La grande connexion

« Ce que tout un chacun devrait connaître des rapports entre système nerveux, système endocrinien, système immunitaire et du circuit de leur relation. »

Henri Laborit, L'esprit du grenier.

Narration d'une révolution en cours

PSYCHO NEURO ENDOCRINO IMMUNOLOGIE

Plusieurs sciences pour un seul et unique sujet

Dans un bistrot

Rome, Novembre 1992.

Dans un bistrot typique aux alentours de la place Vittorio à Rome, devant un excellent plat de pâtes, deux scientifiques italiens, Claudio Franceschi et Ferdinand Bersani, le premier immunologiste et l'autre physicien, m'expliquent l'intensité du moment que la recherche biomédicale est en train de vivre au niveau mondial.

« C'est un moment heureux. Les vieux murs qui avaient séparé les disciplines, créant des hiérarchies et des ghettos, s'écroulent. Parmi les scientifiques, l'idée que beaucoup de définitions scientifiques ne sont en réalité que des distinctions de commodité, est en train de se répandre largement. » Et ils ajoutent : « Nous devons abandonner le regard de l'anatomiste qui, depuis des siècles, découpe et sépare l'organisme humain en compartiments, édifiant des disciplines scientifiques et des pratiques cliniques qui ne communiquent pas entre elles. »

Quelques mois plus tard : Institut Supérieur de la Santé

Le bureau de Giulio Levi, directeur du laboratoire de Neurobiologie de l'Institut Supérieur de la Santé, se trouve dans une petite pièce, nichée au sommet du laboratoire de Physiopathologie d'où on peut admirer un aperçu de Rome aussi vaste que suggestif.

C'est ici que le scientifique neurologue m'avoue que le sentiment le plus répandu parmi les scientifiques de la science du cerveau est la stupeur. Stupeur face au bouleversement du paysage biomédical traditionnel produit par la recherche de ces vingt dernières années.

« L'exemple le plus classique est celui des NGF (facteurs de croissance neuronale) dont la découverte, comme on le sait, a permis en 1986 à Rita Levi-Montalcini de gagner le prix Nobel. Dans un premier temps, on croyait que ceux-ci n'intervenaient qu'à un stade donné du développement de

l'embryon et que leur présence était seulement limitée à quelques types de cellules nerveuses. Nous savons aujourd'hui que ces NGF sont non seulement largement présents dans le tissu nerveux complètement développé, mais qu'ils agissent aussi sur le système immunitaire. Nous savons ainsi que certains produits du système immunitaire ont un rôle dans le développement du système nerveux. Cela n'a donc pas de sens d'étudier ces molécules en les isolant des grands systèmes au sein desquels elles opèrent et des relations qui se déroulent entre eux. »

La conclusion de Rita Levi-Montalcini est très nette : « Pour avancer dans ses recherches, le neurologue a dû changer son optique traditionnelle et développer une grande disposition pour le travail interdisciplinaire. »

Quelques temps plus tard : troisième congrès de Clinique Psychiatrique de l'Université de Rome

Dans une salle annexe du département d'hospitalisation médicale, complètement bondée, je rencontre Massimo Biondi, jeune représentant de pointe du nouveau cours de médecine psychosomatique (dont le leader est le directeur de la clinique, Paolo Pancheri). Biondi est l'auteur de nombreuses études, largement utilisées dans ce livre avec celles de P. Pancheri, études qui soulignent le caractère révolutionnaire de la phase que la recherche biomédicale est en train de vivre. Où se situe l'aspect révolutionnaire ? « On a identifié les connexions entre le cerveau, le système endocrinien et le système immunitaire. Cela signifie que les relations entre l'esprit et le corps ont abandonné le terrain de la pure conjecture, du pur psychologisme. Maintenant, non seulement les canaux de liaison entre le psychisme et le soma mais également des molécules qui entrent en jeu dans ce rapport ont été identifiées. Non, bien sûr, tout n'est pas encore limpide. Que dis-je, nous ne sommes qu'au début du chemin, mais nous sommes sur la bonne direction. »

Pour compléter la scène…

Lisons ce qu'écrivent deux docteurs italiens influents, Paolo Marrama et Alberto Angeli, dans l'introduction à leur *Manuel d'Endocrinologie*, un texte utilisé dans les Universités de Médecine de notre pays :

« Nous avons eu la chance de vivre l'aventure scientifique de la première révolution culturelle de l'endocrinologie. Jusqu'aux années soixante, la culture médicale générale abordait comme une nébuleuse ésotérique, les études sur les hormones ; le diagnostic est encore largement basé sur l'observation descriptive et l'impression générale était que les maladies " hormonales ", à l'exception des thyroïdites et du diabète, étaient rares et en tant que telles ; c'étaient tout au plus des sujets de curiosité. Il manquait en fait une culture biologique qui accepte ce qui aujourd'hui paraît évident, l'existence de systèmes cellulaires d'information intégrés et interdépendants, sans lesquels l'organisme ne peut mettre en œuvre son propre programme génétique. »

