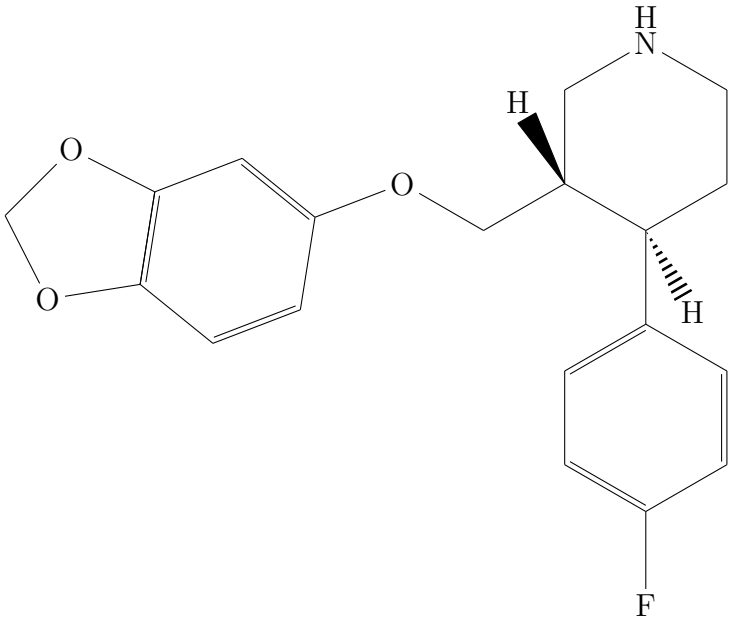


Figure 15 – Paroxétine ($C_{19}H_{20}FNO_3$)

Anxiolytiques

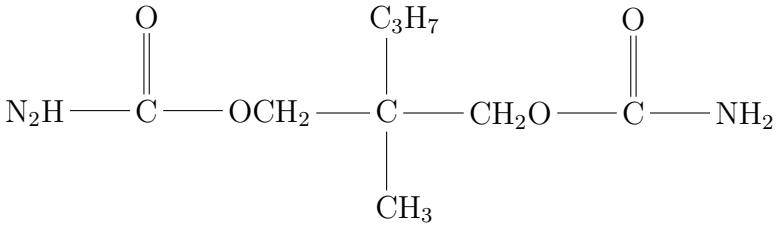


Figure 16 – Méprobamate ($C_9H_{18}N_2O_2$)

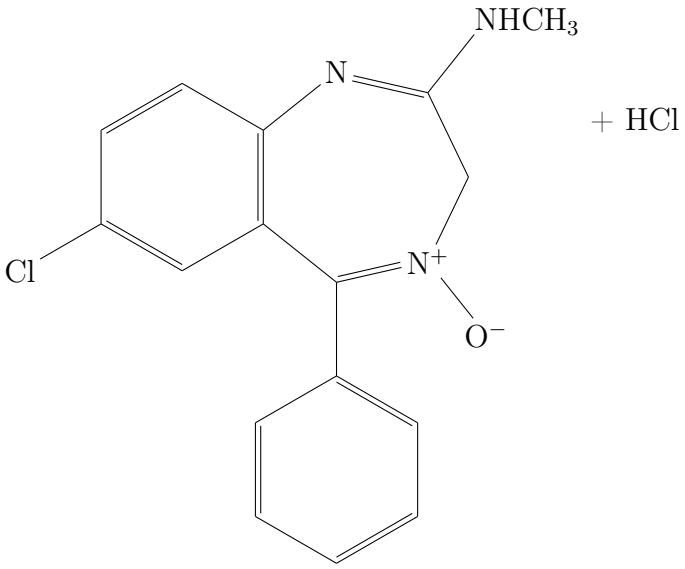


Figure 17 – Chlordiazépoxide ($C_{16}H_{14}ClN_3O$)

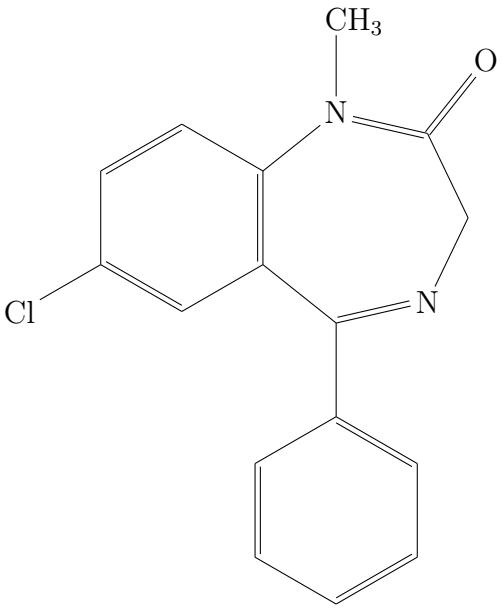


Figure 18 – Diazépam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$)

Psychostimulants

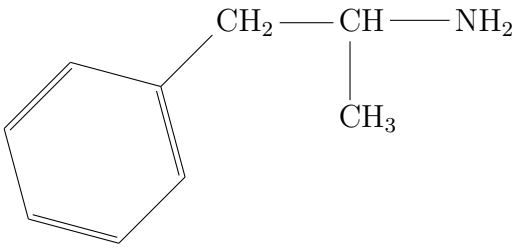


Figure 19 – Amphétamine ($C_9H_{13}N$)

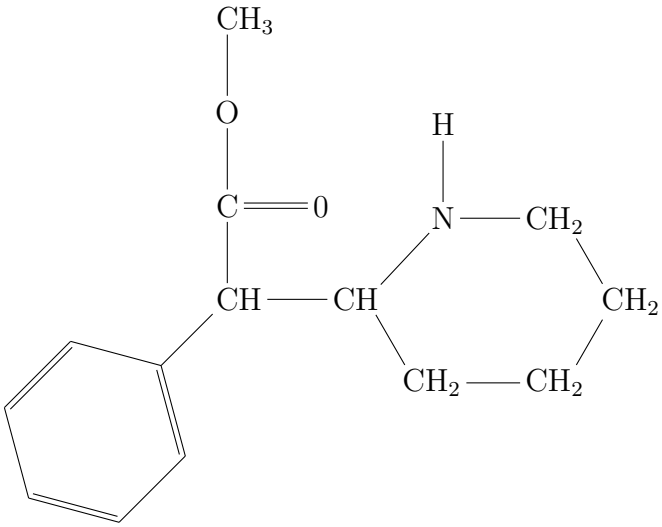


Figure 20 – Méthylphénidate ($C_{14}H_{19}NO_2$)

C. Neurotransmetteurs

I. Acétylcholine

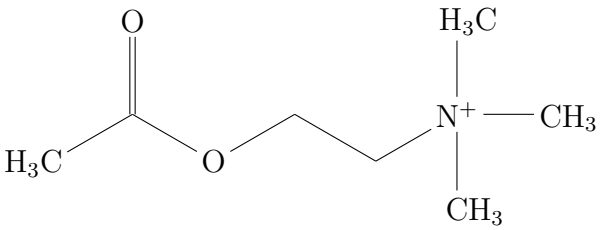


Figure 21 – Acétylcholine ($C_7H_{16}NO_2$)

II. Monoamines (a) — Catécholamines

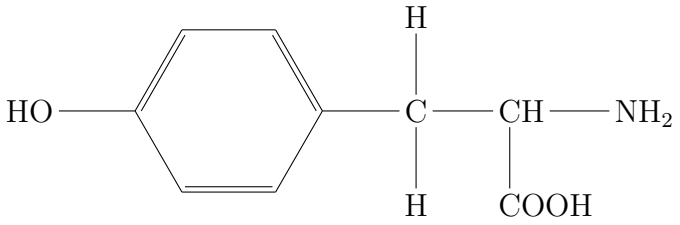


Figure 22 – Tyrosine ($C_9H_{11}NO_3$)

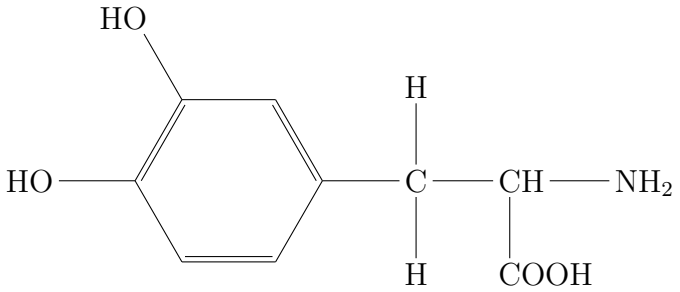


Figure 23 – Dopa ($C_9H_{11}NO_4$)

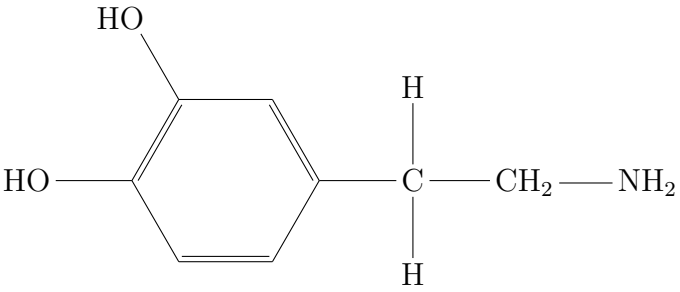


Figure 24 – Dopamine ($C_8H_{11}NO_2$)

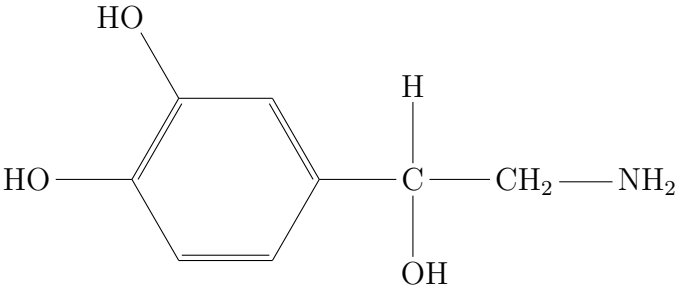


Figure 25 – Noradrénaline ($C_8H_{11}NO_3$)

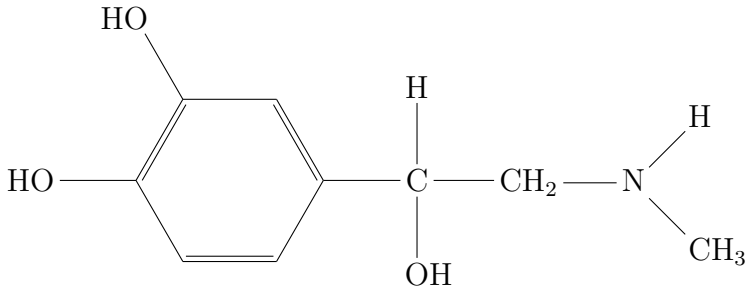
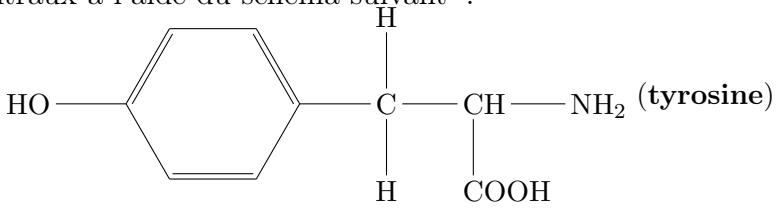


Figure 26 – Adrénaline ($C_9H_{13}NO_3$)

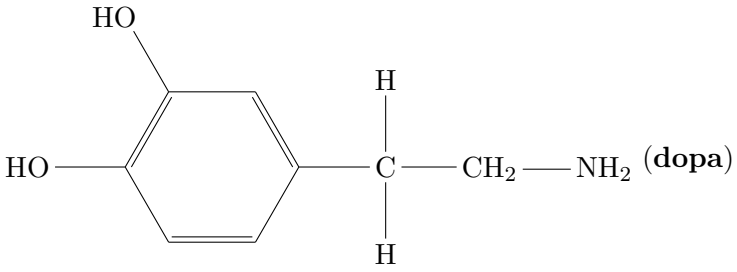
Biosynthèse des monoamines

On se représentera plus aisément les voies de synthèses des neurotransmetteurs centraux à l'aide du schéma suivant [1].



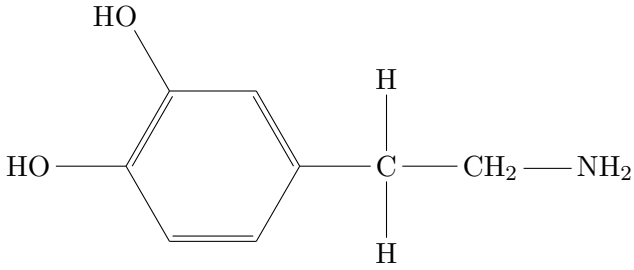
(tyrosine)

↓ Tyrosine hydroxylase



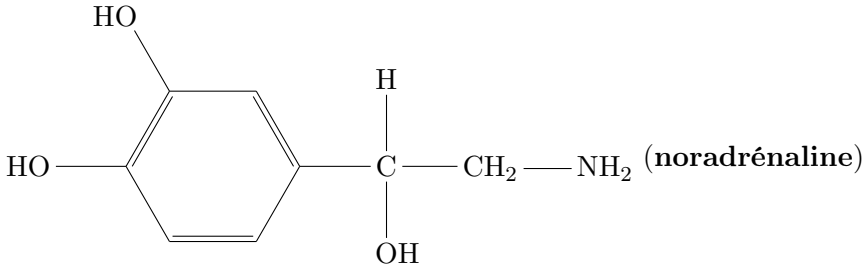
(dopa)

↓ Acide amino aromatique-L décarboxylase



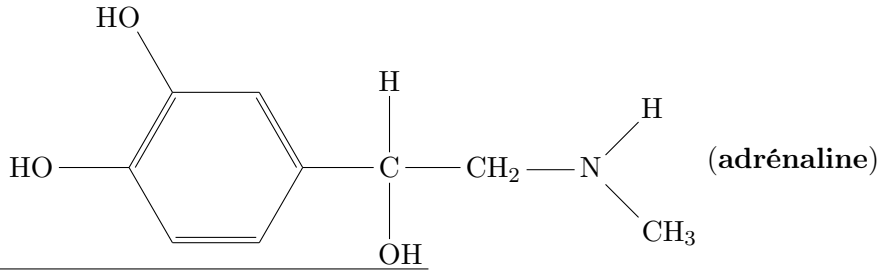
(dopamine)

↓ Dopamine β-hydroxylase



(noradrénaline)

↓ Phényléthanolamine-*N*-Méthyltransférase



(adrénaline)

1. D'après Snyder, *Les Drogues et le cerveau*, p. 151.

III. Monoamines (b) — Indolamine

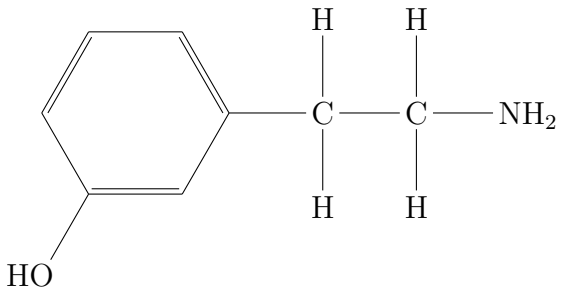


Figure 27 – Tyramine ($C_8H_{11}NO$)

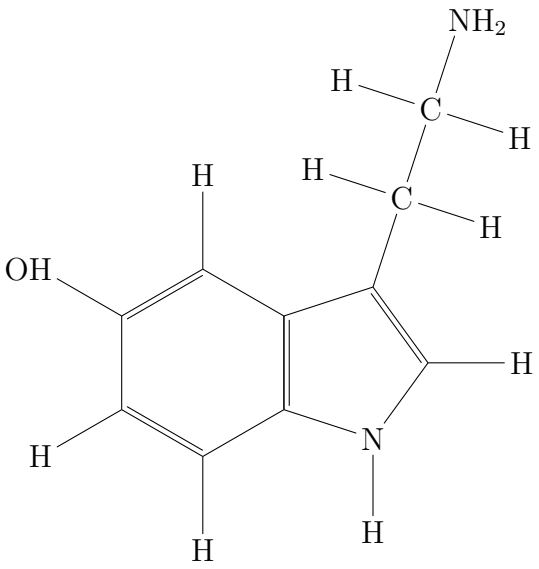


Figure 28 – Sérotonine ($C_{10}H_{12}N_2O$)

IV. Autres neurotransmetteurs (acides aminés)

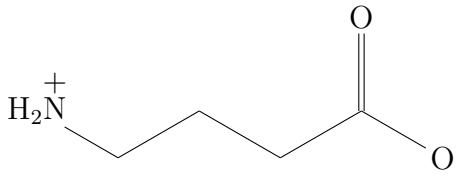


Figure 29 – Acide γ-aminobutyrique ($C_4H_9NO_2$)

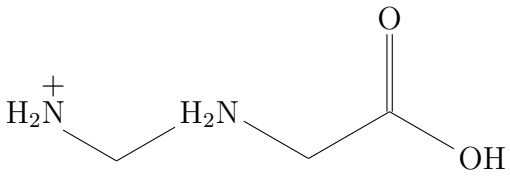


Figure 30 – Glycine ($C_2H_5NO_2$)

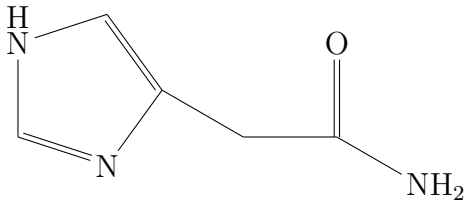


Figure 31 – Histamine ($C_5H_9N_3$)

D. Éléments de physiologie nerveuse

La synapse

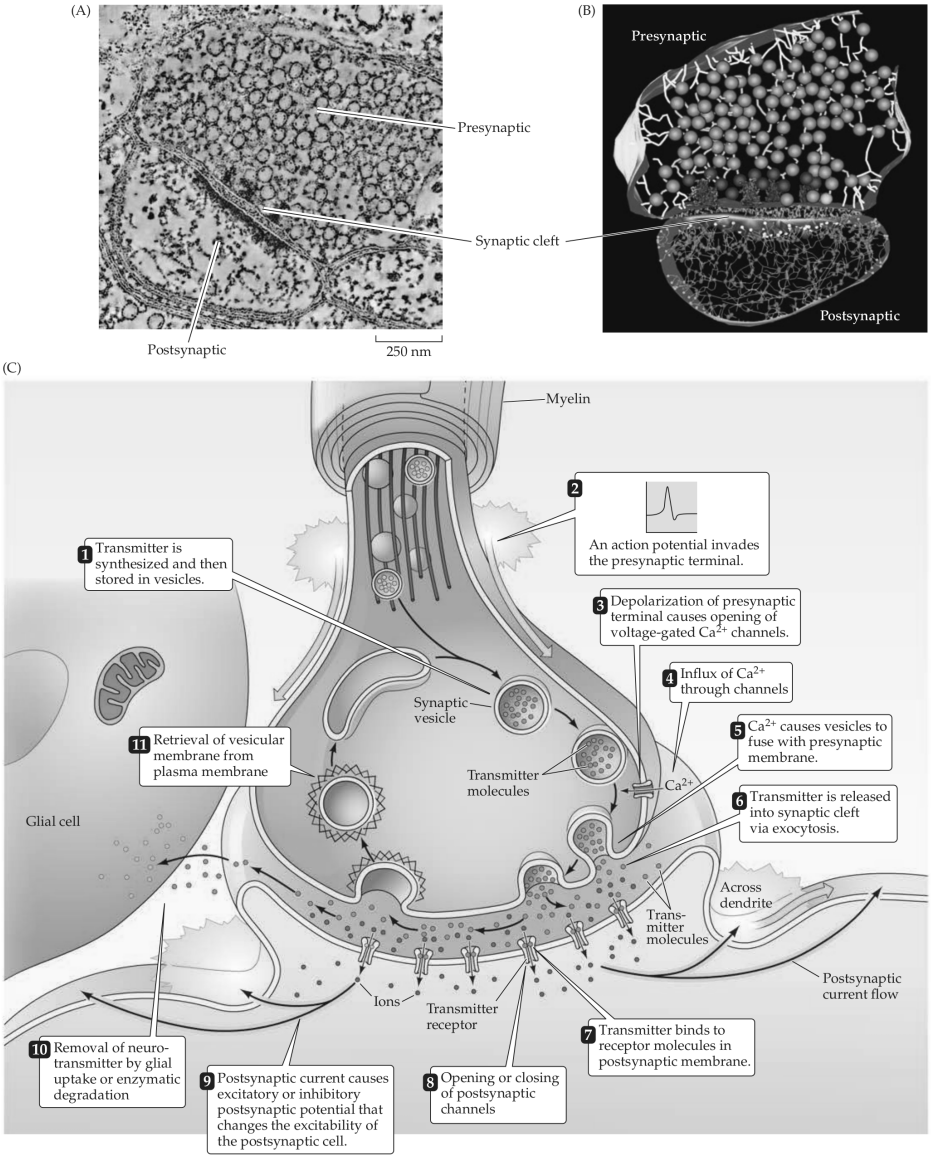


Figure 32 – Extrait de Dale Purves et al. *Neurosciences (6e éd.)* New York/Oxford : Oxford University Press, 2018, p. 90 (© 2018 Oxford University Press)

Le potentiel d'action

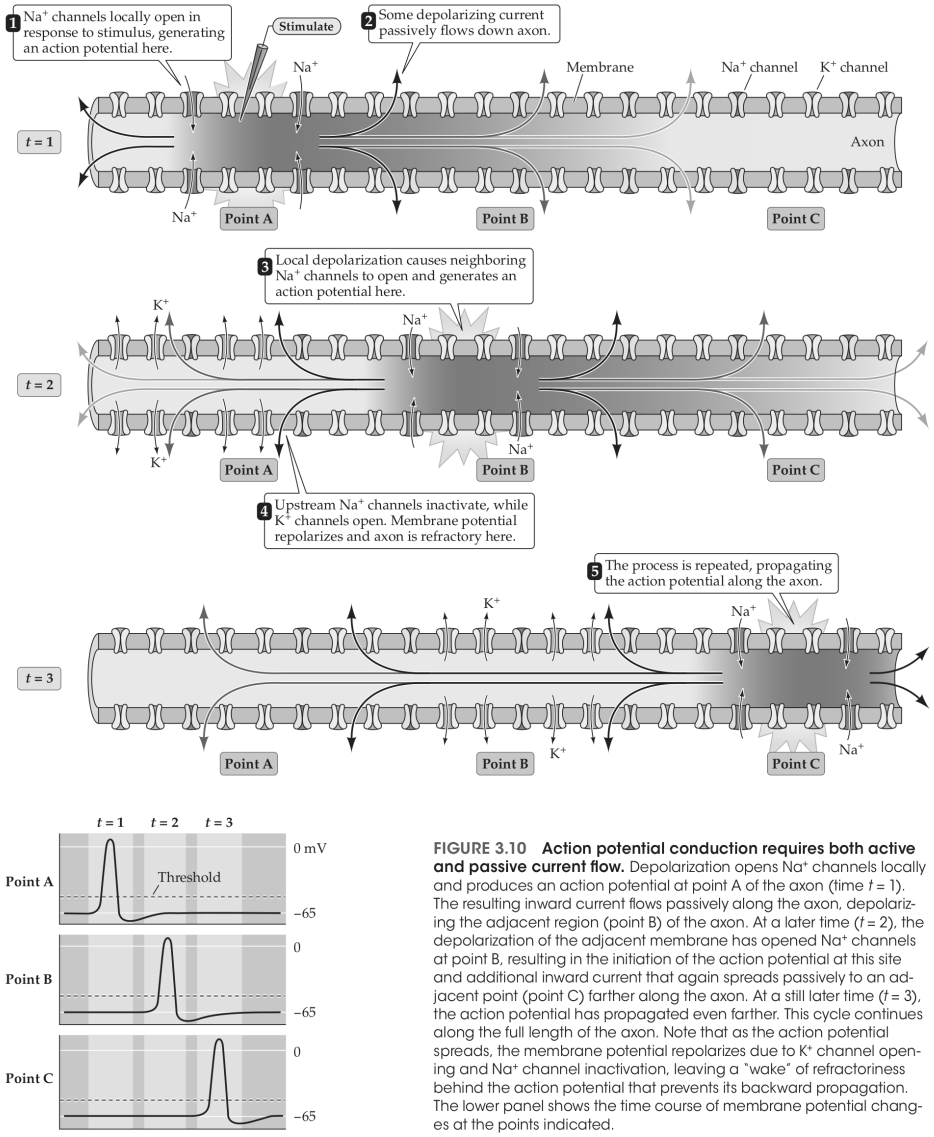
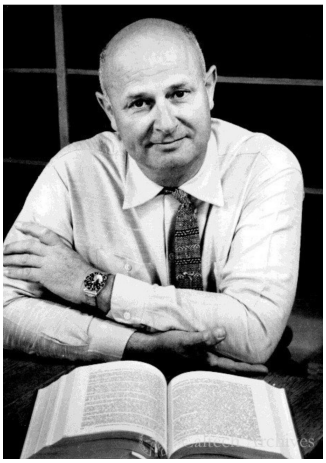


FIGURE 3.10 Action potential conduction requires both active and passive current flow. Depolarization opens Na^+ channels locally and produces an action potential at point A of the axon (time $t = 1$). The resulting inward current flows passively along the axon, depolarizing the adjacent region (point B) of the axon. At a later time ($t = 2$), the depolarization of the adjacent membrane has opened Na^+ channels at point B, resulting in the initiation of the action potential at this site and additional inward current that again spreads passively to an adjacent point (point C) farther along the axon. At a still later time ($t = 3$), the action potential has propagated even farther. This cycle continues along the full length of the axon. Note that as the action potential spreads, the membrane potential repolarizes due to K^+ channel opening and Na^+ channel inactivation, leaving a "wake" of refractoriness behind the action potential that prevents its backward propagation. The lower panel shows the time course of membrane potential changes at the points indicated.

Figure 33 – Extrait de Dale Purves et al. *Neurosciences (6e éd.)* New York/Oxford : Oxford University Press, 2018, p. 58 (© 2018 Oxford University Press)

E. *Dramatis personæ*

(a) Raymond Perry Ahlquist (1914–1983)



(b) Gordon Alles (1901–1963)

(c) Julius Axelrod (1912–2004)

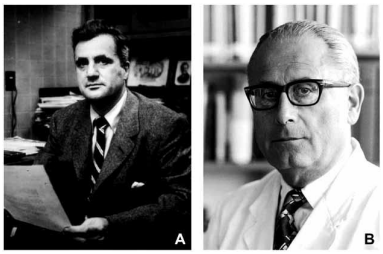
(d) Frank Berger (1913–2008)

(e) Hermann (Hugh) Blaschko (1903–1993)

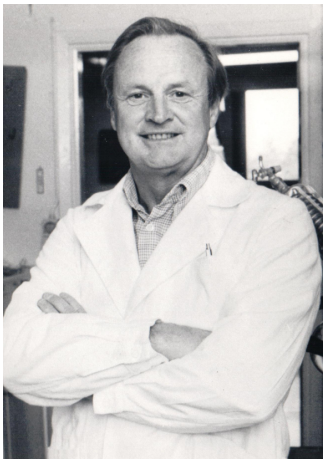
(f) Klaus Bøgesø (1947–) et son équipe

Figure 34 – Galerie I

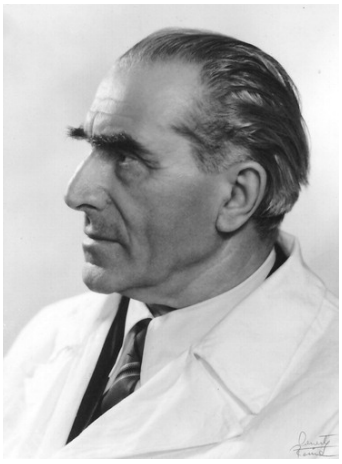
(a) Charles Bradley (1902–1979)



(b) Bernard Beryl Brodie (1907–1989) *(à d.)* et Alfred Pletscher (1917–2006)

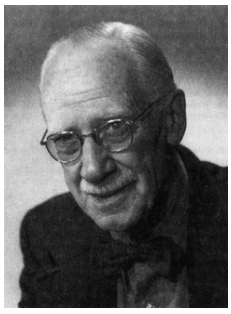


(c) Arvid Carlsson (1923–2018)



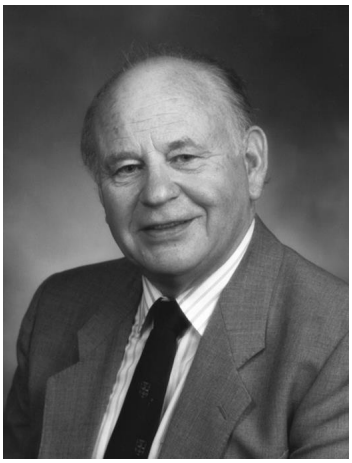
(d) Ugo Cerletti (1877–1963)

(e) Paul Charpentier



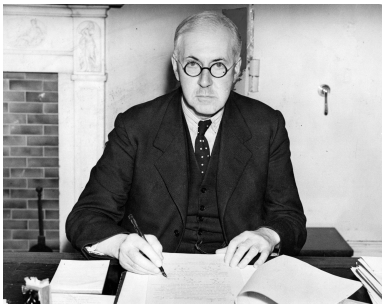
(f) Kenneth (« Kacy ») Stewart Cole (1900–1984)

Figure 35 – Galerie II



(a) Alec Coppen (1923–2019)

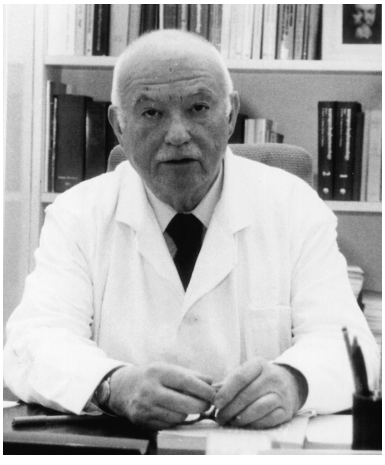
(b) Simone Courvoisier



(c) Henry Hallett Dale (1875–1968)

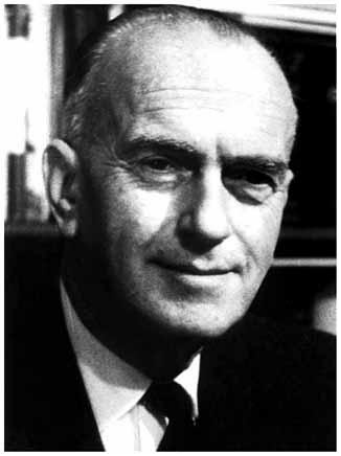
(d) Kenneth L. Davis

(e) Jean Delay (1907–1987)

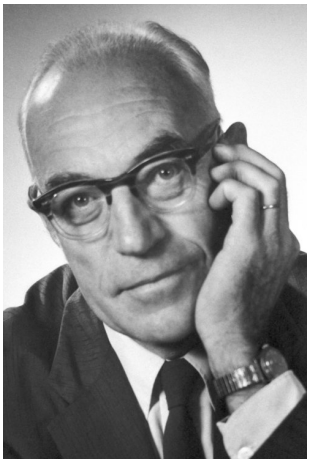


(f) Pierre Deniker (1917–1998)

Figure 36 – Galerie III

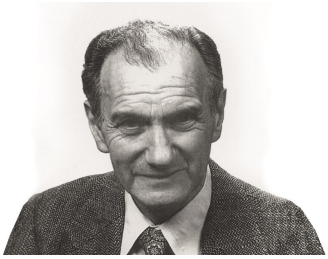


(a) Robert Domenjoz (1908–2000)

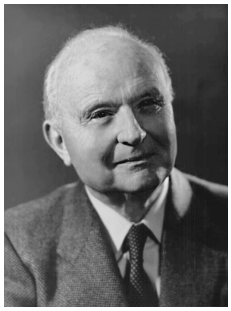


(b) John Carew Eccles (1903–1997)

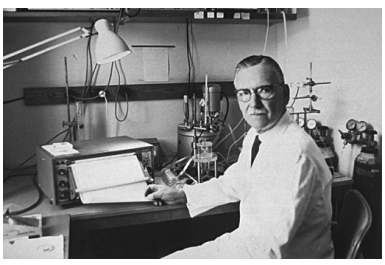
(c) Rosamond Eccles (1904–1995)



(d) Joel Elkes (1913–2015)



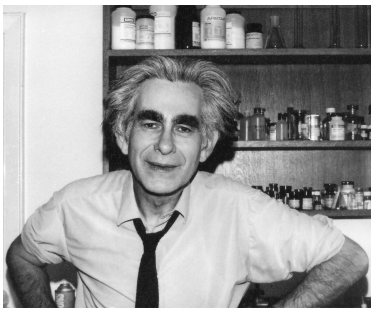
(e) Vittorio Erspamer (1909–1999)



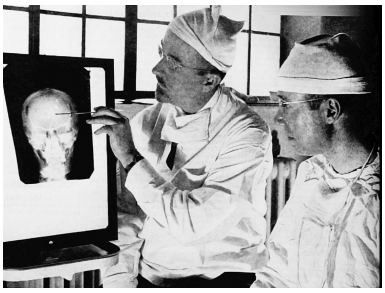
(f) Ulf Svante von Euler (1905–1983)

Figure 37 – Galerie iv

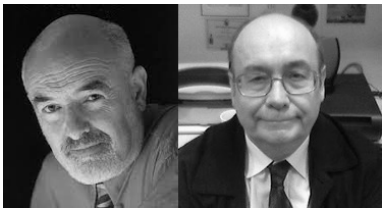
(a) Bengt Falck (1927–) *(à d.)* et Nils-Åke Hillarp (1916–1965)



(b) Paul Fatt (1924–2014)



(c) *(de g. à d.)* W. Freeman (1895–1972) et J.W. Watts (1904–1994)

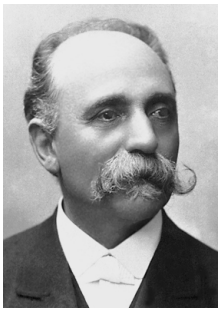


(d) Christopher D. Frith (1942–) et Thimoty J. Crow *(à d.)*

(e) John Henry Gaddum (1900–1965)

(f) Ralph Waldo Gerard (1900–1974)

Figure 38 – Galerie v

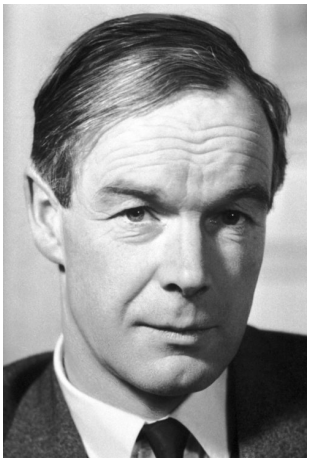


(a) Camillo Golgi (1843–1926)

