

Les avancées scientifiques en psychiatrie

Un nouveau cadre conceptuel de travail pour la psychiatrie

A new intellectual framework for psychiatry

Erik R. Kandel *

722 West 168th St, New York, NY 10032, USA

Reçu le 21 juillet 1997; accepté le 11 novembre 1997

Résumé – Dans une tentative de placer la pensée psychiatrique et la formation des futurs psychiatres dans une position plus centrale dans le contexte de la biologie moderne, l'auteur expose le début des grandes lignes d'un nouveau cadre intellectuel pour la psychiatrie qui s'appuie sur la pensée biologique actuelle concernant les relations de l'esprit et du cerveau. L'objet de ce cadre de travail est double. D'abord, il est conçu pour souligner que les exigences professionnelles des futurs psychiatres demanderont une meilleure connaissance de la structure et du fonctionnement du cerveau que ce qui est actuellement accessible dans la plupart des programmes de formation. Ensuite, il est conçu pour illustrer le fait que le domaine unique que la psychiatrie occupe dans la connaissance académique médicale, l'analyse de l'interaction entre les déterminants sociaux et biologiques du comportement, peut être mieux étudié en ayant aussi une pleine connaissance des éléments biologiques du comportement. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Summary – In an attempt to place psychiatric thinking and the training of future psychiatrists more centrally into the context of modern biology, the author outlines the beginnings of a new intellectual framework for psychiatry that derives from current biological thinking about the relationship of mind to brain. The purpose of this framework is twofold. First, it is designed to emphasize that the professional requirements for future psychiatrists will demand a greater knowledge of the structure and functioning of the brain than is currently available in most training

* Auteur correspondant. Monsieur le Professeur Erik R Kandel, Prix Nobel de médecine 2000, Howard Hughes Medical Institute and Center for Neurobiology and Behavior, Departments of Psychiatry and Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia, University College of Physicians and Surgeons.

☆ Traduction par J.M. Thurin de l'article paru dans *l'American Journal of Psychiatry* 1998 ; 155 : 457-69. J.M. Thurin, 9, rue Brantôme, 75009 Paris, France.

☆☆ Cet article est une version étendue de l'allocution donnée pour le 100^e anniversaire de l'Institut Psychiatrique de l'État de New-York de Columbia. Reçu le 11 juillet 1997, révision reçue le 4 novembre 1997, acceptée le 11 novembre 1997 par *l'American Journal of Psychiatry*. Nous remercions les éditions de l'American Psychiatric Press de leur autorisation à publier cette traduction. L'ouvrage d'Erik Kandel, *Principles of Neural Science*, en cours de révision à l'époque pour sa 4^e version est paru depuis sous les références suivantes :

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel T. *Principles of Neural Science*, 4th Ed. New York : McGraw-Hill, Health Profession ; 2000.

programs. Second, it is designed to illustrate that the unique domain which psychiatry occupies within academic medicine, the analysis of the interaction between social and biological determinants of behavior, can best be studied by also having a full understanding of the biological components of behavior. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Psychiatrie; Psychanalyse; Neurosciences; Biologie; Génétique; Environnement; Psychothérapie; Comportement; Pharmacothérapie; Structure; Cerveau; Imagerie; Esprit

Keywords: Psychiatry; Behavior; Pharmacotherapy; Structure; Brain; Neuro-imaging; Mind

Quand les historiens des sciences porteront leur attention sur l'émergence de la médecine moléculaire dans la seconde moitié du vingtième siècle, ils noteront sans doute la position particulière occupée par la psychiatrie durant cette période. Durant les années qui ont suivi la Seconde Guerre mondiale, la médecine s'est transformée d'un art pratique vers une discipline scientifique basée sur la biologie moléculaire [1]. Pendant la même période, la psychiatrie s'est transformée d'une discipline médicale en art pratique thérapeutique. Durant les années 1950 et dans certains centres universitaires jusque vers les années 1960, la connaissance psychiatrique a progressivement abandonné ses bases biologiques et de médecine expérimentale et a évolué vers une discipline orientée par la psychanalyse et les sciences sociales qui, de façon étonnante, n'étaient plus concernées par le cerveau comme organe de l'activité mentale.

Le choix de cette option a eu différentes causes. Dans la période suivant la seconde guerre mondiale, la psychiatrie universitaire commença à assimiler les connaissances de la psychanalyse. Ces connaissances apportèrent une nouvelle perspective sur la richesse des processus mentaux et créèrent un éveil à de larges parts de la maladie mentale, incluant le fait que certaines sources de la psychopathologie sont inconscientes et ne sont pas directement accessibles à l'introspection consciente. Initialement, ces connaissances furent appliquées en tout premier lieu à ce qui était regroupé sous le terme de troubles névrotiques et à quelques troubles du caractère. Mais, suivant la voie précoce d'Eugène Bleuler [2] et de Carl Jung [3], la portée de la psychanalyse s'étendit bientôt à la plupart des maladies mentales, incluant les psychoses majeures : schizophrénie et dépressions majeures [4-8].

En fait, l'extension de la psychanalyse ne s'arrêta pas là ; elle s'étendit ensuite jusqu'à inclure des maladies *somatiques* spécifiques [9,10]. Influencés en partie par leur expérience de la seconde guerre mondiale, de nombreux psychiatres en vinrent à penser que l'efficacité thérapeutique des connaissances psychanalytiques pourrait non seulement résoudre les problèmes des maladies mentales, mais également ceux de maladies médicales autrement réfractaires telles que l'hypertension, l'asthme, les ulcères gastriques et la recto-colite ulcéro-hémorragique, troubles qui ne répondaient pratiquement pas aux traitements pharmacologiques disponibles à la fin des années 1940. Ces maladies furent considérées comme psychosomatiques et comme étant produites par des conflits inconscients.

Ainsi, dans les années 1960 la psychiatrie d'orientation psychanalytique devint le modèle principal pour la compréhension de tous les troubles mentaux et de certaines maladies physiques. Quand en 1964 l'École de médecine de Harvard célébra le 20^e anniversaire du Département de psychiatrie d'orientation psychanalytique de l'hôpital Beth Israel, Ralph Kahana, un membre de la faculté de ce département, résuma le rôle majeur de la psychiatrie d'orientation psychanalytique de la façon suivante : « Au cours des 40 dernières années, largement sous l'impact de la psychanalyse, la psychothérapie psychodynamique est devenue le principal et essentiel outil curatif du psychiatre américain et, de façon croissante, un point focal de sa formation » [11].

En unifiant la description psychiatrique de la période précédant la seconde guerre mondiale à la psychanalyse, la psychiatrie fit un grand pas dans sa puissance exploratoire et sa connaissance clinique. Malheureusement, ce pas fut atteint au prix d'un affaiblissement de ses liens avec la médecine expérimentale et le reste de la biologie.

La prise de distance vis-à-vis de la biologie ne fut pas simplement due à des changements en psychiatrie ; elle le dut aussi, pour une part, à la lente maturation des sciences du cerveau. À la fin des années 1940, la biologie du cerveau n'était ni techniquement ni conceptuellement assez mûre pour s'attaquer efficacement à la biologie des processus mentaux les plus élevés et de leurs troubles. La pensée concernant la relation entre le cerveau et le comportement était dominée par une perspective suivant laquelle les différentes fonctions mentales ne pouvaient pas être localisées dans des régions cérébrales spécifiques. Cette vision était celle de Karl Lashley [12] qui défendait l'idée que le cortex cérébral était équipotentiel ; toutes les fonctions mentales élevées étaient présumées être représentées diffusément au travers du cortex. Pour la plupart des psychiatres et même pour de nombreux biologistes, la notion de l'équipotentialité du cortex cérébral faisait que le comportement semblait réfractaire à une analyse biologique empirique.

En fait, la séparation de la psychiatrie et de la biologie avait des origines encore plus profondes. Quand Sigmund Freud explora d'abord les implications des processus mentaux sur le comportement [13], il essaya d'adopter un modèle neuronal du comportement avec l'objectif de développer une psychologie scientifique. À cause de l'immaturité de la science cérébrale à cette époque, il abandonna le modèle biologique pour un modèle purement mental basé sur les récits verbaux d'expériences subjectives. De façon similaire, dans les années 1930, B.F. Skinner [14] rejeta les théories neurologiques dans ses études du conditionnement opérant en faveur de descriptions objectives d'actions observables.

Initialement, cette séparation a été aussi bénéfique pour la psychiatrie qu'elle le fut pour la psychologie. Elle a permis le développement de définitions systématiques du comportement et des troubles qui n'étaient pas contingentes de corrélations encore vagues avec les mécanismes neuronaux. De plus, en intégrant la profonde préoccupation de la psychanalyse pour l'intégrité de l'histoire

personnelle d'un individu, la psychiatrie psychanalytique a aidé à développer chez les médecins des voies directes et respectueuses d'interaction avec les patients malades mentaux, et a conduit à une perspective sur la maladie mentale moins stigmatisée socialement.

Cependant, la séparation initiale de la psychiatrie de la science neuronale défendue par Freud fut stimulée par la prise de conscience qu'une fusion était prématurée. Avec l'évolution de la psychanalyse après Freud – passant d'une approche investigatrice limitée à un petit nombre de penseurs innovants jusqu'à devenir le cadre théorique dominant de la psychiatrie américaine – l'attitude envers la science neuronale se modifia également. Plutôt que d'être perçue comme prématurée, la réunion de la psychanalyse et de la biologie fut considérée comme non nécessaire, car la science neuronale était considérée de façon croissante comme hors de propos.

De plus, alors que les limitations de la psychanalyse comme système de pensée rigoureux, auto-critique devenaient apparentes, plutôt que de se confronter avec ces limitations de façon systématique, interrogative, expérimentale et peut-être de rejoindre la biologie dans la recherche de nouvelles voies d'exploration du cerveau, la psychiatrie psychanalytique passa la plupart des décades durant lesquelles elle était dominante – la période de 1950 à 1980 – sur la défensive. Bien qu'il y ait eu d'importantes exceptions individuelles, en tant que groupe, les psychanalystes dévaluèrent la recherche expérimentale. En conséquence, la psychanalyse tomba dans un déclin intellectuel qui a eu un effet délétère sur la psychiatrie ; et comme il décourageait de nouvelles voies de pensées, il a eu aussi un effet particulièrement délétère sur la formation des psychiatres.