« Aujourd'hui », continuent l'endocrinologue (P. Marrama) et le médecin interniste (A. Angeli), « une deuxième révolution culturelle est en cours, qui implique l'endocrinologie et de manière plus générale, tous les systèmes d'information de l'organisme. Nous sommes en train de réaliser que les hormones sont en réalité des informateurs complexes, versatiles, pluripotents, non réductibles à une simple formule moléculaire ni aux seules molécules endocrines ; leurs homologies structurelles avec des produits d'autres systèmes comme les cyto-lymphocytes (produits du système immunitaire), les neuropeptides (produits du système nerveux), les facteurs de croissance et de régulation des tissus (produits ubiquitaires), sont telles et si nombreuses qu'on peut considérer l'activité hormonale comme la seule des fonctions potentielles. »

Les □gures « clé » de la révolution

Le physicien, l'immunologiste, le neurobiologiste, le psychiatre, l'endocrinologue, l'interniste : voilà les figures « clé » de la révolution en cours dans les sciences biomédicales. Mais quel est l'objet de leurs recherches, quel est l'objet de ce livre ? Il a été défini de différentes manières, signifiant ainsi une perméabilité progressive des frontières du domaine d'enquête : neuro-endocrinologie, psycho-neuro-immunologie, psycho-neuro-endocrinologie.

La neuro-endocrinologie nait virtuellement à la fin des années 1920, quand un couple de scientifiques, les époux Ernst et Berta Scharrer démontrèrent que certains neurones de la partie fondamentale du cerveau appelée hypothalamus produisaient des substances de type hormonal. Les Scharrer appelèrent ces substances « granules simili-endocriniennes », et « neurosécrétion », leur libération par les neurones du cerveau. Une vingtaine d'années plus tard furent identifiés les rapports étroits entre l'hypothalamus et l'hypophyse, la glande endocrine qui joue un rôle central dans tout le système hormonal.

Le lien étroit entre le cerveau et celles qui étaient encore appelées « glandes à sécrétion interne », fut donc identifié. Mais pendant de longues années les neurones de l'hypothalamus qui produisaient des hormones furent considérés comme d'un type un tant soit peu exceptionnel et limités à cette aire très particulière du cerveau.

La découverte des neuropeptides

Le développement des techniques de microscopie électronique et son application aux tissus, cérébraux et nerveux en général, de techniques particulières de visualisation (comme la fluorescence et la chimie immuno-histhologique) vers le début des années 1970, ont permis de visualiser les parties terminales des neurones gonflées, non seulement des petites vésicules contenant les transmetteurs du signal nerveux (appelées « neurotransmetteurs »), mais aussi de vésicules plus grandes et de couleurs différentes. L'analyse du contenu de ces vésicules a commencé ces vingt dernières années et est

encore toujours en cours. À ce jour, environ cinquante de ces substances ont été identifiées et baptisées « peptides » ou « neuropeptides ».

Donc, les neurones en général, et pas uniquement ceux spécialisés de l'hypothalamus, apparaissent comme des cellules capables de libérer des neurotransmetteurs et des neuropeptides.

Mais le fait le plus déboussolant est la constatation de ces dernières années : les peptides sont produits non seulement par les neurones mais aussi par les cellules endocrines et les cellules immunitaires. En outre, un neuropeptide, par exemple la cholécystokinine (CCK, ainsi nommée car parmi ses facultés, figure celle d'induire la contraction de la vésicule biliaire), identifiée dans un premier temps dans l'intestin, a ensuite été retrouvée dans le cerveau.

Le coup de grâce aux traditionnelles séparations entre les trois systèmes, nerveux, endocrinien et immunitaire, a été porté en 1989 par J. Edwin Blalock, doyen de physiologie à l'Université d'Alabama, avec la démonstration que non seulement les trois systèmes communiquent, mais que la communication est bidirectionnelle c'est-à-dire qu'elle va du cerveau aux cellules dédiées à la défense immunitaire et de ces dernières au cerveau, ainsi que du cerveau aux cellules endocrines et aux cellules immunitaires et vice-versa. Ainsi naquit la psycho-neuro-endocrino-immunologie.

L'écroulement des vieilles idées

Cette révolution en cours dans les sciences biomédicales n'est pas l'accouchement d'un chercheur génial isolé, même si comme nous le verrons, les études pionnières d'un grand scientifique, le canadien Hans Selye, ont joué un rôle important. C'est au contraire le produit d'autres révolutions dans des disciplines traditionnellement séparées : la neurophysiologie, l'immunologie, l'endocrinologie. La psycho-neuro-endocrino-immunologie (que nous pouvons appeler PNEI pour faire plus court) est le produit de ces changements et elle imprime à son tour une accélération au rythme et la qualité du changement en cours dans les disciplines prises une par une. Mais surtout, elle appelle avec force une modification radicale du milieu médical dominant, un modèle obsolète, décadent dans sa pratique clinique et qui constitue désormais une gêne pour le développement de la recherche scientifique.

Quelles sont donc les idées porteuses de l'ancien modèle que la PNEI remet en question ? Je vais essayer de les résumer.

