

## Les avancées scientifiques en psychiatrie

# **La biologie et le futur de la psychanalyse : un nouveau cadre conceptuel de travail pour une psychiatrie revisitée**

## ***Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited***

---

Erik R. Kandel \*

---

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

Reçu le 22 octobre 1998; accepté le 19 février 1999

**Résumé** – L'*American Journal of Psychiatry* a reçu un grand nombre de lettres en réponse à mon précédent article sur le thème d'un nouveau cadre pour la psychiatrie. Certaines d'entre elles sont reproduites dans ce numéro, et j'y ai répondu brièvement. Cependant, une question soulevée par plusieurs lettres mérite une réponse plus détaillée, celle de savoir si la biologie a une véritable pertinence vis-à-vis de la psychanalyse. À mon avis, cette question est si centrale pour l'avenir de la psychanalyse qu'elle ne peut se contenter d'un bref commentaire. J'ai donc écrit cet article dans une tentative de souligner l'importance de la biologie pour l'avenir de la psychanalyse. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

---

\* 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* 1999 ; 156 : 505-24. J.M. Thurin, 9, rue Brantome 75009 Paris.

Nous remercions les éditions de l'*American Psychiatric Press* de leur autorisation à publier cette traduction. Les références bibliographiques ont été laissées telles qu'elles sont parues dans l'*American Journal of Psychiatry* en 1999. Depuis, certains documents *in press* à l'époque sont parus sous les références suivantes : [60] Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness : a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol psychiatry* 1999;2:163-72.

[95] Gorski RA. Sexual differentiation of the nervous system. In : Kandel ER, Scwrtz JH, Jessel T (Eds). *Principles of Neural science*, 4<sup>th</sup> Ed. New York : Mc Graw-Hill, Health profession ; 2000.

[121] Kaplan-Solms K, Solms M. *Clinical Studies in Neuro-Psychoanalysis*. New York : Other Press ; 2001. Les références [5,6,7,122] sans pagination correspondent à la version électronique de la revue *American Psychoanalyst*, accessible à l'adresse suivante : <http://www.apsa.org/>

**Summary** – *The American Journal of Psychiatry* has received a number of letters in response to my earlier “Framework” article (1). Some of these are reprinted elsewhere in this issue, and I have answered them briefly there. However, one issue raised by some letters deserves a more detailed answer, and that relates to whether biology is at all *relevant* to psychoanalysis. To my mind, this issue is so central to the future of psychoanalysis that it cannot be addressed with a brief comment. I therefore have written this article in an attempt to outline the importance of biology for the future of psychoanalysis. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

*Mots clés:* Psychiatrie; Psychanalyse; Neurosciences; Biologie; Déterminisme; Conscience; Inconscient; Mémoire; Émotion; Développement; Désir; Pulsion; Formation

*Keywords:* Psychiatry; Psychoanalysis; Neurosciences; Biology; Determinism; Conscience; Unconscious; Memory; Emotion; Development; Training; Drive; Desire

*Nous devons nous souvenir que toutes nos idées provisoires en psychologie seront probablement un jour basées sur une infrastructure organique.*

Sigmund Freud, « Pour introduire le narcissisme » [2]

*Les carences dans notre description se dissiperaient probablement si nous étions déjà en position de remplacer les termes psychologiques par des termes physiologiques ou chimiques ... Nous pouvons attendre [de la physiologie et de la chimie] qu'elles donnent l'information la plus surprenante et nous ne pouvons deviner quelles réponses elles nous donneront dans quelques douzaines d'années aux questions que nous avons à leur poser. Elle peuvent être d'une sorte qui fera s'effondrer l'ensemble de notre structure artificielle d'hypothèses.*

Sigmund Freud, « Au-delà du principe de plaisir » [3]

Au cours de la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle, la psychanalyse a révolutionné notre compréhension de la vie mentale. Elle a proposé un remarquable ensemble de nouvelles perspectives à propos des processus mentaux inconscients, du déterminisme psychique, de la sexualité infantile, et, peut-être le plus important de tout, à propos de l'irrationalité de la motivation humaine. De façon contrastée avec ces avancées, les résultats de la psychanalyse durant la seconde partie de ce siècle ont été moins impressionnants. Bien que la pensée psychanalytique ait continué à progresser, il y a eu relativement peu de nouvelles idées brillantes, à l'exception peut-être de certaines avancées dans le développement de l'enfant (pour une revue des progrès récents, voir les références [4-7]). Le plus important et le plus désolant est que la psychanalyse n'a pas évolué scientifiquement. Précisément, elle n'a pas développé de méthodes objectives pour tester les idées excitantes qu'elle avait formulées auparavant. Comme résultat, la psychanalyse entre dans le 21<sup>e</sup> siècle avec un déclin de son influence.