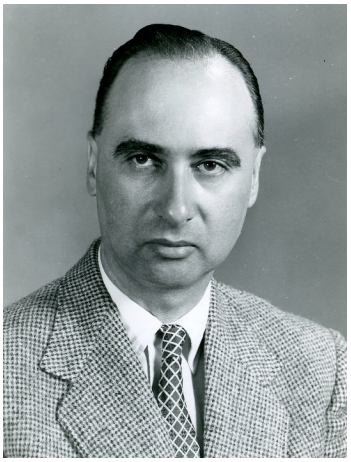
(b) Judith Ethel Graham Pool (1919–1975)

(c) Arda Alden Green (1899–1958)

(d) Mary Lilias Christian Bernheim (née Hare ; 1902–1997)

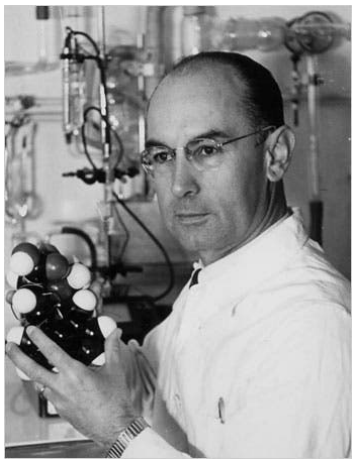


(e) Alan L. Hodgkin (1914–1998)

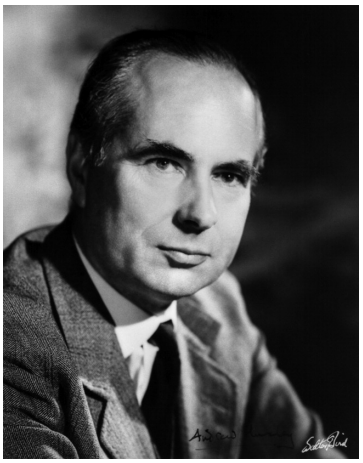


(f) Abram Hoffer (1917–2009)

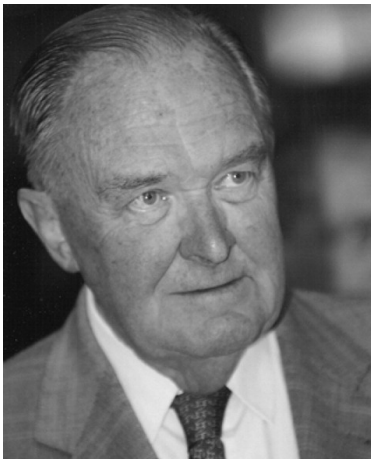
Figure 39 – Galerie VI



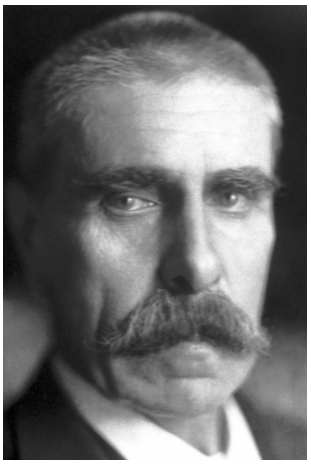
(a) Albert Hofmann (1906-2008)



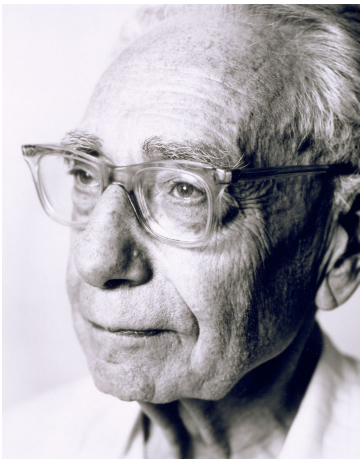
(b) Andrew Fielding Huxley (1917–2012)



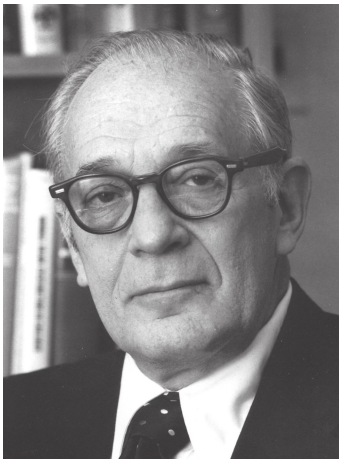
(c) Paul Adrianus Joannes Janssen (1926–2003)



(d) Julius Wagner von Jauregg (1857–1940)



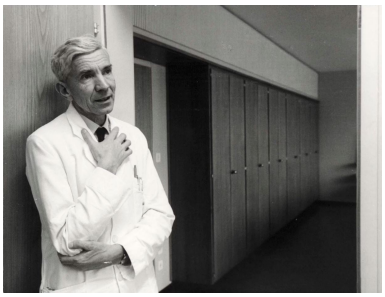
(e) Bernard (né Bernhard) Katz (1911-2003)



(f) Seymour S. Kety (1915–2000)

Figure 40 – Galerie VII

(a) Nathan Schellenberg Kline (1916–1983)



(b) Roland Kuhn (1912–2005)

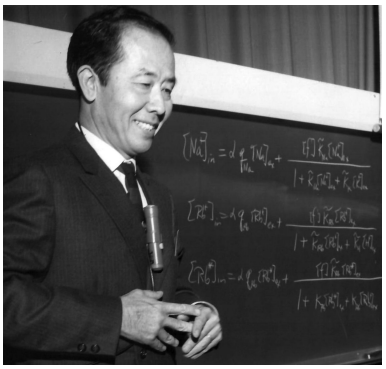
(c) Henri Laborit (1914–1995)

(d) Izyaslav P. Lapin (1930–) *(à g.)* et Gregory F. Oxenkrug (1941–) *(tout à d.)*

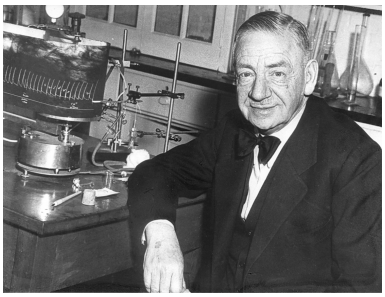
(e) Susan E. Leeman (1930–)

(f) Thérèse Lempérière (1925–2013)

Figure 41 – Galerie VIII



(a) Gilbert Ning Ling (1919–2019)



(b) Otto Loewi (1873–1961)

(c) Ladislas von Meduna (1896–1964)

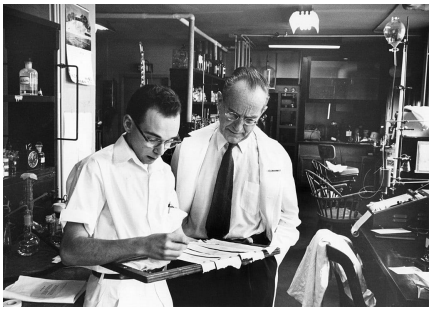
(d) Herbert Y. Meltzer (1937–)

(e) Egas Moniz (1874–1955)

(f) Kathleen (Katharine) Anne Montagu (1847/1907(?)–1966)

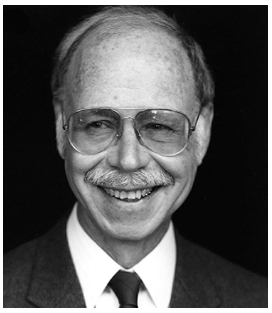
Figure 42 – Galerie ix

(a) Humphry Fortescue Osmond (1917–2004)



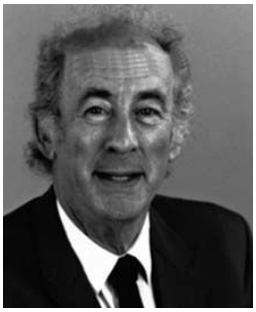
(b) Irvin Heinly Page (1901–1991)

(c) George Emil Palade (1912–2008)



(d) Sanford Louis Palay (1918–2002)

(e) Leandro (1907–2003) Panizzon et Margerite (« Rita ») Panizzon (1916–2003)



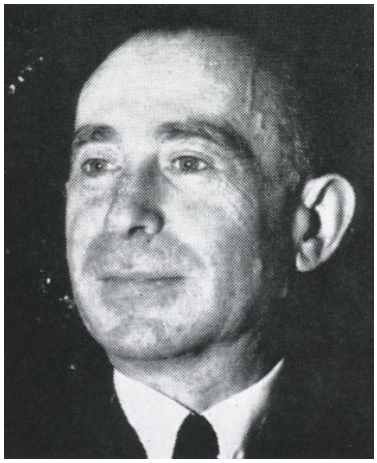
(f) Herman Meïr van Praag (1929–)

Figure 43 – Galerie x

(a) Santiago Ramón y Cajal (1852–1934)

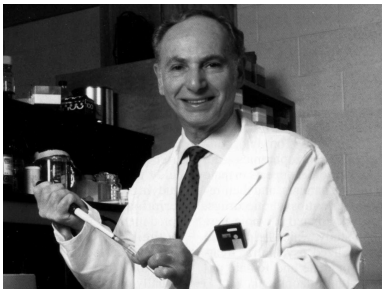
(b) Maurice M. Rapport (1919–2011)

(c) Derek Richter (1907–1995)



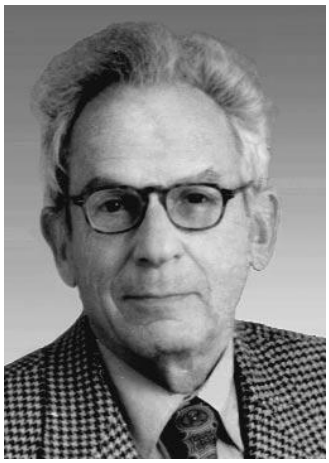
(d) Manfred Sakel (1900–1957)

(e) Joseph Jacob Schildkraut (1934–2006)



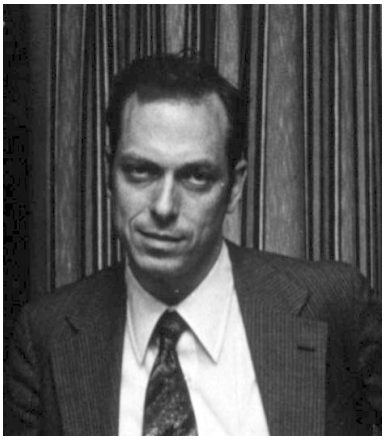
(f) Philip Seeman (1934–2021)

Figure 44 – Galerie xi



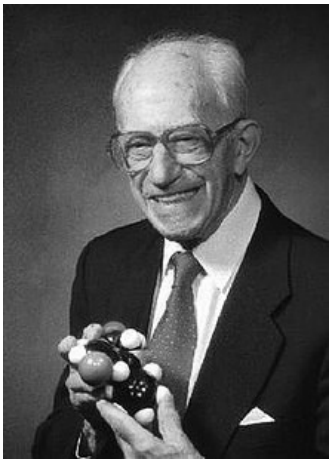
(a) Elliott N. Shaw (1920–2003)

(b) Charles Scott Sherrington (1858–1952)



(c) Solomon H. Snyder (1938–)

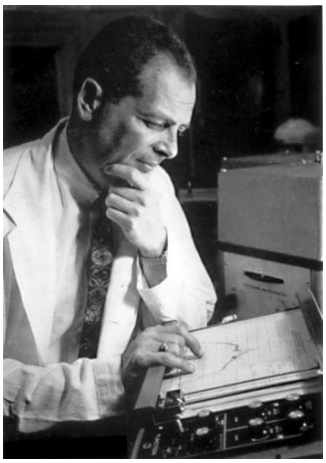
(d) Stephen M. Stahl (1951–)



(e) Léo Sternbach (1908–2005)

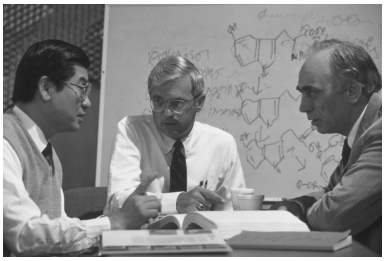
(f) Betty Mack Twarog (1927–2013)

Figure 45 – Galerie xii



(a) Sydney Udenfriend (1918–1999)

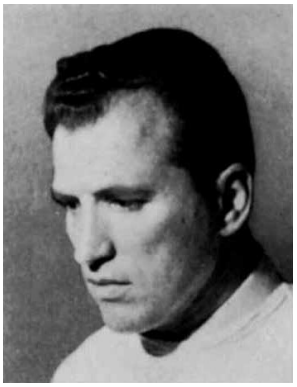
(b) Marthe Louise Vogt (1903–2003)



(c) *(De g. à d.)* : David T. Wong (1935–), Ray W. Fuller (1935–1996), et Bryan B. Molloy (1939–2004)

(d) Dilworth Wayne Woolley (1914–1966)

(e) John Zachary Young (1907–1997)

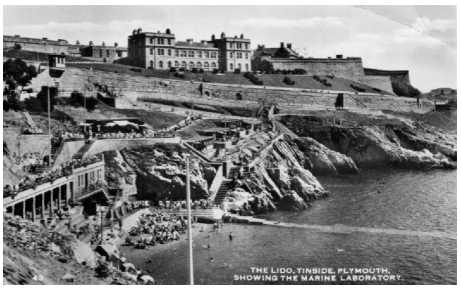


(f) Ernst Albert Zeller (1907–1987)

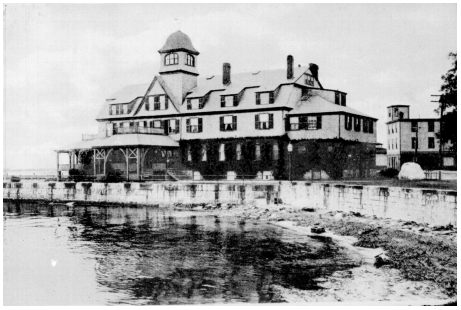
Figure 46 – Galerie XIII

F. Quelques lieux

(a) University College (Londres)



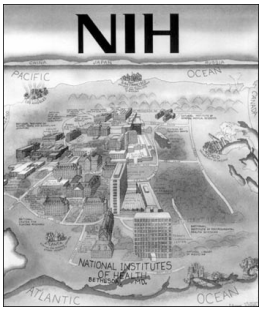
(b) Plymouth Marine Laboratory



(c) Woods Hole

(d) Université d'Otago (Dunedin)

(e) Le Rockfeller Institute for Medical Research (New York)



(f) Le National Institue of Health (NIMH) (Bethesda)

Figure 47 – Quelques lieux

Bibliographie

Sources scientifiques et médicales

Abel, John J. « Ueber den blutdruckerregenden Bestandtheil der Nebenniere, das Epinephrin. » In : *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 28.3-4 (1899), p. 318-362.

Abraham, Hilda C. et al. « A Controlled Clinical Trial of Imipramine (Tofranil) with Out-Patients ». In : *The British Journal of Psychiatry* 109.459 (1963), p. 286-293.

Abrams, Richard et Michael Alan Taylor. « Anterior Bifrontal ECT : A Clinical Trial ». In : *The British Journal of Psychiatry* 122.570 (1973), p. 587-590.

Adrian, Edgar D. « Some recent work on inhibition ». In : *Brain* 47.4 (1924), p. 399-416.

Adrian, Edgar D. et Deltev W. Bronk. « The discharge of impulses in motor nerve fibres : Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions ». In : *The Journal of Physiology* 67.2 (1929), p. 9-151.

Adrian, Edgar D. et Alexander Forbes. « The all-or-nothing response of sensory nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 56.5 (1922), p. 301-330.

Aghajanian, George K. et Floyd E. Bloom. « Localization of tritiated serotonin in rat brain by electron-microscopic autoradiography ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 23-30.

Amin, A.H., T.B.B. Crawford et John H. Gaddum. « The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog ». In : *The Journal of Physiology* 126.3 (1954), p. 596-618.

Andén, Nils-Eric et al. « Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons ». In : *Life Sciences* 3.6 (1964), p. 523-530.

Andén, Nils-Eric et al. « Further evidence for the presence of nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat ». In : *American Journal of Anatomy* 116.1 (1965), p. 329-333.

Andén, Nils-Erik et al. « 5-Hydroxytryptamine release by nerve stimulation of the spinal cord ». In : *Life Sciences* 3.5 (1964), p. 473-478.

— « Noradrenaline release by nerve stimulation of the spinal cord ». In : *Life Sciences* (1965).

Anonyme. « Pink spot in schizophrenia ». In : *British Medical Journal* 1.5480 (1966), p. 119.

Anton-Stephens, David. « Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (Largactil) ». In : *Journal of Mental Science* 100.419 (1954), p. 543-557.

Araki, T. et al. « Injection of alkaline cations into cat spinal motoneurones ». In : *Nature* 196.4861 (1962), p. 1319-1320.

Ashcroft, George Warburton et al. « 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases ». In : *The Lancet* 288.7472 (1966), p. 1049-1052.

Association, American Psychiatric. *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Association Publishing, 2013.

Awapara, Jorge et al. « Free γ-aminobutyric acid in brain ». In : *Journal of Biological Chemistry* 187 (1950), p. 35-39.

Axelrod, Julius. « Biochemcial and Pharmacological Approcoaches in the Study of Sympathetic Nerves ». In : *The Neurosciences : Paths of Discovery, I*. Sous la dir. de Frederic G. Worden, Judith P. Swazey et George Adelman. Second edition. Boston : Birkhäuser, 1992, p. 191-208.

— « Enzymatic formation of adrenaline and other catechols from monophenols ». In : *Science* 140.3566 (1963), p. 499-500.

Axelrod, Julius. « Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines ». In : *Physiological Reviews* 39.4 (1959), p. 751-776.
— « Noradrenaline : Fate and Control of its Biosynthesis ». In : *Science* 173.3997 (1971), p. 598-606.
— « O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo ». In : *Science* 126.3270 (1957), p. 400-401.
— « Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl transferase ». In : *Journal of Biological Chemistry* 237.5 (1962), p. 1657-1660.
Axelrod, Julius, S. Senoh et B. Witkop. « O-Methylation of Catechol Amines *in vivo* ». In : *Journal of Biological Chemistry* 233 (1958), p. 697-701.
Axelrod, Julius et Robert Tomchick. « Activation and inhibition of adrenaline metabolism ». In : *Nature* 184.4704 (1959), p. 2027-2027.
— « Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols ». In : *Journal of Biological Chemistry* 233.3 (1958), p. 702-705.
Axelrod, Julius, Hans Weil-Malherbe et Robert Tomchick. « The physiological disposition of H3-epinephrine and its metabolite metanephrine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 127.4 (1959), p. 251-256.
Axelrod, Julius, Leslie Gordon Whitby et George Hertting. « Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues ». In : *Science* 133.3450 (1961), p. 383-384.
Ayd, Frank J. et Barry Blackwell. *Discoveries in biological Psychiatry*. Philadelphia : Lippincott, 1970.
Ayd Jr, Frank J. « A Preliminary Report on Marsilid ». In : *American Journal of Psychiatry* 114.5 (1957), p. 459-459.
— *Recognizing the depressed patient : with essentials of management and treatment*. New York : Grune & Stratton, 1961.
— « Tofranil therapy for depressed states ». In : *Journal of neuropsychiatry* 1 (1959), p. 35-35.
— « Tofranil, a new anti-depressant ». In : *Bulletin of the School of Medicine (Baltimore, Md.)* 44.2 (1959), p. 29-32.
Babonoix, L. « Dementia Praecox and Syphilis ». In : *Medicine* 37 (1921), p. 118-119.
Bacq, Zénon M. *La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale*. Paris : Doin, 1934.
— « La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome ». In : *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 37.1 (1935), p. 82-185.
Bacq, Zénon M. et George L. Brown. « Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle, in relation to the theory of chemical transmission ». In : *The Journal of Physiology* 89.1 (1937), p. 45-60.
Bacq, Zénon M. et David Nachmansohn. « Cholinesterase in invertebrate muscles ». In : *The Journal of Physiology* 89.4 (1937), p. 368-371.
Baillarger, Jules Gabriel François. *Des symptomes de la paralysie générale et des rapports de cette maladie avec la folie*. Paris : Delahaye, 1869.
— *Recherches sur les maladies mentales (vol. 1 et 2)*. Paris : G. Masson, Éditeur, 1890.
Baker, Peter F., Alan L. Hodgkin et Trevor I. Shaw. « The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons ». In : *The Journal of Physiology* 164.2 (1962), p. 355-374.
Baldessarini, Ross J. et Irwin J. Kopin. « The effect of drugs on the release of norepinephrine-H3 from central nervous system tissues by electrical stimulation in vitro ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 31-38.
Ball, John R.B. et Leslie Gorgon Kiloh. « A Controlled Trial of Imipramine in Treatment of Depressive States ». In : *British Medical Journal* 2.5159 (1959), p. 1052-1055.
Balter, Mitchell B., Jerome Levine et Dean I. Manheimer. « Cross-national study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use ». In : *New England Journal of Medicine* 290.14 (1974), p. 769-774.
Barbeau, A, Th L Sourkes et GF Murphy. « Les catecholamines dans la maladie de Parkinson ». In : *Monoamines et système nerveux central* (1962), p. 247-262.
Barger, George et Henry H. Dale. « Chemical structure and sympathomimetic action of amines ». In : *The Journal of Physiology* 41.1-2 (1910), p. 19-59.
Barré-Sinoussi, Françoise et al. « Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ». In : *Science* 220.4599 (1983), p. 868-871.

Barron, Donald H. et Bryan H.C. Matthews. « Electrotonus in ventral roots of the spinal cord ». In : *The Journal of Physiology* 87 (1936), 26P-27P.

Baruk, H., M. Bidermann et A. Albane. « Tuberculose et démence précoce – Réactions allergiques et encéphalite toxique ». In : *Paris Médical* 2 (1932), p. 166-172.

Batt, J.C. « One Hundred Depressive Psychoses Treated with Electrically Induced Convulsions ». In : *Journal of Mental Science* 89.375 (1943), p. 289-296.

Baxter, Claude F. et Eugene Roberts. « Elevation of γ-aminobutyric acid in rat brain with hydroxylamine ». In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 101.4 (1959), p. 811-815.

Bayle, Antoine Laurent Jessé. « Recherches sur les Maladies mentales. Thèse présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris, le 21 novembre 1822, pour obtenir le grade de Docteur en médecine ». Thèse de doct. Paris, 1822.

Bazemore, Alva, K.A.C. Elliott et Ernst Florey. « Factor I and γ-aminobutyric acid ». In : *Nature* 178.4541 (1956), p. 1052-1053.

— « Isolation of Factor I ». In : *Journal of Neurochemistry* 1 (1957), p. 334-339.

Bein, Hugo J. « Biological Research in Pharmaceutical Industry with Reserpine ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 142-154.

Bennett, Abram E. « Evaluation of Artificial Fever Therapy for Neuropsychiatric Disorders ». In : *Archives of Neurology and Psychiatry* 40.6 (1938), p. 1141-1155.

— « Preventing Traumatic Complications in Convulsive Shock Therapy by Curare ». In : *Journal of the American Medical Association* 114.4 (1940), p. 322-324.

Benvenuti, Marino. *Sul meccanismo di azione della malarioterapia*. Rome : Luigi Pozzi, 1933.

Berger, Frank M. « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 115-129.

— « The Pharmacological Properties of 2-Methyl-2-N-Propyl-1, 3-Propanediol Dicarbamate (Miltown), A New Interneuronal Blocking Agent ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 112.4 (1954), p. 413-423.

Berger, Frank M. et W. Bradley. « The Pharmacological Properties of α : β-dihydroxy-γ-(2-methylphenoxy)-propane (Myanesin) ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 1.4 (1946), p. 265-272.

Bernard, Claude. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865)*. Paris : Flammarion, 1966.

Bernstein, Julius. « Ueber den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1.1 (1868), p. 173-207.

— « Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 92.10-12 (1902), p. 521-562.

— « Zur elektrochemischen Grundlage der bioelektrischen Potentials ». In : *Biochemische Zeitschrift* 50 (1913), p. 393-401.

Bernthsen, August H. « Linear Phenothiazine Synthesis ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16 (1883), p. 2896.

— « Ueber das Methylenblau ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16.1 (1883), p. 1025-1028.

— « Zur Kenntniss des Methylenblau und verwandter Farbstoffe ». In : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16.2 (1883), p. 2896-2904.

Bertler, Åke, Arvid Carlsson et Evald Rosengren. « A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues. 1 ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 44.3-4 (1958), p. 273-292.

— « Release by reserpine of catechol amines from rabbits' hearts ». In : *Naturwissenschaften* 43.22 (1956), p. 521-521.

Bertler, Åke et Evald Rosengren. « Occurrence and distribution of catechol amines in brain ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 47 (1959), p. 350.

— « Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues ». In : *Experientia* 15.1 (1959), p. 10-11.

Billod, Eugène. *Des maladies mentales et nerveuses*. Paris : Masson, 1882.

Bini, Lucio. « Experimental Researches on Epileptic Attacks Induced by The Electric Current ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.6S (1938), p. 172-174.

Birkmayer, W.Z. « Der L-3, 4-Dioxyphenylanine (= DOPA)-Effect bei der Parkinson-Akinese ». In : *Wiener klinische Wochenschrift* 45 (1961), p. 787-788.

Birks, Richard L., H.E. Huxley et Bernard Katz. « The fine structure of the neuromuscular junction of the frog ». In : *The Journal of Physiology* 150.1 (1960), p. 134-144.

Birks, Richard L., Bernard Katz et Ricardo Miledi. « Physiological and structural changes at the amphibian myoneural junction, in the course of nerve degeneration ». In : *The Journal of Physiology* 150.1 (1960), p. 145-168.

Birks, Richard L. et Frank C. MacIntosh. « Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion ». In : *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology* 39.4 (1961), p. 787-827.

Birks, Richard L. et Frank C. Macintosh. « Acetylcholine metabolism at nerve-endings ». In : *British Medical Bulletin* 13.3 (1957), p. 157-161.

Björklund, Anders, Berndt Ehinger et Bengt Falck. « A method for differentiating dopamine from noradrenaline in tissue sections by microspectrofluorometry ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 16.4 (1968), p. 263-270.

Black, James W. et al. « A new adrenergic beta-receptor antagonist ». In : *The Lancet* 283.7342 (1964), p. 1080-1081.

Black, Kevin. « Psychiatry and the Medical Model ». In : *Adult Psychiatry (2e éd.)* Sous la dir. d'E. Rubin et C. Zorumski. Malden : Blackwell, 1908, p. 3-15.

Blaschko, Hermann. « Amine oxidase and amine metabolism ». In : *Pharmacological reviews* 4.4 (1952), p. 415-458.

— « Catecholamines : 1922–1971 ». In : *Handbook of Experimental Pharmacology XXXIII.* Sous la dir. d'Hermann Blaschko et Erich Muscholl. Berlin/Heidelberg/New York : Springer-Verlag, 1972, p. 1-15.

— « Metabolism and storage of biogenic amines ». In : *Experientia* 13.1 (1957), p. 9-12.

— « The activity of L–dopa decarboxylase ». In : *The Journal of Physiology* 101.3 (1942), p. 337-349.

— « The specific action of L-dopa decarboxylase ». In : *The Journal of Physiology* 96.50 (1939), p. 50-51.

Blaschko, Hermann, Derek Richter et Hans Schlossmann. « The Inactivation of Adrenaline ». In : *The Journal of Physiology* 90.1 (1937), p. 1-17.

— « The oxidation of adrenaline and other amines ». In : *Biochemical Journal* 31.12 (1937), p. 2187-2196.

Blaschko, Hermann et Arnold D. Welch. « Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 219.1-2 (1953), p. 17-22.

Blaschko, Hermann et al. « Observations on the distribution of catechol amines and adenosinetriphosphate in the bovine adrenal medulla ». In : *The Journal of Physiology* 133.3 (1956), p. 548-557.

Bloch, Robert G. et al. « The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis ». In : *Annals of Internal Medicine* 40.5 (1954), p. 881-900.

Bloom, F.E., E. Costa et G.C. Salmoiraghi. « Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 150.2 (1965), p. 244-252.

Bloom, F.E., A.P. Oliver et G.C. Salmoiraghi. « The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines ». In : *International Journal of Neuropharmacology* 2.3-4 (1963), p. 181-193.

Bloom, Floyd E. « Neural mechanisms of benzodiazepine actions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 669-672.

Bogaert, Ludo van. « Thérapeutiques psychiatriques de choc en neurologie ». In : *Journal belge de neurologie et de psychiatrie* 40 (1940), p. 233-251.

Bogdanski, Donald F., Herbert Weissbach et Sidney Udenfriend. « The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamine oxidase in brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.3 (1957), p. 272-278.

Bogdanski, Donald F. et al. « Identification and Assay of Serotonin in Brain ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 117.1 (1956), p. 82-88.

Boistel, J. et Paul Fatt. « Membrane permeability change during inhibitory transmitter action in crustacean muscle ». In : *The Journal of Physiology* 144.1 (1958), p. 176.

Borenstein, Pinchas et al. « Un psychotrope original : le sulpiride ». In : *Semaine des Hôpitaux de Paris* 45 (1969), p. 1301-1314.

Borgarello, Giovanni. « The Clinical Result of One Hundred Cases of Mental Illness Treated with Electroshock ». In : *Schizophrenie* 9 (1939), p. 131-136.

Bourdillon, R.E. et al. « "Pink spot" in the urine of schizophrenics ». In : *Nature* 208.4900 (1965), p. 1271-1272.

Bovet, Daniel et Anne-Marie Staub. « Action protectrice des éthers phénoliques au cours des intoxication histaminiques ». In : *Comptes rendus des des séances de la Société de Biologie et des ses Filiales*. 1937, p. 547-549.

Bowman, Robert L., Patricia A. Caulfield et Sidney Udenfriend. « Spectrophotofluorometric assay in the visible and ultraviolet ». In : *Science* 122.3157 (1955), p. 32-33.

Bradley, Charles. « The Behavior of Children Receiving Benzedrine ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.3 (1937), p. 577-585.

Bradley, Philip B., Charmian Elkes et Joel Elkes. « On some effects of lysergic acid diethylamide (LSD 25) in normal volunteers ». In : *The Journal of physiology* 121.2 (1953), 50P-51P.

Bradley, Philip B. et Joel Elkes. « The effects of some drugs on the electrical activity of the brain ». In : *Brain* 80.1 (1957), p. 77-117.

Bradley, Philip B. et J.H. Wolstencroft. « Excitation and inhibition of brain-stem neurones by noradrenaline and acetylcholine ». In : *Nature* 196.4857 (1962), p. 840-840.

Brandon, Sydney et David E. Smith. « Amphetamines in General Practice ». In : *The Journal of the College of General Practitioners* 5.4 (1962), p. 603-606.

Breggin, Peter R. *Electroshock : its Brain-Disabling Effects*. New York : Springer Publishing Company, 1979.

Brengelmann, Johannes C., Charles Michael Bromiley Pare et M. Sandler. « Alleviation of the psychological effects of LSD in man by 5-hydroxytryptophan ». In : *Journal of Mental Science* 104.437 (1958), p. 1237-1244.

— « Effects of 5-hydroxytryptophan on schizophrenia ». In : *Journal of Mental Science* 105.440 (1959), p. 770-776.

Brock, Lawrence G., John S. Coombs et John C. Eccles. « Intracellular recording from antidromically activated motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 122.3 (1953), p. 429-461.

— « The Recording of Potentials From Motoneurones With An Intracellular Electrode ». In : *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), p. 431-460.

Brodie, Bernard B., Alfred Pletscher et Parkhurst A. Shore. « Evidence that Serotonin has a Role in Brain Function ». In : *Science* 122.3177 (1955), p. 968-968.

— « Possible Role of Serotonin in Brain Function and in Reserpine Action ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 116.9 (1956), p. 255-256.

Brodie, Bernard B. et Parkhurst A. Shore. « A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.3 (1957), p. 631-642.

Brodie, Bernard B. et al. « Evidence that tranquilizing Action of Reserpine is associated with change in brain Serotonin and not in Brain Norepinephrine : Effects of reserpine, raunescine, benzoquinolizines, dimethyl-aminobenzoyl methylreserpate, and stress ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 129.3 (1960), p. 250-256.

Brodie, Bernard B. et al. « Possible Interrelationship between Release of Brain Norepinephrine and Serotonin by Reserpine ». In : *Science* 125.3261 (1957), p. 1293-1294.

Brodie, Bernard B. et al. « Potentiating action of chlorpromazine and reserpine ». In : *Nature* 175.4469 (1955), p. 1133-1134.

Bronk, Detlev W. « Synaptic mechanisms in sympathetic ganglia ». In : *Journal of Neurophysiology* 2.5 (1939), p. 380-401.

Brooks, Chandler McC. et John C. Eccles. « An electrical hypothesis of central inhibition ». In : *Nature* 159.4049 (1947), p. 760-764.

Broome, Matthew R et al. « What causes the onset of psychosis ? » In : *Schizophrenia research* 79.1 (2005), p. 23-34.

Brosin, Henry W., éd. *Lectures on Experimental Psychiatry. Pittsburgh Bicentenial Conference. Western Psychiatric Institue and Clinic. March 5–7, 1959*. Cambridge : University of Pittsburgh Press, 1961.

Brougher, J.C. « The treatment of emotional disorders in obstetrics and gynecology with thioridazine ». In : *Quarterly Review of Surgery, Obstetrics and Gynecology* 17 (1960), p. 44-47.

Broussais, François Joseph Victor. *De l'irritation et de la folie : ouvrage dans lequel les rapports du physique et du moral sont établis sur les bases de la médecine physiologique*. Paris : Delaunay, 1828.

Brown, George L. et John C. Eccles. « Further experiments on vagal inhibition of the heart beat ». In : *The Journal of Physiology* 82.2 (1934), p. 242-257.

— « The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat ». In : *The Journal of Physiology* 82.2 (1934), p. 211-241.

Buchtal, Fritz et J. Lindhard. « Transmission of impulses from nerve to muscle fibre ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 4.2 (1942), p. 136-148.

Bülbring, Edith. « The methylation of noradrenaline by minced suprarenal tissue ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 4.3 (1949), p. 234-244.

Burger, M. et al. « Abnahme der Plasma-Noradrenalin-Konzentration nach Reserpin ». In : *Helvetica hysiologica et Pharmacologica Acta* 14 (1956), p. C13-C14.

Burnstock, Geoffrey et Molle E. Holman. « The transmission of excitation from autonomic nerve to smooth muscle ». In : *The Journal of Physiology* 155.1 (1961), p. 115-133.