Permettez-moi d'illustrer par un exemple personnel jusqu'où cette attitude de non questionnement vint à influencer ma propre formation de psychiatre. Au cours de l'été 1960, je quittais ma formation post-doctorale en science neuronale à l'Institut National de Santé (NIH) pour commencer une formation de résident au Centre de Santé Mentale du Massachusetts, le principal hôpital d'enseignement psychiatrique de l'École de Médecine de Harvard. Je commençais ma formation avec une vingtaine d'autres jeunes médecins, dont la plupart devinrent des leaders de la psychiatrie américaine : Judy Livant Rapaport, Anton Kris, Dan Buie, Ernst Hartmann, Paul Wender, Joseph Schildkraut, Alan Hobson et George Vaillant. Déjà au cours des années durant lesquelles ce groupe remarquable de médecins était en formation, à un moment où la formation était abordée tranquillement et où il y avait un large espace de temps libre, il n'y avait pas de lectures exigées ou même simplement recommandées. Nous n'étions astreints à aucune lecture ; il y avait rarement une référence à des publications scientifiques au cours de conférences ou de séances de supervision de cas. Même la lecture des publications de Freud n'était pas recommandée aux résidents.

Beaucoup de cette attitude venait de nos enseignants, et se répercutait dans les bases de notre programme de résidents. Ils se faisaient un point d'honneur à nous encourager à ne pas lire. Lire, disaient-ils, interférait avec la capacité d'un

résident d'écouter ses patients et ainsi biaisait sa perception des histoires de vie des patients. Une remarque fameuse, largement exprimée, était « il y a ceux qui se soucient des gens et ceux qui se soucient de la recherche ». À travers les efforts des coordonnateurs du programme des résidents, la dynamique globale de la psychiatrie psychanalytique au Centre de Santé Mentale du Massachusetts, et peut-être de l'École de Médecine de Harvard en général, n'était pas simplement de développer de meilleurs psychiatres mais de développer de meilleurs thérapeutes – des thérapeutes préparés à comprendre et à éprouver de l'empathie pour les problèmes existentiels des patients.

Cette perspective a été résumée en 1978 par Day et Semrad [7] dans les termes suivants :

l'essence de la thérapie avec le patient schizophrène est l'interaction entre les ressources créatives du thérapeute et du patient. Le thérapeute doit s'appuyer sur sa propre expérience de vie et traduire sa connaissance des principes thérapeutiques en une interaction significative avec le patient tout en reconnaissant, évoquant et renforçant l'expérience du patient et sa créativité ; ensemble ils apprennent et progressent à partir de l'expérience. Afin d'engager un patient schizophrène en thérapie, l'attitude de base du thérapeute doit être d'accepter le patient comme il est – avec ses buts dans la vie, ses valeurs et ses façons de faire, même quand elles sont différentes et très souvent à l'opposé des siennes. Aimer le patient tel qu'il est, dans son état de décompensation, est la première préoccupation du thérapeute quand il approche le patient. En matière de résultat, le thérapeute doit trouver ses satisfactions personnelles ailleurs. Son travail est extrêmement pénible dans ses contradictions, car il doit aimer le patient, attendre de lui qu'il change, et en plus aller chercher ailleurs ses satisfactions associées et tolérer la frustration.

Dans une faible mesure, cet avis fut entendu, même de façon rétrospective. Une perspective humaine et compassionnelle enseigna chacun à écouter soigneusement et avec une extrême attention chacun de ses patients. Cela nous aida à développer une empathie essentielle pour tous les aspects de la relation thérapeutique. Mais comme cadre d'une formation conçue pour former les leaders de la psychiatrie universitaire, elle était incomplète. Pour la plupart des résidents, elle était intellectuellement limitante et pour quelques résidents talentueux elle s'avéra étouffante.

La demande presque irréaliste d'empathie laissa peu de place pour un contenu intellectuel. Il n'y avait par exemple pas de débats au Centre de Santé Mentale du Massachusetts. Aucun orateur de l'extérieur n'était invité à s'adresser aux membres de la maison pour discuter de questions cliniques ou scientifiques actuelles. L'activité coordonnée majeure pour les résidents était une séance hebdomadaire de thérapie de groupe (avec un animateur merveilleux et expérimenté) durant laquelle les résidents constituaient les membres du groupe – les patients, pour ainsi dire.

C'est seulement à travers l'insistance du comité d'établissement et son avidité de connaissance que les premiers grands débats furent organisés au Centre de Santé Mentale du Massachusetts en 1965. Pour initier ces débats, plusieurs d'entre nous essayèrent de recruter un psychiatre de la région de Boston pour

parler des bases génétiques de la maladie mentale. Nous ne pûmes en trouver aucun ; pas un seul psychiatre dans tout Boston n'était concerné ni même n'avait pensé sérieusement à cette question. Finalement, nous imposâmes Ernst Mayr, le grand biologiste de Harvard et ami de Franz Kallmann, un des fondateurs de la génétique psychiatrique, pour qu'il vienne et nous parle.

Je suis en train de présenter ici une description hyper simplifiée de la faiblesse d'un environnement qui avait d'excellentes qualités et de grandes forces. La qualité intellectuelle des membres de l'établissement était remarquable, et l'engagement de la faculté dans la formation du comité d'établissement et pour le traitement des patients était admirable. De plus, je décris la tendance dominante du centre ; il en existait qui les contrebalançaient. Tandis que les coordonnateurs du programme d'enseignement décourageaient activement la lecture et la recherche, le directeur du centre, Jack Ewalt, encourageait avec force la recherche. De plus, on m'a assuré que durant cette période la psychiatrie de Harvard était remarquablement distincte de celle du reste du pays, et qu'un manque de préoccupation scolaire n'était pas universel dans la psychiatrie universitaire au niveau national. De façon claire, les préoccupations scolaires ne manquaient pas à l'université de Washington sous la houlette d'Eli Robins, dans un certain nombre d'autre centres du Midwest, ou à l'Université Johns Hopkins que dirigeait Seymour Kety [15]. Mais un manque de questionnement critique semblait être largement répandu à Boston et dans de nombreuses autres institutions des côtes Est et Ouest du pays.

Nos années de résident – la décade des années 1960 – marquèrent un tournant dans la psychiatrie américaine. Pour commencer, des traitements nouveaux et efficaces, sous la forme de médicaments psychotropes, commencèrent à être disponibles. Initialement, un certain nombre de superviseurs nous découragèrent de les utiliser, pensant qu'ils étaient indiqués davantage pour réduire notre anxiété que celle des patients. Au milieu des années 1970, la scène thérapeutique se modifia si fortement que la psychiatrie fut obligée de se confronter aux neurosciences pour au moins comprendre comment agissaient les traitements pharmacologiques spécifiques.

Avec l'arrivée de la psychopharmacologie, la psychiatrie se modifia, et ce changement se répercuta sur le courant dominant de la médecine universitaire. Il y eut trois composants dans cette évolution. Premièrement, alors que la psychiatrie avait, jusque-là, la panoplie thérapeutique la moins efficace en médecine, elle disposait maintenant de traitements efficaces pour les maladies mentales majeures et de quelque chose qui commençait à approcher une modalité pratique de soin pour deux des trois troubles les plus dévastateurs : la dépression et la psychose maniaco-dépressive. Deuxièmement, sous la conduite initiale d'Eli Robins à l'Université de Washington et ensuite de Robert Spitzer à l'Institut Psychiatrique de l'État de New York de l'Université de Columbia, de nouveaux critères cliniquement validés et objectifs furent établis pour le diagnostic des maladies mentales. Troisièmement, Seymour Kety utilisa sa

position à la NIH pour provoquer un intérêt renouvelé envers la biologie des maladies mentales et spécifiquement la génétique de la schizophrénie et de la dépression.

Parallèlement, les années 1980 avaient témoigné de développements majeurs dans les sciences du cerveau, en particulier dans l'analyse de la façon dont les différents aspects du fonctionnement mental sont représentés par différentes régions du cerveau. Ainsi, la psychiatrie se trouve maintenant en présence d'une opportunité nouvelle et unique. Quand on en arrive à l'étude des fonctions mentales, les biologistes se trouvent en grand besoin d'être guidés. C'est ici que la psychiatrie, et la psychologie cognitive, comme guide et comme tuteur peuvent apporter une contribution particulièrement importante à la science du cerveau. Un des pouvoirs de la psychiatrie, de la psychologie cognitive et de la psychanalyse se situe dans leurs perspectives. La psychiatrie, la psychologie cognitive et la psychanalyse peuvent définir pour la biologie les fonctions mentales qui ont besoin d'être étudiées pour une compréhension significative et sophistiquée de la biologie de l'esprit humain. Dans cette interaction, la psychiatrie peut jouer un double rôle. D'abord elle peut rechercher des réponses à des questions à son propre niveau, questions relatives au diagnostic et au traitement des troubles mentaux. Ensuite, elle peut poser les questions comportementales auxquelles la biologie a besoin de répondre si nous voulons avoir une compréhension réaliste et avancée des processus mentaux supérieurs chez l'humain.

Un cadre de travail commun pour la psychiatrie et les neurosciences

Résultat des avancées des neurosciences au cours des dernières années, la psychiatrie et les neurosciences sont l'une et l'autre dans une nouvelle et meilleure position pour un rapprochement, un rapprochement qui permettrait aux connaissances issues de la perspective psychanalytique d'étayer la recherche d'une connaissance plus profonde des bases biologiques du comportement. Comme première étape d'un tel rapprochement, je présente ici un cadre de travail destiné à associer la pensée psychiatrique actuelle et la formation des futurs psychiatres à la biologie moderne.

Ce cadre de travail peut être résumé en cinq principes qui constituent, sous une forme simplifiée, la pensée courante des biologistes à propos de la relation entre l'esprit et le cerveau :

Principe 1. Tous les processus mentaux, y compris les processus psychologiques les plus complexes, dérivent d'opérations dans le cerveau. L'axe central de cette perspective est que ce que nous appelons communément l'esprit est un ensemble de fonctions portées à l'extérieur par le cerveau. Les actions du cerveau ne concernent pas seulement des comportements moteurs relativement

simples, comme marcher ou manger, mais l'ensemble des actions cognitives complexes, conscientes et inconscientes, que nous associons avec le comportement spécifiquement humain, comme penser, parler, créer une œuvre littéraire, musicale et artistique. En corollaire, les troubles du comportement qui caractérisent les maladies psychiatriques sont des troubles de la fonction cérébrale, même dans les cas où les causes de ces désordres sont clairement d'origine environnementale.