Ce déclin est regrettable, du fait que la psychanalyse représente encore la vision de l'esprit la plus cohérente et la plus satisfaisante intellectuellement. Si la psychanalyse veut regagner son pouvoir intellectuel et son influence, elle aura besoin de plus que de la stimulation qui vient de la réponse à ses critiques hostiles. Elle aura besoin d'être engagée de façon constructive par ceux qui s'en préoccupent et qui se préoccupent d'une théorie de la motivation humaine

sophistiquée et réaliste. Mon propos, dans cet article, est de proposer une voie que la psychanalyse pourrait suivre pour se revitaliser, et qui repose sur le développement d'une relation plus étroite avec la biologie en général et les neurosciences cognitives en particulier.

Une relation plus étroite entre la psychanalyse et les neurosciences cognitives accomplirait deux buts pour la psychanalyse, l'un d'ordre conceptuel et l'autre, d'ordre expérimental. D'un point de vue conceptuel, les neurosciences cognitives pourraient fournir de nouveaux fondements pour une future croissance de la psychanalyse, des fondements peut-être sont plus satisfaisants que la métapsychologie. David Olds a parlé de cette contribution potentielle de la biologie comme « d'une réécriture de la métapsychologie sur un fondement scientifique ». D'un point de vue expérimental, les perspectives de la biologie pourraient être utilisées comme une stimulation de la recherche, pour tester certaines idées sur la façon dont l'esprit travaille.

D'autres ont avancé que la psychanalyse pourrait se satisfaire d'objectifs plus modestes ; elle pourrait se satisfaire d'établir une interaction plus étroite avec la psychologie cognitive, une discipline qui est plus directement rattachée à la pratique clinique. Je n'ai rien contre cet argument. Il me semble, toutefois, que ce qui est le plus excitant dans la psychologie cognitive aujourd'hui et qui le sera peut-être encore davantage demain, c'est la convergence de la psychologie cognitive et des neurosciences dans une discipline unifiée, que nous appelons maintenant neurosciences cognitives (comme exemple de cette fusion, voir référence [8]). J'ai l'espoir qu'en faisant la jonction avec les neurosciences cognitives, en développant une perspective nouvelle et irrésistible sur l'esprit et ses troubles, la psychanalyse retrouvera son énergie intellectuelle.

L'interaction à caractère scientifique entre la psychanalyse et les neurosciences cognitives, telle que je la souligne ici, demandera de nouvelles directions pour la psychanalyse et des nouvelles structures institutionnelles pour les faire connaître. Mon propos dans cet article est ainsi de décrire des points d'intersection entre la psychanalyse et la biologie, et de souligner comment ces intersections pourraient être traitées de façon fructueuse.

## **La méthode psychanalytique**

### **et la vue psychanalytique de l'esprit**

Avant de souligner les points de congruence entre la psychanalyse et la biologie, il est utile de reprendre quelques-uns des facteurs qui ont conduit à la crise actuelle de la psychanalyse, une crise qui est résultée pour une bonne partie d'une méthodologie insuffisante. Trois points sont ici en question.

D'abord, au début du 20<sup>e</sup> siècle, la psychanalyse a introduit une nouvelle méthode d'investigation psychologique, une méthode basée sur l'association libre et l'interprétation. Freud nous a appris à écouter soigneusement les patients

et à le faire selon de nouvelles modalités, modalités que personne n'avait utilisées auparavant. Freud a aussi dégagé un schéma provisoire d'interprétation qui donne sens à ce qui ailleurs ne semblait être que des associations inappropriées et incohérentes du patient. Cette approche était si nouvelle et puissante que, pendant de nombreuses années, non seulement Freud mais aussi d'autres psychanalystes intelligents et créatifs purent soutenir que les rencontres psychothérapeutiques entre le patient et le psychanalyste fournissaient le meilleur contexte pour une investigation scientifique. En fait, dans les premières années, les psychanalystes purent faire et firent beaucoup de contributions utiles et originales pour notre compréhension de l'esprit simplement en écoutant les patients, ou en testant des idées de la situation psychanalytique dans des études d'observation, une méthode qui s'est révélée particulièrement utile dans l'étude du développement de l'enfant. Cette approche peut être toujours utile cliniquement parce que, comme Anton Kris l'a souligné, on écoute différemment maintenant. Cependant, il est clair que, comme outil de recherche, cette méthode particulière a épuisé son nouveau pouvoir d'investigation. Cent ans après son introduction, il y a peu de choses nouvelles dans la théorie qui peuvent être apprises en écoutant simplement chaque patient avec attention. Nous devons finalement admettre qu'à ce point de l'étude moderne de l'esprit, l'observation clinique de patients individuels, dans un contexte tel que celui de la situation psychanalytique qui est si susceptible de biais d'observation, n'est plus une base suffisante pour une théorie de l'esprit.