Buscaino, Vito Maria. « I dati piu recenti (1920–1923) d'istologia patologica del sistemo nervoso dei dementi precoci ». In : *Rassegna di Studi Psichiatrici* (1924), p. 3-4.

— *Patologia extraneurale della schizofrenia : fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale*. Naples : Ed. Acta neurologica Policlinico, 1953.

Bylund, David B. et S.J. Enna. « Receptor binding assays and drug discovery ». In : *Advances in Pharmacology* 82 (2018), p. 21-34.

Bylund, David B. et Myron L. Toews. « Radioligand binding methods : practical guide and tips ». In : *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 265.5 (1993), p. L421-L429.

Cade, John F.J. « Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement ». In : *Medical Journal of Australia* 2.10 (1949), p. 349-352.

— « The Story of Lithium ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 218-229.

Caldwell, Anne E. *Origins of Psychopharmacology : from CPZ to LSD*. Springfield : Charles C. Thomas, 1970.

Campbell, F.L. et al. « Insecticidal Tests of Synthetic Organic Compounds-chiefly Tests of Sulfur Compounds against Culieine Mosquito Larvae. » In : *Journal of Economic Entomology* 27.6 (1934), p. 1176-1185.

Cannon, Walter B. « Bodily changes in pain, hunger, fear and rage : An account of recent researches into the function of emotional excitement ». In : (1915).

— « Die Notfallsfunktionen des sympathico-adrenalen Systems ». In : *Ergebnisse der Physiologie* 27.1 (1928), p. 380-406.

— « Organization for physiological homeostasis ». In : *Physiological Reviews* 9.3 (1929), p. 399-431.

— « The Argument for Chemical Mediation of Nerve Impulses ». In : *Science* 90.2345 (1939), p. 521-527.

— « The James-Lange theory of emotions : A critical examination and an alternative theory ». In : *The American Journal of Psychology* 39.1/4 (1927), p. 106-124.

Cannon, Walter B. et Zénon Marcel Bacq. « Studies on the Conditions of Activity in Endocrine Organs : XXVI. A Hormone Produced by Sympathetic Action on Smooth Muscle ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 96.2 (1931), p. 392-412.

Cannon, Walter B. et Arturo Rosenblueth. « Studies on conditions of activity in endocrine organs : XXIX. Sympathin E and Sympathin I ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 104.3 (1933), p. 557-574.

— « The transmission of impulses through a sympathetic ganglion ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 119.2 (1937), p. 221-235.

Cannon, Walter B. et Joseph E. Uridil. « Studies on the conditions of activity in endocrine glands — VIII. Some effects on the denervated heart of stimulating the nerves of the liver ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 58.2 (1921), p. 353-364.

Cantoni, G.L. « S-Adenosylmethionine ; a new intermediate formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate ». In : *Journal of Biological Chemistry* 204.1 (1953), p. 403-416.

Carlisle, Edith M. et Frederick Crescitelli. « Selective inhibition of brain respirations by Benadryl ». In : *Science* 112.2906 (1950), p. 272-273.

Carlsson, Arvid. « The Neurochemical Circuitry of Schizophrenia ». In : *Pharmacopsychiatry* 39.S1 (2006), p. 10-14.

— « The Occurrence, Distribution and Physiological Role of Catecholamines in The Nervous System ». In : *Pharmacological Reviews* 11.2 (1959), p. 490-493.

Carlsson, Arvid, Bengt Falck et Nils-Åke Hillarp. « Cellular localization of brain monoamines ». In : *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* 56.S196 (1962), p. 1-28.

Carlsson, Arvid, Kjell Fuxe et Urban Ungerstedt. « The Effect of Imipramine of Central 5-Hydroxytryptamine Neurons ». In : *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 20.2 (1968), p. 150-151.

Carlsson, Arvid et Nils-Åke Hillarp. « Release of adrenaline from the adrenal medulla of rabbits produced by reserpine ». In : *Kungliga Fysiografiska Sällskapets i Lund Förhandlingar (Proceedings of the Royal Physiographic Society at Lund)* 26 (1956), p. 8-9.

Carlsson, Arvid et Yves Lecrubier. *Progress in Dopamine Research Schizophrenia : A Guide for Physicians*. Londres : CRC Press, 2004.

Carlsson, Arvid et Margit Lindqvist. « Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain ». In : *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20.2 (1963), p. 140-144.

— « In-vivo decarboxylation of α-methyl DOPA and α-methyl metatyrosine ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 54.1 (1962), p. 87-94.

Carlsson, Arvid, Margit Lindqvist et Tor Magnusson. « 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists ». In : *Nature* 180.4596 (1957), p. 1200-1200.

Carlsson, Arvid, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Release of serotonin from blood platelets by reserpine in vitro ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 120 (1957), p. 334-339.

Carlsson, Arvid et Bertil Waldeck. « A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine) ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 44.3-4 (1958), p. 293-298.

Carlsson, Arvid et al. « Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-α-ethyl-meta-tyramine ». In : *European Journal of Pharmacology* 5.4 (1969), p. 357-366.

Carlsson, Arvid et al. « Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines ». In : *Psychotropic Drugs*. Sous la dir. de S. Garattini et V. Ghetti. Amsterdam : Elsevier, 1957, p. 363-372.

Carlsson, Arvid et al. « On the presence of 3-hydroxytyramine in brain ». In : *Science* 127.3296 (1958), p. 471-471.

Carpenter, Charles M., Ruth A. Boak et Stafford L. Warren. « Studies on the Physiological Effects of Fever Temperatures IV : The Healing of Experimental Syphilis Lesions in Rabbits by Short Wave Fevers ». In : *The Journal of Experimental Medicine* 56.5 (1932), p. 751-762.

Castel, Françoise, Robert Castel et Anne Lovell. *La société psychiatrique avancée. — Le modèle américain*. Grasset, 1979.

Ceccarelli, Bruno, W.P. Hurlbut et A. Mauro. « Turnover of transmitter and synaptic vesicles at the frog neuromuscular junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 57.2 (1973), p. 499-524.

Cerletti, Ugo. « Old and New Information about Electroshock ». In : *American Journal of Psychiatry* 107.2 (1950), p. 87-94.

Cerletti, Ugo et Lucio Bini. « Un nuovo metodo di shockterapie : "l'elettroshoc" (riassunto) – Communicazione alla seduta del 28 maggio 1938 -XVI della Reale Accademia Medica di Roma ». In : *Bellettino Reale Accademia Medica di Roma* 64 (1938), p. 136-138.

Chang, Hsiang-Tung et John H. Gaddum. « Choline Esters in Tissue Extracts ». In : *Journal of Physiology* 79 (1933), p. 255-285.

Changeux, Jean-Pierre, Michiki Kasai et Chen-Yuan Lee. « Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 67.3 (1970), p. 1241-1247.

Chessin, Max, Edward R. Kramer et Charles C. Scott. « Modifications of The Pharmacology of Reserpine and Serotonin by Iproniazid ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 119.4 (1957), p. 453-460.
— « Modifications of the Pharmacology of Reserpine and Serotonin by Iproniazid ». In : *Federation Proceedings* 15 (1956), p. 409.
Clark, Alfred J. *The Mode of Action of Drugs on Cells*. Baltimore : The Williams & Wilkins Company, 1933.
Clark, John D. *Ignition !* New Brunswick, NJ : Rutgers University Press, 1972.
Clarke, C.A. et P.M. Sheppard. « Lessons of the "Pink Spot" ». In : *British Medical Journal* 1.5542 (1967), p. 757.
Claude, Henri C. J. et Pierre Rubenovitch. *Thérapeutiques biologiques des affections mentales*. Paris : Masson et Cie, 1940.
Clements, Sam D. et John E. Peters. « Minimal Brain Dysfunctions in The School-Age Child : Diagnosis And Treatment ». In : *Archives of General Psychiatry* 6.3 (1962), p. 185-197.
Closs, Karl, Nils Wad et Eivind Ose. « The "pink spot" in schizophrenia ». In : *Nature* 214.5087 (1967), p. 483.
Cohen, Irvin M. « Anxiety and the Discovery of the Tranquilizers ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 130-141.
Cohn, Zanvil A., James G. Hirsch et Edith Wiener. « The cytoplasmic granules of phagocytic cells and the degradation of bacteria ». In : *Ciba Foundation Symposium-Anterior Pituitary Secretion (Book I of Colloquia on Endocrinology)*. 1963, p. 126-150.
Cole, Jonathan O. et Ralph W. Gerard. *Psychopharmacology. Problems in Evaluation*. T. 583. National Academies, 1959.
Cole, Kenneth S. et Howard J. Curtis. « Electric impedance of Nitella during activity ». In : *The Journal of General Physiology* 22.1 (1938), p. 37-64.
— « Electric impedance of the squid giant axon during activity ». In : *The Journal of General Physiology* 22.5 (1939), p. 649-670.
Cole, Kenneth S. et Alan L. Hodgkin. « Membrane and protoplasm resistance in the squid giant axon ». In : *The Journal of General Physiology* 22.5 (1939), p. 671-687.
Coombs, John S., John C. Eccles et Paul Fatt. « Excitatory synaptic action in motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 374-395.
— « The electrical properties of the motoneurone membrane ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 291-325.
— « The inhibitory suppression of reflex discharges from motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 396-413.
— « The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 326-373.
Coppen, Alec. « The Biochemistry of Affective Disorders ». In : *The British Journal of Psychiatry* 113.504 (1967), p. 1237-1264.
Coppen, Alec, David Murray Shaw et John P. Farrell. « Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan ». In : *The Lancet* 281.7272 (1963), p. 79-81.
Coppen, Alec et al. « Abnormalities of Indoleamines in Affective Disorders ». In : *Archives of General Psychiatry* 26.5 (1972), p. 474-478.
Coppen, Alec et al. « Prophylactic Lithium in Affective Disorders : Controlled Trial ». In : *The Lancet* 298.7719 (1971), p. 275-279.
Corrodi, Hans et Gösta Jonsson. « The formaldehyde fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines a review on the methodology ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 15.2 (1967), p. 65-78.
Costa, E. et Ann Guidotti. « Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines ». In : *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 19.1 (1979), p. 531-545.
Cotton, Henry A. *The defective delinquent and insane : The relation of focal infections to their causation, treatment and prevention*. Princeton : Princeton University Press, 1921.
Coursin, David B. « Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet ». In : *Journal of the American Medical Association* 154.5 (1954), p. 406-408.

Cox, B.M. et al. « A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine – 2. Purification and properties ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1777-1782.
Crane, George E. « Further Studies on Iproniazid Phosphate : Isonicotinil-isopropylhydrazine phosphate Marsilid ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 124.3 (1956), p. 322-331.
— « Iproniazid (Marsilid) Phosphate : a Therapeutic Agent For Mental Disorders and Debilitating Diseases ». In : *Psychiatric Research Reports* 8 (1957), p. 142-152.
Creese, I. et Solomon H. Snyder. « Receptor Binding and Pharmacological Activity of Opiates in The Guinea-Pig Intestine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 194.1 (1975), p. 205-219.
Creese, Ian, David R. Burt et Solomon H. Snyder. « Dopamine Receptor Binding : Differentiation of Agonist and Antagonist States with 3h-Dopamine and 3h-Haloperidol ». In : *Life Sciences* 17.6 (1975), p. 993-1001.
Crow, Tim J. « Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 139.3 (1981), p. 251-254.
— « Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 137.4 (1980), p. 383-386.
Curtis, David R. et Rosamond M. Eccles. « The Excitation of Renshaw Cells By Pharmacological Agents Applied Electrophoretically ». In : *The Journal of Physiology* 141.3 (1958), p. 435-445.
Curtis, David R., L. Hösli et G.A.R. Johnston. « Inhibition of spinal neurones by glycine ». In : *Nature* 215.5109 (1967), p. 1502-1503.
Curtis, David R. et J.W. Phillis. « Gamma-amino-n-butyric acid and spinal synaptic transmission ». In : *Nature* 182.4631 (1958), p. 323-323.
Curtis, David R., J.W. Phillis et Jeffrey C. « The Chemical excitation of spinal neurones by certain acidic amino acids ». In : *The Journal of Physiology* 150.3 (1960), p. 656-682.
Curtis, David R., J.W. Phillis et J.C. Watkins. « Chemical excitation of spinal neurones ». In : *Nature* 183.4661 (1959), p. 611-612.
— « Cholinergic and Non-Cholinergic Transmission in the Mammalian Spinal Cord ». In : *The Journal of Physiology* 158.2 (1961), p. 296-323.
— « The depression of spinal neurones by γ-amino-n-butyric acid and *b*-alanine ». In : *The Journal of Physiology* 146.1 (1959), p. 185-203.
Curtis, David R. et J.C. Watkins. « The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids ». In : *Journal of Neurochemistry* 6.2 (1960), p. 117-141.
Curtis, David R. et al. « Bicuculline and central GABA receptors ». In : *Nature* 228.5272 (1970), p. 676-677.
— « GABA, bicuculline and central inhibition ». In : *Nature* 226.5252 (1970), p. 1222-1224.
Curtis, David R. et al. « Glycine and spinal inhibition ». In : *Brain Research* 5.1 (1967), p. 112-114.
— « The hyperpolarization of spinal motoneurones by glycine and related amino acids ». In : *Experimental Brain Research* 5 (1968), p. 235-258.
Dahlström, Annica et Kjell Fuxe. « Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 62.232 (1964), p. 1-55.
Dahlström, Annica et Jan Häggendal. « Studies on the Transport and Life-Span of Amine Storage Granules in a Peripheral Adrenergic Neuron System 1 ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 67.3-4 (1966), p. 278-288.
Dakin, Henry Drysdale. « The synthesis of a substance allied to adrenalin ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 76.512 (1905), p. 491-497.
Dale, Henry H. « Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects ». In : *Journal of Physiology* 80 (1933), p. 10-11.
— « On Some Physiological Actions of Ergot ». In : *The Journal of Physiology* 34.3 (1906), p. 163-206.
— « The Action of Certain Esters and Ethers of Choline and their Relations To Muscarine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 6 (1914), p. 147-190.
— « The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission ». In : *Pharmacological Reviews* 6.1 (1954), p. 7-13.
Dale, Henry H. et H.W. Dudley. « The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse ». In : *Journal of Physiology* 68 (1929), p. 97-123.

Dale, Henry H., Wilhelm S. Feldberg et Marthe S. Vogt. « Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings ». In : *The Journal of Physiology* 86.4 (1936), p. 353-380.

Danielli, James et Hugh Davson. « A contribution to the theory of permeability of thin films ». In : *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 5.4 (1935), p. 495-508.

David, G.B. « The pathological anatomy of the schizophrenias ». In : *Schizophrenia. Somatic aspects.* Sous la dir. de Derek Richter. Londres/New York/Paris : Pergamon Press, 1957, p. 93-130.

Davies, D. L. et M. Shepherd. « Reserpine in the Treatment of Anxious and Depressed Patients ». In : *The Lancet* 269 (1955), p. 6881.

Davies, E. Beresford. *Depression. Proceedings of the Symposium Held at Cambridge 22 to 26 September 1959*. Cambridge : Cambridge University Press, 1964.

Davis, Kenneth L. et al. « Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. » In : *The American Journal of Psychiatry* 148.11 (1991), p. 1474-1486.

Dawson, William S. « "Cardiazol" Convulsion Therapy in the Psychoses ». In : *Medical Journal of Australia* 1.13 (1939), p. 497-502.

De Duve, Christian. « The lysosome concept ». In : *Ciba Foundation Symposium-Anterior Pituitary Secretion (Book I of Colloquia on Endocrinology)*. 1963, p. 1-35.

De Jong, Herman. « Die experimentelle Katatonie als vielfach vorkommende Reaktionsform des Zentralnervensystems ». In : *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 139.1 (1932), p. 468-499.

De Mountjoie Rudolf, Gerald Richmond Anderdon. *Therapeutic Malaria*. Londres : Humphrey Milford, Oxford University Press, 1927.

De Robertis, Eduardo. « Submicroscopic changes of the synapse after nerve section in the acoustic ganglion of the guinea pig. An electron microscope study ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 2.5 (1956), p. 503-512.

— « Submicroscopic morphology and function of the synapse ». In : *Experimental Cell Research* 14.Suppl 5 (1958), p. 347-369.

— « Submicroscopic morphology of the synapse ». In : *International Review of Cytology* 8 (1959), p. 61-96.

De Robertis, Eduardo et H. Stanley Bennett. « A Submicroscopic Vesicular Component in Nerve Satellite Cells and in Schwann Cells ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 294-295.

— « Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 47-58.

— « Submicroscopic vesicular component in the synapse ». In : *Federation Proceedings of American Societies for Experimental Biology*. T. 13. 1954, p. 35.

De Robertis, Eduardo, Georgina Rodríguez de Lores Arnaiz et Amanda Pellegrino de Iraldi. « Isolation of synaptic vesicles from nerve endings of the rat brain ». In : *Nature* 194.4830 (1962), p. 794-795.

De Robertis, Eduardo et Alberto Vaz Ferreira. « A multivesicular cathecol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit ». In : *Experimental Cell Research* 12.3 (1957), p. 575-581.

— « Electron microscope study of the excretion of cathecol-containing droplets in the adrenal medulla ». In : *Experimental Cell Research* 12.3 (1957), p. 568-574.

— « Submicroscopic changes of the nerve endings in the adrenal medulla after stimulation of the splanchnic nerve ». In : *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 3.4 (1957), p. 611-614.

De Robertis, Eduardo et al. « Cholinergic And Non-Cholinergic Nerve Endings in Rat Brain–I : Isolation And Subcellular Distribution of Acetylcholine And Acetylcholinesterase ». In : *Journal of Neurochemistry* 9.1 (1962), p. 23-35.

De Robertis, Eduardo et al. « Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings ». In : *Journal of Neurochemistry* 10.4 (1963), p. 225-235.

De Robertis, Eduardo et al. « On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 9.1 (1961), p. 229.

Deiters, Otto. *Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere*. Braunschweig : F. Veiweg, 1865.

Del Castillo, José. « Quantal nature of the end-plate potential ». In : *Nature* 176.4483 (1955), p. 650-651.

Del Castillo, José et Bernard Katz. « Biophysical aspects of neuromuscular transmission ». In : *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry* 6 (1956), p. 121-170.

— « Interaction at end-plate receptors between different choline derivatives ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B–Biological Sciences* 146.924 (1957), p. 369-381.
— « La base "quantale" de la transmission neuromusculaire ». In : t. 67. 1957, p. 245-258.
— « La base" quantale" de la transmission neuromusculaire ». In : *Microphysiologie comparée des éléments excitables — Colloque International du CNRS numéro 67*. CNRS. Paris/Gif-sur-Yvette, 1955, p. 245-258.
— « Local activity at a depolarized nerve-muscle junction ». In : *The Journal of Physiology* 128.2 (1955), p. 396-411.
— « On the localization of acetylcholine receptors ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 157-181.
— « Quantal components of the end-plate potential ». In : *The Journal of Physiology* 124.3 (1954), p. 560-573.
— « The Effect of Magnesium on the Activity of Motor Nerve Endings ». In : *The Journal of Physiology* 124.3 (1954), p. 553-559.
— « The membrane change produced by the neuromuscular transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 125.3 (1954), p. 546-565.
Del Castillo, José et L. Stark. « The effect of calcium ions on the motor end-plate potentials ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 507-515.
Delay, Jean. *Méthodes biologiques en clinique psychiatrique*. Paris : Masson & Cie. Éditeurs, 1950.
Delay, Jean et Pierre Deniker. « Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry ». In : *Journal of clinical and experimental psychopathology* 17.1 (1956), p. 19-24.
— « Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry ». In : *International Record of Medicine and General Practice Clinics* 168 (1955), p. 318-326.
Delay, Jean, Pierre Deniker et Jean-Marie Harl. « Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 267-273.
— « Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 112-131.
Delay, Jean, R. Laine et J.-F. Buisson. « Note concernant l'action de l'isonicotinyl-hydrazide dans le traitement des états dépréssifs ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 689-692.
Delay, Jean et al. « Excito-motor syndrome provoked by neuroleptic drugs ». In : *La Presse médicale* 65.79 (1957), p. 1771-1774.
Delay, Jean et al. « Traitement d'états confusionnels par le chlorate de diméthylaminopropyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 110 (1952), p. 398-403.
Delgado, Honorio. « Traitement de la schizophrénie par le pentaméthylènétrazol (cardiazol) ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 15.1 (1938), p. 23-144.
Denham, John. « Clinical use of the phenothiazines ». In : *The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatry. Proceedings of a Symposium Held at St. Bartholomew's Hospital, London*. Sous la dir. de John Marks et Charles Michael Bromiley Pare. Londres : Pergamon Press, 1965, p. 55-61.
Denham, John et David Jel Carrick. « Therapeutic importance of extra-pyramidal phenomena evoked by a new phenothiazine ». In : *American Journal of Psychiatry* 116.10 (1960), p. 927-928.
Deniker, Pierre. « Experimental neurological syndromes and thenew drug therapies in psychiatry ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1.2 (1960), p. 92-102.
— « Introduction of Neuroleptic Chemotherapy in Psyhciatry ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 155-164.
— « Psychophysiologic Aspects of the New Chemotherapeutic Drugs in Psychiatry : Some Practical Features of "Neuroleptics" in Order to Screen New Drugs ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 124.4 (1956), p. 371-376.
DeVerteuil, R.L. et Heinz E. Lehmann. « Therapeutic trial of iproniazid (Marsilid) in depressed and apathetic patients ». In : *Canadian Medical Association Journal* 78 (1958), p. 131-133.
Dorosz, Philippe. *Guide pratique des médicaments en neuro-psychiatrie*. Paris : Maloine, 2005.
Dudel, Josef et Stephen W. Kuffler. « Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction ». In : *The Journal of Physiology* 155.3 (1961), p. 543-562.
Dudel, Josef et al. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : I. Central nervous system ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 721-728.

Duggan, Daniel E. et Sidney Udenfriend. « The spectrophotofluorometric determination of tryptophan in plasma and of tryptophan and tyrosine in protein hydrolysates. » In : *Journal of Biological Chemistry* 223 (1956), p. 313-319.

Duggan, Daniel E. et al. « A spectrophotofluorometric study of compounds of biological interest ». In : *Archives of Biochemistry and Biophysics* 68.1 (1957), p. 1-14.

Dunant, Yves et al. « Évolution de la décharge de l'organe éléctrique de la torpille et variations simultanées de l'acétylcholine au cours de la stimulation ». In : *Journal of Neurochemistry* 23.4 (1974), p. 635-643.

Eccles, John C. « Conduction and synaptic transmission in the nervous system ». In : *Annual Review of Physiology* 10.1 (1948), p. 93-116.

— « From Electrical To Chemical Transmission in The Central Nervous System : the closing address of the Sir Henry Dale Centennial Symposium Cambridge, 19 September 1975 ». In : *Notes and records of the Royal Society of London* 30.2 (1976), p. 219-230.

— « Slow potential waves in the superior cervical ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 85.4 (1935), p. 464.

— « The action potential of the superior cervical ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 85.2 (1935), p. 179-206.

— « The Ferrier lecture : the nature of central inhibition ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 153.953 (1961), p. 445-476.

— *The Physiology of Synapses*. New York, NY : Academic Pess, 1964.

Eccles, John C., Rosamond M. Eccles et Paul Fatt. « Pharmacological Investigations On A Central Synapse Operated By Acetylcholine ». In : *Journal of Physiology* 131 (1956), p. 154-169.

Eccles, John C., Rosamond M. Eccles et F. Magni. « Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys ». In : *The Journal of Physiology* 159.1 (1961), p. 147-166.

Eccles, John C., Paul Fatt et Kyozo Koketsu. « Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 126.3 (1954), p. 524-562.

Eccles, John C., Paul Fatt et S. Landgren. « Central pathway for direct inhibitory action of impulses in largest afferent nerve fibres to muscle ». In : *Journal of neurophysiology* 19.1 (1956), p. 75-98.

Eccles, John C., Bernard Katz et Stephen W. Kuffler. « Nature of the "endplate potential" in curarized muscle ». In : *Journal of Neurophysiology* 4.5 (1941), p. 362-387.

Eccles, John C. et J.J. Pritchard. « The action potential of motoneurones ». In : *Journal of Physiology* 89 (1937), 43P-45P.

Eccles, John C. et Charles S. Sherrington. « Studies on the flexor reflex – I. Latent period ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 107.754 (1931), p. 511-534.

Eccles, John C. et al. « Electrophysiological investigations on Renshaw cells ». In : *The Journal of Physiology* 159.3 (1961), p. 461-478.

Eccles, Rosamond M. « Intracellular potentials recorded from a mammalian sympathetic ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 130.3 (1955), p. 572-584.

Eccles, Rosamond M. et B. Libet. « Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia ». In : *The Journal of Physiology* 157.3 (1961), p. 484-503.

Edeleanu, Lazăr. « XLII.— Some derivatives of phenylmethacrylic acid ». In : *Journal of the Chemical Society. Transactions* 53 (1888), p. 558-561.

Edwards, Charles et Susuum Hagiwara. « Potassium ions and the inhibitory process in the crayfish stretch receptor ». In : *The Journal of General Physiology* 43.2 (1959), p. 315-321.

Ehrenberg, Christian Gottfried. « Nothwendigkeit einer feineren mechanischen Zerlegung des Gehirns und der Nerven vor der chemischen, dargestellt aus Beobachtungen ». In : *Annalen der Physik* 104.7 (1833), p. 449-473.

Ehringer, Herbert et Oleh Hornykiewicz. « Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems ». In : *Klinische Wochenschrift* 38.24 (1960), p. 1236-1239.

Ehrlich, Paul et Julius Morgenroth. « Über Hämolysine ». In : *Dritte Mitheilung Berliner Klinische Wochenschrift* 37 (1900), p. 453-458.

Eisenberg, Leon et al. « A psychopharmacologic experiment in a training school for delinquent boys : Methods, problems, findings. » In : *American Journal of Orthopsychiatry* 33.3 (1963), p. 431-447.
Elkes, Joel. « Drug Effects in Relation to Receptor Specificity within the Brain : Some Evidence and Provisional Formulation ». In : *Neurological Basis of Behavior*. Sous la dir. de G.E.W. Wolstenholme et Cecilia M. O'Connor. Londres : Churchill, 1958, p. 303-336.
Elkes, Joel et Charmian Elkes. « Effect of Chlorpromazine on the Behaviour of Chronically Overactive Psychotic Patients ». In : *British Medical Journal* 2.4887 (1954), p. 560.
Elkes, Joel, Charmian Elkes et Philip B. Bradley. « The effect of some drugs on the electrical activity of the brain, and on behaviour ». In : *Journal of Mental Science* 100.418 (1954), p. 125-128.
Elliott, K.A.C. et Ernst Florey. « Factor I–Inhibitory Factor from Brain : Assay. Conditions in Brain. Simulating and Antagonizing Substances ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.2 (1956), p. 181-191.
Elliott, Thomas R. « On the Action of Adrenalin ». In : *Journal of Physiology* 31 (1904), p. xx-xxi.
— « On the innervation of the ileo-colic sphincter ». In : *The Journal of Physiology* 31.2 (1904), p. 157-168.
— « The Action of Adrenalin ». In : *Journal of Physiology* 32 (1905), p. 401-467.
Enteramin. I., Pharmakologische Studien über. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 343-365.
Enteramin. II., Pharmakologische Studien über. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 366-390.
Enteramin. III., Pharmakologische Studien über. « Erspamer, Vittorio ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196 (1940), p. 391-407.
Eränkö, Olavi. « Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the hamster ». In : *European Journal of Endocrinology* 18.2 (1955), p. 174-179.
— « Histochemistry of Noradrenaline in the Adrenal Medulla of Rats and Mice ». In : *Endocrinology* 57.3 (1955), p. 363-368.
Erspamer, Vittorio. « Pharmacological studies on enteramine (5-hydroxytryptamine) IX. Influence of sympathomimetic and sympatholytic drugs on the physiological and pharmacological actions of enteramine. » In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 93.3-4 (1953), p. 293-316.
Erspamer, Vittorio et Biagio Asero. « Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine ». In : *Nature* 169.4306 (1952), p. 800-801.
Erspamer, Vittorio et F. Ghiretti. « The action of enteramine on the heart of molluscs ». In : *The Journal of Physiology* 115.4 (1951), p. 470.
Euler, Ulf S. von. « A Specific Sympathomimetic Ergone in Adrenergic Nerve Fibres (Sympathin) and Its Relations To Adrenaline and Nor-Adrenaline ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 12.1 (1946), p. 73-97.
— « A sympathomometic pressor substance in animal organ extracts ». In : *Nature* 156.3949 (1945), p. 18-19.
— « Identification of the Sympathominetic Ergone in Adrenergic Nerves of Cattle (Sympathin N) with Laevo-Noradrenaline ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 16.1 (1948), p. 63-74.
— « Piperidine as a normal pressor constituent of human urine ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 8.4 (1944), p. 380-384.
— « The distribution of sympathin N and sympathin A in spleen and splenic nerves of cattle ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 19.2-3 (1949), p. 207-214.
— « The presence of a substance with sympathin E properties in spleen extracts ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 11.2-3 (1946), p. 168-186.
— « The presence of a sympathomimetic substance in extracts of mammalian heart ». In : *The Journal of Physiology* 105.1 (1946), p. 38.
Euler, Ulf S. von et Nils-Åke Hillarp. « Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axons ». In : *Nature* 177.4497 (1956), p. 44-45.
Exner, Siegmund. *Untersuchungen über die Localisation der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen*. Vienne : Braumüller, 1881.
Falck, Bengt. « Observations on Possibilities of Cellular Localization of Monoamines by a Fluorescence Method ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 56 (1962), p. 6.

Falck, Bengt et A. Torp. « New evidence for the localization of noradrenalin in the adrenergic nerve terminals ». In : *Pharmacology* 6.3 (1962), p. 169-172.

Falck, Bengt et al. « Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde ». In : *Journal of histochemistry & cytochemistry* 10.3 (1962), p. 348-354.

Fatt, Paul. « Biophysics of Junctional Transmission ». In : *Physiological Reviews* 34.4 (1954), p. 674-710.

— « The electromotive action of acetylcholine at the motor end-plate ». In : *The Journal of Physiology* 111.3-4 (1950), p. 408-422.

Fatt, Paul et B.L. Ginsborg. « The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 142.3 (1958), p. 516-543.

Fatt, Paul et Bernard Katz. « An Analysis of the End-Plate Potential Recorded With an Intra-Cellular Electrode ». In : *The Journal of Physiology* 115.3 (1951), p. 320.

— « Some problems of neuro-muscular transmission ». In : *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. T. 17. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1952, p. 275-280.

— « Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings ». In : *The Journal of Physiology* 117.1 (1952), p. 109-128.

— « The effect of sodium ions on neuromuscular transmission ». In : *The Journal of Physiology* 118.1 (1952), p. 73.

— « The electrical properties of crustacean muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 120.1-2 (1953), p. 171-204.

Feldberg, W. et S.L. Sherwood. « Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat ». In : *The Journal of Physiology* 123.1 (1954), p. 148-167.

Feldberg, Wilhelm S. « Present views on the mode of action of acetylcholine in the central nervous system ». In : *Physiological Reviews* 25.4 (1945), p. 596-642.

Feldberg, Wilhelm S. et Alfred Fessard. « The cholinergic nature of the nerves to the electric organ of the Torpedo (Torpedo marmorata) ». In : *The Journal of Physiology* 101.2 (1942), p. 200-216.

Feldberg, Wilhelm S., Alfred Fessard et David Nachmansohn. « The cholinergic nature of the nervous supply to the electric organ of the Torpedo (Torpedo marmorata) ». In : *The Journal of Physiology* 97 (1940), p. 3.

Feldberg, Wilhelm S. et John H. Gaddum. « The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion ». In : *The Journal of Physiology* 81.3 (1934), p. 305-319.

Feldberg, Wilhelm S. et J.A. Guimarãis. « The liberation of acetylcholine by potassium ». In : *The Journal of Physiology* 86.3 (1936), p. 306-314.

Feldberg, Wilhelm S., Bruno Minz et H. Tsudzimura. « The mechanism of the nervous discharge of adrenaline ». In : *The Journal of Physiology* 81.3 (1934), p. 286-304.

Feldman, Robert P. et James T. Goodrich. « Psychosurgery : a historical overview ». In : *Neurosurgery* 48.3 (2001), p. 647-659.

Ferrier, David. « Westphal on the Knee-phenomenon ». In : *Brain* 5.2 (1882), p. 286-288.

Fessard, Alfred et J. Posternak. « Les Mécanismes élémentaires de la transmission synaptique ». In : *Journal de Physiologie* 42.2 (1950), p. 319-446.

Fisher, Alan E. « Maternal and sexual behavior induced by intracranial chemical stimulation ». In : *Science* 124.3214 (1956), p. 228-229.

Fishman, Mark C. « Sir Henry Hallett Dale and the Acetylcholine Story ». In : *The Yale Journal of Biology and Medicine* 45 (1972), p. 104-118.

Flaherty, James A. « The Psychiatric Use of Isonicotinic Acid Hydrazide ». In : *Delaware Medical Journal* 24.8 (1952), p. 198-200.

Fleming, G.W.T.H., Fredrick L. Golla et W. Grey Walter. « Electric-convulsion Therapy of Schizophrenia ». In : *The Lancet* 234.6070 (1939), p. 1353-1355.

Florey, Ernst. « Comparative physiology : transmitter substances ». In : *Annual Review of Physiology* 23.1 (1961), p. 501-528.

— « Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark ». In : *Naturwissenchaften* 40.10 (1953), p. 295-296.

Florey, Ernst et M.A. Biederman. « Studies on the distribution of factor I and acetylcholine in crustacean peripheral nerve ». In : *The Journal of General Physiology* 43.3 (1960), p. 509-522.

Florey, Ernst et Hugh McLennan. « Effects of an inhibitory factor (factor I) from brain on central synaptic transmission ». In : *The Journal of Physiology* 130.2 (1955), p. 446-455.