Le cerveau humain est semblable à un ordinateur, une station de commande centrale qui reconnaît l'extérieur en le lisant comme un calculateur lit une bande magnétique, et qui gouverne l'intérieur par l'intermédiaire de commandes lancées de haut en bas via le réseau nerveux. Le cerveau est le rayon spécial et inaccessible de l'organisme, ses codes et ses composantes sont uniques et introuvables dans aucun autre organe. À leur tour, les

défenses immunitaires sont de types mécanique et automatique : l'anticorps bloque l'antigène en le neutralisant. Les hormones sont un système de biorégulation automatique, leur influence sur les maladies communes est pratiquement nulle : elles constituent le diagnostic dans quelques rares cas de graves déséquilibres endocriniens qui se présentent à l'observation clinique. Les neurosciences et la PNEI démontrent au contraire que le cerveau, tout en étant naturellement le siège des fonctions intellectives humaines, non seulement n'est pas comparable à une calculatrice dans sa façon de lire la réalité environnante mais il est, en même temps et à tous les effets, une grande glande endocrine, rejoignant ainsi une intuition géniale de l'antique médecine occidentale : le cerveau est une glande, comme la mamelle (Hippocrate) et orientale : « le cerveau est le lac de la moelle épinière » médecine traditionnelle chinoise). Ainsi le système immunitaire peut être défini comme un véritable organe des sens, l'œil interne, organisé en *Network* pour surveiller aussi bien l'intérieur que l'extérieur.

Dans cette nouvelle conception les glandes endocrines ne sont pas de simples « thermostats » ; elles constituent un système structuré à plusieurs voies qui, en collaboration avec les systèmes nerveux et immunitaire, met en œuvre les réactions vitales d'adaptation de l'organisme aux changements en provenance de l'extérieur. Et les réactions vitales de l'organisme humain incluent les fonctions cognitives auxquelles participent des organes et des molécules d'origine non nerveuse : par exemple, la participation de quelques hormones à la construction de la mémoire est désormais prouvée.

Et donc, enfin : la communication à l'intérieur de l'organisme n'est pas de type hiérarchique mais bidirectionnelle et diffuse. Par ailleurs, sans ces nouvelles idées, il serait impossible d'expliquer et de situer des résultats de la recherche qui seraient confus et contradictoires.

La rupture des barrières entre les grands systèmes de régulation de l'organisme

J'ai déjà avancé l'idée que la capacité à produire des neuropeptides appartient aussi bien au système nerveux qu'au système endocrinien ou au système immunitaire, et que la même substance peut être utilisée par des organes très différents, par exemple l'intestin et le cerveau. Cette fragilité croissante des barrières entre les grands systèmes de régulation générale de l'organisme et le caractère de plus en plus vague de leurs frontières, ont conduit certains chercheurs à proposer une nouvelle terminologie pour signaler un nombre croissant de cellules non nerveuses, mais qui présentent certaines caractéristiques semblables au neurone. Les scientifiques japonais qui ont conduit ces études ont regroupé sous le nom de « para-neurone » un groupe de cellules très hétérogènes (on va des cellules intestinales à d'autres qui se trouvent dans les bronches, ou encore qui se trouvent dans l'urètre) mais unies par le fait que leur comportement est tout à fait semblable à celui du neurone, sans pour autant en être un.

Mais ce n'est pas tout. Même sur le plan de la terminologie, les chercheurs sont en train de démolir l'idée traditionnelle du monopole du cerveau sur les fonctions nerveuses. Les immunologistes qui étudient la cellule immunitaire, pour en décrire les caractères de structure neuroendocrinienne, c'est-à-dire capables de recevoir et envoyer des signaux au système nerveux et endocrinien, utilisent la métaphore du lymphocyte comme « cerveau immuno-mobile ». De même, pour décrire le rôle de coordination des activités digestives par le système nerveux, les études de la physiologie de l'intestin parlent-elles de « cerveau entérique ».

Le ventre aussi a son cerveau

Sans doute cela vaut-il la peine de dire quelques mots complémentaires sur ce dernier aspect, parce qu'il éclaire bien le changement d'optique en cours exprimant l'avancement actuel de la recherche. Depuis longtemps, les anatomistes ont décrit un vaste réseau nerveux à l'intérieur des parois de l'estomac et de l'intestin, réseau en relation avec les fibres nerveuses provenant des deux ramifications du système nerveux autonome, le sympathique et le parasympathique, mais leurs caractéristiques et leurs fonctions n'étaient pas bien connues.

Des recherches récentes ont permis de certifier que le réseau nerveux des parois internes de la portion gastro-intestinale présente une quantité remarquable de neurones, environ cent millions, et qu'il joue un rôle presque totalement indépendant du cerveau central auquel il est certainement connecté par le système nerveux autonome, mais dont il ne dépend pas pour son fonctionnement.

On a consenti que si l'on interrompt les connexions entre le système nerveux autonome et le réseau nerveux entérique, ce dernier continue à effectuer ses propres tâches. Ce réseau nerveux, baptisé « système nerveux entérique », « cerveau entérique » ou encore « deuxième cerveau » est en lien étroit avec le système endocrinien, qui est très répandu à l'intérieur de l'appareil digestif suite à l'œuvre des cellules endocrines éparses dans la muqueuse gastro-intestinale. Mais il l'est aussi avec le système immunitaire, qui dans cette partie de notre corps prend lui aussi l'aspect d'un vaste réseau lymphatique, où circulent les lymphocytes.