Principe 2. Les gènes et leurs productions protéiniques sont des déterminants importants de l'organisation des interconnexions entre neurones dans le cerveau et du détail de leur fonctionnement. Les gènes, et en particulier les combinaisons de gènes, exercent ainsi un contrôle significatif sur le comportement. Comme corollaire, une des composantes qui contribuent au développement des principales maladies mentales est génétique.

Principe 3. L'altération des gènes n'explique pas, en elle-même, l'ensemble de la variabilité des troubles mentaux majeurs. Des facteurs sociaux ou développementaux y contribuent également de façon très importante. De la même façon que des combinaisons de gènes contribuent au comportement, y compris le comportement social, de même le comportement et les facteurs sociaux exercent en retour des actions sur le cerveau qui modifient l'expression des gènes et ainsi la fonction des cellules nerveuses. L'apprentissage, y compris celui qui résulte d'un comportement anormal, produit des modifications de l'expression génétique. Ainsi tout ce qui concerne la « culture » est-il finalement exprimé comme de la « nature ».

Principe 4. Les modifications de l'expression génétique produites par l'apprentissage induisent des changements dans les formes des connexions neuronales. Ces changements contribuent non seulement à la base biologique de l'individualité, mais sont probablement responsables de l'initiation et du maintien d'anomalies du comportement qui sont induites par les contingences sociales.

Principe 5. Puisque la psychothérapie ou le conseil a un effet réel et produit des changements à long terme dans le comportement, elle le fait probablement à travers l'apprentissage, en produisant des transformations dans l'expression génétique qui modifient la force des connexions neuronales, et induisent des modifications structurelles de la forme anatomique des interconnexions des cellules nerveuses dans le cerveau. Comme la résolution de l'imagerie cérébrale s'améliore, elle pourrait éventuellement rendre possible une évaluation quantitative des effets de la psychothérapie.

Je vais maintenant considérer tour à tour chacun de ces principes et illustrer la base expérimentale de ce nouveau cadre conceptuel et ses implications pour la théorie et la pratique de la psychiatrie.

Toutes les fonctions de l'esprit reflètent des fonctions du cerveau

Ce principe est si central dans la pensée traditionnelle de la biologie et de la médecine (et l'a été ainsi depuis un siècle) que c'est presque un truisme et qu'il

nécessite de façon forte d'être resitué. Ce principe s'appuie sur l'hypothèse de base sous-tendant les neurosciences, hypothèse pour laquelle il existe un corpus scientifique considérable. Des lésions spécifiques du cerveau produisent des altérations spécifiques du comportement, et des altérations spécifiques du comportement se reflètent dans des changements fonctionnels caractéristiques dans le cerveau [16]. Toutefois, deux points méritent d'être soulignés.

Le premier est que si ce principe est maintenant accepté parmi les biologistes, les détails de la relation entre le cerveau et les processus mentaux – précisément comment le cerveau donne naissance à des processus mentaux variés – sont peu compris, et seulement à la marge. Le grand enjeu pour la biologie et la psychiatrie à ce stade est de définir cette relation en des termes qui puissent être satisfaisants à la fois pour le biologiste du cerveau et pour le psychiatre de l'esprit.

Le second est que la relation de l'esprit au cerveau devient moins évidente, plus nuancée, et peut-être plus controversée quand nous considérons que les biologistes appliquent ce principe à tous les aspects du comportement, depuis nos pensées les plus privées jusqu'à l'expression la plus publique de notre émotion. Le principe s'applique au comportement de l'individu et au comportement social de groupes d'individus. Vue de cette façon, toute sociologie doit être à un certain degré une sociobiologie ; les processus sociaux doivent, à un certain niveau, refléter des fonctions biologiques. Je m'empresse d'ajouter que la formulation d'une relation entre des processus sociaux (ou même des processus psychologiques) et des fonctions biologiques ne devrait pas être nécessairement considérée comme étant particulièrement pénétrante pour élucider les dynamiques sociales. Pour de nombreux aspects du comportement de groupe ou individuel, une analyse biologique ne devrait pas s'avérer être le meilleur niveau ou même un niveau informatif d'analyse, de même que la résolution sous-atomique n'est souvent pas le meilleur niveau pour résoudre des problèmes biologiques. Cependant, il est important de considérer qu'il existe des bases biologiques de toutes les actions sociales.

Cet aspect du principe n'a pas vraiment été accepté par tous, spécialement pas par tous les sociologues, comme l'illustre un exemple tiré du Centre des Études avancées dans les sciences comportementales de Palo Alto, probablement le premier terreau de pensée dans les sciences sociales. Dans son rapport de 1996, le centre a décrit le programme d'un projet spécial intitulé Culture, Esprit et Biologie. Au fur et à mesure que ce projet avançait, il devint clair que beaucoup de praticiens des sciences sociales avaient une antipathie profonde et durable vis-à-vis des sciences biologiques, parce qu'ils identifiaient la pensée biologique à une vision de la nature humaine qu'ils trouvaient simpliste, peu judicieuse, socialement et éthiquement dangereuse. Depuis que deux approches biologiques précédentes et influentes des sciences sociales – le racisme argumenté scientifiquement et le darwinisme social – se sont avérées être intellectuellement stériles

et socialement destructives, beaucoup de praticiens des sciences sociales se sont opposés à l'idée biologique. Ils refusaient l'idée que

les propriétés d'un organisme vivant (non seulement celles de sa forme physique mais également celles de ses inclinations comportementales, ses capacités et ses perspectives de vie) puissent être matérielles et par là *réductibles à ses gènes*. La conception d'une nature humaine, que beaucoup de praticiens des sciences sociales associent avec la pensée biologique, déclare que les différences individuelles et de groupe aussi bien que les similitudes individuelles et de groupe dans la forme physique, l'inclination comportementale, les capacités et les projets de vie peuvent être compris et expliqués de façon similaire par les gènes ... Conséquence de cette compréhension, beaucoup rejettent la pertinence de la pensée biologique pour le comportement et à la place adoptent une sorte de *dualisme esprit-corps* radical dans lequel il est *présumé* que les processus et les productions de l'esprit ont très peu à voir avec les processus et les productions du corps [les italiques sont de E. Kandel].

Quelle est la base de ce malaise des sociologues ? Comme toute connaissance, la connaissance biologique est une arme à double tranchant. Elle peut être utilisée pour le mal comme pour le bien, pour le profit privé ou pour le bénéfice public. Dans les mains de personnes mal informées ou mal intentionnées, la sélection naturelle a été détournée vers le Darwinisme social, et la génétique s'est trouvée corrompue par l'eugénisme. Les sciences du cerveau ont été aussi et peuvent être mal utilisées pour le contrôle social et la manipulation. Comment pouvons-nous être assurés que les avancées des neurosciences serviront à enrichir notre vie et à élever notre connaissance de nous-mêmes et des autres ? La seule façon d'encourager l'usage responsable de cette connaissance est de baser l'usage de la biologie dans la politique sociale sur une compréhension de la biologie.

La difficulté des sociologues dérive pour une part de deux méprises (elles ne sont pas réservées aux sociologues) : la première, que les biologistes pensent que les processus biologiques sont strictement déterminés par les gènes et la seconde, que l'unique fonction des gènes est la transmission inexorable de l'information héréditaire d'une génération à une autre. Ces idées profondément fausses conduisent à la notion que des gènes invariants, non régulés, non modifiables par des événements externes, exercent une influence inévitable sur le comportement des individus et de leur progéniture. Dans cette vision, les influences sociales en tant que telles ont une faible portée sur le comportement humain. Elles sont sans pouvoir vis-à-vis des actions prédéterminées et sans retenue des gènes.

Cette perspective fataliste et fondamentalement fausse se trouvait derrière les mouvements eugénistes des années 1920 et 1930. Comme base de politique sociale, cette vue s'attira à juste titre la crainte et la méfiance des personnes clairvoyantes. Cependant, cette vision est basée sur une méconnaissance fondamentale de la façon dont travaillent les gènes, ce que même certains psychiatres ne semblent pas maîtriser complètement. Le concept clé important est ici que les gènes ont une fonction double.

D'abord, les gènes fonctionnent comme des gabarits stables qui peuvent se répliquer fidèlement. La *fonction de gabarit* est exercée par chaque gène, dans chaque cellule du corps, y compris les gamètes. C'est cette fonction qui produit la succession de générations avec des copies de chaque gène. La fidélité de la répllication du gabarit est haute. De plus, le gabarit n'est pas régulé par l'expérience sociale, de quelque façon que ce soit. Il ne peut seulement être altéré que par des mutations, et celles-ci sont rares et souvent aléatoires. Cette fonction du gène, sa fonction de gabarit (de transmission), est naturellement en deçà de notre contrôle individuel ou social.

Ensuite, les gènes déterminent le phénotype ; ils déterminent la structure, la fonction et d'autres caractéristiques biologiques de la cellule dans laquelle ils sont exprimés. Cette seconde fonction du gène est référée à ce que l'on peut appeler *sa fonction de transcription*. Bien que presque chaque cellule du corps ait la totalité des gènes qui sont présents dans toutes les autres cellules, dans chaque type donné de cellule (cela peut être une cellule du foie ou une cellule du cerveau) seule une fraction des gènes, peut-être 10 à 20 %, est exprimée (transcrite). Tous les autres gènes sont effectivement réprimés. Une cellule de foie est une cellule de foie et une cellule de cerveau est une cellule de cerveau parce que chacun de ces types cellulaires exprime seulement une partie de la population totale des gènes. Quand un gène est exprimé dans une cellule, il dirige le phénotype de cette cellule : la fabrication des protéines spécifiques qui spécifient le caractère de cette cellule.

Alors que la fonction de gabarit, la séquence d'un gène – et la capacité de l'organisme de répliquer cette séquence – n'est pas affectée par l'expérience de l'environnement, la fonction de transcription du gène – la capacité d'un gène donné de diriger la fabrication de protéines spécifiques dans une cellule donnée – est, en fait, hautement régulée, et *cette régulation répond aux facteurs d'environnement*.