— « The effects of factor I and of gamma-aminobutyric acid on smooth muscle preparations ». In : *The Journal of Physiology* 145.1 (1959), p. 66.
— « The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission ». In : *The Journal of Physiology* 129.2 (1955), p. 384-392.
Frank, Karl et Michelangelo G.F. Fuortes. « Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes ». In : *Federation Proceedings* 16 (1957), p. 39-40.
Freudenberg, Rudolf. « On the Curability of Mental Diseases by "Shock" Treatment : An Analysis of Cases Treated ». In : *Journal of Mental Science* 87.369 (1941), p. 529-544.
Freyhan, Fritz A. « Clinical and Investigative Aspects ». In : *Psychopharmacology frontiers : second international congress of psychiatry psychopharmacology symposium*. Sous la dir. d'Heinz E. Lehmann et Nathan S. Kline. Londres : J. & A. Churchill Ltd, 1959, p. 7-14.
— « Clinical Effectiveness of Tofranil in the Treatment of Depressive Psychoses ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 4.S1 (1959), p. 86-99.
Fribourg-Blanc, André. *Le traitement de la paralysie générale et du tabès par la malaria provoquée*. Paris : Masson, 1929.
Friedhoff, Arnold J. et Elnora Van Winkle. « The Characteristics of an Amine Found in the Urine of Schizophrenic Patients, I ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 135.6 (1962), p. 550-555.
Friedhoff, Arnold J. et Elnora van Winkle. « Conversion of dopamine to 3,4-dimethoxyphenylacetic acid in schizophrenic patients ». In : *Nature* 199.4900 (1963), p. 1271-1272.
Friedmann, Ernst Joseph. *Die Konstitution des Adrenalins*. T. 8. 1906, p. 95-120.
Frith, Christopher D. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove : Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1992.
Frith, Christopher D., Bernard Pachoud et Catherine Bourdet. *Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie*. Paris : Presses universitaires de France, 1996.
Frost, Isaac. « Unilateral Electro-Shock ». In : *The Lancet* 269.6960 (1957), p. 157-158.
Fulton, John F. *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy*. Oxford University Press, 1949.
Fuortes, Michelangelo G.F., Karl Frank et Mary C. Becker. « Steps in the production of motoneuron spikes ». In : *The Journal of General Physiology* 40.5 (1957), p. 735-752.
Gaddum, J. H. « Push-pull cannulae ». In : *Journal of Physiology* 155 (1961), p. 1-2.
Gaddum, John H. « CIBA Foundation sessions on central adrenergic mechanisms : Chairman's summary ». In : *CIBA Foundation Symposium jointly with Committee for Symposia on Drug Action on Adrenergic Mechanisms*. Londres : J. & A. Churchill, 1960, p. 588-594.
— « Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine ». In : *CIBA Foundation Symposium on Hypertension, Humoral and Neurogenic Factors*. Sous la dir. de G.E.W Wolstenholme et M.P. Cameron. Boston : Brown et Compagny, 1954, p. 75-77.
— « Serotonin–LSD Interaction ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.6 (1957), p. 643-647.
Gaddum, John H. et Khan A. Hameed. « Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 9.2 (1954), p. 240-248.
Gaddum, John H., W.S. Peart et Marthe S. Vogt. « The estimation of adrenaline and allied substances in blood ». In : *The Journal of Physiology* 108.4 (1949), p. 467-481.
Gaddum, John H. et H. Schild. « Depressor substances in extracts of intestine ». In : *The Journal of Physiology* 83.1 (1934), p. 1-14.
Gaddum, John H. et Marthe Vogt. « Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 11.2 (1956), p. 175.
Galvani, Luigi. « De viribus electricitatis in motu musculari : Commentarius ». In : *Bononiens Scientiarum & Artium Instituto atque Aeademia* 7 (1791), p. 363-418.
Gelfan, Samuel. *The electrical conductivity of protoplasm and a new method of its determination*. T. 453. University of California Publications in Zoology. Berkeley : University of California press, 1927.
Gelfan, Samuel et Ralph W. Gerard. « Studies of single muscle fibres : II. A further analysis of the grading mechanism ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 95.2 (1930), p. 412-416.
Gerard, Ralph W. et Judith E. Graham. « Excitation and membrane potentials of single muscle fibers ». In : *Federation Proceedings*. T. 1. Part II. 1942, p. 29.

Gerlach, Joseph von. « Von Den Rückenmarke ». In : Stricker, Salomon. *Handbuch der Lehre von den Geweben*. Leipzig : W. Engelmann, 1871. Chap. 30, p. 665-693.

Gerschenfeld, H. et L. Tauc. « Pharmacological specificities of neurones in an elementary central nervous system ». In : *Nature* 189.4768 (1961), p. 924-925.

Gershon, Samuel et Arthur Yuwiler. « Lithium Ion : A Specific Psychopharmacological Approach To The Treatment of Mania ». In : *Journal of Neuropsychiatry* 1 (1960), p. 229-241.

Gerstmann, Josef et Julius Wagner-Jauregg. *Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse*. 2e éd. en 1928. Vienne : Springer-Verlag, 1925.

Gilman, Henry et David A. Shirley. « Some Derivatives of Phenothiazine ». In : *Journal of the American Chemical Society* 66.6 (1944), p. 888-893.

Glowinski, Jacques et Julius Axelrod. « Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds ». In : *Nature* 204.4965 (1964), p. 1318.

Glowinski, Jacques et Leslie L. Iversen. « Regional studies of catecholamines in the rat brain-I : the disposition of [3H] norepinephrine,[3H] dopamine and [3H] dopa in various regions of the brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 13.8 (1966), p. 655-669.

Glowinski, Jacques, Irwin J. Kopin et Julius Axelrod. « Metabolism of [3H] norepinephrine in the rat brain ». In : *Journal of Neurochemistry* 12.1 (1965), p. 25-30.

Goldman, David E. « Potential, impedance, and rectification in membranes ». In : *The Journal of General Physiology* 27.1 (1943), p. 37-60.

Graham, Judith et R.W. Gerard. « Membrane potentials and excitation of impaled single muscle fibers ». In : *The Journal of Cellular and Comparative Physiology* 28.1 (1946), p. 99-117.

Graham, Judith E., G.R. Carlson et Ralph W. Gerard. « Membrane and injury potentials of single muscle fibers ». In : *Federation Proceedings*. T. 1. Part II. 1942, p. 31.

Graham Jr, L.T. et al. « Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord : glutamic acid, aspartic acid, γ-aminobutyric acid, glycine, and glutamine ». In : *Journal of Neurochemistry* 14.4 (1967), p. 465-472.

Grandy, David K. et al. « Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86.24 (1989), p. 9762-9766.

Grandy, David K. et al. « The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP ». In : *American Journal of Human Genetics* 45.5 (1989), p. 778.

Granger, Bernard. *La psychiatrie d'aujourd'hui : du diagnostic au traitement*. Paris : Odile Jacob, 2002.

Gray, Edward G. et Victor P. Whittaker. « The isolation of nerve endings from brain : an electron microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation ». In : *Journal of Anatomy* 96 (1962), p. 79-88.

— « The isolation of synaptic vesicles from central nervous system ». In : *Journal of Physiology* 153 (1960), 35P-37P.

Green, David Ezra et Derek Richter. « Adrenaline and adrenochrome ». In : *Biochemical Journal* 31.4 (1937), p. 596-616.

Greenblatt, David J. et Richard I. Shader. « Dependence, tolerance, and addiction to benzodiazepines : clinical and pharmacokinetic considerations ». In : *Drug Metabolism Reviews* 8.1 (1978), p. 13-28.

— « Meprobamate : A study of irrational drug use ». In : *American Journal of Psychiatry* 127.10 (1971), p. 1297-1303.

— « Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and β-adrenergic blockers ». In : *Psychopharmacology : A Generation of Progress*. Sous la dir. d'A. Lipton et A. DiMascio. New York, NY : Raven Press, 1978, p. 1381-1390.

Griesinger, Wilhelm. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende*. Stuttgart : Verlag von Adolph Krabbe, 1845.

— *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende. 2te Ausgabe*. Stuttgart : Verlag von Adolph Krabbe, 1861.

— *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende. 3. Ausgabe*. Braunschweig : Wreden, 1871.

— *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. – Infectionskrankheiten*. Erlangen : Ferdinand Enke, 1857.

— *Mental Pathology and Therapeutics*. Londres : The New Sydenham Society, 1867.
— *Mental Pathology and Therapeutics*. New York : William Wood & Company, 1882.
— *Traité des maladies mentales. Pathologie et thérapeutique*. Paris : Adrien Delahaye, 1865.
Grossman, Sebastian P. « Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 202.5 (1962), p. 872-882.
— « Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus ». In : *Science* 132.3422 (1960), p. 301-302.
Grundfest, Harry. « La membrane des cellules excitables ». In : *Actualités neurophysiologiques* 7 (1967), p. 35-73.
Grundfest, Harry et David Nachmansohn. « Increased sodium entry into squid giant axons during activity at high frequencies and during reversible inactivation of cholinesterase ». In : *Federation Proceedings*. T. 9. 1. 1950, p. 53-53.
Gudeman, Jon E. et al. « Toward A Biochemical Classification of Depressive Disorders : VI. Platelet Mao Activity and Clinical Symptoms in Depressed Patients ». In : *The American Journal of Psychiatry* 139.5 (1982), p. 630-633.
Gupta, J.C., A.K. Deb et B.S. Kahali. « Preliminary observations on the use of Rauwolfia serpentina Benth. in the treatment of mental disorders ». In : *The Indian Medical Gazette* 78.11 (1943), p. 547.
Gurassa, W.P. et H.H. Fleischhacker. « An investigation of the Rosenow antibody antigen skin reaction in schizophrenia ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 21.2 (1958), p. 141.
Guttmacher, M.S. « Phenothiazine treatment in acute schizophrenia ; effectiveness : The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group ». In : *Archives of General Psychiatry* 10 (1964), p. 246-261.
Guze, Samuel B. « Nature of Psychiatric Illness : Why Psychiatry is a Branch of Medicine ? » In : *Comprehensive Psychiatry* 19.4 (1978), p. 295-307.
Haase, Hans-Joachim. « Definition and mode of action of the psychomotor Parkinson syndrome therapeutically induced by Serpasil and Largactil ». In : *Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie* 131.4 (1956), p. 201-214.
— « Occurrence and interpretation of psychomotor parkinsonism in Megaphen or Largactil prolonged therapy ». In : *Der Nervenarzt* 25.12 (1954), p. 486-492.
Hagiwara, Susumu et Ichiji Tasaki. « A study on the mechanism of impulse transmission across the giant synapse of the squid ». In : *The Journal of Physiology* 143.1 (1958), p. 114-137.
Haindorf, Alexander. *Versuch einer Pathologie und Therapie der Geistes-und Gemüthskrankheiten*. Heidleberg : Gottlieb Braun, 1811.
Hall, Marshall. *On the Diseases and Derangements of the Nervous System*. Londres : H. Baillière, 1841.
Hammar, C.-G. et al. « Identification of Acetylcholine in Fresh Rat Brain by Combined Gas Chromatography-Mass Spectrometry ». In : *Nature* 220.5170 (1968), p. 915-917.
Handelsman, J. *Thérapeutique biologique. Indications respectives des méthodes de choc*. T. 4. Actualités scientifiques et industrielles 1099. Paris : Hermann, 1950.
Hare, Mary Lilias Christian. « Tyramine oxidase : A new enzyme system in liver ». In : *Biochemical Journal* 22.4 (1928), p. 968-979.
Harman, Gilbert H. « The Inference to the Best Explanation ». In : *The Philosophical Review* 74.1 (1965), p. 88-95.
Harris, Titus H. « Methaminodiazepoxide ». In : *Journal of the American Medical Association* 172.11 (1960), p. 1162-1163.
Harwood, Paul D. « Research On Phenothiazine As An Anthelmintic ». In : *The Scientific Monthly* 62.1 (1946), p. 32-42.
Harwood, Paul D., Arthur C. Jerstad et L.E. Swanson. « The Efficacy of Phenothiazine For The Removal of Ascarids And Nodular Worms From Swine ». In : *J. Parasitol* 24 (1938), p. 16-17.
Hebb, Catherine O. et Victor P. Whittaker. « Intracellular distributions of acetylcholine and choline acetylase ». In : *The Journal of Physiology* 142.1 (1958), p. 187-196.
Henderson, G., John Hughes et Hans W. Kosterlitz. « A new example of a morphine-sensitive neuro-effector junction : adrenergic transmission in the mouse vas deferens ». In : *British journal of pharmacology* 46.4 (1972), p. 764.

Henderson, V.E. et M.H. Roepke. « The role of acetylcholine in bladder contractile mechanisms and in parasympathetic ganglia ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 51.1 (1934), p. 97-111.

Henry, J. et D. Scherman. « Radioligands of the vesicular monoamine transporter and their use as markers of monoamine storage vesicles ». In : *Biochemical Pharmacology* 38.15 (1989), p. 2395-2404.

Hertting, George et Julius Axelrod. « Fate of tritiated noradrenaline at the sympathetic nerve-endings ». In : *Nature* 192.4798 (1961), p. 172-173.

Hertting, George, Julius Axelrod et L. Gordon Whitby. « Effect of drugs on the uptake and metabolism of H3-norepinephrine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 134.2 (1961), p. 146-153.

Hess, Sidney M., Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Persistence of reserpine action after the disappearance of drug from brain : effect on serotonin ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 118.1 (1956), p. 84-89.

Hess, Walter Rudolf. *Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen.* Zurich : Orell Füssli, 1925.

Heuser, John E. et Thomas S. Reese. « Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 57.2 (1973), p. 315-344.

Heymans, .C, J.J. Bouckaert et P.l. Regniers. « Sur le mecanisme reflexe de la bradycardie provoquee par les digitaliques ». In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 44 (1932), p. 31-39.

Hillarp, Nils-Åke, Kjell Fuxe et Annica Dahlström. « C. Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca ». In : *Pharmacological reviews* 18.1 (1966), p. 727-741.

Hillarp, Nils-Åke et Bertil Högberg. « Adenosine triphosphate in the adrenal medulla of the cow ». In : *Nature* 176.4491 (1955), p. 1032-1033.

Hillarp, Nils-Åke et Bernt Hökfelt. « Evidence of Adrenaline and Noradrennline in Separate Adrenal Medullary Cells ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 30.1 (1954), p. 55-68.

— « Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla ». In : *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 3.1 (1955), p. 1-5.

Hillarp, Nils-Åke, Sten Lagerstedt et Bodil Nilson. « The Isolation of a Granular Fraction from the Suprarenal Medulla, Containing the Symyathomimetic Catechol Amines ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* 29.2-3 (1953), p. 251-263.

Himwich, Harold E. « Prospects in psychopharmacology ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 122.5 (1955), p. 413-423.

Hirsch, L. Gordon. « Fifty Shock Therapy Theories ». In : *The Military Surgeon* 103.5 (1948), p. 397-401.

His, Wilhelm. *Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark.* T. 15. S. Hirzel, 1889.

Hodgkin, Alan L. « The subthreshold potentials in a crustacean nerve fibre ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B–Biological Sciences* 126.842 (1938), p. 87-121.

Hodgkin, Alan L. et P. Horowicz. « Effects of K and Cl on the membrane potential of isolated muscle fibres ». In : *The Journal of Physiology* 137.1 (1957), 30P.

Hodgkin, Alan L. et Andrew F. Huxley. « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ». In : *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), p. 500-544.

— « Action potentials recorded from inside a nerve fibre ». In : *Nature* 144.3651 (1939), p. 710-711.

— « Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo* ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 449-472.

— « Potassium leakage from an active nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 106.3 (1947), p. 341-367.

— « Propagation of electrical signals along giant nerve fibres ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 140.899 (1952), p. 177-183.

— « Resting and action potentials in single nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 104.2 (1945), p. 176-195.

— « The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 473-496.

— « The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 497-506.
Hodgkin, Alan L., Andrew F. Huxley et Bernard Katz. « Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid ». In : *Archives des Sciences Physiologques* 3 (1949), p. 129-150.
— « Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 116.4 (1952), p. 424-448.
Hodgkin, Alan L. et Bernard Katz. « The Effect of Sodium Ions On The Electrical Activity of The Giant Axon of The Squid ». In : *The Journal of Physiology* 108.1 (1949), p. 37-77.
Hodgkin, Alan L. et Richard D. Keynes. « Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 28-60.
— « The potassium permeability of a giant nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 128.1 (1955), p. 61-88.
Hoff, Hebbel E. et Leslie A. Geddes. « The Rheotome and its Prehistory : A Study in The Historical Interrelation of Electrophysiology And Electromechanics ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 31.3 (1957), p. 212-214.
Hoffer, Abram et Humphry Osmond. *How to live with schizophrenia*. Londres : Johnson, 1966.
Hoffer, Abram, Humphry F. Osmond et John R. Smythies. « Schizophrenia : a new approach. II. Result of a year's research ». In : *Journal of Mental Science* 100.418 (1954), p. 29-45.
Hofmann, Albert. « The Discovery of LSD and Subsequent nvestigations on Naturally Occurring Hallucinogens ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 91-106.
Hogeboom, George H. « Fractionation of cell components of animal tissue ». In : *Methods in Enzymology* 1 (1955), p. 16-19.
Hogeboom, George H., Walter C. Schneider et George E. Palade. « Cytochemical Studies Of Mammalian Tissues II. The Distribution Of Diphosphopyridine Nucleotide-Cytochrome C Reductase in Rat Liver Fractions ». In : *Journal of Biological Chemistry* 177.2 (1949), p. 847-858.
Hollister, Leo E. « Complications from the use of tranquilizing drugs ». In : *New England Journal of Medicine* 257.4 (1957), p. 170-177.
Holmberg, G. et Stephen Thesleff. « Succinyl-choline-iodide as a Muscular Relaxant in Electroshock Therapy ». In : *American Journal of Psychiatry* 108.11 (1952), p. 842-846.
Holtz, Peter, Karl Credner et Günther Kroneberg. « Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns („Urosympathin“) ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 204.1-3 (1947), p. 228-243.
Holtz, Peter et Hans-Joachim Schümann. « Arterenol – ein neues Hormon des Nebennierenmarks ». In : *Naturwissenschaften* 35.5 (1948), p. 159-159.
Holzbauer, Margarethe et Marthe Vogt. « Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.1 (1956), p. 8-11.
Hoorweg, Jan L. « Ueber die elektrische Nervenerregung ». In : *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 52.3 (1892), p. 87-108.
Horn, Alan S. « Structure-Activity Relations For The Inhibition of Catecholamine Uptake Into Synaptosomes From Noradrenaline and Dopaminergic Neurones in Rat Brain Homogenates ». In : *British Journal of Pharmacology* 47.2 (1973), p. 332-338.
Horn, Alan S. et Solomon H. Snyder. « Chlorpromazine and Dopamine : Conformational Similarities that Correlate with the Antischizophrenic Activity of Phenothiazine Drugs ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68.10 (1971), p. 2325-2328.
— « Steric Requirements For Catecholamine Uptake by Rat Brain Synaptosomes : Studies with Rigid Analogs of Amphetamine ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 180.3 (1972), p. 523-530.
Hoven, Henri. « L'insulinothérapie de la schizophrénie ». In : *Journal belge de neurologie et de psychiatrie* 38 (1938), p. 377-378.
Howells, John G. *World History of Psychiatry*. Londres : Baillière Tindall, 1975.
Hubbard, John I. et R.F. Schmidt. « An electrophysiological investigation of mammalian motor nerve terminals ». In : *The Journal of Physiology* 166.1 (1963), p. 145-167.
Hughes, J. et al. « Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity ». In : *Nature* 258.5536 (1975), p. 577-580.
Hughes, John. « Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine ». In : *Brain research* 88.2 (1975), p. 295-308.

Hughes, John et al. « Purification and properties of enkephalin–the possible endogenous ligand for the morphine receptor ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1753-1758.

Hunt, Reid et René De Mortemer Taveau. « On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting choline ». In : *British Medical Journal* II (1906), p. 1788-1791.

Hutter, Otto F. et Denis Noble. « The chloride conductance of frog skeletal muscle ». In : *The Journal of Physiology* 151.1 (1960), p. 89.

Huttunen, Matti. « The evolution of the serotonin-dopamine antagonist concept. » In : *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15.1S1 (1995), 4S-10S.

Insel, Thomas R et al. « A Benzodiazepine Receptor-Mediated Model of Anxiety : Studies in Nonhuman Primates and Clinical Implications ». In : *Archives of General Psychiatry* 41.8 (1984), p. 741-750.

Inserm, éd. *Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Rapport. (Expertise collective)*. Paris : Les éditions Inserm, 2012.

Iversen, L.L. « The Uptake of Noradrenaline by the Isolated Perfused Rat Heart ». In : *British Journal of Pharmacology and chemotherapy* 21.3 (1963), p. 523-537.

Iversen, L.L. et G.A.R. Johnston. « GABA uptake in rat central nervous system : comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors ». In : *Journal of Neurochemistry* 18.10 (1971), p. 1939-1950.

Iversen, Leslie L. « Inhibition of noradrenaline uptake by drugs ». In : *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 17.1 (1965), p. 62-64.

— *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Cambridge : Cambridge University Press, 1967.

Iversen, Leslie L. et Floyd E. Bloom. « Studies of the uptake of ^{3}H-GABA and ^{3}H-glycine in slices and homogenates of rat brain and spinal cord by electron microscopic autoradiography ». In : *Brain Research* 41.1 (1972), p. 131-143.

Iversen, Leslie L., J.F. Mitchell et V. Srinivasan. « The release of γ-aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex ». In : *The Journal of Physiology* 212 (1971), p. 519-534.

Iversen, Leslie L. et M.J. Neal. « The uptake of [3h]GABA by slices of rat cerebral cortex ». In : *Journal of Neurochemistry* 15.10 (1968), p. 1141-1149.

Janssen, Paul A., C.J. Niemegeers et K.H. Schellekens. « Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data ? I." Neuroleptic activity spectra" for rats ». In : *Arzneimittel-Forschung* 15 (1965), p. 104-117.

Janssen, Paul Adriaan Johannes. « The Butyrophenone Story ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 165-179.

Jauregg, Julius Wagner von. « The Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria ». In : *Journal of Mental and Nervous Diseases* 55 (1922), p. 369-375.

Jeste, Dilip V., J. Christian Gillin et Richard Jed Wyatt. « Serendipity in Biological Psychiatry : a Myth ? » In : *Archives of General Psychiatry* 36.11 (1979), p. 1173-1178.

Joel, Samuel W. « Twenty month study of iproniazid therapy ». In : *Diseases of the Nervous System* 20 (1959), p. 521-524.

Kalinowsky, Lothar B. et Paul H. Hoch. *Shock Treatments, Psychosurgery and Other Somatic Treatments in Psychiatry*. New York : Grune & Stratton, 1952.

Kamman, Gordon R., John G. Freeman et Rubel J. Lucero. « The Effect of 1-Isonicotynl 2-Isopropyl Hydrazide (Iih) on the Behavior of Long-Term Mental Patients ». In : *The Journal of Nervous and Mental Disease* 118.5 (1953), p. 391-407.

Kapsambelis, Vassilis, éd. *Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte*. Paris : Presses universitaires de France, 2012.

Kapur, Shitij. « Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia ». In : *American journal of Psychiatry* 160.1 (2003), p. 13-23.

Karn, William Nicholas Jr. et Sidney Kasper. « Pharmacologically induced Parkinson-like signs as index of the therapeutic potential ». In : *Diseases of the Nervous System* 20.3 (1959), p. 119-122.

Karplus, Johann P. et Aloïs Kreidl. « Gehirn und Sympathicus ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 215.1 (1927), p. 667-670.

— « Gehirn und sympathicus ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 129.3 (1909), p. 138-144.

Kato, Genichi. *The microphysiology of nerve*. Tokyo : Maruzen, 1934.
— *The theory of decrementless conduction in narcotised region of nerve*. Tokyo : Nankōdō, 1924.
Katz, Bernard. « Impedance changes in frog's muscle associated with electrotonic and" endplate" potentials ». In : *Journal of Neurophysiology* 5.3 (1942), p. 169-184.
— « Microphysiology of the neuromuscular junction ; a physiological quantum of action at the myoneural junction ». In : *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 102.6 (1958), p. 275-295.
— « Quantal mechanism of neural transmitter release ». In : *Science* 173.3992 (1971), p. 123-126.
— « The effect of electrolyte deficiency on the rate of conduction in a single nerve fibre ». In : *The Journal of Physiology* 106.4 (1947), p. 411-417.
Katz, Bernard et Ricardo Miledi. « A study of spontaneous miniature potentials in spinal motoneurones ». In : *The Journal of Physiology* 168.2 (1963), p. 389-422.
— « A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses ». In : *The Journal of Physiology* 192.2 (1967), p. 407-436.
— « Further observations on acetylcholine noise ». In : *Nature New Biology* 232.30 (1971), p. 124-126.
— « Input–output relation of a single synapse ». In : *Nature* 212.5067 (1966), p. 1242-1245.
— « Membrane noise produced by acetylcholine ». In : *Nature* 226.5249 (1970), p. 962-963.
— « Propagation of electric activity in motor nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 453-482.
— « Tetrodotoxin-resistant electric activity in presynaptic terminals ». In : *The Journal of Physiology* 203.2 (1969), p. 459-487.
— « The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft ». In : *The Journal of Physiology* 231.3 (1973), p. 549-574.
— « The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 496-503.
— « The effect of prolonged depolarization on synaptic transfer in the stellate ganglion of the squid ». In : *The Journal of Physiology* 216.2 (1971), p. 503-512.
— « The measurement of synaptic delay, and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 161.985 (1965), p. 483-495.
— « The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 167.1006 (1967), p. 23-38.
— « The statistical nature of the acetylcholine potential and its molecular components ». In : *The Journal of Physiology* 224.3 (1972), p. 665-699.
— « The Timing of Calcium Action During Neuromuscular Transmission ». In : *The Journal of Physiology* 189.3 (1967), p. 535-544.
— « Transmitter leakage from motor nerve endings ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 196.1122 (1977), p. 59-72.
Katz, R.I., T.N. Chase et I.J. Kopin. « Effect of ions on stimulus-induced release of amino acids from mammalian brain slices ». In : *Journal of Neurochemistry* 16.6 (1969), p. 961-967.
Kendell, Robert E. *The Role of Diagnosis in Psychiatry*. Oxford : Blackwell Scientific Publishing, 1975.
Kerkut Gerald, A. et R.C. Thomas. « Anion Permeability of Inhibitory Post-Synaptic Membrane of Helix Neurones ». In : *Journal of Physiology* 168.1 (1963), p. 23-24.
Kerkut, Gerald A. et R.J. Walker. « The specific chemical sensitivity of Helix nerve cells ». In : *Comparative Biochemistry and Physiology* 7.4 (1962), p. 277-288.
Kety, Seymour S. « Biochemical Theories of Schizophrenia. Part I of a two-part critical review of current theories and of the evidence used to support them ». In : *Science* 129.3363 (1959), p. 1528-1532.
Keynes, Richard D. « The ionic fluxes in frog muscle ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 142.908 (1954), p. 359-382.
Keynes, Richard D. et P.R. Lewis. « The resting exchange of radioactive potassium in crab nerve ». In : *The Journal of Physiology* 113.1 (1951), p. 73-98.
— « The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres ». In : *The Journal of Physiology* 114.1-2 (1951), p. 151-182.
Kiloh, Leslie Gorgon et Sydney Brandon. « Habituation And Addiction to Amphetamines ». In : *British Medical Journal* 2.5296 (1962), p. 40-43.

Kingstone, Eddie. « The Lithium Treatment Of Hypomanic and Manic States ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1.5 (1960), p. 317-320.

Kinross-Wright, Vernon John. « Chlorpromazine and reserpine in the treatment of psychoses ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 61.1 (1955), p. 174-182.

— « Clinical Application of Chlorpromazine ». In : *Psychopharmacology : A Symposium Held by the Section on medical Sciences of the American Association for the Advancement of Science and the American Psychiatric Association. Washington DC, American Association for the Advancement of Science*. Sous la dir. de Nathan S. Kline. Chicago : Yearbook Medical Publishers, Inc., 1956, p. 31-38.

Kinross-Wright, Vernon John, Irvin M. Cohen et James A. Knight. « The Management Of Neurotic and Psychotic States with RO 5-0690 (Librium) ». In : *Diseases of the Nervous System* 21 (1960), p. 23-26.

Klerman, Gerald L. et Jonathan O. Cole. « Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds ». In : *Pharmacological Reviews* 17.2 (1965), p. 101-141.

Kline, Nathan S. « Psychopharmaceuticals : effects and side effects ». In : *Bulletin of the World Health Organization* 21.4–5 (1959), p. 397.

— « The Monoamines Oxydase Inhibitors : an Unfinished Picaresque Tale ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 194-204.

— « Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 59.1 (1954), p. 107-132.

Kline, Nathan S. et Alfred M. Stanley. « Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 61.1 (1955), p. 85-91.

Koller, Jenny. « Beitrag zur Erblichkeitsstatistik der Geisteskranken im Canton Zürich ; Vergleichung derselben mit der erblichen Belastung gesunder Menschen durch Geistesstörungen u. dergl ». In : *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 27.1 (1895), p. 268-294.

Kölliker, Albert. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen – v.2*. Leipzig : W. Engelmann, 1896.

Kramer, Franz et Hans Pollnow. « Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter ». In : *Aus der Psychiatrischen und Nerven-Klinik der Charité in Berlin — Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 82 (1932), p. 21-40.

Kravitz, Edward A., Stephen W. Kuffler et David D. Potter. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : III. Their relative concentrations in separated motor and inhibitory axons ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 739-751.

Kravitz, Edward A., David D. Potter et N.M. Van Gelder. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking substances extracted from crab muscle ». In : *Nature* 194.4826 (1962), p. 382-383.

Kravitz, Edward A. et al. « Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustacea : II. Peripheral nervous system ». In : *Journal of Neurophysiology* 26.5 (1963), p. 729-738.

Krnjević, Krešimir et J.W. Phillis. « Acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 166.2 (1963), p. 296-327.

— « Excitation of Betz cells by acetylcholine ». In : *Experientia* 18.4 (1962), p. 170-171.

— « Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 165.2 (1963), p. 274-304.

— « Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 166.2 (1963), p. 328-350.

— « Sensitivity of cortical neurones to acetylcholine ». In : *Experientia* 17.10 (1961), p. 469-469.

Krnjević, Krešimir et Susan Schwartz. « Is γ-aminobutyric acid an inhibitory transmitter ? » In : *Nature* 211.5056 (1966), p. 1372-1374.

— « The action of γ-aminobutyric acid on cortical neurones ». In : *Experimental Brain Research* 3.4 (1967), p. 320-336.

Kuffler, Stephen W. « Electric potential changes at an isolated nerve-muscle junction ». In : *Journal of Neurophysiology* 5.1 (1942), p. 18-26.

— « Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle ». In : *Journal of Neurophysiology* 6.2 (1943), p. 99-110.

Kuffler, Stephen W. et Charles Edwards. « Mechanism of gamma aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition ». In : *Journal of Neurophysiology* 21.6 (1958), p. 589-610.

Kuhn, Roland. « The Imipramine Story ». In : *Discoveries in Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Frank J. Ayd et Barry Blackwell. Philadelphia : Lippincott, 1970, p. 204-217.
— « The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride) ». In : *American Journal of Psychiatry* 115.5 (1958), p. 459-464.
— « Über die Behandlung depressiver Zustande mit einem Iminodibenzylderivat (G.-22355) ». In : *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 87.35–36 (1957), p. 1135-1140.
Kühne, Willy. *Über die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven*. Leipzig : W. Engelmann, 1862.
Labella, Frank S. et Melvin E. Krass. « New Terminology for Cellular Ingestion and Egestion ». In : *Nature* 220.5172 (1968), p. 1141-1142.
Labhardt, Felix. « Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie ». In : *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 73.1-2 (1954), p. 338-345.
Laborit, Henri. « Le phénomène de potentialisation des anesthésiques généraux ». In : *Presse Médicale* 58.23 (1950), p. 416.
— *Récation organique à l'agression et au choc*. Paris : Masson, 1952.
Laborit, Henri, Pierre Huguenard et Robert Alluaume. « Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) ». In : *Presse Médicale* 60.10 (1952), p. 206-208.
Laferrière, Michel. « Les pièges de l'antipsychiatrie ». In : *Philosophiques* 4.2 (1977), p. 267-276.
Laidlaw, Patrick Playfair. « The physiological action of indolethylamine ». In : *Biochemical Journal* 6.1 (1912), p. 141.
Lamotte, Carole, C.B. Pert, Solomon H. Snyder et al. « Opiate receptor binding in primate spinal cord : distribution and changes after dorsal root section. » In : (1976).
Lands, A.M. et al. « Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines ». In : *Nature* 214.5088 (1967), p. 597-598.
Langer, S.Z. « Presynaptic regulation of catecholamine release ». In : *Biochemical Pharmacology* 23 (1974), p. 1973-180.
— « The metabolism of [^{3}H]noradrenaline released by electrical stimulation from the isolated nictitating membrance of the cat and from the vas deferens of the rat ». In : *The Journal of Physiology* 208.3 (1970), p. 515-546.
Langley, John Newport. « Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies ». In : *Journal of Physiology* 27.3 (1901), p. 237-256.
— « On Nerve Endings and on Special Excitable Substances in Cells ». In : *Proceedings of the Royal Society* 78 (1906), p. 170-194.
— « On the Reaction of Cells and Nerves-Endings To Certain Poisons, Chiefly as Regards The Reaction of Striated Muscle To Nicotine and Curari ». In : *Journal of Physiology* 33 (1905), p. 374-413.
Lapicque, Louis. *La Machine nerveuse*. Paris : Flammarion, 1943.
Lapicque, Louis et Marcelle Lapicque. « Experiences sur la loi d'excitation electrique chez quelques invertebres ». In : *Comptes Rendus de la Societe de Biologie* 1 (1903), p. 608-611.
— *Recherches sur la loi d'excitation électrique*. Paris : Masson, 1903.
Lapin, Izyaslav P. et Gregory F. Oxenkrug. « Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect ». In : *The Lancet* 293.7586 (1969), p. 132-136.
Laporte, Yves et Rafael Lorente de Nó. « Potential changes evoked in a curarized sympathetic ganglion by presynaptic volleys of impulses ». In : *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 35.S2 (1950), p. 61-106.
Lau, Chi-Ieong et al. « Does the Dopamine Hypothesis Explain Schizophrenia ? » In : *Reviews in the Neurosciences* 24.4 (2013), p. 389-400.
Laufer, Maurice W. et Eric Denhoff. « Hyperkinetic Behavior Syndrome in Children ». In : *The Journal of Pediatrics* 50.4 (1957), p. 463-474.
Laufer, Maurice W., Eric Denhoff et Gerald Solomons. « Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems ». In : *Psychosomatic Medicine* 19.1 (1957), p. 38-49.
Laverty, R. et al. « The subcellular localization of dopamine and acetylcholine in the dog caudate nucleus ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 21.3 (1963), p. 482-490.
Lehmann, Heinz E. et Thomas A. Ban. *Pharmacotherapy of tension and anxiety*. Springfield : Charles C. Thomas, 1970.