Le réseau lymphatique et le réseau nerveux s'étendent l'un sur l'autre dans une zone bien déterminée du tissu de l'intestin grêle, dans la tunique sous la muqueuse. Notre ventre se présente donc comme un puissant complexe neuro-endocrino-immunitaire intégré qui accomplit des tâches avec une grande marge d'autonomie mais qui, en même temps – comme nous le verrons au cours du livre – se confronte continuellement, avant tout avec l'extérieur (la nourriture), mais aussi avec l'intérieur (le cerveau, ses émotions, ses perturbations, ses maladies).

Stress, sélection clonale, *Network* immunitaire, neuropeptides : naissance de la nouvelle science médicale

Une nouvelle ère s'ouvre avec Hans Selye

En 1936, avec un article publié dans la revue scientifique britannique déjà prestigieuse à l'époque « Nature », le médecin et scientifique canadien d'origine autrichienne Hans Selye décrivit « un syndrome produit par divers agents nocifs » (c'est le titre de la publication) caractérisé par une réaction identique, indépendante du type de substances injectées à l'animal d'expérimentation.

H. Selye signala qu'elle était caractérisée par une augmentation physique et fonctionnelle (ou hypertrophie) de la partie de la glande surrénale appelée « cortex » (ou corticosurrénale) et par une réduction, au contraire (ou atrophie) du thymus (la glande placée derrière le sternum qui joue un rôle fondamental dans le système immunitaire) et des glandes lymphatiques. H. Selye, dans son article dans « Nature » décrivit également la présence d'ulcères gastriques chez l'animal soumis à cette expérimentation.

Pourquoi cette étude est-elle importante ? Parce qu'elle marque un tournant ; elle ferme et ouvre tout à la fois une époque. Elle ferme la première phase de la physiologie moderne en concluant les travaux de deux grands scientifiques, C. Bernard et W. Cannon qui, pour décrire le fonctionnement de l'organisme humain, introduisirent les concepts de « constance de l'environnement interne » et d'« homéostasie ».

La découverte du stress

Walter Cannon, en particulier, fut le premier à introduire de 1910 à 1929, le terme de stress, qui en anglais signifie « effort » et qui jusqu'alors était utilisé en ingénierie pour définir l'effort ou la tension auxquels sont soumis les matériaux, pour indiquer une réaction d'alarme produite dans l'organisme par un « stimulus » externe.

Réaction d'alarme, perturbation de l'homéostasie, stress : ce sont les concepts les plus pointus de la science de son époque que H. Selye mit en œuvre pour expliquer ses expérimentations. Que signifiait le fait que les animaux de laboratoire réagissaient de manière identique si on leur inoculait une grande variété de substances nocives ? Pour quelles raisons les animaux, au-delà du même agent stressant (stressor) réagissaient-ils en produisant en excès la même hormone, le cortisol, produit par le cortex surrénal ? Quelle était la signification de l'atrophie du thymus et de la plus grande vulnérabilité aux infections ? Et pourquoi, enfin, enregistrait-on l'apparition d'ulcères gastriques ? H. Selye conclut qu'il se trouvait face à l'activation d'une réponse biologique fondamentale, qui pour cette raison était non spécifique et donc indépendante du type du stressor et qui consistait en l'activation d'un axe

vital, celui qui est lié à deux glandes endocrines, l'hypophyse et les surrénales, qui produisaient ce complexe de symptômes et de modifications biologiques décrites, et que ce scientifique d'avant-garde résuma dans la définition de « syndrome général d'adaptation ».

Le stress est donc une adaptation de l'organisme au changement de son homéostasie interne, changement induit par un stressor.

Les phases du stress

H. Selye décrivit trois phases : *alarme, résistance et dépression*.

Durant la phase d'*alarme*, l'organisme mobilise ses défenses en activant soit l'axe hypophyse cortico-surrénal soit l'autre partie du surrénal, appelée médullaire, qui produit l'adrénaline et la noradrénaline.

Dans la phase de *résistance*, si le stress persiste, l'événement fondamental est la poursuite de la surproduction de cortisol, qui a comme conséquence la suppression des défenses immunitaires.

Dans la phase de *dépression*, enfin, on enregistre l'épuisement de la glande surrénale et la mort de l'animal de laboratoire, qui sans la protection du cortisol, présente des ulcérations de la muqueuse gastrique.

Dans les décennies suivantes, des générations de scientifiques ont discuté, critiqué, modifié les recherches de Hans Selye (travaux de révision auquel il a activement participé jusqu'à la fin de sa vie), mais cet article avait ouvert en grand un nouveau continent scientifique : celui de la mesure de l'objectivisation des conséquences sur l'organisme vivant de l'action de certains stimuli extérieurs dangereux, nocifs ou vécus comme tels.

Ces quarante dernières années, des milliers de travaux scientifiques ont démontré que non seulement les rats mais également les êtres humains réagissaient en activant la même réponse fondamentale, qu'ils se trouvent face à l'agression d'un virus, à une menace, une émotion intense ou une autre stimulation environnementale, enregistrée par nos sens et élaborée dans notre cerveau.

La lente émergence de la nouvelle immunologie

L'émergence de nouvelles idées dans le domaine immunologique fut au contraire plus lente. Il faudra attendre la moitié des années 1950 pour entrevoir les prémices d'un changement qui cependant, une fois entamé, révolutionnera de fond en comble la vieille conception de l'immunologie.