Un gène a deux régions (Fig. 1). Une région de codage qui encode l'ARNm, qui à son tour encode une protéine spécifique. Une région de régulation qui se tient usuellement en amont de la région de codage et est constituée de deux éléments d'ADN. L'élément *promoteur* est un site où une enzyme, appelée ARN polymérase, va commencer à lire et à transcrire la région de codage ADN en ARNm. L'élément *amplificateur* reconnaît les signaux protéiniques qui déterminent dans quelles cellules et quand, la région de codage sera transcrite par la polymérase. Ainsi, un petit nombre de protéines, ou régulateurs de transcription, qui se lient à différents segments de l'élément d'amplification déterminent à quelle fréquence la polymérase ARN se lie à l'élément promoteur et transcrit le gène. Des stimuli internes et externes - étapes du développement du cerveau, hormones, stress, apprentissage et interaction sociale - modifient la liaison des régulateurs de transcription à l'élément promoteur et, de cette façon, différentes combinaisons des régulateurs de transcription sont recrutées. Cet aspect de la régulation génétique est quelquefois référé à une régulation *épigénétique*.

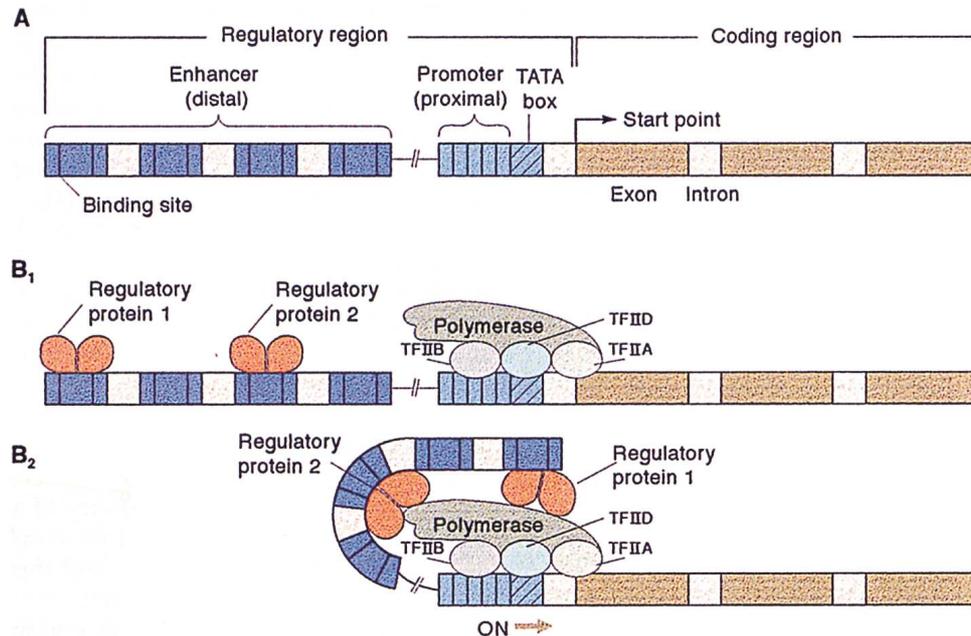


Fig. 1. Contrôle de la transcription génétique (adapté de Schwartz et Kandel [17]).

A : Le gène eucaryotique a deux régions. La région de codage est transcrite par l'ARN polymérase II en un ARNm et est ensuite traduite en une protéine spécifique. La région de régulation, constituée d'éléments d'amplification et d'un élément promoteur qui contient la boîte TATA (T= thymidine, A= adénine), régule l'initiation de la transcription du gène structural. Les protéines régulatrices transformationnelles lient à la fois le promoteur et les régions d'amplification. (1) : un ensemble de protéines (tels que les facteurs IIA, IIB, IID, et d'autres) se lient à la boîte TATA, au promoteur, et aux régions distales d'amplification. (2) : les protéines qui se lient à la région d'amplification produisent un looping du DNA, permettant alors aux protéines régulatrices qui le lient aux amplificateurs distants de contacter la polymérase.

Dit simplement, la régulation de l'expression génétique par des facteurs sociaux rend toutes les fonctions corporelles, y compris toutes les fonctions du cerveau, sensibles à des influences sociales. Ces influences sociales seront incorporées biologiquement dans les expressions modifiées de gènes spécifiques dans des cellules nerveuses spécifiques de régions spécifiques du cerveau. Ces modifications influencées socialement sont transmises culturellement. Elles ne sont pas incorporées dans le sperme et dans l'ovule et ainsi ne sont pas transmises génétiquement. Chez les humains, la capacité de modification de l'expression génétique à travers l'apprentissage (d'une façon non transmissible) est particulièrement effective et a conduit à une nouvelle sorte d'évolution : l'évolution culturelle. La capacité d'apprentissage est développée à un tel niveau chez les humains que le genre humain change davantage par l'évolution culturelle que par l'évolution biologique. Les mesures des crânes trouvés dans

les restes des fossiles suggèrent que la taille du cerveau humain n'a pas changé depuis que l'*Homo sapiens* est apparu pour la première fois, il y a environ 50 000 ans. Depuis, incontestablement, la culture humaine a évolué considérablement dans le même temps.

Les gènes contribuent de façon importante aux fonctions mentales et peuvent contribuer aux maladies mentales

Considérons la contribution de la fonction de gabarit de l'ADN – les aspects héréditaires de l'action génétique. À ce stade, nous avons d'abord besoin de nous demander : Comment les gènes contribuent-ils au comportement ? Clairement, les gènes ne codent pas le comportement de façon directe. Un gène unique encode une protéine unique. Il ne peut en lui-même encoder un comportement. Le comportement est généré par des circuits neuronaux qui impliquent de nombreuses cellules ; chacune d'entre elles exprime des gènes spécifiques qui dirigent la production de protéines spécifiques. Les gènes exprimés dans le cerveau encodent des protéines qui sont importantes à un stade ou à un autre du développement, de la maintenance et de la régulation des circuits neuronaux sur lesquels repose le comportement. Une large variété de protéines – de structure, de régulation et de catalyse – sont nécessaires pour la différenciation d'une seule cellule nerveuse, et de nombreuses cellules et encore plus de gènes sont nécessaires pour le développement et le fonctionnement d'un circuit neuronal.

Pour rendre compte de ce que nous considérons maintenant comme des variations dans les fonctions de gabarit du gène, Darwin et ses successeurs ont postulé les premiers que les variations du comportement humain peuvent, en partie, être attribuées à une sélection naturelle. Si c'est ainsi, une partie élémentaire de la modification comportementale dans une population quelconque aura nécessairement une base génétique. En retour, une partie au moins de cette variation devrait apparaître dans des différences clairement héréditaires. Des études de contrôle des facteurs héréditaires dans le comportement humain ont prouvé la difficulté de l'affirmer, car il n'est pas possible ou désirable de contrôler l'environnement d'un individu dans un but expérimental, sauf dans des situations très limitées. Ainsi, les études de comportement de jumeaux identiques procurent une information importante qui ne serait pas accessible autrement.

Des vrais jumeaux portent un génome identique et sont ainsi aussi semblables génétiquement qu'il est possible de l'être pour deux individus. Des similarités entre des jumeaux identiques qui ont été séparés tôt dans la vie et élevés, comme cela arrive de temps en temps, dans des environnements différents, seront ainsi davantage attribuables aux gènes qu'à l'environnement. Des vrais jumeaux, comparés avec un groupe d'individus d'âge, sexe et conditions économiques semblables présentent un nombre remarquable de traits comportementaux semblables. Ceux-ci incluent les goûts, les préférences religieuses et les intérêts techniques et professionnels qui sont communément considérés être des traits socialement déterminés et distinctifs chez un individu. Ces découvertes vont dans le sens d'une composante héréditaire significative du comportement. Mais

cette similarité est loin d'être parfaite. Les jumeaux peuvent, et effectivement varient, de façon importante. Ainsi, les études de jumeaux font aussi apparaître l'importance des influences environnementales ; elles indiquent de façon très claire que les facteurs environnementaux sont très importants [16].

Une situation similaire s'applique aux troubles du comportement et aux maladies mentales. La première évidence directe de l'importance des gènes dans le développement de la schizophrénie a été présentée dans les années 1930 par Franz Kallman [18]. Kallman fut impressionné par le fait que l'incidence de la schizophrénie à travers le monde était uniforme, autour de 1 %, même si les facteurs sociaux et environnementaux variaient considérablement. Cependant, il trouva que l'incidence de la schizophrénie parmi les parents, enfants, frères et sœurs des patients schizophrènes était de 15 %, argument fort en faveur du caractère familial du trouble. Toutefois, une base génétique de la schizophrénie ne peut pas être simplement déduite de l'augmentation de l'incidence dans les familles. Tous les facteurs déterminants qui se produisent dans les familles ne sont pas nécessairement génétiques : la richesse et la pauvreté, les habitudes et les valeurs ont aussi leur place dans les familles, et dans des temps plus lointains des déficiences nutritionnelles telles que la pellagre s'y sont développées.

Pour distinguer les facteurs génétiques des facteurs environnementaux, Kallman se tourna vers des études de jumeaux et compara les taux de maladie chez des vrais jumeaux (monozygotes) et des faux jumeaux (dizygotes). Comme nous l'avons vu, les jumeaux monozygotes portent presque tous les gènes de l'autre. En revanche, les faux jumeaux (dizygotes) n'en portent que 50 % et sont génétiquement équivalents à des frères et sœurs. Ainsi, si la schizophrénie était causée uniquement par des facteurs génétiques, les jumeaux monozygotes devraient avoir une tendance identique à développer la maladie. Même si les facteurs génétiques étaient nécessaires mais non suffisants pour le développement de la schizophrénie, parce que des facteurs environnementaux étaient impliqués, le jumeau monozygote d'un patient schizophrène devrait être significativement à plus haut risque qu'un jumeau dizygote. La tendance pour deux jumeaux d'avoir la même maladie est appelée concordance. Les études de jumeaux ont établi que la concordance de schizophrénie pour des jumeaux monozygotes est d'environ 45 %, comparée à seulement 15 % chez les jumeaux dizygotes, ce qui est à peu près le même chiffre que pour les autres liens de frère et sœur.