Lehmann, Heinz E., Charles H. Cahn et R.L. De Verteuil. « The Treatment of Depressive Conditions with Imipramine (G 22355) ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 3.4 (1958), p. 155-164.

Lehmann, Heinz E. et Gorman E. Hanrahan. « Chlorpromazine : New inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states ». In : *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 71.2 (1954), p. 227-237.

Lehmann, Heinz E. et Nathan S. Kline, éd. *Psychopharmacology frontiers : second international congress of psychiatry psychopharmacology symposium*. Londres : J. & A. Churchill Ltd, 1959.

Lempérière, Thérèse et al. *Psychiatrie de l'adulte*. Paris : Elsevier-Masson, 1991.

Lempérière, Thérèse et al. *Psychiatrie de l'adulte*. Paris : Elsevier-Masson, 2006.

Lewis, David J. et R. Bruce Sloane. « Therapy with Lysergic Acid Diethylamide ». In : *Journal of clinical and experimental psychopathology* 19.1 (1958), p. 19-31.

Leyberg, Jan T. et John C. Denmark. « The Treatment of Depressive States with Imipramine Hydrochloride (Tofranil) ». In : *Journal of Mental Science* 105.441 (1959), p. 1123-1126.

Liddell, David W. et Hans Weil-Malherbe. « The effects of methedrine and of lysergic acid diethylamide on mental processes and on the blood andrenaline level ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 16.1 (1953), p. 7-13.

Liley, Albert W. « An investigation of spontaneous activity at the neuromuscular junction of the rat ». In : *The Journal of Physiology* 132.3 (1956), p. 650-666.

— « The effects of presynaptic polarization on the spontaneous activity at the mammalian neuromuscular junction ». In : *The Journal of Physiology* 134.2 (1956), p. 427-443.

— « The quantal components of the mammalian end-plate potential ». In : *The Journal of Physiology* 133.3 (1956), p. 571-587.

Lindvall, Olle et Anders Björklund. « The glyoxylic acid fluorescence histochemical method : a detailed account of the methodology for the visualization of central catecholamine neurons ». In : *Histochemistry* 39.2 (1974), p. 97-127.

— « The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain. As revealed by the glyoxylic acid fluorescence method ». In : *Acta Physiologica Scandinavica* S412 (1974).

Lloyd, David P.C. et A.K. McIntyre. « Bioelectric Potentials in the Nervous System and Muscle ». In : *Annual Review of Physiology* 11.1 (1949), p. 173-198.

Locke, F.S. « Notiz über den Einfluss physiologischer Kochsalzlosung auf die elektrische Erregbarkeit von Muskel und Nerv ». In : *Zentralblatt für Physiologie* 8 (1894), p. 166-167.

Loewi, O. « Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathicusstoff ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 237.1 (1936), p. 504-514.

Loewi, Otto. « Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung I ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 189.1 (1921), p. 239-242.

— « Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung II ». In : *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 193.1 (1922), p. 201-213.

Loomer, Harry P., John C. Saunders et Nathan S. Kline. « A Clinical and Pharmacodynamic Evaluation of Iproniazid as a Psychic Energizer ». In : *Psychiatric Research Reports* 8 (1957), p. 129-141.

Lupascu, Gheorghe O. « Applications actuelles de la malariathérapie ». In : *Bulletin of the World Health Organization* 50.3-4 (1974), p. 165-167.

Macintosh, Frank C. « The distribution of acetylcholine in the peripheral and the central nervous system ». In : *The Journal of Physiology* 99.4 (1941), p. 436-442.

Mackay, Angus V.P. « Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine ». In : *The British Journal of Psychiatry* 137.4 (1980), p. 379-383.

Mahoney, John F., R. C.J. Arnold et A.D. Harris. « Penicillin Treatment of Early Syphilis — A Preliminary Report ». In : *American Journal of Public Health and the Nations Health* 33.12 (1943), p. 1387-1391.

Malzberg, Benjamin. « The Outcome of Electric Shock Therapy in the New York Civil State Hospitals ». In : *Psychiatric Quarterly* 17.1 (1963), p. 154-163.

Mangan, J.L. et Victor P. Whittaker. « The distribution of free amino acids in subcellular fractions of guinea-pig brain ». In : *Biochemical Journal* 98.1 (1966), p. 128-137.

Mapp, Yolanda et John H. Nodine. « Psychopharmacology II : tranquilizers and antipsychotic drugs ». In : *Psychosomatics* 3.6 (1962), p. 458-463.

Margolis, Lester H. « Pharmacotherapy in psychiatry : a review ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.1 (1957), p. 698-718.
Marie, A. et Nikolaï N. Toporkoff. « Démence précoce et syphilis ». In : *Archives internationales de neurologie* 22.1 (1929), p. 163-178.
Mark, Vernon et Frank Ervin. *Violence and the Brain*. New York : Harper et Row, 1970.
Marmont, George. « Studies on the axon membrane. I. A new method ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 34.3 (1949), p. 351-382.
Matteucci, Carlo. « Sur un phénomène physiologique produit par les muscles en contraction ». In : *Annales de Chimie et de Physique* 6 (1842), p. 339-341.
Matthysse, Steven W. « Antipsychotic drug actions : a clue to the neuropathology of schizophrenia ? » In : *Fed. Proc.* 32.2 (1973), p. 200-205.
— « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence ». In : *Journal of Psychiatric Research* 11 (1974), p. 107-113.
— « Dopamine and the pharmacology of schizophrenia : the state of the evidence ». In : *Catecholamines and Schizophrenia*. Sous la dir. de Steven W. Matthysse et Seymour S. Kety. Elsevier, 1975, p. 107-113.
Matthysse, Steven W. et Joseph Lipinski. « Biochemical aspects of schizophrenia ». In : *Annual Review of Medicine* 26.1 (1975), p. 551-565.
May, Robert McCredie et Marie-Jeanne Thillard. « Études microchimiques sur le systeme nerveux — 9. Chromatographie des acides aminés du nerf sain et dégénéré ». In : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 33.3-4 (1951), p. 253-257.
McFarland, Ross A. et H. Goldstein. « The Biochemistry of Dementia Praecox : A Review ». In : *American Journal of Psychiatry* 95.3 (1938), p. 509-552.
McLennan, Hugh. *Synaptic Transmission*. Philadelphia : Saunders, 1963.
— « The release of acetylcholine and of 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus ». In : *The Journal of Physiology* 174.1 (1964), p. 152-161.
McLennan, Hugh et D.H. York. « The Action of Dopamine on Neurones of the Caudate Nucleus ». In : *The Journal of Physiology* 189.3 (1967), p. 393-402.
Meduna, Ladislas J. von. « General Discussion of the Cardiazol Therapy ». In : *American Journal of Psychiatry* 94.6S (1938), p. 40-50.
— « Genèse du traitement de la schizophrénie par le cardiazol ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 97.1 (1939), p. 546-554.
— « Über experimentelle Camphorepilepsie ». In : *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 102 (1934), p. 333-339.
Meier, R., F. Gross et J. Tripod. « Ritalin, A New Synthetic Compound With Specific Analeptic Components ». In : *Klinische Wochenschrift* 32.19-20 (1954), p. 445-450.
Mellor, Clive S. « First rank symptoms of schizophrenia : I. the frequency in schizophrenics on admission to hospital II. Differences between individual first rank symptoms ». In : *The British Journal of Psychiatry* 117.536 (1970), p. 15-23.
Meltzer, Herbert Y. et William V. Bobo. « Antipsychotic and anticholinergic drugs ». In : *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Sous la dir. de Michael G. Gelder et al. Oxford : Oxford University Press, 2009, p. 1208-1231.
Meltzer, Herbert Y. et Stephen M. Stahl. « The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia : a Review ». In : *Schizophrenia Bulletin* 2.1 (1976), p. 19-76.
Menninger, Karl A. « Influenza and schizophrenia : an analysis of post-influenzal "dementia precox" as of 1918, and five years later ». In : *American Journal of Psychiatry* 82.4 (1926), p. 469-529.
Meynert, Theodor. *Psychiatrie. Clinique des maladies du cerveau antérieur basée sur sa structure, ses fonctions et sa nutrition*. Bruxelles : Manceaux, 1884.
— *Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns begründet auf Dessen bau, Leistungen und Ernährung*. Wien : Braumüller, 1884.
Michaelson, I. Arthur et Victor P. Whittaker. « The subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in guinea pig brain ». In : *Biochemical Pharmacology* 12.2 (1963), p. 203-211.
Michaelson, I.A. et Victor P. Whittaker. « The distribution of hydroxytryptamine in brain fractions. » In : *Biochemical Pharmacology* 11 (1962), p. 505.
Miledi, Ricardo. « Miniature synaptic potentials in squid nerve cells ». In : *Nature* 212.5067 (1966), p. 1240-1242.

Miledi, Ricardo. « Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 183.1073 (1973), p. 421-425.

Miledi, Ricardo, P. Molinoff et Lincoln T. Potter. « Biological sciences : isolation of the cholinergic receptor protein of torpedo electric tissue ». In : *Nature* 229.5286 (1971), p. 554-557.

Miledi, Ricardo et C.R. Slater. « The action of calcium on neuronal synapses in the squid ». In : *The Journal of Physiology* 184.2 (1966), p. 473-498.

Miller, Neal E. « Chemical Coding of Behavior in the Brain : Stimulating the same place in the brain with different chemicals can elicit different types of behavior ». In : *Science* 148.3668 (1965), p. 328-338.

Miller, Robert et John Dennison, éd. *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures : The Lectures of Carl Wernicke*. Cham/Heidelberg/New York/Dordrecht/London : Springer, 2015.

Millet, Bruno, Jean-Marie Vanelle et Joseph Benyaya. *Prescrire les psychotropes*. Paris : Elsevier-Masson, 2010.

Mitchell, J.F. « The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the cerebral cortex ». In : *The Journal of Physiology* 165.1 (1963), p. 98-116.

Mitchell, J.F. et V. Srinivasan. « Release of [^{3}H]γ-aminobutyric acid from the brain during synaptic inhibition ». In : *Nature* 224 (1969), p. 663-666.

Mohler, H. et T. Okada. « Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system ». In : *Science* 198.4319 (1977), p. 849-851.

Moniz, Egas. « Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorders ». In : *American Journal of Psychiatry* 93 (1937), p. 1379-1385.

Monnier, Alexandre-Marcel et Zénon Marcel Bacq. « Dualité du mécanisme de la transmission neuro-musculaire de l'excitation chez le muscle lisse ». In : *Arch. Internat. Physiol.* 40 (1935), p. 485.

— « Recherches Sur la Physiologie et la Pharmacologie du Système Nerveux Autonome XVI.–Dualité du Mécanisme de la Transmission Neuro-Musculaire de L'Excitation Chez le Muscle Lisse ». In : *Archives Internationales de Physiologie* 40.4 (1935), p. 485-510.

Monroe, Russell R. et Hyman J. Drell. « Oral Use Of Stimulants Obtained From Inhalers ». In : *Journal of the American Medical Association* 135.14 (1947), p. 909-915.

Montagu, Kathleen A. « Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals ». In : *Nature* 180.4579 (1957), p. 244-245.

Moran, Neil C. et Marjorie E. Perkins. « Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 124.3 (1958), p. 223-237.

Morel, Bénédict-Auguste. *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives (2 vol.)* Paris : J.-B. Baillière, 1857.

Moyer, John H., Vernon John Kinross-Wright et R. Milton Finney. « Chlorpromazine as a therapeutic agent in clinical medicine ». In : *AMA Archives of Internal Medicine* 95.2 (1955), p. 202-218.

Murray, Robin M. et al. *Essential psychiatry*. Cambridge : Cambridge University Press, 2008.

Muscholl, Erich. « Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 16.3 (1961), p. 352-359.

Myerson, Abraham. « Effect of Benzedrine Sulfate On Mood And Fatigue in Normal And in Neurotic Persons ». In : *Archives of Neurology & Psychiatry* 36.4 (1936), p. 816-822.

Nachmansohn, David. *Chemical and molecular basis of nerve activity*. New York : Academic Press, 1959.

— « Cholinestérase dans le système nerveux central ». In : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 21 (1939), p. 761-796.

Nagatsu, Toshiharu, Morton Levitt et Sidney Udenfriend. « Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis ». In : *Journal of Biological Chemistry* 239.9 (1964), p. 2910-2917.

Narahashi, Toshio, John W. Moore et William R. Scott. « Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons ». In : *The Journal of General Physiology* 47.5 (1964), p. 965-974.

Nastuk, W.L. et Alan L. Hodgkin. « The electrical activity of single muscle fibers ». In : *Journal of Cellular and comparative Physiology* 35.1 (1950), p. 39-73.

Neal, M.J. et Leslie L. Iversen. « Subcellular distribution of endogenous and [^{3}H]γ-aminobutyric acid in rat cerebral cortex ». In : *Journal of Neurochemistry* 16 (1969), p. 1245-1252.

Neher, Erwin et Bert Sakmann. « Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres ». In : *Nature* 260.5554 (1976), p. 799.

Neher, Erwin, Bert Sakmann et Joe H. Steinbach. « The Extracellular Patch Clamp : A Method For Resolving Currents Through Individual Open Channels in Biological Membranes ». In : *Pflügers Archiv* 375.2 (1978), p. 219-228.

Nieuwenhuys, Rudolf, Jan Voogd et Christiaan Van Huijzen. *The Human Central Nervous System : A Synopsis and Atlas*. Springer Science & Business Media, 2007.

Nishi, Syogoro et Kyozo Koketsu. « Electrical properties and activities of single sympathetic neurons in frogs ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 55.1 (1960), p. 15-30.

Obata, K. « Gamma-aminobutyric acid in Purkinje cells and motoneurones ». In : *Experientia* 25 (1969), p. 1283.

Obata, K. et K. Takeda. « Release of γ-aminobutyric acid into the fourth ventricle induced by stimulation of the cat's cerebellum ». In : *Neurochemistry* 16 (1969), p. 1043-1047.

Obata, K. et al. « Pharmacological properties of postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of y-aminobutyric acid on Deiters neurones ». In : *Exp. Brain Res.* 4 (1967), p. 43-57.

Oks, B. « Über die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen ». In : *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 10.1 (1880), p. 249-256.

Olds, James. « Self-stimulation of the brain : Its use to study local effects of hunger, sex, and drugs ». In : *Science* 127.3294 (1958), p. 315-324.

Olds, James et P. Milner. « Positive reinforcement in animals ». In : *Journal of Comparative and Psychological Physiology* 47.6 (1954), p. 419-427.

Oliver, George et Edward A. Schäfer. « First demonstration of hormone extract on physiological action of the suprarenal capsules ». In : *The Journal of Physiology* 16 (1894), p. I-IV.

— « The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules ». In : *The Journal of Physiology* 18.3 (1895), p. 230-276.

Orzechowski, Gerhard. « Über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 198.1 (1941), p. 27-33.

Osmond, Humphry F. et Abram Hoffer. « A small research in schizophrenia ». In : *Canadian Medical Association Journal* 80.2 (1959), p. 91.

Osmond, Humphry F. et John R. Smythies. « Schizophrenia : a new approach ». In : *Journal of Mental Science* 98.411 (1952), p. 309-315.

Otsuka, M. et al. « Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 56.4 (1966), p. 1110-1115.

Otsuka, Masanori et Shiro Konishi. « Electrophysiology of mammalian spinal cord in vitro ». In : *Nature* 252.5485 (1974), p. 733-734.

Overton, Ernest. « Beiträge zur allgemeinen Muskel-und Nervenphysiologie ». In : *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 92.3-5 (1902), p. 115-280.

Paasonen, M.K., P.D. McLean et N.J. Giarman. « 5-hydroxytryptophan (serotonin, enteramin) content of structure of the limbic system ». In : *Journal of Neurochemistry* 1.3 (1957), p. 326.

Page, Irvine H. et J.W. McCubbin. « "Serotonin" or "Tenure for the Pharmacologist" ». In : *Circulation* 14.2 (1956), p. 161-162.

Palade, George E. « A Small Particulate Component of the Cytoplasm ». In : *Journal of Applied Physics* 24.11 (1953), p. 1424.

— « A small particulate component of the cytoplasm ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 59.

Palade, George E. et Sanford L. Palay. « Electron microscope observations of intraneuronal and neuromuscular synapses ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 335-336.

Palay, Sanford L. « Synapses in the central nervous system ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 2.4 (1956), p. 193-202.

Palay, Sanford L. et Victoria Chan-Palay. *Cerebellar cortex : cytology and organization*. Berlin/Heidelberg : Springer-Verlag, 1974.

Palay, Sanford L. et George E. Palade. « Electron microscope study of the cytoplasm of neurons ». In : *The Anatomical Record*. T. 118. 2. 1954, p. 336.

Palay, Sanford L. et George E. Palade. « Fine Structure of Neuronal Cytoplasm ». In : *Journal of Applied Physics* 24.11 (1953), p. 1419-1420.
— « The Fine Structure of Neurons ». In : *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1.1 (1955), p. 69-108.
Panizzon, Leandro. « La preparazione di piridil-e piperidil-arilacetonitrili e di alcuni prodotti di transformazione (Parte IIa) ». In : *Helvetica Chimica Acta* 29.2 (1946), p. 324-328.
— « La preparazione di piridil-e piperidil-arilacetonitrili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia) ». In : *Helvetica Chimica Acta* 27.1 (1944), p. 1748-1756.
Parascandola, John et R. Jasenky. « Origins of the receptor Theory of Drug Action ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 48 (1974), p. 199-220.
Pare, Charles Michael Bromiley et Merton Sandler. « A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 22.3 (1959), p. 247-251.
Parish, Peter A. « Drug prescribing–the concern of all ». In : *Royal Society of Health Journal* 93.4 (1973), p. 213-217.
— *The Prescribing Of Psychotropic Drugs in General Practice*. Devonshire Press, 1971.
Pasternak, Gavril W., Robert Goodman et Solomon H. Snyder. « An endogenous morphine-like factor in mammalian brain ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1765-1769.
Paton, W.D.M. « Central and synaptic transmission in thenervous system (pharmacological aspects) ». In : *Annual Review of of Physiology* 20 (1958), p. 431-470.
Pauling, Linus. « Orthomolecular psychiatry : varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease ». In : *Science* 160.3825 (1968), p. 265-271.
Peart, W.S. « The nature of splenic sympathin ». In : *The Journal of Physiology* 108.4 (1949), p. 491-501.
Peroutka, Stephen J. et Solomon H. Snyder. « Multiple Serotonin Receptors : Differential Binding of [3h] 5-Hydroxytryptamine,[3h] Lysergic Acid Diethylamide and [3h] Spiroperidol ». In : *Molecular Pharmacology* 16.3 (1979), p. 687-699.
Pert, Candace B. et Solomon H. Snyder. « Opiate Receptor : Demonstration in Nervous Tissue ». In : *Science* 179.4077 (1973), p. 1011-1014.
Pletscher, Alfred, Parkhurst A. Shore et Bernard B. Brodie. « Serotonin as a Mediator of Reserpine Action in Brain ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 116.1 (1956), p. 84-89.
— « Serotonin Release as a Possible Mechanism of Reserpine Action ». In : *Science* 122.3165 (1955), p. 374-375.
Potter, Lincoln T. et Julius Axelrod. « Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 142.3 (1963), p. 299-305.
— « Subcellular localization of catecholamines in tissues of the rat ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 142.3 (1963), p. 291-298.
Powell, C.E. et al. « Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 122.4 (1958), p. 480-488.
Praag, Herman M. van. « Over the mainstream : diagnostic requirements for biological psychiatric research ». In : *Psychiatry Research* 72.3 (1997), p. 201-212.
— « Biological psychiatry : still marching forward in a dead end ». In : *World Psychiatry* 9.3 (2010), p. 164-165.
Prinzmetal, Myron et Wilfred Bloomberg. « The Use Of Benzedrine For The Treatment Of Narcolepsy ». In : *Journal of the American Medical Association* 105.25 (1935), p. 2051-2054.
Pue, Alex F., Robert Hoare et John D. Adamson. « The "Pink Spot" and Schizophrenia ». In : *Canadian Psychiatric Association Journal* 14.4 (1969), p. 397-401.
Purkinje, Johannes E. « Neueste Untersuchungen aus der Nerven und Hirn Anatomie ». In : *Bericht über die Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Prag im September* 1883 (1837), p. 177-180.
Purves, Dale et al. *Neurosciences*. Traduction de la 1ère édition americaine par J.-M. Coquery, revue par A. Roucoux. Louvain-la-Neuve/Paris : De Boeck Université, 1999.
Purves, Dale et al. *Neurosciences (6e éd.)* New York/Oxford : Oxford University Press, 2018.
Raggi, Antigono. « Il processo febbrile nei pazzi ». In : *Rivista clinica di Bologna* 6 (1876), p. 163.

Randall, Lowell O. et al. « The psychosedative properties of methaminodiazepoxide ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 129.2 (1960), p. 163-171.
Rapport, Maurice M. « Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle ». In : *Journal of Biological Chemistry* 180.3 (1949), p. 961-969.
Rapport, Maurice M., Arda Alden Green et Irvine H. Page. « Crystalline Serotonin ». In : *Science* 108.2804 (1948), p. 329-330.
— « Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum ». In : *Journal of Biological Chemistry* 174.2 (1948), p. 735-741.
— « Purification of the substance which is responsible for the vasoconstrictor activity of serum ». In : *Federation Proceedings* 6.1Pt2 (1947), p. 184.
— « Serum vasoconstrictor (serotonin) ». In : *Journal of Biological Chemistry* 176 (1949), p. 1243-1251.
Reil, Johann Christian et Herrn Prediger Wagnitz. *Rhapsodieen uber die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerruttungen*. Halle : Curt'sche Buchhandlung, 1803.
Remak, Robert. *Observationes anatomicae et microscopicae de systematis nervosi structura*. Berlin : Reimer, 1838.
Renshaw, Birdsey. « Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots ». In : *Journal of Neurophysiology* 9.3 (1946), p. 191-204.
— « Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons ». In : *Journal of Neurophysiology* 4.2 (1941), p. 167-183.
Richter, Derek. *Schizophrenia. Somatic Aspects*. Londres : Pergamon Press, 1957.
— « The inactivation of adrenaline *in vivo* in man ». In : *The Journal of Physiology* 98.3 (1940), p. 361-374.
Rickels, Karl. « Use of antianxiety agents in anxious outpatients ». In : *Psychopharmacology* 58.1 (1978), p. 1-17.
Ringer, Sydney. « A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart ». In : *The Journal of Physiology* 4.1 (1883), p. 29-42.
— « Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle ». In : *The Journal of Physiology* 3.5-6 (1882), p. 380-393.
Roberts, Eugene. « Formation and utilization of gamma-aminobutyric acid in brain. » In : *Progress in Neurobiology* 1 (1956), p. 11-25.
Roberts, Eugene, Sam Frankel et al. « γ-aminobutyric acid in brain : its formation from glutamic acid ». In : *Journal of Biological Chemistry* 187 (1950), p. 55-63.
Robertson, J. David. « Electron microscopy of the motor end-plate and the neuromuscular spindle ». In : *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 39.1 (1960), p. 1-44.
— « The molecular structure and contact relationships of cell membranes ». In : *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 10 (1960), p. 343-418.
— « The ultrastructure of a reptilian myoneural junction ». In : *The Journal of Cell Biology* 2.4 (1956), p. 381-394.
— « The ultrastructure of the myelin sheath near nodes of Ranvier ». In : 135.S3 (1957), p. 56-57.
— « Ultrastructure of two invertebrate synapses ». In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 82.2 (1953), p. 219-223.
Robie, Theodore R. « Iproniazid Chemotherapy in Melancholia ». In : *American Journal of Psychiatry* 115.5 (1958), p. 402-409.
Rosenbaum, Alan H. et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : VII. Urinary Free Cortisol and Urinary Mhpg in Depressions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 140.3 (1983), p. 314-318.
Rosenow, E.C. « Specific types of alpha streptococi in the etiology of streptococal thermal antibody in diagnosis and treatment of diverse diseases ». In : *Journal of Nervous and Mental Disease* 122 (1955), p. 238-247.
Ross, Dorothea M. et Sheila A. Ross. *Hyperactivity : Research, Theory, and Action*. Oxford : John Wiley & Sons, 1976.
Sainz, Anthony A. « Considerations on the cerebral action of Reserpine ». In : *Psychopharmacology : A Symposium Held by the Section on medical Sciences of the American Association for the Advancement of Science and the American Psychiatric Association. Washington DC, American*

Association for the Advancement of Science. Sous la dir. de Nathan S. Kline. Chicago : Yearbook Medical Publishers, Inc., 1956, p. 59-63.

Sakel, Manfred. « The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses ». In : *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 13.3 (1937), p. 97-109.

Salter, Henry Hyde. *On Asthma : its Pathology and Treatment*. Philadelphie : Blanchard et Lea, 1864.

Salzer, Harry M. et Max L. Lurie. « Anxiety and Depressive States Treated with Isonicotinyl Hydrazide (Isoniazid) ». In : *Archives of Neurology & Psychiatry* 70.3 (1953), p. 317-324.

Samson, Jacqueline A. et al. « Toward a Biochemical Classification Of Depressive Disorders : VIII. Platelet Monoamine Oxidase Activity in Subtypes Of Depressions ». In : *Journal of Psychiatric Research* 19.4 (1985), p. 547-555.

Sano, I. et al. « Distribution of catechol compounds in human brains ». In : *Biochimica et Biophysica Acta* 32 (1959), p. 586-587.

Sargant, William Walters et al. *Introduction aux méthodes biologiques de traitement en psychiatrie : par William Sargant et Eliot Slater. Avec un chapitre sur le traitement des épilepsies, par Denis Hill*. Paris : Presses universitaires de France, 1952.

Sarwer-Foner, Greald J. « The role of neuroleptic medication in psychotherapeutic interaction ». In : *Comprehensive Psychiatry* 1 (1960).

Sawyer, C.H., J.H. Markee et J.W. Everett. « Activation of Adenohypophysis by Intravenous Injection of Epinephrine in the Atropinized Rabbit ». In : *Endocrinology* 46 (1950), p. 536-543.

Schatzberg, Alan F. et al. « Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders : III. Pretreatment Urinary MHPG as Predictors of Response to Treatment with Maprotiline ». In : *Psychopharmacology* 75.1 (1981), p. 34-38.

Schatzberg, Alan F. et al. « Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders : IV. Pretreatment Urinary MHPG Levels as Predictors of Antidepressant Response to Imipramine ». In : *Communications in Psychopharmacology* 4.5 (1980), p. 441-445.

Schatzberg, Alan F. et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : IX. Dst Results and Platelet Mao Activity ». In : *The British Journal of Psychiatry* 146.6 (1985), p. 633-637.

Schatzberg, Alan F. et al. « Toward A Biochemical Classification Of Depressive Disorders : V. Heterogeneity Of Unipolar Depressions ». In : *The American Journal of Psychiatry* 139.4 (1982), p. 471-475.

Schatzberg, Alan F. et al. « Toward a biochemical classification of depressive disorders : X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders ». In : *Archives of General Psychiatry* 46.3 (1989), p. 260-268.

Schildkraut, Joseph J. « The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders : A Review of Supporting Evidence ». In : *American Journal of Psychiatry* 122.5 (1965), p. 509-522.

Schildkraut, Joseph J. et Seymour S. Kety. « Biogenic amines and emotion ». In : *Science* 156.3771 (1967), p. 21-30.

Schildkraut, Joseph J. et al. « Norepinephrine Metabolism and Drugs Used in The Affective Disorders : A Possible Mechanism of Action ». In : *American Journal of Psychiatry* 124.5 (1967), p. 600-608.

Schildkraut, Joseph J. et al. « Toward A Biochemical Classification of Depressive Disorders : I. Differences in Urinary Excretion of MHPG and Other Catecholamine Metabolites in Clinically Defined Subtypes of Depressions ». In : *Archives of General Psychiatry* 35.12 (1978), p. 1427-1433.

Schildkraut, Joseph J. et al. « Toward a biochemical classification of depressive disorders : II. Application of multivariate discriminant function analysis to data on urinary catecholamines and metabolites ». In : *Archives of General Psychiatry* 35.12 (1978), p. 1436-1439.

Schneider, Kurt. *Klinische Psychopathologie*. Leipzig : Georg Thieme Verlag, 1946.

— « Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie ». In : *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 9 (1957), p. 487-490.

— *Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose*. Leipzig : Georg Thieme Verlag, 1939.

Schou, Mogens et al. « The Treatment Of Manic Psychoses By The Administration Of Lithium Salts ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 17.4 (1954), p. 250-260.

Schuldiner, S. et al. « Reserpine binding to a vesicular amine transporter expressed in Chinese hamster ovary fibroblasts ». In : *J. Biol. Chem.* 268.1 (1993), p. 29-34.

Schulz, Pierre. *Traitements biologiques en psychiatrie*. Bruxelles : De Boeck, 2013.

Scull, Andrew T. *Museums of Madness. The Social Organization of Insanity in 19th century England*. Londres : Penguin Books, 1979.

Seeman, Nadrian C., John M. Rosenberg et Alexander Rich. « Sequence-specific recognition of double helical nucleic acids by proteins ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 73.3 (1976), p. 804-808.

Seeman, Philip. « Dopamine receptor sequences : Therapeutic levels of neuroleptics occupy D_2 receptors, clozapine occupies D_4 ». In : *Neuropsychopharmacology* 7.4 (1992), p. 261-284.

— « Dopamine receptors and psychosis ». In : *Scientific American* 2.5 (1995), p. 28-37.

— « Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia ». In : *Synapse* 1.2 (1987), p. 133-152.

Seeman, Philip et Tyrone Lee. « Antipsychotic drugs : direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons ». In : *Science* 188.4194 (1975), p. 1217-1219.

— « The dopamine-releasing actions of neuroleptics and ethanol ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 190.1 (1974), p. 131-140.

Seeman, Philip, A. Staiman et M. Chau-Wong. « The nerve impulse-blocking actions of tranquilizers and the binding of neuroleptics to synaptosome membranes ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 190.1 (1974), p. 123-130.

Seeman, Philip et Teresa Tallerico. « Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors : an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine ». In : *American Journal of Psychiatry* 156.6 (1999), p. 876-884.

Seeman, Philip, M. Wong et J. Tedesco. « Tranquilizer receptors in rat striatum ». In : *Society for Neuroscience Abstracts*. T. 1. 1975, p. 405.

Seeman, Philip et al. « Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic/Dopamine Receptors ». In : *Nature* 261.5562 (1976), p. 717-718.

Seeman, Philip et al. « Brain Receptors for Antipsychotic Drugs and Dopamine : Direct Binding Assays ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 72.11 (1975), p. 4376-4380.

Seeman, Philip et al. « Dopamine receptor parameters detected by [3H] spiperone depend on tissue concentration : analysis and examples ». In : *Journal of Neurochemistry* 43.1 (1984), p. 221-235.

Selikoff, Irving J., Edward H. Robitzek et George G. Ornstein. « Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Hydrazide Derivatives of Isonicotinic Acid ». In : *Journal of the American Medical Association* 150.10 (1952), p. 973-980.

Selye, Hans. *The Stress of Life*. New York : McGraw-Hill, 1956.

Sen, Gananath et Kartick Chandra Bose. « Rauwolfia serpentina : A new Indian drug for insanity and high blood pressure ». In : *Indian Medical World* 11 (1931), p. 194-201.

Senon, Jean-Louis, Daniel Sechter et Denis Richard. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris : Hermann, 1995.

Shaw, David M., Francis E. Camps et Eric G. Eccleston. « 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides ». In : *The British Journal of Psychiatry* 113.505 (1967), p. 1407-1411.

Shepherd, Michael. « Reserpine : Problems Associated with the Use of a So-called "Tranquillizing Agent" ». In : *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 49.10 (1956), p. 849-52.

Sherrington, Charles S. « Remarks on some aspects of reflex inhibition ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 97.686 (1925), p. 519-545.

Shopsin, Baron et al. « Clozapine, Chlorpromazine, and Placebo in Newly Hospitalized, Acutely Schizophrenic Patients : A Controlled, Double-Blind Comparison ». In : *Archives of General Psychiatry* 36.6 (1979), p. 657-664.

Shore, Parkhurst A., Stanley L. Silver et Bernard B. Brodie. « Interaction of Reserpine, Serotonin, and Lysergic Acid Diethylamide in Brain ». In : *Science* 122.3163 (1955), p. 284-285.

— « Interaction of Serotonin and Lysergic Acid Diethylamid in the Central Nervous System ». In : *Experientia* 11.7 (1955), p. 272-273.

Shore, Parkhurst A. et al. « Role of brain serotonin in reserpine action ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 66.3 (1957), p. 609-617.

Shorvon, H.J. et L.M. Shorvon. « Spinal Anaesthesia in Electrical Convulsive Therapy ». In : *Journal of Mental Science* 89.374 (1943), p. 69-72.

Sigwald, Jean et Daniel Bouttier. « Le chlorhydrate de chloro-3 (dimethylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine en pratique neuro-psychiatrique courante ». In : *Annales de Médecine Interne* 54.2 (1953), p. 150-182.

Sigwald, Jean, Daniel Bouttier et Simone Courvoisier. « Les accidents neurologiques des medications neuroleptiques ». In : *Revue neurologique* 100 (1959), p. 553-595.

Sigwald, Jean et al. « Deux cas de syndrome dystonique et dyskinétique cervico-céphalique (torticolis spasmodique, retrocolis) transformé par le 2 bismethane sulfonate de diméthylsulfamido-3 [(méthyl-4 "piperazinyl-l")-3 propyl]-10 phénothiazine (7843RP) ». In : *Revue Neurologique* 100 (1959), p. 778-780.

Simantov, Rabi et Solomon H. Snyder. « Morphine-like peptides in mammalian brain : isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 73.7 (1976), p. 2515-2519.

Simantov, Rabi et al. « Opioid peptide enkephalin : immunohistochemical mapping in rat central nervous system ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74.5 (1977), p. 2167-2171.

Simpson, Gerges M. et Ervin Varga. « Clozapine – A New Antipsychotic Agent ». In : *Current therapeutic research, clinical and experimental* 16.7 (1974), p. 679-686.

Skolnick, Phil et Steven M. Paul. « Molecular pharmacology of the benzodiazepines ». In : *International Review of Neurobiology* 23 (1982), p. 103-140.

Skou, Jens C. « The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves ». In : *Biochimica et Biophysica Acta* 23 (1957), p. 394-401.

Smith, Jackson A. « The Use of The Isopropyl Derivative of Isonicotinylhydrazine (Marsilid) in The Treatment of Mental Disease. A Preliminary Report ». In : *American Practitioner and Digest of Treatment* 4.8 (1953), p. 519-520.