Les deux personnages clé du changement sont certainement le danois Niels Kay Jerne et l'australien Frank Macfarlane Burnet, tous deux prix Nobel de médecine. C'est à ce dernier que l'on doit la théorie de *la sélection clonale*, présentée en 1959, tandis que l'on doit à N.K. Jerne l'idée et sa démonstration

expérimentale, élaborées en 1973-74, que notre système immunitaire fonctionne comme un réseau, un *Network* qui a la tâche de reconnaître les éléments étrangers en nous reconnaissant dans le même temps nous-mêmes.

J'aurai l'occasion d'illustrer ces théories en détail dans le chapitre « le système immunitaire ».

Pour le moment, il nous suffit de rappeler que l'affirmation de la nouvelle immunologie porte en elle le concept du système immunitaire comme organe des sens, comme un réel réseau cognitif, composé de milliards d'unités de reconnaissance en circulation dynamique constante à l'intérieur de l'organisme, destiné à la reconnaissance du milieu interne. La compréhension de plus en plus précise des modalités d'accomplissement de cette tâche par le système immunitaire fait l'objet de recherches intenses, avant tout pour tenter de faire face à toute une gamme de maladies en expansion rapide, les « maladies auto-immunes », c'est-à-dire les pathologies résultant d'une réponse excessive du système immunitaire qui se met à attaquer les tissus de son propre organisme. Mais aussi, et je dirais surtout, pour comprendre comment le réseau demeure en équilibre et comment il réagit en se modifiant sous l'action de virus, bactéries, toxines, ou du milieu interne, du système nerveux, du système endocrinien, des caractéristiques métaboliques de l'organisme et ainsi de suite.

La neuro-endocrinologie découvre les mots et les phrases de la communication entre le cerveau et le corps

Les années durant lesquelles N.K. Jerne présentait sa théorie du *Network* immunitaire sont aussi les années rugissantes de la neuro-endocrinologie et de l'identification progressive de ces substances dont nous avons parlé en début de chapitre, les *neuropeptides*.

En 1968, après dix ans de travaux et après avoir manipulé cinquante tonnes de fragments d'hypothalamus de brebis, R. Guillemin publia dans « Sciences », une importante revue scientifique étasunienne, un article intitulé Peptides dans le cerveau : *la nouvelle endocrinologie du neurone*.

Dans cet article, il annonçait l'identification du premier facteur hypothalamique stimulateur de l'hypophyse : la TRH, *Tireotropic Releasing Hormone,* un neuropeptide produit par le cerveau qui stimule l'hypophyse à produire une hormone, la TSH (hormone thyréotrope) qui à son tour stimule la thyroïde à produire ses propres hormones, la T4 et la T3.

Toujours dans « Sciences » plusieurs années après, en 1981, W. Vale annonçait la découverte du CRF *Corticotropin Releasing Factor* (facteur de libération de la corticotropine) le peptide qui stimule, justement, la libération par l'hypophyse de la corticotropine (ACTH) qui à son tour va stimuler le cortex surrénal à produire les corticostéroïdes. Durant les quinze années qui

se sont écoulées entre l'identification de la TRH et de la CRF, d'autres facteurs stimulant l'hypophyse et des dizaines d'autres peptides ont été trouvés.

Le nouveau siècle : con□rmations, nouveautés, avancées

Comme nous l'avons vu, la psycho-neuro-endocrino-immunologie est le résultat de convergences de changements et d'avancées dans le domaine des sciences du cerveau et du système immunitaire. Vers la fin du siècle dernier, des nouveautés importantes dans le champ des neurosciences et des confirmations des hypothèses les plus innovantes dans le domaine de l'immunologie permettent des systématisations et des avancées sur le plan du modèle théorique et sur celui pratico-thérapeutique, au-delà des attentes les plus optimistes. Voyons en synthèse ce que vous trouverez par la suite en détail dans les chapitres suivants.

Le cerveau est plastique et capable de se renouveler en étroite relation avec l'environnement

De la naissance à la mort, le cerveau humain subit des remaniements continuels.

Les changements liés au développement d'un être nouveau sont prévisibles et scientifiquement documentés depuis longtemps. Par contre, ceux liés au fonctionnement courant du cerveau posent de grandes difficultés à leur compréhension.

Dans notre modèle scientifique traditionnel le cerveau est un tissu pérenne, comme on le lit dans les textes d'anatomie et d'histologie ; une fois la croissance achevée, les rapports entre les parties qui le constituent sont donnés une fois pour toutes.

En réalité, des études datant de la fin du XX^{e} siècle /début XXI^{e}, ont démontré que l'assiette anatomique (c'est-à-dire la relation entre les parties) varie au moins en fonction de trois phénomènes :

- ***pour répondre à divers stimuli, les rapports entre cellules peuvent se modifier, de manière réversible***. Ceci fut documenté en ce qui concerne l'hypothalamus. Très intéressantes à ce propos sont les études qui démontrent des modifications anatomiques du noyau supra-optique de l'hypothalamus, en faisant boire à des animaux pendant sept jours une solution saline ou bien en leur occasionnant un stress, par exemple en les empêchant de sortir pendant une période équivalente. L'excès de sel provoque des modifications anatomiques hypothalamiques plus importantes que celles produites par le stress, mais la nature des modifications est identique ;