Pour dénouer de façon approfondie les effets de la nature et de la culture, Heston [19] étudia des patients aux États-Unis, alors que Rosenthal et ses collègues les étudièrent au Danemark [20]. Dans les deux sortes d'études, le taux de schizophrénie était plus élevé parmi les parents biologiques des enfants adoptés qui avaient une schizophrénie que parmi ceux d'enfants adoptés qui étaient normaux. La différence de taux, environ 10–15 %, était la même que celle observée antérieurement par Kallman.

Le type familial de schizophrénie est encore plus évident dans une analyse des données du Danemark par Gottesman [21]. Gottesman examina les données de 40 patients danois présentant une schizophrénie, identifiant tous les proches présentant une schizophrénie pour lesquels une généalogie était accessible. Il rangea ensuite les membres de la famille en terme de pourcentage de gènes partagés avec le patient schizophrène. Il trouva une incidence de la schizophrénie plus élevée parmi les membres de premier rang – ceux qui portent 50 % des gènes du patient, incluant les frères et sœurs, les parents et les enfants – que parmi ceux de second rang – ceux qui portent 25 % des gènes du patient, incluant les tantes, les oncles, les nièces, les neveux et les petit enfants. Même les parents de troisième rang, qui portent seulement 12,5 % des gènes du patient, avaient une incidence de schizophrénie plus haute que celle de 1 % trouvée dans la population générale. Ces données suggèrent fortement une contribution génétique à la schizophrénie.

Si les schizophrénies étaient entièrement causées par des anomalies génétiques, le taux de concordance pour les jumeaux monozygotes, qui portent pratiquement tous les gènes de l'autre, serait proche de 100 %. Le fait que le taux soit de 45 % indique clairement que les facteurs génétiques ne sont pas la seule cause. Une causalité multiple est également évidente à partir d'études de la transmission génétique du trouble. Des études généalogiques pratiquement de routine sont suffisantes pour faire apparaître si un trouble est transmissible selon une hérédité mendélienne dominante ou récessive, mais il n'a pas été prouvé que cela soit le mode de transmission de la schizophrénie. L'explication la plus plausible pour la transmission génétique inusuelle de la schizophrénie est qu'il s'agit d'un trouble multigénique impliquant des variations alléliques dans peut-être 10 ou 15 lieux génétiques dans la population du monde entier, et que ce sont peut-être des combinaisons de 3 ou 5 lieux génétiques qui sont nécessaires pour produire le trouble chez un individu. De plus, ces différents gènes peuvent varier dans le degré de pénétrance.

Dans une population naturelle, chaque gène à chaque site existera sous un certain nombre de formes différentes, clairement apparentées nommées allèles. La pénétrance d'un allèle dépend de l'interaction entre cet allèle et le reste du génome, ainsi qu'avec des facteurs environnementaux. Un jumeau peut hériter d'un ensemble de gènes qui le programment de grande taille, mais sans une bonne nutrition, ce jumeau ne sera jamais de grande taille. De la même façon, toutes les personnes avec le même gène dominant et anormal de la maladie de Huntington ne présenteront pas les troubles complets des mouvements et les troubles cognitifs qui l'accompagnent ; quelques uns peuvent avoir une forme plus modérée du trouble.

Comme dans d'autres troubles polygéniques, tels que le diabète et l'hypertension, la plupart des formes de schizophrénies sont considérées requérir non seulement l'accumulation de plusieurs anomalies génétiques mais aussi les actions de facteurs développementaux et environnementaux. Pour comprendre la

schizophrénie, il sera essentiel de connaître combien de gènes différents se combinent pour prédisposer un individu à un trouble et pour déterminer comment l'environnement influence l'expression de ces gènes.

Le fait que beaucoup de gènes soient impliqués ne signifie pas, cependant, que dans certains cas des gènes simples ne soient pas essentiels pour l'expression d'un comportement. L'importance de gènes spécifiques d'un comportement peut être le mieux démontrée chez des animaux simples, tels que des insectes ou la souris, chez lesquels les mutations dans un gène unique peuvent être plus facilement étudiées. Les mutations de gènes uniques chez la Drosophile ou la souris peuvent produire des anomalies de toute une variété de comportements, incluant le comportement appris tout autant que le comportement inné tels que la parade et la locomotion.

Le comportement lui-même peut aussi modifier l'expression du gène

J'ai considéré la fonction de gabarit du gène, qui est transmissible mais non régulée. Je me tourne maintenant vers cet aspect de la fonction génétique qui est régulée mais non transmise. Des études de l'apprentissage chez des animaux simples ont apporté une première évidence qui est que l'expérience produit des changements prolongés dans l'efficacité des connexions neuronales par une modification de l'expression génétique. Cette découverte a de profondes ramifications qui devraient faire réviser notre vision des relations entre les processus sociaux et biologiques dans le façonnement du comportement.

Pour apprécier l'importance de cette relation, considérons un moment la situation de la psychiatrie américaine dans une période aussi récente que 1968, quand apparut le DSM-II. Une vue commune en psychiatrie à cette époque était que les déterminants biologiques et sociaux du comportement agissaient à des niveaux différents de l'esprit : un niveau avait une base empirique claire et l'autre n'était pas spécifié. Le résultat a été que jusque vers les années 1970, les maladies mentales étaient traditionnellement classées en deux catégories majeures : organiques et fonctionnelles.

Ainsi, Seltzer et Frazier [22] écrivaient en 1978,

Le syndrome organique du cerveau est un terme général utilisé pour décrire les conditions d'une fonction détériorée du système nerveux qui se manifeste par des symptômes psychiatriques. Cela contraste avec la majorité des syndromes psychiatriques appelés « fonctionnels ».

Ces maladies mentales organiques incluaient les démences, telles que la maladie d'Alzheimer et les psychoses toxiques telles que celles qui sont consécutives à un usage chronique de cocaïne, d'héroïne et d'alcool. Les maladies mentales fonctionnelles incluaient non seulement les maladies névrotiques mais également les maladies dépressives et les schizophrénies.

Cette distinction était issue initialement des observations des neuropathologistes du dix-neuvième siècle, qui avaient examiné les cerveaux de patients à l'autopsie et y avaient découvert des distorsions fortes et clairement démontra-

bles dans l'architecture du cerveau dans quelques troubles psychiatriques et pas dans les autres. Les troubles qui produisaient des lésions anatomiques évidentes du cerveau étaient appelés organiques ; ceux où ces éléments manquaient étaient appelés « fonctionnels ».

Cette distinction, maintenant clairement dépassée, n'est plus tenable. Il ne peut y avoir de changements dans le comportement qui ne se reflètent dans le système nerveux et pas de changements persistants dans le système nerveux qui ne se reflètent dans des changements structuraux à un certain niveau de résolution. Chaque jour, l'expérience sensorielle, la privation sensorielle et l'apprentissage peuvent probablement conduire à un affaiblissement de connexions synaptiques dans certaines circonstances et à un renforcement des connexions dans d'autres. Nous ne pensons plus que ce sont seulement certains troubles, les troubles organiques, qui affectent la fonction mentale à travers des changements biologiques et que d'autres, les troubles fonctionnels, ne le font pas. La base du nouveau cadre conceptuel de travail pour la psychiatrie est que tous les processus mentaux sont biologiques, et qu'ainsi toute altération dans ces processus est nécessairement organique.

Comme c'est évident maintenant dans le DSM-IV, la classification des troubles mentaux doit être basée sur des critères autres que la présence ou l'absence de *grossières* anomalies anatomiques. L'absence de changements structuraux détectables ne doit pas éliminer la possibilité que des changements biologiques plus subtils mais pas moins importants interviennent. Ces changements peuvent simplement se situer en deçà du seuil de détection des techniques toujours limitées dont nous disposons aujourd'hui. Démontrer la nature biologique du fonctionnement mental exige des méthodes anatomiques plus sophistiquées que l'histologie microscopique des pathologistes du 19^e siècle. Pour clarifier ces questions, il sera nécessaire de développer une neuropathologie des maladies mentales qui soit basée autant sur la fonction anatomique que sur la structure anatomique. Les techniques d'imagerie telles que la tomographie à émission de positons et la résonance magnétique fonctionnelle ont ouvert la voie d'explorations non invasives du cerveau humain à un niveau de résolution qui commence à approcher celui qui est requis pour comprendre les mécanismes physiques des processus mentaux et ainsi des troubles mentaux. Cette approche est maintenant appliquée dans l'étude de la schizophrénie, de la dépression, des troubles obsessionnels et compulsifs, et des troubles anxieux [23].

Nous avons maintenant besoin de nous demander « Comment les processus biologiques du cerveau donnent-ils naissance à des événements mentaux, et comment en retour les facteurs sociaux modulent-ils la structure biologique du cerveau ? Avec l'objectif de comprendre un trouble mental particulier, il est plus approprié de se demander ; à quel degré le processus biologique est-il déterminé par des facteurs génétiques et développementaux ? À quel degré est-il déterminé par l'environnement ou le social ? À quel degré est-il déterminé par un agent toxique ou infectieux ? Même les troubles psychiques qui sont considérés

comme étant le plus fortement déterminés par des facteurs sociaux doivent avoir un composant biologique, du fait que c'est l'activité du cerveau qui est modifiée.

Une nouvelle perspective de la relation entre maladies mentales héritées et acquises

Dans les quelques cas où il a été possible d'examiner rigoureusement des changements persistants dans les fonctions mentales, il est apparu que des altérations dans l'expression génétique y étaient impliquées. Ainsi, en étudiant les changements spécifiques qui sous-tendent les états mentaux permanents, qu'ils soient normaux ou perturbés, nous aurions aussi à examiner une expression génétique modifiée. Comme nous l'avons vu, il existe maintenant une évidence substantielle que la susceptibilité aux maladies psychotiques majeures (schizophrénie et troubles maniaco-dépressifs) est héritable. Ces maladies reflètent pour une part des altérations de la fonction de gabarit du gène – dans la séquence nucléotide de plusieurs gènes différents – conduisant à des ARN messagers anormaux et à des protéines anormales. Il est ainsi tentant de penser que dans la mesure où des troubles psychiatriques tels que l'état de stress post-traumatique sont acquis par l'expérience, ils doivent probablement impliquer des altérations dans la fonction de transcription du gène – dans la régulation de l'expression génétique. Néanmoins, certains individus peuvent être plus susceptibles à ce syndrome que d'autres à cause de la combinaison des gènes dont ils ont hérité.