Smith, L.H. et al. « Electroshock Treatment in the Psychoses ». In : *American Journal of Psychiatry* 98.4 (1942), p. 558-561.

Smythies, John R. « Biochemistry of schizophrenia ». In : *Postgraduate medical journal* 39.447 (1963), p. 26.

Snyder, Solomon H. « The dopamine hypothesis of schizophrenia : focus on the dopamine receptor ». In : *The American Journal of Psychiatry* 133.2 (1976), p. 197-202.

Snyder, Solomon H., S.J. Enna et Anne B. Young. « Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : focus on neurotransmitters ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 662-665.

Snyder, Solomon H. et al. « Drugs, Neurotransmitters and Schizophrenia ». In : *Science* 184.4143 (1974), p. 1243-1253.

Solla Price, Derek J. de. *Science et supra-science*. Paris : Fayard, 1972.

Solomon, Harry C. « General paresis : What it is and its therapeutic possibilities ». In : *American Journal of Psychiatry* 79.4 (1923), p. 623-646.

Spitzer, Robert L. « On pseudoscience in science, logic in remission, and psychiatric diagnosis : A critique of Rosenhan's "On being sane in insane places" ». In : *Journal of Abnormal Psychology* 84.5 (1975), p. 442-452.

Squires, Richard F. et Claus Braestrup. « Benzodiazepine receptors in rat brain ». In : *Nature* 266.5604 (1977), p. 732-734.

Stahl, Stephen M. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002.

Starke, Klaus. « Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart ». In : *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 274 (1972), p. 18-45.

— « Influence of α-receptor stimulants on noradrenaline release ». In : *Naturwissenschaften* 58 (1971), p. 420.

Starke, Klaus, E. Borowski et T. Endo. « Preferential blockade of presynaptic α-adrenorceptors by yohimbine ». In : *Eur. J. Pharmacol.* 34 (1975), p. 385-388.

Staub, Anne-Marie. « Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine ». In : *Annales de l'Institut Pasteur. Microbiologie* 63 (1939), 400–436 et 485-584.

Steck, Hans. « Le syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitments au Largactil et au Serpasil ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 112 (1954), p. 737-744.

Stedman, Ellen et Edgar Stedman. « The Mechanism of the Biological Synthesis Of Acetylcholine : The Isolation Of Acetylcholine Produced By Brain Tissue in Vitro ». In : *Biochemical Journal* 31.5 (1937), p. 817-827.

Stein, Larry, James D. Belluzzi et C. David Wise. « Benzodiazepines : behavioral and neurochemical mechanisms ». In : *The American Journal of Psychiatry* 134.6 (1977), p. 665-669.

Stein, Larry et Harold E. Himwich. « Effects and interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine and amphetamine on self-stimulation : possible neurophysiological basis of depression ». In : *Recent advances in biological psychiatry. Vol. IV : The Proceedings of the Sixteenth Annual Convention and Scientific Program of the Society of Biological Psychiatry, Atlantic City, N. J., June 9-11, 1961.* Sous la dir. de Joseph Wortis. New York : Plenum Press, 1962, p. 288-309.

Stille, Günther et Hanns Hippius. « Kritische Stellungnahme Zum Begriff Der Neuroleptika ». In : *Pharmacopsychiatry* 4.04 (1971), p. 182-191.

Stilling, Benedict et J. Wallach. *Untersuchungen über die Functionen des Rückenmarks und der Nerven : mit specieller Beziehung auf die Abhandlungen J. van Deen's, zur Physiologie des Rückenmarks etc.* Leipzig : Wigand, 1842.

Stoll, Werner A. « Lysergsaure-diathylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe ». In : *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 60 (1947), p. 279-323.

Stolz, Friedrich. « Über adrenalin und alkylaminoacetobrenzcatechin ». In : *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 37 (1904), p. 4149-4154.

Stone, Irwin. *The Healing Factor : "Vitamin C" against Disease.* New York : Grosset & Dunlap, 1972.

Swazey, Judith P. *Chlorpromazine in Psychiatry. A Study of Therapeutic Innovation.* Cambridge : The MIT Press, 1974.

Swerdlow, Neal R., George F. Koob et al. « Dopamine, Schizophrenia, Mania, and Depression : Toward A Unified Hypothesis Of Cortico-Striato-Pallido-Thalamic Function ». In : *Behavioral and Brain Sciences* 10.2 (1987), p. 197-245.

Takamine, Jōkichi. « Adrenalin, the Active Principle of The Suprarenal Glands and its Mode of Preparation ». In : *American Journal of Pharmacy (1835-1907)* 73 (1901), p. 523-531.

— « The Isolation of the Active Principle of the Suprarenal Gland ». In : *Journal of Physiology (Proceedings of the Physiological Society* 27 (1901), p. 29-30.

Takeuchi, Akira et Noriko Takeuchi. « Electrical changes in pre-and postsynaptic axons of the giant synapse of *Loligo* ». In : *The Journal of General Physiology* 45.6 (1962), p. 1181-1193.

— « Glutamate-induced depolarization in crustacean muscle ». In : *Nature* 198.4879 (1963), p. 490-491.

— « Localized action of gamma-aminobutyric acid on the crayfish muscle ». In : *The Journal of Physiology* 177.2 (1965), p. 225.

— « On the permeability of end-plate membrane during the action of transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 154.1 (1960), p. 52-67.

— « The effect on crayfish muscle of iontophoretically applied glutamate ». In : *The Journal of Physiology* 170.2 (1964), p. 296-317.

Takeuchi, Noriko. « Effects of calcium on the conductance change of the end-plate membrane during the action of transmitter ». In : *The Journal of Physiology* 167.1 (1963), p. 141-155.

Tallman, John F. et al. « Receptors for the age of anxiety : pharmacology of the benzodiazepines ». In : *Science* 207.4428 (1980), p. 274-281.

Tasman, Allan et al. *Psychiatry. Third Edition.* Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

Terenius, Lars et Agneta Wahlström. « Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF ». In : *Life Sciences* 16.12 (1975), p. 1759-1764.

Thiele, Johannes et Otto Holzinger. « Ueber O-Diamidodibenzyl ». In : *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 305.1 (1899), p. 96-102.

Thimann, Joseph et Joseph W. Gauthier. « Miltown as a tranquilizer in the treatment of alcohol addicts ». In : *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 17.1 (1956), p. 19-23.

Tow, Peter McD. *Personality Changes Following Frontal Leucotomy.* New York, NY : Oxford University Press, 1955.

Türck, Ludwig. « Über sekundare Erkrankung einzelner Riickenmarksstrange und ihrer Fortsetzungen zum Gehirne ». In : *Sitzungsberichte der mathematisch-naturwissenschafilichen Classe der kaiserlichen Akademie der Wissenschafien* 6 (1851), p. 288-312.

— « Über sekundare Erkrankung einzelner Riickenmarksstrange und ihrer Fortsetzungen zum Gehirne ». In : *Zeitschrift der kais. kon. Gesellschaft der Aerzte zu Wien* 9 (1853), p. 289-317.

Twarog, Betty M. « Membrane Polarization and Mechanical Responses in An Invertebrate Smooth Muscle ». In : *Federation Proceedings.* T. 11. 1. 1952, p. 164-165.

— « Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine ». In : *Journal of cellular and comparative physiology* 44.1 (1954), p. 141-163.

Twarog, Betty M. et Irvine H. Page. « Serotonin Content of some Mammalian Tissues and Urine and a Method for its Determination ». In : *American Journal of Physiology-Legacy Content* 175.1 (1953), p. 157-161.

Udenfriend, S. et J.B. Wyngaarden. « Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine *in vivo* ». In : *Biochemica et Biophysica Acta* 20 (1956), p. 48-50.

Udenfriend, Sidney, Herbert Weissbach et Donald F. Bogdanski. « Effect of Iproniazid on Serotonin Metabolism in Vivo ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 120.2 (1957), p. 255-260.

Udenfriend, Sidney et al. « Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds ». In : *Journal of Biological Chemistry* 219.1 (1956), p. 335-344.

Uhrbrand, Lisbet et Arild Faurbye. « Reversible and Irreversible Dyskinesia After Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, Reserpine and Electroconvulsive Therapy ». In : *Psychopharmacologia* 1.5 (1960), p. 408-418.

Umrath, Karl. « Der Erregungsvorgang bei Nitella mucronata ». In : *Protoplasma* 17.1 (1933), p. 258-300.

Valentin, Gabriel. *Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven*. T. 18. Bonn : Weber, 1836.

Van Laere, J. « A propos d'une contre-indication de l'insulinothérapie ». In : *Acta neurologica et psychiatrica Belgica* 49.5 (1949), p. 331-333.

Van Praag, Herman M. « Anxiety/aggression-driven depression : A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25.4 (2001), p. 893-924.

— « Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds ». In : *Comprehensive Psychiatry* 21.1 (1980), p. 30-43.

— « Central monoamine metabolism in depressions. II. Catecholamines and related compounds ». In : *Comprehensive Psychiatry* 21.1 (1980), p. 44-54.

— *No functional psychopharmacology without functional psychopathology*. 2010.

Van Praag, Herman M., E. Ron de Kloet et Jim Van Os. *Stress, the brain and depression*. Cambridge : Cambridge University Press, 2004.

Van Praag, Herman M., J. Korf et J. Puite. « 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid ». In : *Nature* 225.5239 (1970), p. 1259-1260.

Van Praag, Herman M. et al. « Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders ». In : *Journal of Affective Disorders* 13.1 (1987), p. 1-8.

Van Praag, Hermann M. « Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxyindoles. Trends towards a more specific research in the field of antidepressants ». In : *Psychiatria, neurologia, neurochirurgia* 70.3 (1967), p. 219-233.

Van Rossum, J.M. « The Significance of Dopamine-Receptor Blockade for the Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs ». In : *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 160.2 (1966), p. 492.

Van Rossum, Jacques M. « The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs ». In : *Proceedings 5th Collegium Internationale Neruropsychopharmacologicum, 1967* (1967), p. 321-329.

Van Rossum, Jacques M. et J.A. Th. M. Hurkmans. « Mechanism of action of psychomotor stimulant drugs : significance of dopamine in locomotor stimulant action ». In : *International journal of neuropharmacology* 3.2 (1964), p. 227-239.

Verstraeten, Paul. « La Thérapeutique convulsivante de la psychose maniaco-dépressive ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 95.2 (1937), p. 654-659.

Vialli, Maffo et Vittorio Erspamer. « Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati ». In : *Z. Zellforsch* 19 (1933), p. 743-773.

— « Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini ». In : *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 27.1 (1937), p. 81-99.

Vogt, Marthe. « The Concentration of Sympathin in Different Parts of the Central Nervous System Under Normal Conditions and after the Administration of Drugs ». In : *The Journal of Physiology* 123.3 (1954), p. 451-481.

Vulpian, Edmé Félix Alfred. « Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales ». In : *Compte rendu des séances de l'Académie Sciences* 43 (1856), p. 663-665.

Waller, Augustus Volney. « XX. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres ». In : *Philosophical transactions of the Royal society of London* 140 (1850), p. 423-429.

Walshe, Francis. *Diseases of the Nervous System, described for practitioners and students.* Baltimore : Williams et Wilkins, 1963.

Weidmann, Silvio. « Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle ». In : *The Journal of Physiology* 115.2 (1951), p. 227-236.

Weiss, Jules A.G. « La loi de l'excitation électrique des nerfs ». In : *Comptes Rendus hebdomadaires des mémoires de la societe de Biologie* 53 (1901), p. 466-468.

Welsh, J.H. « Excitation of the heart of *Venus mercenaria* ». In : *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* 219.1 (1953), p. 23-29.

Werman, R., R.A. Davidoff et M.H. Aprison. « Is Glycine a Neurotransmitter ? : Inhibition of Motoneurones by Iontophoresis of Glycine ». In : *Nature* 214.5089 (1967), p. 681-683.

Wernicke, Carl. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen.* Leipzig : G. Thieme, 1894.

— *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen (2e éd.)* Leipzig : Georg Thieme, 1906.

— *Lehrbuch der gehirnkrankheiten für aerzte und studirende (I–III).* Berlin : Gustav Fischer, 1881-1883.

— *Über die Klassifikation der Psychosen.* Breslau : Schlettersche Buchhandlung, 1899.

West, G.B. « Further studies on sympathin ». In : *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 5.2 (1950), p. 165.

Whitby, Leslie Gordon, Julius Axelrod et H. Weil-Malherbe. « The fate of H^3-norepinephrine in animals ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 132.2 (1961), p. 193-201.

Whittaker, Victor P. « The isolation and characterization of acetylcholine-containing particles from brain ». In : *Biochemical Journal* 72.4 (1959), p. 694-706.

Whittaker, Victor P., I.A. Michaelson et R. Jeanette A. Kirkland. « The Separation of Synaptic Vesicles from Nerve-Ending Particles ("synaptosomes") ». In : *Biochemical Journal* 90.2 (1964), p. 293-303.

Winkelman, Nathaniel W. « Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders ». In : *Journal of the American Medical Association* 155.1 (1954), p. 18-21.

Winterer, G. « Cortical microcircuits in schizophrenia-the dopamine hypothesis revisited ». In : *Pharmacopsychiatry* 39.S1 (2006), p. 68-71.

Wong, David T. et al. « A selective inhibitor of serotonin uptake : Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine ». In : *Life Sciences* 15.3 (1974), p. 471-479.

Woodward, James. « Scientific Explanation ». In : *The British Journal for the Philosophy of Science* 30.1 (1979), p. 41-67.

Woolley, Dilworth W. *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Diseases.* New York/Londres : John Wiley et Sons, Inc., 1962.

Woolley, Dilworth W. et Elliott N. Shaw. « A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 40.4 (1954), p. 228-231.

— « Some neurophysiological aspects of serotonin ». In : *British Medical Journal* 2.4880 (1954), p. 122-126.

Yamamoto, Chosaburo et Nobufumi Kawai. « Pharmacologic Studies of Norepinephrine, Acetylcholine and Related Compounds on Neurons in Deiters'Nucleus and the Cerebellum ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 156.1 (1967), p. 39-47.

Young, Anne B. et Solomon H. Snyder. « Strychnine binding associated with glycine receptors of the central nervous system ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 70.10 (1973), p. 2832-2836.

Young, David et William B. Scoville. « Paranoid Psychosis in Narcolepsy and the Possible Danger Of Benzedrine Treatment ». In : *Medical Clinics of North America* 22.3 (1938), p. 637-646.

Young, John Z. « Structure of nerve fibres and synapses in some invertebrates ». In : *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* T. 4. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1936, p. 1-6.

— « The Functioning of the Giant Nerve Fibres of the Squid ». In : *Journal of Experimental Biology* 15.2 (1938), p. 170-185.

Young, John Z. « The structure of nerve fibres in cephalopods and crustacea ». In : *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences* 121.823 (1936), p. 319-337.

Zeller, Ernst A. et J. Barsky. « In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. » In : *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 81.2 (1952), p. 459-461.

Zeller, Ernst A. et al. « Action of Isonicotinic Acid Hydrazide and Related Compounds on Enzymes Involved in The Autonomic Nervous System ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 106.4 (1952), p. 427-428.

— « Action of Isonicotinic Acid Hydrazide and Related Compounds on Enzymes of Brain and Other Tissues ». In : *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 40.6 (1952), p. 965-966.

Zeller, Ernst A. et al. « Influence of Isonicotinic Acid Hydrazide (Inh) and 1-Isonicotinyl-2-Isopropyl Hydrazide (Iih) on Bacterial and Mammalian Enzymes ». In : *Experientia* 8.9 (1952), p. 349-350.

Zeller, Ernst A. et al., éd. *Amine Oxydase Inhibitors. Annals of the New York Academy of Sciences.* T. 80. 3. 1959, p. 553-1045.

Zieher, L.M. et Eduardo De Robertis. « Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in rat brain ». In : *Biochemical Pharmacology* 12.6 (1963), p. 596-598.

Zimmermann, Herbert et Victor P. Whittaker. « Effect of electrical stimulation on the yield and composition of synaptic vesicles from the cholinergic synapses of the electric organ of Torpedo : a combined biochemical, electrophysiological and morphological study ». In : *Journal of Neurochemistry* 22.3 (1974), p. 435-450.

Littérature critique

Ackerknecht, Erwin H. *A short history of psychiatry.* New York/Londres : Hafner Publishing Co., 1959.

Ackernecht, E.H. « Contributions of Gall and the Phrenologists to Knowledge of Brain Function ». In : *The History and Philosophy of Knowledge of the Brain and its Functions. An Anglo-American Symposium. London, 1957.* Sous la dir. de Frederick Noël Lawrence Poynter. Amsterdam : B.M. Israël, 1958, p. 149-153.

Andreasen, Nancy C. *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome.* Oxford : Oxford University Press, 2001.

— *Brave New Brain. Vaincre les maladies mentales à l'ère du génome.* De Boeck Supérieur, 2004.

— « Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses : a Project for a Scientific Psychopathology ». In : *Science* 275 (1997), p. 1586-1593.

— « Positive vs. negative schizophrenia : A critical evaluation ». In : *Schizophrenia bulletin* 11.3 (1985), p. 380-389.

— *The Broken Brain : The Biological Revolution in Psychiatry.* Harper & Row New York, 1984.

— « What is psychiatry ? » In : *American Journal of Psychiatry* 154.5 (1997), p. 591-593.

Augustine, George J., Milton P. Charlton et Stephen J. Smith. « Calcium action in synaptic transmitter release ». In : *Annual Review of Neuroscience* 10.1 (1987), p. 633-693.

Augustine, George J. et Haruo Kasai. « Bernard Katz, quantal transmitter release and the foundations of presynaptic physiology ». In : *The Journal of Physiology* 578.3 (2007), p. 623-625.

Austin, Stephanie C., Paul D. Stolley et Tamar Lasky. « The History of Malariotherapy for Neurosyphilis. Modern Parallels ». In : *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 268.4 (1992), p. 516-519.

Awouters, Frans H.L. et Paul J. Lewi. « Forty years of antipsychotic Drug research — from haloperidol to paliperidone — with Dr. Paul Janssen ». In : *Arzneimittelforschung* 57.10 (2007), p. 625-632.

Bacq, Zénon M. « Chemical Transmission of Nerve Impulses ». In : *Discoveries in Pharmacology : Psycho- and Neuro-Pharmacology.* Sous la dir. de Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983, p. 49-103.

Ban, Thomas A. « Academic Psychiatry and The Pharmaceutical Industry ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30.3 (2006), p. 429-441.

— « Pharmacotherapy of Depression : A Historical Analysis ». In : *Journal of Neural Transmission* 108.6 (2001), p. 707-716.

— « Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis ». In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25.4 (2001), p. 709-727.
— « The Role of Serendipity in Drug Discovery ». In : *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8.3 (2006), p. 335-344.
Baran, Brigitta et al. « Károly Schaffer and his school : The birth of biological psychiatry in Hungary, 1890–1940 ». In : *European Psychiatry* 23.6 (2008), p. 449-456.
Baratta, Alexandre et Alexandre Morali. « Les Traitements biologiques en psychiatrie entre la seconde moitié du XIX^e^ et la première moitié du XX^e^ siècle ». In : *L'Information psychiatrique* 86.6 (2010), p. 539-647.
Barbara, Jean-Gaël. « L'essor des sciences du neurone au XX^e^ siècle – Première partie : La physiologie du neurone (1900-1940) ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 9.2 (2011), p. 104-111.
— « L'essor des sciences du neurone au XX^e^ siècle – Seconde partie : des nouvelles sciences du neurone à la neuroscience (1940-1980) ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 9.2 (2011), p. 145-152.
— « La Controverse Cajal–Golgi : Stockholm, 1906 ». In : *Morphologie* 94.304 (2010), p. 4-7.
— *La naissance du neurone : constitution d'un objet scientifique au XX^e^ siècle*. J. Vrin, 2010.
— « Les Heures sombres de la Neurophysiologie à Paris (1909-1939) ». In : *Lettre des Neurosciences* 29 (2005), p. 1-4.
Barondes, Samuel H. *Better than Prozac : Creating the next generation of psychiatric drugs*. Oxford University Press, 2003.
Barral, Étienne. « Cent ans de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 314 (1997), p. 171-178.
Barrow, James C. « Inhibitors of catechol-O-methyltransferase ». In : *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 11.3 (2012), p. 324-332.
Baumann, Pierre. « Histoire de la psychopharmacologie et de la psychopharmacothérapie ». In : *Psychopharmacologie clinique : Bulletin* 11 (1998), p. 1-6.
Baumeister, Alan A. « The Chlorpromazine Enigma ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 22.1 (2013), p. 14-29.
Baumeister, Alan A. et Jennifer L. Francis. « Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 11.3 (2002), p. 265-277.
Bennett, Max R. *History of the Synapse*. Taylor & Francis, 2001.
Berrios, German E. « The Origins of Psychosurgery : Shaw, Burkhardt and Moniz ». In : *History of Psychiatry* 8 (1997), p. 61-81.
— « The Scientific Origins of Electroconvulsive Therapy : a Conceptual History ». In : *History of Psychiatry* 8 (1997), p. 105-119.
Berrios, German E. et Ivana S. Marková. « The concept of neuropsychiatry : a historical overview ». In : *Journal of psychosomatic research* 53.2 (2002), p. 629-638.
Bevir, Mark. *The Logic of the History of Ideas*. Cambridge : Harvard University Press, 1999.
Biederman, Joseph. « Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Life-Span Perspective ». In : *The Journal of Clinical Psychiatry. Supplement* 59.7 (1998), p. 4-16.
Biederman, Joseph et al. « Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder ». In : *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29.4 (1990), p. 526-533.
Binder, Devin K., Karl Schaller et Hans Clusmann. « The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry ». In : *Neurosurgery* 61.5 (2007), p. 1091-1096.
Blaschko, Hermann. « A haft-century of research on catecholamine biosynthesis ». In : *Journal of applied cardiology* 2.3 (1987), p. 171-183.
Bloch, Bertrand. « Prix Nobel 2000. Arvid Carlsson. La dopamine dans tous ses états ». In : *Médecine/Sciences* 11.16 (2000), p. 1285-1288.
Bolton, Derek. *What is Mental Disorder ? An Essay in Philosophy, Science, and Values*. Oxford : Oxford University Press, 2008.
Bolton, Derek et Jonathan Hill. *Mind, Meaning, and Mental Disorder : the Nature of Causal Explanation in Psychology and Psychiatry (2^e^ éd.)* Oxford : Oxford University Press, 2004.

Bouaziz, Smaïl. « Des patients aux maladies et des maladies au cerveau : retour sur l'histoire du National Institute of Mental Health ». In : *PSN* 14.1 (2016), p. 69-85.

Bouchaya, Cécile et al. *Affaire Dépakine — Rapport relatif au cours de responsabilité du fait de l'activité médicale*. 2017.

Bourgeois, Florence T., Jeong Min Kim et Kenneth D. Mandl. « Premarket Safety and Efficacy Studies for ADHD Medications in Children ». In : *PLoS One* 9.7 (2014), p. 1-8.

Bovet, Daniel. *Une Chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides*. Paris : Payot, 1989.

Bowery, N.G. et T.G. Smart. « GABA and Glycine as Neurotransmitters : a Brief History ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S109-S119.

Boyd, Elizabeth A. et Lisa A. Bero. « Assessing faculty financial relationships with industry : a case study ». In : *JAMA* 284.17 (2000), p. 2209-2214.

Braslow, Joel T. « Effect of Therapeutic Innovation on Perception of Disease and the Doctor-Patient Relationship : A History of General Paralysis of the Insane and Malaria Fever Therapy, 1910-1950 ». In : *American Journal of Psychiatry* 152.5 (1995), p. 660-665.

— *Mental Ills and Bodily Cures. Psychiatric Treatment in the first half of the twentieth century*. Berkeley : University of California Press, 1997.

Bredt, David S. et Solomon H. Snyder. « Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87.2 (1990), p. 682-685.

— « Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86.22 (1989), p. 9030-9033.

Bretag, Allan H. « The Glass Micropipette Electrode : a History of its Inventors and Users To 1950 ». In : *The Journal of General Physiology* 149.4 (2017), p. 417-430.

Broome, Matthew R. et Lisa Bortolotti. *Psychiatry as Cognitive Neuroscience : Philosophical Perspectives*. Oxford : Oxford University Press, 2009.

Brown, Edward M. « Why Wagner-Jauregg won the Nobel Prize for discovering malaria therapy for General Paresis of the Insane ». In : *History of Psychiatry* 11 (2000), p. 371-382.

Brown, Walter A. « Images in psychiatry : Charles Bradley, MD, 1902-1979 ». In : *The American Journal of Psychiatry* 155.7 (1998), p. 968-968.

Bunney, William E. « Obituary : Alec Coppen ». In : *Neuropsychopharmacology* 26.6 (2019), p. 371.

Bylund, David B. « The Adrenergic Receptors : Historical Perspectives from the 20th Century ». In : *The Adrenergic Receptors in the 21st Century*. Sous la dir. de Dianne M Perez. Totowa : Humana Press, 2006, p. 3-21.

Canguilhem, Georges. *La Connaissance de la vie*. Paris : Vrin, 1965.

— *Le Normal et le pathologique*. Paris : Presses universitaires de France, 1966.

Carlson, Eric T. « 6. Medicine and Degeneration : Theory and Praxis ». In : *Degeneration, the Dark Side of Progress*. Sous la dir. de J. Edward Chamberlin et Sander L. Gilman. New York : Columbia University Press, 1985, p. 121-144.

Carlsson, Arvid. « A paradigm shift in brain research ». In : *Science* 294.5544 (2001), p. 1021-1024.

— « Perspectives on the Discovery of Central Monoaminergic Neurotransmission ». In : *Annual Review of Neurosciences* 10 (1987), p. 19-40.

Carlsson, Arvid et Maria L. Carlsson. « A Dopaminergic Deficit Hypothesis of Schizophrenia : the Path to Discovery ». In : *Dialogues in clinical neuroscience* 8.1 (2006), p. 137-142.

Carmeliet, Edward. « From Bernstein's rheotome to Neher-Sakmann's patch electrode — The action potential ». In : *Physiological Reports* 7.1 (2019), p. 1-30.

Castel, Pierre-Henri. *Âmes scrupuleuses, vies d'angoisse, tristes obsédés — Obsessions et contrainte intérieure de l'Antiquité à Freud*. Éditions d'Ithaque, 2011.

— « La fin des coupables, suivi de Le cas Paramord. — Obsessions et contrainte intérieure de la psychanalyse aux neurosciences ». In : (2012).

Castel, Robert. *La gestion des risques : de l'anti-psychiatrie à l'après-psychanalyse*. Les éditions de Minuit, 2001.

Catellin, Sylvie. *Sérendipité : du conte au concept*. Paris : Seuil, 2014.

Chamayou, Grégoire. *Les Corps vils : expérimenter sur les êtres humains aux* XVIII^{e} *et* XIX^{e} *siècles*. Paris : La Découverte, 2008.

Changeux, Jean-Pierre. *L'homme neuronal*. Paris : Fayard, 1983.

Clarac, François et al. *Encyclopédie historique des neurosciences — Du neurone à l'émergence de la pensée*. De Boeck, 2008.

Clarke, Edwin et Charles Donald O'Malley. *The human brain and spinal cord : A historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century. Norman Neurosciences Series No.2.* San Fransisco : Norman Publishing, 1996.

Cleri, Fabrizio. *The physics of living systems.* Springer, 2016.

Colowick, Sidney P. *Arda Alden Green, Protein Chemist.* 1958.

Colpart, Francis C. « Discovering risperidone : the LSD model of psychopathology ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 2 (2003), p. 315-320.

Colquhoun, David et Bert Sakmann. « From muscle endplate to brain synapses : a short history of synapses and agonist-activated ion channels ». In : *Neuron* 20.3 (1998), p. 381-387.

Cooper, Rachel V. *Psychiatry and Philosophy of Science.* Londres/New York : Routledge, 2007.

Costa, Ermino, Alexander G. Karczmar et Elliot S. Vesell. « Bernard B. Brodie and the rise of chemical pharmacology ». In : *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 29.1 (1989), p. 1-22.

Craver, Carl F. *Explaining the brain.* Oxford University Press Oxford, 2007.

Crilly, John. « The History of Clozapine and its Emergence in The Us Market : A Review and Analysis ». In : *History of Psychiatry* 18.1 (2007), p. 39-60.

Crow, Tim J. « The dopamine hypothesis survives, but there must be a way ahead ». In : *The British Journal of Psychiatry* 151.4 (1987), p. 460-465.

Cull-Candy, Stuart et Jonathan Ashmore. *Paul Fatt 1924–2014.* 2014.

Curzon, Gerard. « How Reserpine and Chlorpromazine Act : the Impact of Key Discoveries in the History of Psychopharmacology ». In : *Trends in Pharmaceutical Sciences* 11 (1990), p. 61-63.

DeFelipe, Javier et Edward G. Jones. « Santiago Ramón y Cajal and Methods in Neurohistology ». In : *Trends in Neurosciences* 15.7 (1992), p. 237-246.

Delvenne, Véronique. « De l'hyperactivité dans l'enfance à la dépressivité à l'adolescence ». In : *La psychiatrie de l'enfant* 50.1 (2007), p. 81-96.

Demazeux, Steeves. « Le Lit de Procuste du DSM-III ». Thèse de doct. Université Paris I Panthéon-Sorbonne, 2011.

— « Pour une critique constructive de la psychiatrie américaine. Entretien avec Jerome Wakefield ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 7.1 (2009), p. 15-22.

— *Qu'est-ce que le DSM ? La Bible de la psychiatrie américaine.* Paris : Editions d'Ithaque, 2013.

Deniker, Pierre. « Discovery of the Clinical Use of Neuroleptics ». In : *Discoveries in Pharmacology : Psycho- and Neuro-Pharmacology.* Sous la dir. de Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983, p. 163-180.

— *Psychopharmacologie. Les Médicaments et drogues psychotropes.* Paris : Ellipses, 1987.

Diller, Lawrence H. *Running on Ritalin : A physician reflects on children, society, and performance in a pill.* New York : Bantam, 2009.

Dixon, Richard A.F. et al. « Cloning of the gene and cDNA for mammalian β-adrenergic receptor and homology with rhodopsin ». In : *Nature* 321.6065 (1986), p. 75-79.

Dolphin, Annette C. « A Short History of Voltage-Gated Calcium Channels ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S56-S62.

Domino, Edward F. « History of modern psychopharmacology : a personal view with an emphasis on antidepressants ». In : *Psychosomatic Medicine* 61.5 (1999), p. 591-598.

Donnerer, Josef et Fred Lembeck. *The Chemical Languages of The Nervous System : History of Scientists and Substances.* Bâle : Karger Medical et Scientific Publishers, 2006.

Döpfner, Manfred et al. *Hyperkinetische Störungen.* Göttingen : Hogrefe Göttingen, 2000.

Dowbiggin, I. « Degeneration and hereditarianism in French mental medicine 1840-90 : psychiatric theory as ideological adaption ». In : *The anatomy of madness : essays in the history of psychiatry.* Sous la dir. de F.W. Bynum et M. Porter R. Shepherd. Londres/New York : Tavistock Publications Ltd., 1895, p. 188-232.

— *Inheriting madness : professionalization and psychiatric knowledge in nineteenth-century France.* Berkeley, Los Angeles : University of Caiifomia Press, 1991.

Dupont, Jean-Claude. « Autour d'une controverse sur l'excitabilité : Louis Lapicque et l'école de Cambridge ». In : *Les sciences biologiques et médicales en France (1920-1950).* Sous la dir. de Claude Debru et Jean Gayon. Paris : C.N.R.S. éditions, 1994, p. 83-97.

— « Éléments d'histoire de la neurotransmission ». In : *Conférences d'histoire de la médecine* 0 (2000), p. 99-105.

Dupont, Jean-Claude. « Éric Kandel : de la mémoire à l'idéal de la psychiatrie biologique ». In : *Les Maladies mentales*. Sous la dir. de Jean-Noël Missa. 1. Paris : Presses Universitaires de France, 2008, p. 115-130.
— *Histoire de la neurotransmission*. Presses universitaires de France, 1999.
— « L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie ». In : *Cahiers Alfred Binet* 667.2 (2001), p. 51-58.
— *L'invention du médicament. Une histoire des théories du remède*. Paris : Hermann, 2013.
— « Le fonctionnement cérébral ». In : *Revue philosophique de la France et de l'etranger* 129.3 (2004), p. 307-313.
— « Les origines de la réduction neuro-chimique en psychiatrie : l'apport suédois ». In : *Annales d'histoire et de philosophie du vivant* 6 (2002), p. 71-88.
— « Some Historical Difficulties of the Cholinergic Transmission ». In : *Comptes Rendus Biologiques* 329 (2006), p. 426-436.
Dyck, Erika. « Flashback : Psychiatric Experimentation With LSD in Historical Perspective ». In : *Canadian Journal of Psychiatry* 50.7 (2005), p. 381-388.
— *Psychedelic psychiatry : LSD from clinic to campus*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008.
Edwards, Charles. « Who Invented the Intracellular Microelectrode ? » In : *Trends in Neuroscience* 6 (1983), p. 44.
Edwards, D.H., W.J. Heitler et F.B. Krasne. « Crustacean Studies and the Early History of GABA ». In : *Trends in Neuroscience* 22 (1999), p. 347.
Endler, Norman S. « The Origins of Electroconvulsive Therapy (ECT) ». In : *Convulsive therapy* 4.1 (1988), p. 5-23.
Eusebi, Fabrizio. « Ricardo Miledi and the foundations of synaptic and extra-synaptic neurotransmitter receptor physiology ». In : *The Journal of Physiology* 581.3 (2007), p. 890-892.
Farreras, Ingrid G., C. Hannaway et V.A. Harden. *Mind Brain Body and Behavior. Foundations of Neuroscience and Behavioral Research at the Institutes of Mental Health*. Amsterdam : IOS Press, 2004.
Faucher, Luc et Denis Forest, éd. *Defining mental disorder : Jerome Wakefield and his critics*. Cambridge : The MIT Press, 2021.
Fibiger, H. Christian. « Psychiatry, The Pharmaceutical Industry, and The Road To Better Therapeutics ». In : *Schizophrenia Bulletin* 38.4 (2012), p. 649-650.
Fink, Max. « Electroconvulsive Therapy Resurrected : its Successes and Promises after 75 Years ». In : *The Canadian Journal of Psychiatry* 56.1 (2011), p. 3-4.
— « Impact of The Antipsychiatry Movement on The Revival of Electroconvulsive Therapy in The United States ». In : *Psychiatric Clinics* 14.4 (1991), p. 793-801.
Flahaut, Jean. « Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 81.296 (1993), p. 85-88.
Florey, Ernst. « GABA : history and perspectives ». In : *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 69.7 (1991), p. 1049-1056.
Florkin, Marcel et Elmer Henry Stotz, éd. *Comprehensive Biochemistry. Volumes 30 (1972) – 37 (1990). A History of Biochemistry*. Amsterdam/Londres/New York, 1990.
Fodstad, Harald. « The Neuron Saga ». In : *International Congress Series*. T. 1247. 2002, p. 645-650.
Forest, Denis. *Histoire des aphasies. Une anatomie de l'expression*. Paris : Presses Universitaires de France, 2005.
— « La frontière entre psychiatrie et neurosciences ». In : *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 1 (2008), p. 147-173.
— *Neuroscepticisme : les sciences du cerveau sous le scalpel de l'épistémologue*. Paris : Éditions d'Ithaque, 2014.
Foucault, Michel. *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Plon, 1961.
— *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Gallimard, 1972.
— *L'Archéologie du savoir*. Paris : Presses universitaires de France, 1969.
— *Naissance de la clinique*. Paris : Presses universitaires de France, 1966.
Franck, Nicolas et Pierre Thomas. « Les antipsychotiques dans la schizophrénie ». In : *La Lettre du psychiatre* 10.6 (2014), p. 178-181.
François, Dagognet. « La raison et les remèdes ». In : (1964).