- ***de nouvelles connexions peuvent se former (et se forment continuellement) qui modifient la carte cérébrale d'une zone***. La première étude sur les humains date de 1995, et elle démontre que la répétition d'un exercice de mouvement rapide des doigts durant quatre semaines provoque un élargissement de l'aire corticale moteur primaire, dédiée à l'organisation du mouvement des doigts. Dans cette étude réalisée par résonance magnétique, il fut démontré que l'élargissement de la zone corticale moteur persistait des mois durant, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'exercice puisse être rappelé à l'esprit. Ceci signifie que l'exercice répété avait créé de nouveaux circuits stables. Donnée confirmée par quelques études réalisées sur le cerveau de musiciens qui, pour leur travail, ont besoin d'acquérir une habileté particulière, tant auditive que motrice ;

- ***de nouvelles cellules peuvent se former (et se forment) : neurones et cellules gliales***. Ce phénomène se nomme la « neurogenèse » et marque la fin du dogme centenaire sur la fixité du tissu nerveux. En 1999, nous avons eu la démonstration que, même dans le cerveau adulte, il y a des aires qui produisent continuellement de nouvelles cellules nerveuses. Jusqu'en 2001 cependant, on ne savait pas très clairement à quoi pouvaient bien servir ces neurones nouveau-nés retrouvés dans l'hippocampe des singes et des humains ou dans le bulbe olfactif des rats. Une équipe de neurobiologistes de New Jersey, guidée par deux femmes Tracey J. Shors et Elizabeth Gould, avec un travail expérimental sur des rats, a démontré que les neurones à peine générés vont s'intégrer dans les circuits de l'hippocampe et que leur présence est essentielle pour la fixation de nouvelles informations. Par conséquent, le cerveau produit de nouvelles cellules nerveuses surtout au cours de l'apprentissage de nouvelles choses. Les conséquences de cette découverte sont importantes, comme nous le verrons, dans la prévention et la thérapie des maladies neuro-dégénératives. Mais il y a plus : les travaux d'Elizabeth Gould et de Bruce McEwen, autorité internationale dans le domaine de la neuroendocrinologie du stress, ont démontré que la neuro-genèse est fortement influencée par les stimuli environnementaux et particulièrement par le stress, qui est en mesure de bloquer la production de nouvelles cellules nerveuses.

Le réseau nerveux périphérique est au centre du réseau PNEI

Les études de Walter Cannon et Hans Selye sur le sympathique et sur l'axe endocrinien du stress, dont j'ai parlé ci-dessus, ont ouvert la possibilité de donner une représentation scientifique au rapport entre émotions, santé et maladies. En même temps, une interprétation trop schématique et antagonique des deux branches du neuro-végétatif risque de nous empêcher de saisir la complexité de la physiologie humaine. En réalité les études plus récentes documentent le fait que le sympathique et le parasympathique travaillent de manière plus intégrée et moins antagoniste que ce que l'on

supposait. Mais il y a plus : les études qui assignent au neuro-végétatif également des fonctions sensorielles, se multiplient, partant par exemple de la constatation que le nerf vague, qui est le plus grand système de transmission du parasympathique est aussi la plus importante voie afférente, et donc porte les informations sensorielles des organes internes au cerveau, douleur comprise. Mais, par delà le fait qu'on puisse plus ou moins classifier les fibres neurovégétatives comme sensorielles, il est certain qu'elles travaillent à l'intérieur d'un réseau horizontal, où elles rencontrent d'autres acteurs : les fibres nerveuses sensorielles, les cellules immunitaires, les vaisseaux sanguins.

C'est ici que se déroule un dialogue étroit, fait de neuropeptides, cytokines et autres substances actives, qui régule l'activité des fibres sympathiques et parasympathiques et qui influence puissamment l'activité du système immunitaire, au point que le rôle inflammatoire que les fibres nerveuses périphériques peuvent jouer en des contextes donnés (ce qu'on appelle l'« inflammation neurogénique ») est amplement documenté.

Les points cardinaux de la révolution scientifique en immunologie

À côté de l'inflammation neurogénique, à peine mentionnée, les tournants dans la recherche, qui constituent les piliers d'une nouvelle vision du système immunitaire, peuvent être résumés ainsi :

- le système, bien que composé de diverses sortes de cellules et d'un nombre indéterminé d'éléments, est capable d'autorégulation et est en mouvement continu,
- il n'y a aucun organe qui ne soit pas « monitoré » par le système immunitaire,
- le système fonctionne tel un organe des sens internes et participe donc activement à la régulation de l'équilibre dynamique de l'organisme humain : c'est-à-dire qu'il se comporte comme un grand système de régulation physiologique qui influence et est influencé par les autres systèmes régulateurs (le système nerveux et le système neuroendocrinien),
- les modalités normales de réponse immunitaire activent des circuits qui ont une double polarité oscillante, dénommés systèmes Th1 et Th2, pourvus de systèmes de contrôle sophistiqués, parmi lesquels les plus importants sont les Th3 et les T régulateurs,
- dans la construction et le maintien de l'équilibre du système, c'est la tolérance acquise par le système immunitaire des muqueuses et particulièrement de sa portion intestinale qui est centrale,
- dans l'espèce humaine, le système a une forte empreinte sexuelle : la différence mâle/femelle influence puissamment les modalités de réponse et donc notre susceptibilité aux maladies.