Le développement, le stress et l'expérience sociale sont tous des facteurs qui peuvent altérer l'expression génétique en modifiant la liaison des régulateurs de transcription entre eux et avec les régions de régulation des gènes. Il est probable qu'au moins certaines maladies névrotiques (ou certains de leurs composants) résultent de défauts réversibles de la régulation génétique, qui peuvent être dus à une liaison modifiée de protéines spécifiques à certaines régions en amont qui contrôlent l'expression de certains gènes (Fig. 2).

Maintien de modifications acquises dans l'expression génétique par des modifications structurales dans les circuits neuronaux du cerveau

Comment une modification de l'expression génétique peut-elle conduire à des modifications stables dans un processus mental ? Les études sur l'animal d'altérations de l'expression génétique induites par l'apprentissage indiquent qu'une des conséquences les plus importantes de telles altérations est le développement des connexions neuronales. Ce développement a été défini en premier chez de simples invertébrés comme l'escargot *Aplysia* [25]. Les animaux soumis à un apprentissage contrôlé qui donnait naissance à une mémoire à long terme avaient deux fois plus de terminaisons pré-synaptiques que les animaux non entraînés. Certaines formes de l'apprentissage, comme une habitude à long terme, produisent des changements inverses ; ils conduisent à une régression et à un élagage des connexions synaptiques. Ces changements morphologiques semblent être une signature du processus de mémoire à long terme.

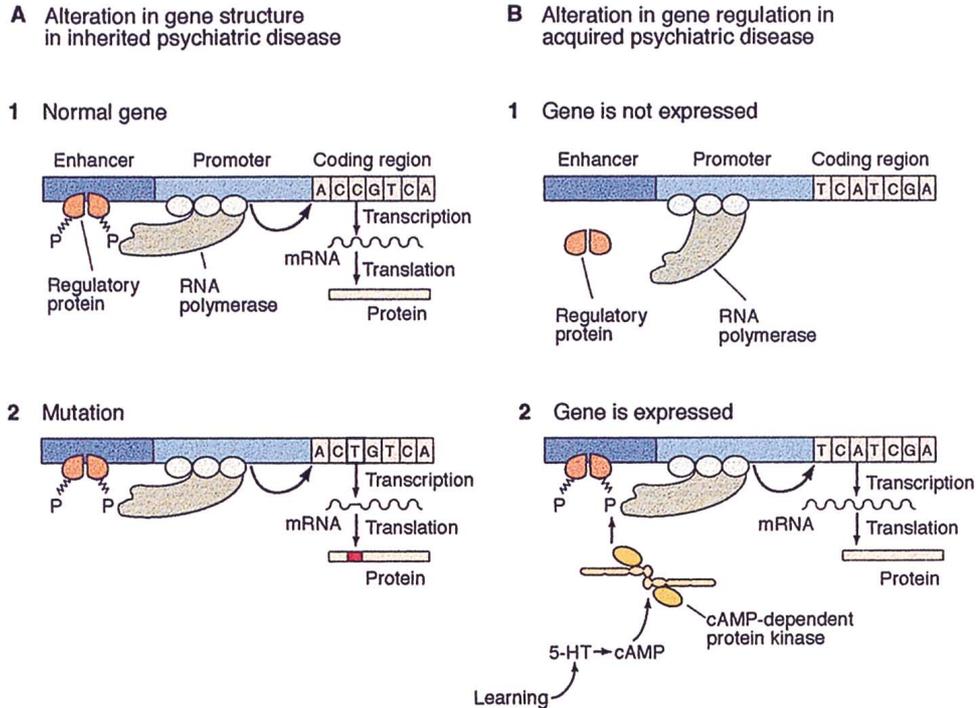


Fig. 2. Il existe un composant génétique à la fois dans les maladies psychiatriques innées et acquises (adapté de Kandel [24]).

(1) : dans des conditions normales la protéine de régulation phosphorylée se lie à la région d'amplification, activant ainsi la transcription du gène, conduisant à la production de la protéine (P= phosphate, A= adénine, C= cytosine, G= guanine, T= thymidine). (2) : une forme mutante de la région de codage du gène de structure, dans lequel un T a été substitué à un C, conduit à la transcription d'un gène ARNm altéré. Cela produit en retour une protéine anormale, donnant lieu à l'état de maladie. L'altération dans la structure du gène devient établie dans la lignée génétique et est héritable. (1) : si la protéine de régulation pour un gène normal n'est pas phosphorylée, elle ne peut se lier au site d'amplification, et ainsi la transcription du gène ne peut être initiée. (2) : dans ce cas une expérience spécifique conduit à une activation de la sérotonine (5-HT) et de l'AMPc, qui active la protéine kinase dépendante de l'AMPc. L'unité catalytique phosphoryle la protéine de régulation, qui ensuite peut se lier au segment d'amplification et ainsi initier la transcription du gène. Par ce moyen une expérience d'apprentissage anormale pourrait conduire à l'expression d'une protéine qui donne naissance aux symptômes d'un trouble névrotique.

Les maladies génétiques et acquises ont l'une et l'autre un composant génétique. Les maladies génétiques (par ex., les schizophrénies) sont l'expression de gènes altérés, tandis que les maladies acquises comme des comportements acquis (les névroses) impliquent la modulation de l'expression génétique par des stimuli environnementaux, conduisant à la transcription d'un gène précédemment inactif. Le gène est illustré comme ayant deux segments. Une région de codage est transcrite comme un ARNm par une ARN polymérase. L'ARNm est à son tour traduit en une protéine spécifique. Un segment de régulation consiste en une région d'amplification et une région de promotion. Dans cet exemple l'ARN polymérase peut transcrire le gène quand la protéine de régulation se lie à la région d'amplification. Pour que l'activation du gène puisse se produire, la protéine de régulation doit d'abord être phosphorylée.

Chez les mammifères, et spécialement les humains, chaque composant fonctionnel du système nerveux est représenté par des centaines de milliers de cellules nerveuses. Dans des systèmes aussi complexes, une instance spécifique de l'apprentissage conduit probablement à des transformations dans un nombre important de cellules nerveuses, de telle façon que les interconnexions des différents systèmes sensoriels et moteurs impliqués dans l'apprentissage sont modifiées. Effectivement, des études ont montré que de tels changements importants se produisent. Les faits les plus détaillés sont venus d'études sur le système sensoriel somatique.

Le cortex sensoriel somatique primaire comprend quatre cartes distinctes de la surface du corps dans quatre aires du gyrus post-central (aires de Brodman 1, 2, 3a et 3b). Ces cartes corticales diffèrent entre individus de telle façon qu'elles reflètent leur usage. De plus, les cartes corticales concernant les sensations du corps sont dynamiques, non statiques, même chez des animaux adultes [26]. La distribution de ces connexions fonctionnelles peut s'étendre ou se rétracter, dépendant des usages particuliers ou des activités des voies sensorielles périphériques. Chacun de nous est placé dans un environnement sensiblement différent, exposé à différentes combinaisons de stimuli, et nous développons des outils moteurs de différentes façons, chaque cerveau se trouvant ainsi modifié de façon particulière. Cette modification distinctive de l'architecture du cerveau, accompagnant une constitution génétique unique, constitue la base biologique de l'individualité.

Deux études démontrent cette perspective [26]. Une étude a montré que les cartes somato-sensorielles varient considérablement chez des animaux normaux. Cependant, cette étude n'a pas distingué les effets des différentes expériences des conséquences de dotations génétiques différentes. Une autre étude a été conduite pour voir si l'activité était importante dans la détermination de l'organisation topographique du cortex somato-sensoriel. Des singes adultes ont été encouragés à utiliser trois doigts du milieu, aux dépens de deux autres doigts de la main pour obtenir de la nourriture. Après plusieurs milliers d'essais, l'aire du cortex dévolue à ces trois doigts s'était largement accrue aux dépens de l'aire normalement dévolue aux autres doigts (Fig. 3). La pratique seule, donc, peut non seulement renforcer l'efficacité de types déjà existants de connexions, mais change également les connexions corticales pour s'accommoder à de nouveaux types d'actions.

La psychothérapie et la pharmacothérapie peuvent induire des modifications semblables dans l'expression des gènes et des changements structuraux dans le cerveau

Comme ces arguments deviennent clairs, il est fascinant de suggérer que dans la mesure où la psychothérapie apporte avec succès des modifications sensibles

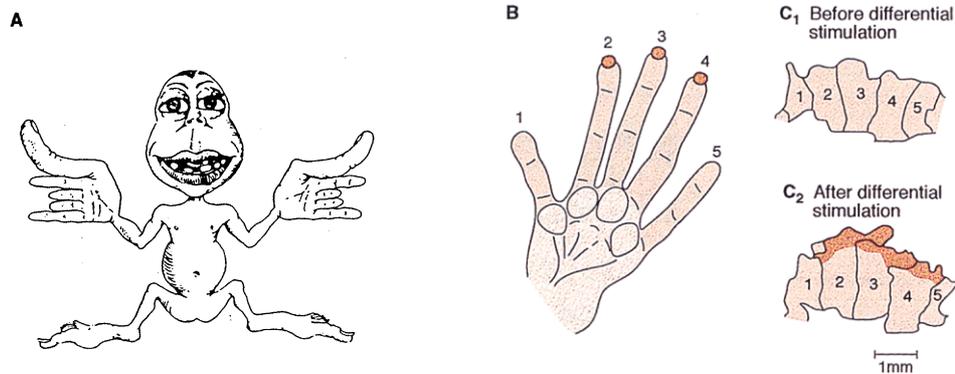


Fig. 3. A : l'homunculus de Penfield redessiné comme un corps complet, montrant la surreprésentation de certaines parties de la surface de la peau (adapté de Blakemore [27]). B : L'apprentissage accroît les entrées dans le cortex (adapté de Jenkins et al. [28]). Un singe fut entraîné pendant 1 heure par jour à réaliser une tâche qui nécessitait l'usage des bouts de doigts 2, 3 et occasionnellement 4 (en sombre foncé). (1) : la représentation des bouts de doigts d'un singe adulte dans l'aire corticale de Brodman 3b, trois mois avant le début de l'entraînement. (2) : après une période de stimulation répétée, la partie de l'aire 3b représentant les bouts des doigts stimulés est substantiellement élargie (en sombre foncé).

dans le comportement, elle le fait en produisant des modifications dans l'expression génétique qui produisent des changements structuraux dans le cerveau. Cela devrait évidemment être aussi vrai pour le traitement pharmacologique. Le traitement de la névrose ou des troubles du caractère par une intervention psychothérapique devrait, si elle est réussie, produire aussi des changements fonctionnels et structurels. Nous sommes confrontés à l'intéressante possibilité que, puisque les techniques de neuro-imagerie s'améliorent, ces techniques puissent être utiles non seulement pour le diagnostic de maladies névrotiques variées mais aussi pour suivre les progrès de la psychothérapie. L'usage associé d'interventions pharmacologiques et psychothérapiques pourrait être particulièrement efficace à cause d'un effet potentiellement interactif et synergique – pas seulement additif – des deux interventions. Le traitement psychopharmacologique peut aider à consolider les changements biologiques produits par la psychothérapie.