Galli, Thiéry, Aurélia Kuster et David Tareste. « Prix Nobel de Médecine 2013 James Rothman, Randy Schekman et Thomas Südhof. Une récompense pour la découverte des acteurs et des mécanismes moléculaires fondamentaux du trafic vésiculaire intracellulaire ». In : *Médecine/Sciences* 29 (2013), p. 1055-1058.

Gallie, Walter Bryce. « Essentially contested concepts ». In : *Proceedings of the Aristotelian society*. T. 56. 1955, p. 167-198.

Garfield, Eugene. « 100 citation classics from the Journal of the American Medical Association ». In : *JAMA* 257.1 (1987), p. 52-59.

Garnar, Andrew et Valerie G. Hardcastle. « Neurobiological Models. An Unnecessary Divide — Neural Models in Psychiatry ». In : *The Philosophy of Psychiatry. A Companion*. Sous la dir. de Jennifer Radden. Oxford : Oxford University Press, 2004, p. 364-380.

Geddes, Leslie A. « Retrospectroscope. The Origin of Electroshock Therapy for Treatment of Psychiatric Illnesses ». In : *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 21.6 (2002), p. 152-153.

Gekière, Françoise et Pinchas Borenstein. « Dépressions et Benzamides ». In : *Depression and Suicide*. Elsevier, 1983, p. 797-802.

Gelder, Michael G., Richard Mayou et Philip J. Cowen. *Traité de psychiatrie*. Flammarion Médecine-Sciences, 2005.

Geyer, Mark A. et Franz X. Vollenweider. « Serotonin Research : Contributions To Understanding Psychoses ». In : *Trends in Pharmacological Sciences* 29.9 (2008), p. 445-453.

Ginestet, Daniel. « L'Essor de la psychopharmacologie et son impact sur la psychiatrie ». In : *Annales Médico-Psychologiques* 160 (2002), p. 767-771.

Goldenberg, Maya J. « On evidence and evidence-based medicine : lessons from the philosophy of science ». In : *Social science & medicine* 62.11 (2006), p. 2621-2632.

Goldstein, Jan E., Françoise Bouillot et Jacques (trad) Postel. *Consoler et classifier : l'essor de la psychiatrie française*. Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1997.

Gomes, Marleide da Mota et Eliasz Engelhardt. « Meynert and the biological German psychiatry ». In : *Arquivos de neuro-psiquiatria* 70 (2012), p. 894-896.

Gonon, François. « La psychiatrie biologique : une bulle spéculative ? » In : *Esprit* 11 (2011), p. 54-73.

Granger, Bernard. « La Découverte de l'halopéridol ». In : *L'Encéphale* 25.1 (1999), p. 59-66.

Green, A. Richard. « Gaddum and LSD : the birth and growth of experimental and clinical neuropharmacology research on 5-HT in the UK ». In : *British journal of pharmacology* 154.8 (2008), p. 1583-1599.

Green, Alan I. et Alan F. Schatzberg. « Joseph Schildkraut. 1934–2006 ». In : *Neuropsychopharmacology* 32 (2007), p. 1855-1856.

Grob, Gerald N. « Essay Review : Who should write the history of psychiatry ? » In : *History of Psychiatry* 19.1 (2008), p. 86-90.

Gross, Mortimer D. « Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder ». In : *The American Journal of Psychiatry* 152.2 (1995), p. 298-299.

Guenther, Katja. *Localization and its discontents : A genealogy of psychoanalysis and the neuro disciplines*. Chicago : University of Chicago Press, 2015.

Guillery, Rainer W. « Observations of Synaptic Structures : Origins of The Neuron Doctrine and its Current Status ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences* 360.1458 (2005), p. 1281-1307.

Guze, Samuel B. « Biological psychiatry : is there any other kind ? » In : *Psychological Medicine* 19.2 (1989), p. 315-323.

— *Why Psychiatry is a Branch of Medicine*. New York : Oxford University Press, 1992.

Hacking, Ian. « Do we see through a Microscope ? » In : *Pacific Philosophical Quarterly* 62.4 (1981), p. 305-322.

— *Representing and intervening. Introductory topics in the philosophy of natural science*. Cambridge : Cambridge University Press, 1983.

Hallowell, Edward M. et John J. Ratey. *Driven to distraction : recognizing and coping with attention deficit disorder*. Anchor Books, 2011.

Hamill, Owen P. et al. « Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches ». In : *Pflügers Archiv* 391.2 (1981), p. 85-100.

Hardy-Baylé, Marie-Christine et Jean Gayon. « Un 4e paradigme pour la psychiatrie ? » In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 3.11 (2005), p. 6-15.

Harrison, Paul J. et al. « No Psychiatry Without Psychopharmacology ». In : *The British Journal of Psychiatry* 199.4 (2011), p. 263-265.
Haupert, Joëlle, Yves De Smet et Jean-Marie Spautz. « La théorie de la dégénérescence de Bénédict-Augustin Morel (1809–1873) : inspirateurs et thuriféraires ». In : *L'Information psychiatrique* 80.1 (2004), p. 43-49.
Häusser, Michael. « The Hodgkin-Huxley theory of the action potential ». In : *Nature Neuroscience* 3.11s (2000), p. 1165-1166.
Heal, David J. et al. « Amphetamine, Past And Present — A Pharmacological And Clinical Perspective ». In : *Journal of Psychopharmacology* 27.6 (2013), p. 479-496.
Healy, David. *Let Them Eat Prozac : the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*. New York : New York University Press, 2006.
— « Obituary : Roland Kuhn (1912–2005) ». In : *History of Psychiatry* 17.2 (2006), p. 253-255.
— *Pharmageddon*. Berkeley : University of California Press, 2012.
— *The Antidepressant Era*. Cambridge : Harvard University Press, 1997.
— *The Creation of Psychopharmacology*. Harvard University Press, 2002.
— « The Intersection of Psychopharmacology and Psychiatry in the Second Half of the Twentieth Century ». In : *History of Psychiatry and Medical Psychology*. Sous la dir. d'Edwin R. Wallacef IV et John Gach. New York, NY : Springer Science & Business Media, 2008, p. 419-437.
— *The Psychopharmacologists, I*. Londres/New York : Hodder Arnold, 1998.
— *The Psychopharmacologists, II*. Londres/New York : Hodder Arnold, 1999.
— *The Psychopharmacologists, III*. Londres/New York : Hodder Arnold, 2000.
Healy, David, Claus Langmaak et Marie Savage. « Suicide in the Course of the Treatment of Depression ». In : *Journal of Psychopharmacology* 13.1 (1999), p. 94-99.
Hegel, Georg Wilhelm Friedrich. *Phénoménologie de l'Esprit*. Trad. Jean-Pierre Lefebvre. Paris : Aubier, 1991.
Henderson, John. « Ernest Starling and "Hormones" : an historical commentary ». In : *Journal of endocrinology* 184.1 (2005), p. 5-10.
Hirschmüller, Albrecht. « The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century ». In : *History of Psychiatry* 10.40 (1999), p. 395-423.
Hobbes, Thomas. *Léviathan, ou : Traité de la matière, de la forme et du pouvoir de la république ecclésiastique et civile (1651)*. Paris : Dalloz–Sirez, 1998.
Hofmann, Albert. *LSD – My Problem Child*. New York : McGraw-Hill, 1980.
Holzman, Philip S. « Seymour S. Kety, MD, 1915–2000 ». In : *American Journal of Psychiatry* 157.7 (2000), p. 1057-1057.
Hortsch, Michael et Hisashi Umemori. *The Sticky Synapse*. New York : Springer-Verlag, 2009.
Horwitz, Allan V. et Jerome C. Wakefield. *The Loss of Sadness : how Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*. Oxford University Press, 2007.
— *Tristesse ou dépression ? Comment la psychiatrie a médicalisé nos tristesses*. T. 7. Editions Mardaga, 2010.
Howes, Oliver D. et Shitij Kapur. « The dopamine hypothesis of schizophrenia : version III — the final common pathway ». In : *Schizophrenia bulletin* 35.3 (2009), p. 549-562.
Howes, Oliver D., Asha Khambhaita et Paolo Fusar-Poli. « Julius Wagner-Jauregg, 1857–1940 ». In : *American Journal of Psychiatry* 166.4 (2009), p. 409-409.
Howland, Robert H. « Methylene Blue : The Long and Winding Road From Stain to Brain : Part 2 ». In : *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 54.10 (2016), p. 21-26.
Hutter, Otto F. « A personal historic perspective on the role of chloride in skeletal and cardiac muscle ». In : *Physiological Reports* 5.6 (2017), p. 1-7.
Huxley, Andrew F. « From overshoot to voltage clamp ». In : *Trends in Neurosciences* 25.11 (2002), p. 553-558.
— « Hodgkin and the action potential 1935–1952 ». In : *The Journal of Physiology* 538.1 (2002), p. 2.
Insel, Thomas. *Director's blog : Transforming diagnosis*. 2013.
Jacobsen, Erik. « The Early History of Psychotherapeutic Drugs ». In : *Psychopharmacology* 89.2 (1986), p. 138-144.
Jaim-Etchverry, Guillermo. « Eduardo de Robertis at 70 ». In : *Trends in Neurosciences* 7.5 (1984), p. 138-140.
James, F.E. « Insulin Treatment in Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 3.10 (1992), p. 221-235.

James, William. *Pragmatism, a New Name for Some Old Ways of Thinking : Popular Lectures on Philosophy*. New York : Longmans, Green et Co., 1907.
Janzarik, Werner, R.G. Dening et T.R. Dening. « 100 years of Heidelberg psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 3.9 (1992), p. 5-27.
Janzarik, Werner, R. Viviani et German E. Berrios. « Jaspers, Kurt Schneider and the Heidelberg school of psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 9.34 (1998), p. 241-252.
Jeng, Jade-Ming. « Ricardo Miledi and the calcium hypothesis of neurotransmitter release ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 3.1 (2002), p. 71-76.
Jenner, Alec. « Catatonia, Pink Spots and Antipsychiatry ». In : *The Psychopharmacologists, III*. Sous la dir. de David Healy. Londres/New York : Hodder Arnold, 2000, p. 135-156.
Jones, Edward G. « Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 8.2 (1999), p. 170-178.
— « Santiago Ramón y Cajal and the croonian lecture, March 1894 ». In : *Trends in Neurosciences* 17.5 (1994), p. 190-192.
Kandel, Eric R. « A New Intellectual Framework for Psychiatry ». In : *The American Journal of Psychiatry* 155.4 (1998), p. 457-469.
— « Biology and the future of psychoanalysis : a new intellectual framework for psychiatry revisited ». In : *American Journal of Psychiatry* 156.4 (1999), p. 505-524.
— « La biologie moléculaire de la mémoire : un dialogue entre gènes et synapses ». In : *Médecine/Sciences* 19.5 (2003), p. 625-633.
Kane, John et al. « Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic : A Double-blind Comparison with Chlorpromazine ». In : *Archives of General Psychiatry* 45.9 (1988), p. 789-796.
Kanigel, Robert. *Apprentice to genius : The making of a scientific dynasty*. Londres/New York : Macmillan Publishing Company, 1986.
Kant, Immanuel. *Premiers principes métaphysiques des sciences de la nature* (1786). Paris : Vrin, 1990.
Kelley, Donald R. *The History of Ideas. – Canon and Variations*. Rochester : Rochester University Press, 1990.
Kendler, Kenneth S. « Toward a Philosophical Structure for Psychiatry ». In : *The American Journal of Psychiatry* 162.3 (2005), p. 433-440.
Kendler, Kenneth S. et Josef Parnas. *Philosophical issues in psychiatry : Explanation, phenomenology, and nosology*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2015.
Kendler, Kenneth S. et Kenneth F. Schaffner. « The Dopamine Hypothessis of Schizophrenia : an Historical and Philosophical Analysis ». In : *Philosophy, Psychiatry and Psychology* 18.1 (2011), p. 41-63.
Kent, Stephen A. et Terra A. Manca. « A War Over Mental Health Professionalism : Scientology Versus Psychiatry ». In : *Mental health, religion & culture* 17.1 (2014), p. 1-23.
Kettner, Charles A. et Herbert Angliker. « Elliott N. Shaw (1920–2003) ». In : *The Biochemist* 26.3 (2004), p. 59-61.
Keynes, Richard Darwin. « J.Z. and the discovery of squid giant nerve fibres ». In : *Journal of Experimental Biology* 208.2 (2005), p. 179-180.
Kirk, Stuart A. et Herb Kutchins. *The Selling Of DSM : the Rhetoric of Science in Psychiatry*. Aldine de Gruyter, 1992.
Kitcher, Patricia. *Freud's dream : A complete interdisciplinary science of mind*. Cambridge : The MIT Press, 1995.
Kleinzeller, Arnost, David W. Deamer et Douglas M. Fambrough. *Membrane Permeability : 100 Years since Ernest Overton*. Current Topic in Membranes vol. 48. Cambridge MA : Elsevier Science/Academic Press, 1999.
Kremer, Jean. « Les Phénothiazines en pharmacologie ». In : *Bulletin de la Société des Naturalistes Luxembourgeois* 1.7 (1985), p. 49-53.
Kuhn, Thomas S. *La Structure des révolutions scientifiques* (1962^1/1970^2). Paris : Garnier-Flammarion, 1983.
— *The structure of scientific revolutions*. Chicago : University of Chicago Press, 1962.
Lakatos, Imre. *Histoire et méthodologie des sciences*. Paris : Presses Universitaires de France, 1994.
— *The Methodology of Scientific Research Programmes. Volume 1 : Philosophical Papers*. Sous la dir. de John Worrall et Gregory Currie. Cambridge : Cambridge University Press, 1980.

Lanczik, Mario et G. Keil. « Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 2.6 (1991), p. 171-180.
Lange, Klaus W. et al. « The History Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». In : *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2.4 (2010), p. 241-255.
Langer, S.Z. et J. Lehmann. « Presynaptic receptors on catecholamine neurones ». In : *Catecholamines I*. Sous la dir. d'U. Trendelenburg et N. Weiner. Berlin/Heidelberg : Springer, 1988, p. 419-507.
Lantéri-Laura, Georges. *Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne*. Editions du temps, 1998.
— *Psychiatrie et connaissance : essai sur les fondements de la pathologie mentale*. Paris : Sciences en situation, 1991.
Lehmann, Heinz E. et Thomas A. Ban. « The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia ». In : *Canadian Journal of Psychiatry* 42.2 (1997), p. 152-162.
Lemerle, Sébastien. *Le singe, le gène et le neurone : du retour du biologisme en France*. Paris : Presses universitaires de France, 2014.
Lemoine, Maël. *La désunité de la médecine. Essai sur les valeurs explicatives de la science médicale*. Paris : Hermann, 2011.
Lempérière, Thérèse. « Brève histoire de la psychiatrie (1960-2010) ». In : *L'Encéphale* Hors-série.3 (2011), p. 17-18.
Lempérière, Thérèse et Roger Robert. « La révolution neuroleptique : le Congrès de 1955 ». In : *Psychiatries dans l'histoire*. Sous la dir. de Jacques Arveiller. Caen : PUC, 2008, p. 233-240.
Lepoutre, Thomas. « Psychiatrie, neurologie et psychanalyse : Freud élève de Theodor Meynert ». In : *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 1.7 (2018), p. 97-123.
Lesky, Erna. « Structure and function in Gall ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 44.4 (1970), p. 297-314.
Lévêque, Marc. « Le renouveau d'une discipline controversée : la psychochirurgie ». In : *PSN* 12.2 (2014), p. 19-35.
Lewis, David K. *Counterfactuals*. Oxford, 1973.
López-Muñoz, Francisco et Cecilio Álamo. « Historical Evolution of the Neurotransmission Concept ». In : *Journal of Neural Transmission* 116 (2009), p. 515-533.
— « Monoaminergic Neurotransmission : The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today ». In : *Current Pharmaceutical Design* 15.14 (2009), p. 1563-1586.
— *Neurobiology of depression*. Boca Raton/Londres/New York : CRC Press, 2012.
López-Muñoz, Francisco, Cecilio Álamo et Eduardo Cuenca. « Fármacos antideprisivos ». In : *Historia de la Neuropsicofarmacología*. Sous la dir. de Francisco López Muñoz et Cecilio Álamo. Madrid : Eurobook, S.L./Universidad de Alcalá, 1998, p. 269-303.
López-Muñoz, Francisco, Cecilio Álamo et Pilar García-García. « The Discovery of Chlordiazepoxide and The Clinical Introduction of Benzodiazepines : Half A Century of Anxiolytic Drugs ». In : *Journal of Anxiety Disorders* 25.4 (2011), p. 554-562.
López-Muñoz, Francisco et al. « History of The Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine ». In : *Annals of Clinical Psychiatry* 17.3 (2005), p. 113-135.
Löscher, Wolfgang. *Valproate*. Bâle : Birkhäuser, 2012.
Lovejoy, Arthur. *The Great Chain of Being*. Cambridge : Harvard University Press, 1936.
Luhrmann, Tanya M. *Of Two Minds. An Anthropologist Looks at American Psychiatry*. New York, NY : Vintage, 2001.
Mackie, John L. « Causes and conditions ». In : *American Philosophical Quarterly* 2.4 (1965), p. 245-264.
MacNeill, Martin J. « Strict Liability in the Manufacture of Pharmaceuticals : The Halcion Homicide ». In : *Bringham Young University Journal of Public Law J.* 5 (1991), p. 69-117.
Marks, Harry M. et Françoise (trad.) Bouillot. *La Médecine des preuves : histoire et anthropologie des essais cliniques (1900–1990)*. Le Plessis-Robinson : Institut Synthélabo, 1999.
Marx, Otto M. « Nineteenth-century medical psychology : Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert, and Wernicke ». In : *Isis* 61.3 (1970), p. 355-370.
— « Psychiatry on a neuropathological basis : Theodor Meynerts application for the extension of his venia legendi ». In : *Clio Medica* 6 (1971), p. 139-158.
— « What is the history of psychiatry ? (I–II) ». In : *History of Psychiatry* 3.11 (1992), p. 279-301.

— « Wilhelm Griesinger and the history of psychiatry : a reassessment ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 46.6 (1972), p. 519-544.
Masters, Barry R. « History of the Electron Microscope in Cell Biology ». In : *Encyclopedia of Life Sciences (eLS)* (2009), p. 1-9.
— « The development of fluorescence microscopy ». In : *Encyclopedia of Life Sciences (eLS)* (2010), p. 1-9.
Maxwell, Robert A. et Shohreh B. Eckhardt. *Drug discovery : a casebook and analysis*. Berlin : Springer Science & Business Media, 2012.
Mayes, Rick et Adam Rafalovich. « Suffer the restless children : the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900–80 ». In : *History of Psychiatry* 18.4 (2007), p. 435-457.
Mayr, Ernst. « Cause and effect in biology ». In : *Science* 134.3489 (1961), p. 1501-1506.
Mazhari, Shahrzad. « The 100 top-cited articles published in psychiatric journals ». In : *Journal of Psychiatric Practice®* 19.4 (2013), p. 327-338.
McNally, Richard J. *What is Mental Illness ?* Cambridge : Harvard University Press, 2011.
Meltzer, Herbert Y. « Clozapine : Balancing Safety with Superior Antipsychotic Efficacy ». In : *Clinical schizophrenia & related psychoses* 6.3 (2012), p. 134-144.
Michaut, Valérie. « Comportement nucléophile des N-arylhydrazones : réaction de Mannich et applications ». Thèse de doct. École Polytechnique, 2003.
Miller, David J. « Sydney Ringer – physiological saline, calcium and the contraction of the heart ». In : *The Journal of Physiology* 555.3 (2004), p. 585-587.
Missa, Jean-Noël. *L'esprit-cerveau. La philosophie de l'esprit à la lumière des neurosciences*. Paris : Vrin, 1991.
— « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie I : l'époque des pionniers (1935–1954) ». In : *Médecine/Sciences* 13 (1997), p. 1370-1374.
— « La psychochirurgie : histoire d'une pratique expérimentale. Partie II : Les nouvelles techniques de chirurgie stéréotaxique (1955–1997) ». In : *Médecine/Sciences* 13 (1997), p. 1521-1524.
— « Le hasard, ferment des psychotropes ». In : *La Recherche* 407 (2007), p. 56-59.
— *Naissance de la psychiatrie biologique*. Paris : Presses Universitaires de France, 2006.
Möbius, Paul Julius. *Ausgewählte Werke : Franz Joseph Gall*. Leipzig : Johann Ambrosius Barth, 1905.
Moncrieff, Joanna. « A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis ». In : *Harvard Review of Psychiatry* 17.3 (2009), p. 214-225.
— « An Investigation into the Precedents of Modern Drug Treatment in Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 10.40 (1999), p. 475-490.
— « Magic Bullets For Mental Disorders : The Emergence of The Concept of An "Antipsychotic" Drug ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 22.1 (2013), p. 30-46.
— « Psychiatric drug promotion and the politics of neoliberalism ». In : *The British Journal of Psychiatry* 188.4 (2006), p. 301-302.
— *The Bitterest Pills : The Troubling Story of Antipsychotic Drugs*. Basingstoke/New York : Palgrave Macmillan, 2013.
— « The Creation of the Concept Of An Antidepressant : An Historical Analysis ». In : *Social Science & Medicine* 66.11 (2008), p. 2346-2355.
— *The Myth of The Chemical Cure. A Critique of Psychiatric Drug Treatment*. Basingstoke/New York : Palgrave Macmillan, 2008.
Moncrieff, Joanna et David Cohen. « Do antidepressants cure or create abnormal brain states ? » In : *PLoS Med* 3.7 e240 (2006), p. 0961-0965.
— « Rethinking models of psychotropic drug action ». In : *Psychotherapy and psychosomatics* 74.3 (2005), p. 145-153.
Moncrieff, Joanna, Steve Hopker et Philip Thomas. « Psychiatry and the Pharmaceutical Industry : who pays the Piper ? A Perspective from The Critical Psychiatry Network ». In : *Psychiatric Bulletin* 29.3 (2005), p. 84-85.
Moore, Elaine A. *The Amphetamine Debate : The Use Of Adderall, Ritalin And Related Drugs For Behavior Modification, Neuroenhancement And Anti-Aging Purposes*. Jefferson/Londres : McFarland & Company, Inc., 2014.
Morel, Pierre et Claude Quétel. *Les fous et leurs médecins. De la Renaissance au* XX*e siècle*. Paris : Hachette, 1979.
— *Les Médecines de la folie*. Paris : Hachette, 1985.

Morel, Pierre et Claude Quétel. « Les thérapeutiques de l'aliénation mentale au XIXe siècle ». In : *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Sous la dir. de Jacques Postel et Claude Quétel. Paris : Dunod, 1994.

Moynihan, Ray, Iona Heath, David Henry et al. « Selling sickness : the pharmaceutical industry and disease mongering ». In : *The British Medical Journal* 324.7342 (2002), p. 886-891.

Mulinari, Shai. « Let the drugs lead the way ! On the unfolding of a research program in psychiatry ». In : *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 25.4 (2018), p. 289-302.

— « Monoamine theories of depression : historical impact on biomedical research ». In : *Journal of the History of the Neurosciences* 21.4 (2012), p. 366-392.

Murphy, Dominic. In : *Conceptual Foundations of Biological Psychiatry*. Sous la dir. de Fred Gifford. Oxford/Amsterdam/Burlington : Elsevier, 2011, p. 425-451.

— « Explanation in Psychiatry ». In : *Philosophy Compass* 5.7 (2010), p. 602-610.

— « Levels of explanation in psychiatry ». In : *Philosophical Issues in Psychiatry : Explanation, Phenomenology, and Nosology*. Sous la dir. de Kenneth S. Kendler et Josef Parnas. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008, p. 99-125.

— *Psychiatry in the scientific image.* Cambridge : The MIT Press, 2006.

Neill, Ushma S. « A conversation with James Rothman ». In : *The Journal of clinical investigation* 125.2 (2015), p. 460-461.

Nicholls, John G. « How acetylcholine gives rise to current at the motor end-plate ». In : *The Journal of Physiology* 578.3 (2007), p. 621-622.

Noll, Richard. « Kraepelin'slost biological psychiatry' ? Autointoxication, organotherapy and surgery for dementia praecox ». In : *History of Psychiatry* 18.3 (2007), p. 301-320.

Nouvel, Pascal. *Histoire des amphétamines*. Paris : Presses Universitaires de France, 2009.

Olié, Jean-Pierre et al. *Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*. Paris : Doin, 1992.

Page, Irvine H. « The Discovery of Serotonin ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* 20.1 (1976), p. 1-8.

Palladino, Lucy Jo. *Dreamers, Discoverers & Dynamos : How to Help the Child Who Is Bright, Bored and Having Problems in School*. New York : Ballantine Books, 2010.

Parascandola, John. « Origins of the Receptor Theory ». In : *Trends in Pharmaceutical Sciences* 1 (1980), p. 189-192.

Parnham, Michael J. et Jacques Bruinvels. *Discoveries in Pharmacology : Psycho-and Neuro-Pharmacology*. T. 1. Amsterdam : Elsevier Science & Technology, 1983.

Paul, Raymond. « La chlorpromazine : déroulement des recherches qui ont conduit à sa synthèse. Complément d'information ». In : *Histoire des sciences médicales* 28.1 (1994), p. 21-23.

Pearce, J.M.S. « Historical Note. Sir Charles Sherrington (1857–1952) and the synapse ». In : *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75 (2004), p. 544.

Peroutka, Stephen J., Richard M. Lebovitz et Solomon H. Snyder. « Two Distinct Central Serotonin Receptors With Different Physiological Functions ». In : *Science* 212.4496 (1981), p. 827-829.

Peroutka, Stephen J. et Solomon H. Snyder. « Two Distinct Serotonin Receptors : Regional Variations in Receptor Binding in Mammalian Brain ». In : *Brain Research* 208.2 (1981), p. 339-347.

Pichot, Pierre. *Un siècle de psychiatrie*. Synthélabo, 1996.

Pignarre, Philippe. *Des drôles de médicaments*. Paris : Delagrange/Les empêcheurs de penser en rond, 1990.

Pletscher, Alfred. « The Discovery of Antidepressants : a Winding Path ». In : *Experientia* 47.1 (1991), p. 4-8.

Posner, Michael I. « Seeing the mind ». In : *Science* 262.5134 (1993), p. 673-675.

Postel, Jacques et Claude Quétel. *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Deuxième édition. Paris : Dunod, 1994.

Price, Bruce H., Raymond D. Adams et Joseph T. Coyle. « Neurology and Psychiatry : Closing the Great Divide ». In : *Neurology* 54.1 (2000), p. 8-14.

Quétel, Claude. *Histoire de la folie, de l'antiquité à nos jours*. Tallandier, 2014.

Radden, Jennifer. *The philosophy of psychiatry : A Companion*. Oxford : Oxford University Press, 2004.

Ramchandani, Dilip, Francisco López-Muñoz et Cecilio Álamo. « Meprobamate–Tranquilizer or Anxiolytic ? A Historical Perspective ». In : *Psychiatric Quarterly* 77.1 (2006), p. 43-53.

Rapport, Maurice M. « The discovery of serotonin ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* R40 (1997), p. 261-273.
Rasmussen, Nicolas. « America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971 : A Quantitative And Qualitative Retrospective With Implications For The Present ». In : *American Journal of Public Health* 98.6 (2008), p. 974-985.
— « Making The First Anti-Depressant : Amphetamine in American Medicine, 1929–1950 ». In : *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 61.3 (2006), p. 288-323.
— *On Speed : The Many Lives of Amphetamine*. New York : New York University Press, 2008.
Raynal, Cécile. « Un exemple d'eau minérale artificielle à reconstituer chez soi : les fameux « Lithinés du Dr Gustin » ». In : *Revue d'histoire de la pharmacie* 94.356 (2007), p. 505-518.
Riese, Walther. « History and principles of classification of nervous diseases ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 18.5 (1945), p. 465-512.
Riese, Walther et Ebbe C. Hoff. « A history of the doctrine of cerebral localization : Sources, anticipations, and basic reasoning ». In : *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 5.1 (1950), p. 50-71.
Robinson, Joseph D. *Mechanisms of Synaptic Transmission : Bridging The Gaps (1890–1990)*. New York, NY : Oxford University Press, 2001.
Rosenberg, Charles E. « The therapeutic revolution : Medicine, meaning, and social change in nineteenth-century America ». In : *Perspectives in Biology and Medicine* 20.4 (1977), p. 485-506.
Roy, Pradipto. « Global pharma and local science : The untold tale of reserpine ». In : *Indian Journal of Psychiatry* 60.Suppl 2 (2018), S277-S283.
Sabshin, Melvin. *Changing American Psychiatry. A Personal Perspective*. Arlington : American Psychiatric Association Publishing, 2008.
Salmon, Wesley C. « Scientific explanation : Three basic conceptions ». In : *PSA : Proceedings of the biennial meeting of the philosophy of science association* 1984.2 (1984), p. 293-305.
Sandberg, Seija. *Hyperactivity and attention disorders of childhood*. Cambridge University Press, 2002.
Sauvé, Rémy. « Le patch clamp : une nouvelle façon de voir les canaux ioniques ». In : *Médecine/Sciences* 9.3 (1987), p. 538-545.
Schildkraut, Joseph J. « The Catecholamine Hypothesis ». In : *The Psychopharmacologists, III*. Sous la dir. de David Healy. Londres/New York : Hodder Arnold, 2000, p. 111-134.
Schiller, Francis. « Stilling's nuclei–turning point in basic neurology ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 43.1 (1969), p. 67-84.
Schmahmann, Jeremy D., Roger M. Nitsch et Deepak N. Pandya. « The mysterious relocation of the bundle of Türck ». In : *Brain* 115.6 (1992), p. 1911-1924.
Schoenfeld, Robert L. *Exploring the Nervous System : with Electronic Tools, an Institutional Base, a Network of Scientists*. Universal-Publishers, 2006.
Schuetze, Stephen M. « The Discovery of the Action Potential ». In : *Trends in Neuroscience* 6 (1983), p. 164-168.
Schulze, Thomas G., Heiner Fangerau et Peter Propping. « From degeneration to genetic susceptibility, from eugenics to genethics, from Bezugsziffer to LOD score : the history of psychiatric genetics ». In : *International Review of Psychiatry* 16.4 (2004), p. 246-259.
Schwartz, Sharon et Cheryl Corcoran. « Biological theories of psychiatric disorders : A sociological approach ». In : *A handbook for the study of mental health. Social Contexts, Theories, and Systems*. Sous la dir. de Teresa L. Scheid et Tony N. Brown. Cambridge : Cambridge University Press, 2010, p. 64-88.
Schwarz, Alan. *ADHD Nation : Children, Doctors, Big Pharma, and the Making Of An American Epidemic*. New York, NY : Simon et Schuster, 2017.
Schweitzer, M.-G. et N. Puig-Verges. « Psychopathologie, neurosciences et postgénomique. Causalités et étiopathogénie dans l'histoire de la psychiatrie ». In : 163.3 (2005), p. 323-328.
Schwiening, Christof J. « A Brief Historical Perspective : Hodgkin and Huxley ». In : *The Journal of Physiology* 590.11 (2012), p. 2571-2575.
Scull, Andrew T. *Madhouse : A Tragic Tale of Megalomania and Modern Medicine*. Yale University Press, 2007.
— « Psychiatry and its Historians ». In : *History of Psychiatry* 2 (1991), p. 239-250.
— « Somatic Treatments and The Historiography of Psychiatry ». In : *History of Psychiatry* 5 (1994), p. 1-12.