Émotions et conscience sont entremêlées, dans le bien et le mal

Des études d'équipes de recherche dirigées par Antonio Damasio, de l'Université de l'Iowa, et par Joseph Ledoux de l'Université de New York ont démontré à plusieurs reprises que les processus décisionnels et ceux de mémorisation, étroitement liés entre eux, dépendent de manière déterminante du circuit limbique et donc des aires cérébrales qui élaborent les émotions fondamentales. Les premières années du XX^{e} siècle ont été riches en études sur la neurobiologie des émotions et, grâce à l'utilisation des images cérébrales, on a pu identifier les voies nerveuses que suivent les émotions.

On peut ainsi apprécier la signification profonde des mécanismes émotionnels, leur universalité, leur caractère inné et leur diffusion à d'autres espèces animales, confirmant ainsi la substance du très beau, méconnu et souvent dénaturé, travail de Charles Darwin sur *L'expression des émotions* chez l'homme et les autres animaux. Les émotions fondamentales incarnent notre histoire évolutive en tant que mammifères sociaux, fournissent des schémas ancestraux de réponse aux défis environnementaux, entrant dans les processus décisionnels qui produisent les comportements. En ce sens, il est scientifiquement établi que nous sommes un mélange d'émotions et de conscience. Dans le bien et dans le mal. Cette donnée de fait ouvre de nombreuses interrogations non seulement de type médical, et donc relatives à la santé individuelle mais aussi de types social et politique et donc relatives aux choix des nations et des gouvernements en ce qui concerne les relations entre les peuples et, entre notre espèce et les écosystèmes terrestres.

Nous ne pouvons faire abstraction du fait que nous sommes des animaux sociaux.

Jusqu'en 1985, la relation entre environnement et santé était basée sur le seuil de pauvreté. Par conséquent, les facteurs qui étaient pris en considération étaient les conditions hygiéniques et sanitaires de l'habitat, du quartier et le niveau de revenus. C'est l'ancienne médecine préventive, encore enseignée dans de nombreuses universités, qui oriente la pratique des services sanitaires et, pour laquelle prévention signifie : chlore dans l'eau potable et vaccinations de masse. Avec certains travaux britanniques de la fin des années 1970, moitié des années 1980, réalisés sur des employés du service public anglais, on démontre qu'il existe un gradient économico-social duquel il est possible de déduire des différences dans la morbidité et la mortalité, là même où la différence, en terme de maladies et mort, vient du niveau culturel et du degré de satisfaction sociale, et donc, directement du rôle que la personne joue dans le réseau des relations sociales. Plus le niveau culturel et le degré d'autonomie au travail sont bas et, en général, plus la position occupée dans le système des relations sociales est basse, plus la possibilité de tomber malade et de mourir est grande.

Il est désormais établi que le degré de cohésion de la classe sociale a une influence directe sur la mortalité. Plus la société est compétitive, plus les délits et la mortalité augmentent. Certaines études ont démontré un rapport direct entre divers degrés d'hostilité et de violence des environnements urbains, et, la mortalité cardiovasculaire. Plus le niveau d'hostilité urbaine est élevé, plus la mortalité cardiovasculaire est grande. De cette relation entre environnement social et santé mise en évidence par les études épidémiologiques, nous connaissons désormais également les mécanismes patho-génétiques qui la nourrissent, en référence au système du stress, étudiés et objectivés avec un modèle très intéressant, – que nous verrons en détail –, par Bruce McEwen et ses collaborateurs de l'Université Rockefeller. De cette nouvelle vision de l'être humain qui ne peut être étudié que dans son contexte, et donc dans le système des relations qui le concernent, émerge une ligne de recherche d'un intérêt extraordinaire, relative à l'évolution de l'individu. Il est en fait désormais évident que les facteurs environnementaux peuvent influencer le développement prénatal et produire des effets fonctionnels et structurels qui dureront toute la vie. Dans le ventre de la mère, se réalise en quelque sorte une programmation « d'empreinte » prénatale des principaux systèmes de régulation physiologique de l'organisme : avant tout, de l'axe du stress.

Une situation de stress chronique durant la grossesse, ou bien un traumatisme, peuvent programmer le système de stress de l'enfant à naître de manière à favoriser, à l'âge adulte, l'apparition de désordres dans divers domaines, psychique à immunitaire. Du reste, il est prouvé qu'un traitement aux corticoïdes durant la grossesse, surtout pendant le dernier trimestre, réduit le poids à la naissance. De nombreuses études établissent un lien entre un faible poids à la naissance et les maladies dans l'âge adulte : cardiopathies, hypertension, diabète de type II et augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

La PNEI comme modèle théorique et la médecine intégrée comme nouvelle synthèse thérapeutique

Il me semble donc que la période 1995-2005 a été cruciale dans la maturation de la PNEI comme nouveau modèle théorique, capable de jeter un regard neuf sur les anciennes maladies comme sur les nouvelles. Même les pathologies traditionnellement plus éloignées d'une vision holistique et normalement abordées et traitées dans une optique purement biologique, comme l'athérosclérose, présentent des données scientifiques qui peuvent être interprétées uniquement dans le modèle de la psycho-neuro-endocrino-immunologie. Comment expliquer en fait la relation inverse entre l'épaississement de la carotide et le rang social des macaques (plus le rang social est bas, plus l'athérosclérose de la carotide est importante) ? Ou bien entre l'athérosclérose et la dépression chez les humains ?