Un exemple de cette congruence est maintenant évident dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Cette pathologie commune débilite est caractérisée par des pensées involontaires récurrentes, des obsessions, des actes conscients ritualisés et des compulsions qui sont généralement attribuées à des tentatives de gérer l'anxiété générée par les obsessions. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (SSRIs) et les psychothérapies comportementales spécifiques qui utilisent les principes du déconditionnement, impliquant l'exposition et la prévention de la réponse, sont efficaces dans la réduction des symptômes chez de nombreux patients présentant des TOC.

De nombreux investigateurs ont postulé un rôle du système cortico-striato-thalamique dans la médiation des symptômes de TOC. Le TOC est associé avec une hyperactivité fonctionnelle de la tête du noyau caudé droit. Après un traitement effectif du TOC, avec un SSRI (tel que la fluoxétine) seul ou avec une modification comportementale seule (avec des techniques d'exposition et de prévention de la réponse), il se produit une réduction substantielle de l'activité (mesurée par le taux de métabolisme du glucose) dans la tête du noyau caudé droit. Dans une étude [29], des patients qui répondaient à une psychothérapie comportementale avaient une réduction significative du taux de métabolisme du glucose, de façon bilatérale au niveau du noyau caudé, par rapport à ceux qui ne répondaient pas au traitement.

Ces arguments suggèrent que quand un thérapeute parle à un patient et que le patient écoute, le thérapeute n'est pas seulement en train d'avoir un contact avec ses yeux et sa voix, mais que l'action de la machinerie neuronale dans le cerveau du thérapeute a un effet indirect, et on l'espère, un effet à long terme sur la machinerie neuronale du cerveau du patient ; et, très probablement, que cette action est réciproque. Dans la mesure où nos mots produisent des changements dans l'esprit de nos patients, il est probable que ces interventions psychothérapeutiques produisent des changements dans le cerveau du patient. Dans cette perspective, les approches biologique et sociopsychologique sont reliées.

Implications d'un nouveau cadre de travail pour la pratique de la psychiatrie

Le modèle biologique que je viens de souligner n'est pas seulement important au niveau conceptuel ; il est aussi important au niveau pratique. Pour fonctionner effectivement dans le futur, les psychiatres que nous formons aujourd'hui auront besoin de plus qu'une vague familiarité avec la biologie du cerveau. Ils auront besoin de la connaissance d'un expert, une connaissance peut-être différente mais tout à fait comparable à celle d'un neurologue bien entraîné. En fait, il est probable que dans les décades qui viennent, nous assisterons à un nouveau niveau de coopération entre la neurologie et la psychiatrie. Cette coopération aura probablement un grand impact pour les patients pour lesquels les deux approches – neurologique et psychiatrique – se recouvrent, comme dans le cas du traitement de l'autisme, du retard mental, et des troubles cognitifs dus à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson.

On avancera peut-être qu'un paradigme si imprégné de biologie et aligné avec la neurologie est prématuré en psychiatrie. En fait, nous ne faisons que commencer à comprendre les fonctions mentales les plus simples en termes biologiques ; nous sommes très loin d'avoir une neurobiologie réaliste des syndromes cliniques et encore plus loin d'avoir une neurobiologie de la psychothérapie. Ces arguments ont une certaine validité. Ainsi, la décision pour la psychiatrie tourne

autour de la question, Quand le moment sera-t-il le meilleur pour un rapprochement plus complet entre la psychiatrie et la biologie ? Est-ce quand le problème est prématuré – quand la biologie des maladies mentales nous confronte toujours à de profonds mystères – ou quand le problème sera déjà dépassé – quand la maladie mentale sera sur le point d’être comprise ? Si la psychiatrie ne rejoint le mouvement intellectuel de toutes ses forces que quand les problèmes seront largement solutionnés, alors la psychiatrie se sera privée d’elle-même d’une de ses principales fonctions qui est d’être à l’avant-garde des tentatives de comprendre les mécanismes de base des processus mentaux et de leurs troubles. À partir du moment où la fonction présumée de la psychiatrie académique est d’enseigner les personnes qui progressent dans la connaissance – des personnes qui ne peuvent pas seulement bénéficier des avancées de la révolution biologique en cours mais aussi qui y contribuent – la psychiatrie doit prendre sa place dans la formation des chercheurs en biologie plus sérieusement. Elle doit s’y impliquer complètement et avec tout son poids. Si la biologie des troubles mentaux continue à être traitée par d’autres, sans la participation active des psychiatres, nous pourrions nous demander : quel est l’objet d’un enseignement en psychiatrie ?

Pendant que les psychiatres discutent jusqu’à quel degré ils devraient s’immerger eux-mêmes dans la biologie moléculaire, la plupart du reste de la communauté scientifique a résolu cette question d’elle-même. La plupart des biologistes a le sentiment que nous sommes au milieu d’une remarquable révolution scientifique, une révolution qui est en train de transformer notre compréhension des processus de la vie – la nature du trouble et des thérapeutiques médicales. La plupart des biologistes croient que cette révolution aura un profond impact sur notre compréhension de l’esprit. Cette vue est partagée par les étudiants qui commencent juste leur formation scientifique. La plupart des meilleurs étudiants en biologie, en médecine et en psychologie sont portés vers les neurosciences et particulièrement vers la biologie pour cette raison particulière. Si le progrès des toutes dernières années et l’apport continu de personnes talentueuses est un guide, nous pouvons attendre une croissance majeure dans notre connaissance des troubles mentaux.

Nous nous trouvons ainsi confrontés à un intéressant paradoxe. Alors que la communauté scientifique dans son ensemble a commencé à s’intéresser à la biologie des processus mentaux, l’intérêt des étudiants en médecine pour une carrière de psychiatre décline. Ainsi, du point de vue de l’enseignement, la psychiatrie est dans une impasse. Une raison de cette perte d’intérêt, au-delà des répercussions économiques du *Managed care*, est le spectacle intellectuel actuel en psychiatrie. Les étudiants en médecine réalisent que, à partir du moment où l’enseignement de la psychiatrie est souvent basé d’abord sur la pratique de la psychothérapie, une partie majeure de la psychiatrie, telle qu’elle est enseignée actuellement ne requiert pas une formation médicale. Comme Freud l’a si clairement déclaré, la psychothérapie peut être conduite efficacement par des spécialistes non médecins. Pourquoi, alors, aller en École de médecine ?

Comme un accent plus important porté sur la biologie commence à changer la nature de la psychiatrie, cela va aussi probablement attirer vers elle un nombre croissant de jeunes étudiants talentueux. En plus, cela va faire de la psychiatrie une discipline plus sophistiquée au niveau technologique et plus rigoureuse au niveau scientifique. Une orientation biologique peut aider à revitaliser l'enseignement et la pratique de la psychiatrie en amenant à porter sur les problèmes de maladie mentale une compréhension critique des processus cérébraux, une familiarité avec les thérapeutiques et une compréhension à la fois des troubles neurologiques et psychiatriques – en résumé, une capacité de réunir la vie mentale et émotionnelle dans un cadre qui puisse inclure à la fois les déterminants biologiques et sociaux. Une implication renouvelée de la psychiatrie avec la biologie et la neurologie, est ainsi, non seulement importante scientifiquement mais aussi renforce la compétence scientifique qui, je voudrais l'argumenter, devrait être la base de la spécialité clinique de psychiatrie du 21^e siècle.

La biologie et la possibilité d'un renouveau de la pensée psychanalytique

Il serait malheureux, et même tragique, si les riches découvertes qui sont venues de la psychanalyse devaient être perdues dans le rapprochement entre la psychiatrie et les sciences biologiques. Avec la perspective du temps, nous pouvons à peu près voir ce qui a gêné le complet développement de la psychanalyse durant le siècle dernier. Pour commencer, la psychanalyse a manqué de tout semblant de fondation scientifique. Et même, il lui a manqué une tradition scientifique, une tradition de questionnement qui ne soit pas fondée seulement sur des spéculations, mais sur des expériences créatives et critiques développées pour explorer, soutenir, ou comme c'est souvent le cas reprendre ses hypothèses. Beaucoup des découvertes de la psychanalyse sont issues d'études cliniques de cas individuels. Les constructions issues des cas uniques peuvent avoir beaucoup de puissance, comme nous l'avons appris de l'étude de Paul Broca sur le patient Leborgne [30]. L'analyse de ce patient est un point de repère historique ; elle marque l'origine de la neuropsychologie. L'étude de ce patient unique a conduit à la découverte que l'expression du langage réside dans l'hémisphère gauche et spécialement dans le cortex frontal de cet hémisphère. Mais comme le cas de Broca l'illustre, les découvertes cliniques, particulièrement celles basées sur des cas individuels, ont besoin d'être soutenues par des méthodes indépendantes et objectives. Broca y est parvenu en étudiant le cerveau de Leborgne à l'autopsie et en découvrant à partir de là huit autres patients avec des lésions et des symptômes similaires. C'est, je le crois, le manque d'une culture scientifique, plus que toute autre chose qui a conduit à l'insularité et à l'anti-intellectualisme qui ont caractérisé la psychanalyse durant les 50 dernières années et qui, à leur tour, ont influencé la formation des psychiatres dans la

période suivant la deuxième guerre mondiale, période durant laquelle la psychanalyse était le mode de pensée dominant dans la psychiatrie américaine.