Seeman, Philip. « Atypical Antipsychotics : Mechanism of Action ». In : *Focus* 47.1 (2004), p. 27-58.
— « Atypical Neuroleptics : Role of Multiple Receptors, Endogenous Dopamine, and Receptor Linkage ». In : *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82.S358 (1990), p. 14-20.
Seeman, Philip, Roy Corbett et Hubert H.M. Van Tol. « Atypical Neuroleptics Have Low Affinity for Dopamine D_2 Receptors or are Selective for D_4 Receptors ». In : *Neuropsychopharmacology* 16.2 (1997), p. 93.
Seyfarth, Ernst-August. « Julius Bernstein (1839–1917) : pioneer neurobiologist and biophysicist ». In : *Biological cybernetics* 94.1 (2006), p. 2-8.
Shader, Richard I., David J. Greenblatt et Mitchell B. Balter. « Appropriate use and regulatory control of benzodiazepines ». In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 31.9 (1991), p. 781-784.
Shapin, Steven. *Never pure : Historical Studies of Science as if it was Produced by People with Bodies, Situated in Time, Space, Culture, and Society, and Struggling for Credibility and Authority.* Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2010.
Shaposhnik, V.A. « Walter Nernst and analytical chemistry ». In : *Journal of Analytical Chemistry* 63.2 (2008), p. 199-201.
Shepherd, Gordon M. *Creating Modern Neuroscience : The Revolutionary 1950's.* Oxford University Press, 2009.
Shore, Miles F. et al. *Joseph J. Schildkraut. Memorial Minute.* `https://fa.hms.harvard.edu/files/memorialminute_schildkraut_joseph_j.pdf`.
Shorter, Edward. *A History of Psychiatry : from the Era of the Asylum to the Age of Prozac.* John Wiley et Sons Inc., 1997.
— *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry.* Oxford University Press, 2008.
— « Sakel Versus Meduna : Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery ». In : *The Journal of ECT* 25.1 (2009), p. 12.
Shorter, Edward et David Healy. *Shock Therapy : a History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness.* Rutgers University Press, 2007.
Shorter, Edward et Peter Tyrer. « Separation of Anxiety and Depressive Disorders : Blind Alley in Psychopharmacology and Classification of Disease ». In : *The British Medical Journal* 327.7407 (2003), p. 158-160.
Sjoerdsma, Albert et Michael G. Palfreyman. « History of Serotonin and Serotonin Disorders ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 600.1 (1990), p. 1-8.
Snyder, Solomon S. *Les Drogues et le cerveau.* Paris : Belin, 1987.
— « What Dopamine does in the Brain ? » In : *PNAS* 108.47 (2011), p. 18870-18871.
Sokoloff, Louis. « Seymour S. Kety ». In : *National Academies Press. Biographical Memoirs* 83 (2003), p. 1-21.
Sokoloff, Pierre. « Prix Nobel 2000 – Arvid Carlsson – Le père de la dopamine ». In : *Médecine/Sciences* 11.16 (2000), p. 1289-1290.
Starke, Klaus. « History Ctecholamine Research ». In : *Chemical Immunology and Allergy (vol. 100).* Sous la dir. de K.-C. Bergmann et Johannes Ring. Bâle : Karger Medical et Scientific Publishers, 2014, p. 288-301.
Steinberg, Holger et Hubertus Himmerich. « Roland Kuhn 100th Birthday of an Innovator of Clinical Psychopharmacology ». In : *Psychopharmacology Bulletin* 45.1 (2012), p. 48-50.
Stengel, E. « Hughlings Jackson's influence in psychiatry ». In : *The British Journal of Psychiatry* 109.460 (1963), p. 348-355.
Strohl, Madeleine P. « Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders ». In : *The Yale Journal Of Biology And Medicine* 84.1 (2011), p. 27.
Stuart, Douglas G. et Patricia A. Pierce. « The academic lineage of Sir John Carew Eccles (1903–1997) ». In : *Progress in Neurobiology* 78.3-5 (2006), p. 136-155.
Stuart, Kirk et al. *Aimez-vous le DSM ? Le triomphe de la psychiatrie américaine.* Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, 1998.
Sueur, Laurent et C.M. Winston. « The use of sedatives in the medical treatment of insanity in France from 1800 to 1870 ». In : *History of Psychiatry* 8.29 (1997), p. 95-103.
Swayze, Victor W. « Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in The Era Before Antipsychotics (1935–1954) : A Historical Overview ». In : *American Journal of Psychiatry* 152.4 (1995), p. 505-515.

Szasz, Thomas. *Pharmacracy : Medicine and politics in America*. Syracuse : Syracuse University Press, 2003.

Tansey, Elizabeth M. « What's in a name ? Henry Dale and adrenaline, 1906 ». In : *Medical history* 39.4 (1995), p. 459-476.

Tata, Jamshed R. « One hundred years of hormones ». In : *EMBO reports* 6.6 (2005), p. 490-496.

Temkin, Owsei. « Gall and the phrenological movement ». In : *Bulletin of the History of Medicine* 21.3 (1947), p. 275-321.

Thuillier, Jean. *Les Dix ans qui ont changé la folie*. Paris : Robert Laffont, 1981.

Timimi, Sami et Eric Taylor. « ADHD is best understood as a cultural construct ». In : *The British Journal of Psychiatry* 184.1 (2004), p. 8-9.

Tixier-Vidal, Andrée. « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale ». In : *Biologie Aujourd'hui* 204.4 (2010), p. 253-266.

Tomson, Torbjörn, Dina Battino et Emilio Perucca. « The Remarkable Story of Valproic Acid ». In : *The Lancet Neurology* 15.2 (2016), p. 141.

Tondo, Leonardo. « Closer looks : interview with Lothar B. Kalinowski (November 14th, 1990) ». In : *Clinical Neuropsychiatry* 8.2 (2011), p. 159-172.

Troubé, Sarah. « Canguilhem et la psychopathologie ». In : *Cahiers Philosophiques* 125 (2011), p. 64-79.

Tsay, Cynthia J. « Julius Wagner-Jauregg and the Legacy of Malarial therapy for the treatment of General Paresis of the insane ». In : *The Yale Journal of Biology and Medicine* 86.2 (2013), p. 245-254.

Twarog, Betty M. « Serotonin : History of a Discovery ». In : *Comp. Biochem. Physiol.* 91C.1 (1988), p. 21-24.

Tyler, Kenneth L. et Rolf Malessa. « The Goltz–Ferrier debates and the triumph of cerebral localizationalist theory ». In : *Neurology* 55.7 (2000), p. 1015-1024.

Udenfriend, Sidney. « Development of the spectrophotofluorometer and its commercialization. » In : *Protein science : a publication of the Protein Society* 4.3 (1995), p. 542-551.

Valenstein, Elliot S. *Blaming the Brain : The Truth About Drugs and Mental Health*. Simon et Schuster, 1988.

— *Great and desperate cures : The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness*. New York : Basic books, 1986.

— « The Discovery of Chemical Neurotransmitters ». In : *Brain and Cognition* 49 (2002), p. 73-95.

— *The War of the Soups and the Sparks : the Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate*. Columbia University Press, 2005.

Van Noorden, Richard, Brendan Maher et Regina Nuzzo. « The top 100 papers ». In : *Nature News* 514.7524 (2014), p. 550-553.

Verkhratsky, Alexei, Oleg A. Krishtal et Ole H. Petersen. « From Galvani to patch clamp : the development of electrophysiology ». In : *Pflügers Archiv* 453.3 (2006), p. 233-247.

Verplaetse, Jan. « Moritz Benedikt's (1835-1920) localization of morality in the occipital lobes : origin and background of a controversial hypothesis ». In : *History of Psychiatry* 15.3 (2004), p. 305-328.

Vidal, Fernando. « Le Sujet cérébral : une esquisse historique et conceptuelle ». In : *Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences* 3.11 (2005), p. 37-48.

Wakefield, Jerome C. « The concept of mental disorder : diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis ». In : *World Psychiatry* 6.3 (2007), p. 149.

— « The Concept of Mental Disorder : on The Boundary Between Biological Facts and Social Values ». In : *American Psychologist* 47.3 (1992), p. 373.

Wallace IV, Edwin R. et John Gach. *History of Psychiatry and Medical Psychology*. Springer Science & Business Media, 2008.

Watkins, Jeffrey C. et David E. Jane. « The glutamate story ». In : *British Journal of Pharmacology* 147.S1 (2006), S100-S108.

Weiner, Richard D. « The First ECT Devices ». In : *Convulsive therapy* 4.1 (1988), p. 50-61.

Wenthur, Cody J., Megan R. Bennett et Craig W. Lindsley. « Classics in Chemical Neuroscience : Fluoxetine (Prozac) ». In : *ACS Chemical Neuroscience* 5.1 (2013), p. 14-23.

Whitaker, Robert. *Mad in America : Bad science, bad Medicine, and the enduring mistreatment of the mentally ill*. Basic Books, 2002.

WHITAKER, Robert. « The Case Against Antipsychotic Drugs : A 50-Year Record of Doing More Harm Than Good ». In : *Medical hypotheses* 62.1 (2004), p. 5-13.

WHITAKER-AZMITIA, Patricia Mack. « The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience ». In : *Neuropsychopharmacology* 21.2S (1999), p. 2-8.

WHITROW, Magda. « Theodor Meynert (1833-1892 : his life and poetry ». In : *History of Psychiatry* 7.28 (1996), p. 615-628.

— « Wagner-Jauregg and Fever Therapy ». In : *Medical History* 34.3 (1990), p. 294-310.

WHITTAKER, Victor P. « Thirty years of synaptosome research ». In : *Journal of Neurocytology* 22.9 (1993), p. 735-742.

WICKENS, Andrew P. *A History of the Brain : From Stone Age Surgery To Modern Neuroscience*. Psychology Press, 2014.

WICKNER, William T. « Profile of Thomas Südhof, James Rothman, and Randy Schekman, 2013 Nobel Laureates in Physiology or Medicine ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.46 (2013), p. 18349-18350.

WILSON, Mitchell. « DSM-III and the transformation of American psychiatry : a history ». In : *The American Journal of Psychiatry* 150.3 (1993), p. 399-410.

WONG, David T., Kenneth W. PERRY et Frank P. BYMASTER. « The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac) ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 4.9 (2005), p. 764-774.

WOODWARD, James. « Cause and explanation in psychiatry ». In : *Philosophical Issues in Psychiatry*. Sous la dir. de Kenneth S. KENDLER et Joseph PARNAS. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2008, p. 132-184.

— *Making Things Happen : A Theory of Causal Explanation : A Theory of Causal Explanation*. Oxford : Oxford University Press, USA, 2005.

WRIGHT, Larry. *Teleological explanations*. University of California Press, 1976.

Index

Acétylcholine, 93, 117, 215, 329, 331–339, 353, 363, 364, 367–369, 371, 374, 375, 377, 378, 382, 383, 385–387, 392–395, 398, 399, 403–405, 414, 422, 433, 434, 440, 486
Adrian, 327, 333, 347, 348, 350
Ahlquist, 404, 418, 436–438, 440, 570
Alles, 85, 207–211, 570
Amitriptyline, 185, 204, 213, 239, 545, 558
Amphétamine, 562
Amphétamine(s), 140, 150, 156, 175, 178, 205–214, 216, 217, 219, 220, 235, 241, 407, 409, 470
Awapara, 426
Axelrod, 162, 186, 189, 190, 368, 370, 377, 384, 394, 405–410, 438, 497, 510, 511, 570
Ayd, 159, 172, 173, 183–185, 196, 236, 239

Bacq, 332, 335–337, 365, 401
Berger, 198–200, 203, 570
Bernheim, 401, 575
Bini, 70–72
Blaschko, 159, 401, 402, 422, 441, 470, 491, 510, 570
Bradley, 214–216, 218, 236, 571
Brodie, 159, 172, 186, 189, 407, 410, 411, 416–421, 423, 424, 450, 496, 497, 507, 508, 510–512, 514, 521, 537, 571
Bøgesø, 157, 570
Bøgesø, 157, 192, 514

Cade, 101, 194, 195
Cannon, 332, 333, 338, 400, 401, 403, 438, 461
Carlsson, 154, 192, 370, 410, 414, 416, 418–424, 439, 441, 450, 496, 499, 502, 507, 513, 514, 522, 524, 529, 531, 571
Cerletti, 70–73, 79, 571
Charpentier, 29, 115–117, 571
Chlordiazépoxide, 194, 202, 203, 227, 233, 236, 545, 561
Chlorpromazine, 46, 98, 105, 106, 110–114, 116–134, 136–146, 152, 154, 155, 160, 162, 164, 169, 172, 173, 177, 179–183, 188, 198, 200–202, 215, 218, 224–227, 229–235, 238, 239, 241, 247, 248, 329, 409, 414, 418, 423–425, 439, 542, 545, 556
Chlorprothixène, 136, 138, 139
Clozapine, 136, 143, 144, 147, 149–153, 155, 542, 545, 552, 557
Cole, 344, 348–350, 352, 355, 356, 571
Cole, J., 151, 196
Coppen, 189, 190, 196, 498–500, 504, 512–515, 572
Courvoisier, 29, 116, 117, 120, 572
Crow, 530, 574

Dale, 114, 207, 323, 328, 330–336, 338, 339, 362, 364, 380, 395, 399, 400, 414, 437, 450, 476, 572
De Robertis, 375, 379, 381, 384, 385, 434
Del Castillo, 377, 378, 382, 387, 391, 439
Delay, 89, 118–120, 125, 148, 169, 170, 184, 225, 228–232, 236, 507, 572
Deniker, 108, 118–120, 122, 125, 127, 128, 148, 150, 158, 170, 184, 225, 228–232, 234, 236, 507, 572
Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), 155, 417, 419, 448, 451, 460, 465–469, 471,

473, 477–479, 484, 485, 487, 491, 495, 506–508, 521, 555
Domenjoz, 181, 182, 573
Dopamine, 117, 146, 147, 154, 188, 193, 248, 333, 359, 384–386, 395, 401, 402, 406, 408, 409, 413, 417–419, 421–425, 427, 432, 434, 446, 449, 457, 468, 470, 483, 499, 507, 508, 510, 514, 520, 522–525, 527–531, 534, 543, 544, 563, 565
Du Bois-Reymond, 324, 325

Eccles, 328, 335, 337–341, 343–345, 350, 354, 359, 362–377, 383, 387–389, 394, 434, 450, 501, 573
Eccles, R., 374, 394, 430, 434, 573
Ehrlich, 31, 113, 436, 437
Elkes, 122, 230, 395, 415, 478, 495, 573
Elliott, 330–332, 398, 399, 419, 427, 467, 482
Erlanger, 327, 334, 340, 349
Erspamer, 411–414, 476, 483, 573
Euler, von, 330, 370, 377, 401–404, 406, 420, 421, 573

Falck, 406, 416
Fatt, 353, 364, 372, 374–377, 381, 387–389, 391, 428, 574
Feldberg, 333, 334, 336, 337, 339, 364, 395, 433, 477
Florey, 425–428
Fluoxétine, 27, 132, 187, 189, 191, 193, 205, 218, 227, 241, 469, 500, 550, 551, 559
Flupenthixol, 139, 542, 547, 557
Freeman, 73, 81–83, 85, 87, 94, 129, 574
Frith, 530, 574
Fulton, 78–82, 320, 334

GABA, 371, 372, 395, 425–432, 483, 543
Gaddum, 332–334, 364, 372, 395, 400, 404, 414, 417, 419, 434, 439, 476, 477, 479, 483, 507, 508, 521, 574
Gasser, 327, 334, 340, 348
Gerard, 196, 351–353, 574
Glowinski, 410, 416
Golgi, 312, 314–319, 366, 367, 380, 575
Graham, 352, 353, 356, 575
Green, 413, 507, 575
Griesinger, 10, 253, 258, 261, 263, 265–295, 298, 299, 301, 303–309, 443–446, 450, 452, 458–460, 495, 530

Halopéridol, 136, 138, 139, 141–143, 145, 150, 153, 154, 156, 160, 202, 226, 241, 247, 424, 469, 496, 542, 545, 556
Hare, 401, 575
Hillarp, 405, 416, 420, 574
Hodgkin, 10, 344, 345, 348–359, 361, 362, 368, 369, 386–389, 391, 393, 501, 575
Hoffer, 465, 469, 471, 473, 475, 476, 480, 484, 575
Hofmann, 112, 155, 418, 464, 466, 467, 469, 477
Huxley, 10, 344, 345, 348, 350–359, 361, 368, 369, 383, 386, 387, 391, 501, 576

IMAO, 165, 166, 175, 177–181, 188–190, 193, 240, 248, 421, 424, 491, 505, 510, 511, 523, 543, 545–549
Imipramine, 149, 159, 165, 174, 180, 181, 183–188, 190, 191, 193, 227, 235, 241, 409, 410, 416, 448, 469, 496, 504, 509, 510, 513, 545, 549, 558
Iproniazide, 159, 160, 165, 166, 168–180, 183, 187, 193, 213, 227, 235, 402, 448, 496, 507, 509, 510, 545, 559
Isoniazide, 166–170, 200, 201, 496, 558
ISRS, 145, 157, 188, 190–192, 198, 205, 238, 248, 513, 514, 544, 549–554
Iversen, 409, 410, 425, 431, 432, 438

Janssen, 108, 135, 139–143, 146, 149, 156, 157, 522, 576
Jauregg, von, 18, 27–39, 41–44, 53, 446, 453, 458, 576

Kahlbaum, 310

Kalinowsky, 18, 71–73, 84, 91, 92, 94
Katz, 340, 351, 353–356, 363, 364, 370, 372, 374–384, 386, 387, 389–393, 406, 428, 439, 440, 576
Kety, 406, 408, 468, 471, 480, 498, 511, 512, 537, 576
Kline, 108, 123, 125, 127, 151, 159, 160, 170–178, 192, 198, 209, 228, 230, 234–236, 239, 421, 496, 507, 521, 577
Koetschet, 29, 116
Kraepelin, 310
Kravitz, 430, 431
Krnjević, 384, 430, 431, 435
Kuffler, 363, 364, 372, 429–431
Kuhn, 108, 181–184, 235, 236, 577
Kuhn, T., 394, 460, 524

Laborit, 116, 118–120, 127, 148, 230, 461, 577
Langley, 329, 330, 398, 436
Lapicque, 325–328, 337, 338, 340
Lapin, 190, 500, 503, 512–514, 577
Largactil, 121, 124, 225, 231, 241
Lehmann, 51, 123, 127, 183–185, 230, 234–236
Lempérière, 89, 108, 125, 132, 577
Ling, 352, 353, 356, 393, 578
Lithium, 101, 171, 194–196, 499, 504
Loewi, 330–332, 334, 362, 399, 578
Lorente de Nó, 334, 339, 340, 349

Matthysse, 520, 525, 526, 529
Meduna, 44, 48, 63–66, 68–70, 445, 454–458, 468, 578
Meltzer, 152, 502, 519, 520, 526–530, 578
Meynert, 20, 101, 266, 274, 307–309, 443, 444
Miledi, 370, 383, 390–393
Moniz, 79–82, 84, 87, 88, 446, 453, 455, 578
Montagu, 418, 578
Méprobamate, 198, 200, 201, 203, 204, 233, 236, 546, 561
Méthylphénidate, 205, 215–220, 227, 545, 562

National Institute of Mental Health (NIMH), 495, 497, 504, 507, 511, 512, 514, 520, 529, 537, 583
National Institutes of Health (NIH), 496, 497, 499, 504, 508, 510, 511, 514, 537
Neher, 393
Noradrénaline, 117, 156, 179, 187, 188, 190, 193, 241, 329, 330, 332, 333, 359, 383–385, 395, 396, 398–411, 413, 414, 417, 419, 421, 422, 424, 427, 430, 432, 434, 437, 446, 448, 457, 470, 473, 483, 498–500, 503, 505, 506, 508, 510, 514, 534, 543, 544, 563, 565

Osmond, 417, 465, 469–473, 475, 476, 480, 481, 484, 487–489, 494, 495, 497, 506, 508, 519, 525, 526, 528, 536, 579
Oxenkrug, 190, 500, 512–514, 577

Page, 190, 402, 411–414, 417, 419, 476, 483, 507, 579
Palade, 375, 379, 380, 390, 579
Palay, 375, 379–381, 579
Panizzon, 216, 579
Paroxétine, 192, 241, 551, 560
Praag, van, 189, 469, 499, 514–516, 579
Prozac, 160, 187, 190, 191, 237, 239, 240, 243, 500, 513

Ramón y Cajal, 311, 312, 314, 316, 318–320, 580
Rapport, 411–413, 476, 483, 507, 580
Richter, 465, 470, 473, 494, 510, 580
Ritaline, 206, 215–220
Robertson, 379–381
Rossum, van, 154, 520–525, 529, 536
Récepteurs, 136, 143, 145–147, 152, 154–158, 193, 248, 368, 410, 424, 425, 435, 437–442, 449, 481, 486, 505, 523–525, 531, 543, 544
Réserpine, 124–127, 141, 149, 162, 171–173, 183, 200, 231–235, 247, 409, 410, 416,

419, 420, 422, 424, 425, 439, 448, 451, 466, 505, 507–510, 521, 522, 555

Sackmann, 393
Sakel, 44, 47–64, 68, 82, 445, 446, 453, 454, 456–459, 468, 580
Schildkraut, 186, 188–190, 448, 450, 463, 467, 480, 481, 494, 497–515, 518–521, 528, 536, 537, 580
Schou, 194–196
Seeman, 152, 155, 441, 503, 521, 525, 530, 531, 580
Shaw, 81, 190, 389, 392, 417, 419, 467, 473, 475, 479–482, 485–488, 491, 492, 494, 502, 581
Sherrington, 314, 319–322, 327, 338, 365, 380, 581
Sigwald, 116, 147, 230
Smythies, 465, 469–473, 488, 528
Snyder, 155, 190, 385, 426, 440, 441, 502, 521, 524, 525, 581
Stahl, 97, 268, 502, 519, 520, 526–528, 531, 581
Steck, 50, 53, 59, 62, 147, 230
Sternbach, 200–203, 581
Stoll, 465–467, 476, 477, 487
Sérotonine, 145, 147, 149, 188–190, 193, 248, 359, 395, 408, 409, 411–417, 419, 420, 422, 427, 432, 446, 448, 457, 465, 468, 476, 479, 481, 483–489, 491, 492, 495, 496, 499, 500, 502, 503, 506–510, 513, 514, 521, 522, 533, 534, 543, 544

Twarog, 411–414, 476, 477, 483, 507, 521, 581

Udenfriend, 159, 414, 415, 419, 422, 423, 537, 582

Virchow, 308, 313, 315
Vogt, 114, 404, 405, 414, 422, 476, 477, 506, 522, 582

Watts, 82, 94, 574
Wernicke, 88, 259, 261, 263, 266, 274, 307–309, 443, 444, 530
Wong, 187, 190, 191, 513, 582
Woolley, 416, 417, 419, 441, 467, 473, 475, 479–489, 491, 492, 494–497, 502, 503, 505, 506, 508, 509, 519, 521, 525, 528, 536, 582

Young, 343, 347–349, 582

Zeller, 159, 178, 421, 510, 582

Table des matières

Remerciements **iii**

Introduction générale **1**

I Soigner 13

Introduction à la première partie **15**

1 La nouvelle clinique **17**

1.1 Présentation de ce chapitre . . . 17

1.2 L'état de la clinique fin du XIX^e siècle . . . 19

1.2.1 La réalité asilaire et l'échec du traitement moral . . . 19

1.2.2 Du traitement moral aux thérapeutiques de choc . . . 22

1.3 La malariathérapie . . . 27

1.3.1 Synopsis . . . 27

1.3.2 Les antécédents de la malariathérapie . . . 28

1.3.3 Le rôle de Julius Wagner von Jauregg . . . 28

Situation historiographique . . . 28

Premiers développements . . . 30

Mise au point . . . 32

1.3.4 La malariathérapie : formes cliniques, diffusion de la cure et évaluation des résultats . . . 34

Les formes « galéniques » de la malariathérapie . . . 34

Les résultats et le problème de leur évaluation . . . 35

Diffusion et déclin . . . 37

Les raisons d'un succès . . . 38

1.3.5 Remarques conclusives . . . 43

1.4 Chocs et psychochirurgie . . . 46

1.4.1 Présentation générale . . . 46

1.4.2 La « cure de Sakel » : coma insulinique et schizophrénie . . . 49

Introduction de la cure . . . 49

L'insulinothérapie dans la clinique . . . 52

Formes cliniques de l'insulinothérapie . . . 53

Diffusion et apports historiques de la cure . . . 57
Remarques finales . . . 59
1.4.3 Convulsions chimiques, chocs électriques et troubles affectifs . . . 63
Le choc au pentylènetétrazole : von Meduna et les effets de la concurrence . . . 63
Les chocs électriques . . . 69
1.5 La psychochirurgie . . . 78
1.5.1 Éléments historiques . . . 79
1.5.2 La pratique clinique : sa diffusion, ses remises en cause . . . 82
Un cas historique étrange . . . 87
1.6 Posologie et diagnostic . . . 89
1.7 Conclusion de ce chapitre . . . 94

2 La « révolution neuroleptique » 97
2.1 Présentation de ce chapitre . . . 97
2.2 La pharmacopée vers 1950 . . . 98
2.3 L'idée de révolution . . . 105
2.4 Les neuroleptiques . . . 110
2.4.1 La chlorpromazine : un cas d'école très particulier . . . 110
2.4.2 Le noyau phénothiazine : 1828–1883 . . . 112
2.4.3 Pasteur et Rhône-Poulenc : 1937–1950 . . . 114
2.4.4 Des effets physiologiques aux propriétés pharmaceutiques : 1950–1952 117
2.4.5 Un accueil paradoxal . . . 122
Une diffusion d'envergure mondiale . . . 122
Des foyers de réticence . . . 128
Une réticence peu à peu vaincue . . . 131
2.4.6 Cinq décennies d'antipsychotiques . . . 134
Le développement des « neuroleptiques classiques » . . . 136
2.4.7 Qu'est-ce qu'être atypique ? . . . 144
2.4.8 Une seconde génération, mais sept familles . . . 149
La clozapine . . . 149
Les dibenzodiazépines . . . 153
Les antagonistes mixtes : benzisoxazoles, imidiazolinédiones, quinolinones, indolines et benzothiazoles . . . 153
Les benzamides . . . 157
2.5 Les antidépresseurs . . . 159
2.5.1 Spécificité(s) des antidépresseurs . . . 159
2.5.2 La genèse de l'idée : éléments contextuels . . . 162
2.5.3 La double naissance d'une classe pharmaceutique nouvelle . . . 165
L'iproniazide et la famille des IMAO . . . 166
L'imipramine . . . 180

2.5.4 Développements ultérieurs . . . 187
2.6 Les régulateurs de l'humeur . . . 194
2.6.1 Les médicaments des troubles de l'humeur . . . 194
Les traitements de la manie et du trouble bipolaire . . . 194
La redécouverte du lithium . . . 194
Le valproate de sodium . . . 196
Les remèdes de l'anxiété . . . 197
2.6.2 Les indications successives des psychostimulants . . . 206
2.7 L'ancrage de la psychopharmacie . . . 221
2.7.1 Point de vue global . . . 221
2.7.2 Le problème psychopharmacologique . . . 222
2.7.3 Un ancrage clinique, social et intellectuel . . . 223

II Expliquer 251

Introduction à la seconde partie 253

3 Cerveau et psychiatrie : 1865–1952 255
3.1 Présentation de ce chapitre . . . 255
3.2 La psychiatrie cérébrale . . . 258
3.2.1 Des recherches au statut historiographique ambigu . . . 258
3.2.2 Le contexte européen d'émergence de la neuropsychiatrie allemande . 259
Découvertes neuroanatomiques . . . 259
Quelques figures marquantes . . . 264
Contexte allemand . . . 266
3.2.3 Griesinger : volonté de réforme et ancrage institutionnel . . . 270
Une carrière polémique . . . 271
La deuxième édition du traité de Griesinger (1861) . . . 275
Les intentions générales : livre premier, section première . . . 278
3.2.4 Le livre II . . . 286
Structure du livre II . . . 286
Quelques remarques . . . 288
Les causes physiques . . . 290
3.2.5 Le livre IV . . . 294
Les paragraphes 181 à 183 : considérations générales . . . 295
Altérations anatomiques et folie : dissections de la folie . . . 299
3.2.6 Remarques conclusives : le paradoxe Griesinger . . . 304
3.3 Le retrait de la psychiatrie cérébrale : fin XIX^{e} début XX^{e} siècle . . . 308
3.4 Naissance de la neurobiologie . . . 311
3.4.1 Élaboration des concepts et synthèses disciplinaires . . . 311

3.4.2 Le neurone : avant et après Ramón y Cajal . . . 311
3.4.3 Le concept de synapse . . . 320
3.5 La transmission synaptique . . . 322
3.5.1 L'école électrophysiologiste et la conception électrique de la neurotransmission . . . 323
3.5.2 Autour de Henry H. Dale : la progressive constitution de la transmission chimique . . . 328
3.6 Résistances et polémiques . . . 334
3.7 La synapse moléculaire . . . 341
3.7.1 État de l'art au milieu des années 1930 . . . 341
3.7.2 Constitution du modèle moléculaire de la synapse (1936–1952) . . . 343
3.7.3 La confirmation de l'hypothèse ionique . . . 346
3.8 Remarques conclusives . . . 359

4 La psychiatrie neurobiologique 361
4.1 Consolidation du point de vue moléculaire . . . 362
4.1.1 Potentiels membranaires et transmission chimique centrale 1936–1952 362
4.1.2 Convergences et corroborations électrophysiologiques . . . 370
4.1.3 Le problème du stockage et de la libération des transmetteurs : la « théorie vésiculaire » . . . 375
Élaboration de l'hypothèse vésiculaire . . . 375
Corroborations anatomiques (1954–1955) . . . 379
Approfondissements physiologiques (1956–1973) . . . 382
4.1.4 Na^+, K^+ et Ca^{++} : les apports de l'hypothèse ionique . . . 386
4.1.5 Les neurotransmetteurs centraux : 1933–1989 . . . 394
La noradrénaline . . . 396
Quelques mots sur l'adrénaline . . . 396
De l'adrénaline à la noradrénaline . . . 399
Extension centrale de la noradrénaline et voies noradrénergiques 402
La sérotonine . . . 411
La dopamine . . . 417
Le GABA . . . 425
Un dernier mot sur l'acétylcholine . . . 433
4.1.6 La découverte des récepteurs postsynaptiques . . . 435
4.2 Hypothèses et théories . . . 443
4.2.1 Considérations introductives : d'un cerveau l'autre . . . 443
4.2.2 Histoire et mise en perspective . . . 446
4.2.3 Le triple creuset intellectuel des années 1930–1950 . . . 450
Un contexte nouveau . . . 450
L'étiologie somatique des troubles mentaux . . . 451
Les émotions . . . 461

4.3 Adrénochrome, LSD, sérotonine et schizophrénie 465
4.4 La théorie aminergique des troubles affectifs 494
4.4.1 Examen de quelques publications 494
4.4.2 Apports de la bibliométrie : identification du « noyau dur » 497
4.4.3 L'*opus magnum* de Joseph J. Schildkraut : l'article de l'*American Journal of Psychiatry* de novembre 1965 500
4.4.4 Développements ultérieurs 512
4.5 Dopamine et schizophrénie 518
4.5.1 Une forme d'éternel retour ? 518
4.5.2 La genèse protéiforme de l'hypothèse 520
La version de van Rossum (1966–1967) 520
Les travaux de Baltimore et de Toronto 524
4.5.3 L'article de Meltzer et Stahl : 1976 526
4.5.4 Quelques mots sur les développements ultérieurs de l'hypothèse . . . 528

Conclusions générales **533**

Annexes **541**
A. Histoire de la psychopharmacie 542
B. Molécules psychotropes 555
C. Neurotransmetteurs 562
D. Éléments de physiologie nerveuse 568
E. *Dramatis personæ* 570
F. Quelques lieux 583

Bibliographie **585**

Index **635**

Table des matières **641**

La biologisation des troubles mentaux. Clinique, théorie, thérapeutique

Résumé. Ce travail consiste en une analyse des conditions matérielles et intellectuelles de la psychiatrie dite biologique qui apparut à la fois dans la clinique et dans la science médicale entre les années 1920 et les années 1990. Le terme « biologisation » renvoie donc à ce double mouvement de *médicalisation* de la pathologie mentale et de *naturalisation* des explications étiologiques qu'on a prétendu y apporter.

Ce travail s'intéresse donc à la médecine mentale en mobilisant plusieurs points de vues, et dans une démarche d'épistémologie historique. L'enjeu de ce travail est de réinterroger l'histoire de la psychiatrie du XX^e^ siècle afin de montrer qu'elle ne peut être comprise ni du point de vue d'un scientisme dogmatique (partant du présupposé que la psychiatrie biologique est une psychiatrie scientifique) ni du point de vue antiréaliste (considérant la maladie mentale comme une construction sociale destinée à servir un ou plusieurs projets politiques). La thèse que je défends et que si l'industrie pharmaceutique a effectivement joué un rôle de premier plan dans cette dynamique de biologisation, elle ne saurait à elle seule en rendre compte de façon adéquate.

Cet exposé adopte donc une démarche historique, qui tente de refléter au mieux, dans son organisation, la manière dont l'histoire de la biologisation des troubles mentaux s'est *effectivement* déroulée. La première partie (Chapitres 1 et 2) présente la biologisation clinique et thérapeutique des troubles mentaux, qui se déroula en deux temps. Tout d'abord, elle revient sur l'arrivée des traitements dits « de choc » dans la clinique psychiatrique des années 1920–1950 pour montrer l'effet de professionnalisation que ces traitements eurent sur la clinique des troubles mentaux(Chap. 1). Elle décrit et analyse ensuite la révolution médicale, sociale, industrielle et intellectuelle qu'incarnèrent les médicaments psychotropes en cherchant à surmonter au mieux la présentation simpliste et l'interprétation hâtive (Chap. 2).

La seconde partie situe son propos au plan historique, et entrecroise le point de vue de la science médicale et de la neurobiologie. Elle montre comment, entre le milieu du XIX^e^ siècle et les années 1950, le cerveau fut successivement le protagoniste de la médecine mentale, puis des sciences du vivant (Ch. 3), et comment, en sens inverse, les découvertes neurobiologiques des années 1920–1950 firent renaître le projet d'une médecine mentale fondée sur la science biologique (Ch. 4).

Mots-clés : médecine, psychiatrie, neurobiologie, neuropsychopharmacologie, histoire des sciences, histoire des techniques, théorie médicale, explication

The biologization of mental disorders. Clinics, theory, therapeutics

Abstract. This dissertation analyses the material and intellectual conditions of the so-called "biological" psychiatry, which was developed in practical and theoretical contexts from the 1920s to the 1990s. The notion of "biologization" refers both to the *medicalization* of mental disorders and to the *naturalization* of the putative etiological explanation of such disorders.

Thus, this work investigates mental healthcare from a pluralist perspective, in the framework of historical epistemology. The main goal of this approach is to avoid two pitfalls in the discussion of the history of psychiatry of the 20th century : dogmatic scientism — which assumes rather than proves that biological psychiatry is a science — and antirealism — which depicts mental disorders as social constructs built to serve various political programmes. My claim is that, although the pharmaceutical industry did play a major role in the biologization of psychiatry, other factors must be taken into account to explain this process adequately.

Therefore, this work is a historical view on the biologization of mental disorders that aims at describing faithfully how this process actually happened.

This dissertation thus follows an historical methodology that tries to reflect, at best, in its organization, the way the biologization of mental illnesses *actually* happened. Part I (chapters 1 and 2) describes the progressive biologization of mental illnesses, in its clinical and therapeutic dimensions. That biologization process took place in two distinct periods. Chapter 1 describes the introduction of so-called "shock" treatments in the psychiatric clinical practice of the 1920s–1950s, to show how these treatments contributed to professionalize the clinical management of mental illnesses. Chapter 2 then describes and analyzes the medical, social, industrial, and intellectual revolution of psychotropic medication, trying to go beyond simplistic expositions and hasty interpretations.

Part II focuses on an historical exhibition of the intersection of the viewpoints of medical science and neurobiology. It shows how, between the mid-nineteenth-century and the 1950s, the brain went from playing the main part in mental medicine, to playing that same part in the life sciences, before the neurobiological discoveries of the 1920s–1950s brought life back to the project of a mental medicine based on biological science.

Key words : medicine, psychiatry, neurobiology, neuropsychopharmacology, history of science, history of techniques, medical theory, explanation