D'autre part, des études publiées dans les revues de la Société de Cardiologie étasunienne (« Stroke », « Circulation ») démontrent une diminution de la plaque d'athérosclérose chez des groupes de patients traités avec des programmes de techniques anti-stress. Une théorie est supérieure à une autre si elle est en mesure d'expliquer un plus grand nombre de faits.

En adoptant le modèle PNEI, les chercheurs sont en mesure d'expliquer un nombre supérieur de faits. D'autre part, les médecins et les opérateurs sanitaires peuvent en général réorienter leur pratique selon une approche holistique, « un terme » écrit Robert Sapolsky, neurobiologiste étasunien, dans la préface du livre de son collègue Bruce McEwen sur le stress « que certains médecins refusent pour des raisons purement viscérales ».

En effet, en adoptant l'approche holistique, le médecin perçoit la personne non plus « en pièces détachées » ou pire, comme réceptacle de maladies ou de symptômes, lus sous l'angle de spécialistes. Il voit la personne comme un *Network* en déséquilibre momentané. Il en connaît les facteurs de déséquilibre et de rééquilibre. Il sait que le réseau humain peut être influencé non seulement par des médicaments, mais également par l'alimentation, les plantes, l'activité physique, les techniques psychologiques, les techniques de contrôle du stress, par des instruments thérapeutiques anciens et hétérodoxes, qui bénéficient d'une documentation scientifique croissante.

En bref, une nouvelle synthèse thérapeutique se profile, que nous avons nommée « médecine intégrée ». Une médecine qui s'occupe de la personne dans son intégralité et qui propose des schémas de prévention et des thérapies qui intègrent les divers points d'entrée au *Network* humain, en utilisant des instruments qui combinent le meilleur de la biomédecine et le meilleur des médecines anciennes et non conventionnelles.

Mais à ce stade, le moment est venu de commencer votre voyage. Je conseille au lecteur de ne pas sauter les prochains chapitres, même s'ils présentent un certain degré de complexité. La compréhension des bases anatomo-physiologiques et biochimiques de la PNEI est en fait décisive si l'on veut encadrer les problèmes cliniques qui seront présentés dans la troisième partie du livre.

Œuvres générales et de référence

- R. Ader, N. Cohen, D. Felten. *Psychoneuroimmunology*, III ed., Academic Press, Amsterdam, 2001. Il s'agit du texte classique sur le sujet, publié pour la première fois en 1981. Cette nouvelle édition, qui tépoigne du développement de la PNEI, a été doublée, en deux volumes.
- I. Berczi, A. Szentivanyi. *New foundation of biology*, Elsevier, Amsterdam, 2001. Un texte technique plein de suggestions de recherche.
- M. Biondi *Mente, cervello e sistema immunitario*, McGraw-Hill, Milano, 1997. Un volume de plusieurs chapitres, dont très peu en Italien.

- J.E. Blalock. *Neuroimmunoendocrinology*, III ed., Karger, Basilea, 1997. Un texte technique d'un des chercheurs les plus importants en la matière.
- F. Bottaccioli. *Il Sistema immunitario la bilancia della vita*, II ed., Tecniche Nuove, Milano, 2008. Une étude approfondie sur le système immunitaire, avec un long appendice sur alimentation et immunité.
- A. Conti. *Neuroimmunomodulation*, Annals of New York Academy of Sciences, New York, 2001. Il s'agit d'un volume qui rassemble les relations présentées lors d'un important congrès de la Société internationale de neuro-immuno-modulation.
- N.K. Jerne. *Il sistema immunitario*, « Le Scienze », novembre 1973. L'article de divulgation grâce auquel le grand immunologiste présente sa théorie du *Network* immunitaire de façon organique.
- M. Marmot. *The status syndrome. How social standing affects our health and longevity*, Times Books, H. Holt & Co., New York, 2004. Un texte de divulgation et d'épidémiologie sociale, écrit par un des scientifiques majeurs, qui documente les influences de l'environnement social sur la santé et la longévité.
- P. Marrama, A. Angeli. *Manuale di endocrinologia*, Masson, Milano, 1992. Un texte qui date certainement, mais de grand intérêt pour l'approche holistique explicite.
- E.A. Mayer, C.B. Saper. *The biological basis for mind body interactions*, Elsevier, Amsterdam, 2000. Un texte technique bien organisé et très utile pour approfondir le sujet.
- B. McEwen. *Handbook of physiology. Coping with environment : neural and endocrine mechanisms,* vol. IV, sez. VII, Oxford University Press, Oxford, 2001. Un texte technique écrit avec beaucoup de soin par un des plus grands endocrinologues internationaux, qui fait partie de la fameuse série du Manuel de Physiologie publié par la Société étasunienne de Physiologie depuis 1987. Très important pour ceux qui s'intéressent à la recherche.
- B. McEwen. *The end*

• E.M. Stenberg. *The balance within, the science connecting health and emotions*, W.H. Freeman and Company, New York, 2000. Un texte de divulgation d'Ester Stenberg, personnage très connu, et présidente de la Société internationale de neuro-immuno-modulation.

○○○