Mais les fautes des pères (et des mères) ne nécessitent pas d'être transmises aux générations suivantes. D'autres disciplines se sont rétablies de périodes semblables de déclin. La psychologie américaine, par exemple, a traversé une période d'insularité et de myopie durant les années 1950-1960 et, en dépit de cela, elle est devenue une discipline rigoureuse et expérimentale. Sous la direction de Hull, Spence et Skinner, la tradition comportementale qu'ils avaient épousée se focalisa seulement sur les aspects réflexifs et observables du comportement et les considéra comme s'ils représentaient l'ensemble de la vie mentale.

Avec l'émergence des ordinateurs pour modéliser et tester des idées à propos de l'esprit et avec le développement de voies plus contrôlées d'examen de processus mentaux humains, la psychologie réémergea dans les années 1970 sous sa forme moderne d'une psychologie cognitive qui a exploré le langage, la perception, la mémoire, la motivation et s'est constituée des outils dynamiques dans des voies qui se sont montrées stimulantes, créatrices et rigoureuses. La psychologie moderne est toujours en évolution. La réunion récente de la psychologie cognitive et des neurosciences, la discipline que nous appelons maintenant neuroscience-cognitive, est en train de démontrer qu'elle est une des ères les plus excitantes de toute la biologie. Quelle est l'aspiration de la psychanalyse si ce n'est d'être la plus cognitive des neurosciences ? Le futur de la psychanalyse, si elle doit avoir un futur, se situe dans le contexte d'une psychologie empirique soutenue par des techniques de neuro-imagerie, des méthodes neuro-anatomiques et la génétique humaine. Impliquées dans les sciences de la cognition humaine, les idées de la psychanalyse peuvent être testées et c'est là que ces idées peuvent avoir le plus grand impact.

Ce qui suit est un exemple issu de mon propre domaine, celui de la neuroscience cognitive de la mémoire. L'une des plus grandes découvertes des neurosciences cognitives modernes dans l'étude de la mémoire est d'avoir réalisé que la mémoire n'est pas une fonction unique de l'esprit mais qu'elle a au moins deux formes que l'on nomme explicite et implicite : une mémoire pour *ce que* les choses sont, comparées à une mémoire du *comment* faire quelque chose. La *mémoire explicite* encode l'information *consciente* à propos des événements auto-biographiques et de la connaissance factuelle. C'est une mémoire des gens, des lieux, des faits, et des objets, et elle requiert pour son expression l'hippocampe et le lobe temporo médian. La *mémoire implicite* fait intervenir pour ses rappels une mémoire *inconsciente* des stratégies motrices et de perception. Elle dépend de systèmes spécifiques sensoriels et moteurs situés tant dans le cervelet que dans les ganglions basaux.

Les patients qui présentent des lésions du lobe temporo médian ou de l'hippocampe – qui s'étend profondément en lui –, ne peuvent acquérir de nouveaux souvenirs explicites pour les gens, les lieux et les objets. Mais ils sont

pleinement capables d'apprendre des outils moteurs et sont aussi capables d'améliorer leur performances pour des tâches perceptives. La mémoire implicite n'est pas limitée à de simples tâches. Elle inclut également une forme sophistiquée de la mémoire nommée *amorçage* dans laquelle la reconnaissance des mots et des objets est facilitée par une exposition antérieure aux mots ou aux signaux visuels. Ainsi un sujet peut se rappeler un élément qui a été signalé mieux que d'autres items pour lesquels il n'y a pas eu de signal. De façon similaire, quand on montre les premières lettres de mots étudiés antérieurement, un sujet avec des lésions du lobe temporal répond souvent en sélectionnant correctement le mot présenté précédemment même s'il ne peut se rappeler d'avoir vu ce mot avant !

Les tâches que les patients qui manquent de mémoire explicite sont capables d'apprendre ont en commun qu'elles ne demandent pas de conscience éveillée. Le patient n'a pas besoin de se rappeler délibérément de quelque chose. Ainsi, quand on lui donne un problème très complexe de puzzle à résoudre, le patient peut l'apprendre aussi rapidement qu'une personne normale, mais si on le questionne, il ne se rappellera pas avoir vu le puzzle ni avoir travaillé dessus antérieurement. Quand on lui demande pourquoi cette performance sur une tâche est meilleure après plusieurs jours de pratique que le premier jour, il est possible que le patient réponde, « De quoi me parlez-vous ? je n'ai jamais fait cette tâche avant ».

Quelle découverte monumentale ! Nous avons ici pour la première fois la base neuronale d'un ensemble de processus mentaux inconscients. Jusqu'ici, cet inconscient n'a pas vraiment de ressemblance avec l'inconscient freudien. Il n'est pas rapporté à des pulsions instinctuelles ou à des conflits sexuels et l'information ne devient jamais consciente. Ces éléments de découvertes constituent le premier enjeu d'une neuroscience orientée vers la psychanalyse. Où donc alors, s'il existe, est l'autre inconscient ? Quelles sont ses propriétés neurobiologiques ? Comment les pulsions instinctuelles inconscientes se transforment-elles pour devenir conscientes comme résultat d'une thérapie psychanalytique ?

Il y a bien d'autres enjeux naturellement. Mais sur le fond, une psychanalyse à base biologique redéfinirait l'utilité de la psychanalyse comme une perspective effective concernant certains troubles spécifiques. Au mieux, la psychanalyse pourrait revenir à ses promesses initiales et aider à révolutionner notre connaissance de l'esprit et du cerveau.

Cet article est une version étendue de l'allocution donnée pour le 100^e anniversaire de l'Institut Psychiatrique de l'État de New York de Columbia. Reçu le 11 Juil. 1997 ; révision reçue le 4 Nov. 1997 ; acceptée le 11 Nov. 1997. Howard Hughes Medical Institute and Center for Neurobiology and Behavior, Departments of Psychiatry and Biochemistry and Molecular Biophysics, Colum-

bia University College of Physicians and Surgeons. Dr Kandel, 722 West 168th St., New York, NY 10032.

L'auteur remercie James H. Schwartz et Thomas Jessel pour leurs discussions des idées présentées dans cet article au cours d'un travail sur notre livre commun *Principles of Neural Science*.

■ RÉFÉRENCES ■

- [1] Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells JC. Sickle cell anemia : a molecular disease. *Science* 1949;110:543-8.
- [2] Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). Translated by Zinkin J. New York: International Universities Press; 1950.
- [3] Jung C. *The Psychology of Dementia Praecox* (1906) : Nervous and Mental Disease Monograph 3. Translated by Brill AA. New York: Nervous and Mental Disease; 1936.
- [4] Fromm-Reichmann F. Notes on the development of treatment of schizophrenia by psychoanalytic therapy. *Psychiatry* 1948;11:263-73.
- [5] Fromm-Reichmann F. *Psychoanalysis and Psychotherapy : Selected Papers of Frieda Fromm-Reichmann*. In : Bullard DM, Weigert EV (Eds.) Chicago: University of Chicago Press; 1959.
- [6] Rosen JN. *The Concept of Early Maternal Environment in Direct Psychoanalysis*. Doylestown, Pa: Doylestown Foundation; 1963.
- [7] Day M, Semrad EV. Schizophrenic reactions. In : Nicholi Jr AM (Ed.) *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Cambridge, Mass: Belknap Press of Harvard University Press; 1978. p. 199-241.
- [8] Rosenfeld HA. *Psychotic States : A Psychoanalytic Approach*. New York: International Universities Press; 1965.
- [9] Alexander F. *Psychosomatic Medicine : Its Principles and Applications*. New York: WW Norton; 1950.
- [10] Sheehan DV, Hackett TP. Psychosomatic disorders. In : Nicholi Jr AM (Ed.) *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1978. p. 319-53.
- [11] Kahana RJ. Psychotherapy : models of the essential skill. In : Bibring GL (Ed.) *The Teaching of Dynamic Psychiatry : A Reappraisal of the Goals and Techniques in the Teaching of Psychoanalytic Psychiatry*. Madison, Conn: International Universities Press; 1968. p. 87-103.
- [12] Lashley KS. *Brain Mechanisms and Intelligence : A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago: University of Chicago Press; 1929.
- [13] Freud S. Project for a scientific psychology. In : Bonaparte M, Freud A, Kris E (Eds.) *The Origins of Psycho-Analysis (1895)*; translated by Mosbacher E, Strachey J. London: Imugog; 1954.
- [14] Skinner BF. *The Behavior of Organisms : An Experimental Analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1938.
- [15] Kety SS. Biochemical theories of schizophrenia, I and II. *Science* 1959;129:1528-32, 1590-6.
- [16] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.) *Principles of Neural Science*. 3rd ed. East Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1991.
- [17] Schwartz JH, Kandel ER. Modulation of synaptic transmission : second-messenger systems. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.) *Essentials of Neural Science and Behavior*. East Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1995. p. 243-67.
- [18] Kallmann FJ. *The Genetics of Schizophrenia*. New York: Augustin; 1938.

- [19] Heston LL. The genetics of schizophrenic and schizoid disease. *Science* 1970;167: 249–56.
- [20] Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1971; 128:307–11.
- [21] Gottesman II. *Schizophrenia Genesis : The Origins of Madness*. New York, WH: Freeman; 1991.
- [22] Seltzer B, Frazier SH. Organic mental disorders. In : Nicholi Jr AM (Ed.) *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1978. p. 297–318.
- [23] Jones EG. Cortical development and neuropathology in schizophrenia. *Development of the Cerebral Cortex : Ciba Foundation Symposium 193*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1995. p. 277–95.
- [24] Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and memory. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.) *Essentials of Neural Science and Behavior*. East Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1995. p. 667–94.
- [25] Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 1993;55:397–426.
- [26] Merzenich MM, Recanzone EG, Jenkins WM, Allard TT, Nudo RJ. Cortical representational plasticity. In : Rakic P, Singer W (Eds.) *Neurobiology of Neo-cortex*. New York: John Wiley & Sons; 1988. p. 41–67.
- [27] Blakemore C. *Mechanisms of the Mind*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1977.
- [28] Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard R, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990;63:82–104.
- [29] Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME. Systematic change in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:109–13.
- [30] Schiller F. *Paul Broca*. Oxford, England: Oxford University Press; 1992.