Cette vision est partagée même par des seniors de la communauté psychanalytique. Ainsi, Kurt Eisler [9] a écrit

La réduction actuelle de la recherche psychanalytique n'est pas due à des facteurs subjectifs parmi les analystes, mais plutôt à des faits historiques de portée plus large : la situation psychanalytique a déjà donné tout ce qu'elle contient. Elle est dépourvue de possibilités de recherche, au moins tant que la possibilité de nouveaux paradigmes reste posée.

Ensuite, comme ces arguments le font comprendre, bien que la psychanalyse ait été historiquement scientifique dans ses buts, elle a rarement été scientifique dans ses méthodes ; elle n'a pas réussi au cours du temps à soumettre ses hypothèses à une expérimentation. Ainsi, la psychanalyse a été traditionnellement meilleure pour générer des idées que pour les vérifier. Comme résultat de ce manque, elle n'a pas été capable de progresser comme d'autres domaines de la psychologie et de la médecine.

Les préoccupations de la science comportementale moderne pour contrôler les biais expérimentaux au moyen d'expériences en aveugle ont largement échappé aux psychanalystes (avec d'importantes exceptions, voir références [10-12]). À de rares exceptions, les données réunies dans les séances de psychanalyse restent du domaine privé : les commentaires du patient, ses associations, ses silences, postures, mouvements, et autres comportements restent confidentiels. En fait, l'intimité de la communication est centrale pour la confiance de base engendrée

par la situation psychanalytique. C'est ici qu'est le hic. Dans presque tous les cas, nous avons seulement les comptes rendus subjectifs des analystes de ce qu'ils croient qu'il s'est passé. Comme le chercheur psychanalyste Hartvig Dahl [11] l'a longtemps défendu, une preuve par ouï-dire de cette sorte n'est pas acceptée comme donnée dans la plupart des contextes scientifiques. Les psychanalystes, néanmoins, sont rarement concernés par le fait que le compte rendu de ce qui s'est passé dans une séance de psychothérapie soit lié à la subjectivité et puisse être biaisé.

De fait, ce que Boring [13] a écrit, il y a à peu près cinquante ans, tient toujours

Nous pouvons dire, sans aucun manque d'appréciation de ce qui a été accompli, que la psychanalyse a été pré-scientifique. Elle a manqué d'expérimentations, n'a pas développé de techniques de contrôle. Dans le raffinement d'une description sans contrôle, il est impossible de distinguer une construction sémantique d'un fait.

Ainsi, dans le futur, les institutions psychanalytiques devraient s'efforcer d'avoir au moins une fraction de toutes les analyses supervisées qui soit accessible à cette sorte de scrutation. C'est important non seulement pour la situation psychanalytique, mais aussi pour d'autres domaines d'investigation. Les prises de conscience obtenues dans les séances de psychothérapie ont inspiré de façon importante d'autres modes d'investigation à l'extérieur de la situation psychanalytique. Un exemple réussi en est l'analyse expérimentale de l'attachement et de l'interaction parent-enfant. S'appuyer sur des analyses expérimentales des idées tirées de la situation psychanalytique, rend encore plus important que la précision de ces situations soit optimisée.

Enfin, comme d'autres domaines de la médecine académique, la psychanalyse a un problème institutionnel sérieux. Les institutions psychanalytiques autonomes qui se sont maintenues et ont proliféré durant tout le siècle dernier ont développé leurs propres approches uniques de la recherche et de la formation, approches qui sont devenues séparées des autres. Avec quelques notables exceptions, les instituts de psychanalyse n'ont pas fourni aux étudiants les outils qui permettent d'évaluer la scolarité et la recherche empirique.

Pour survivre comme une force intellectuelle dans la médecine et dans les neurosciences cognitives, et donc dans la société comme un tout, la psychanalyse aura besoin d'adopter de nouvelles ressources intellectuelles, de nouvelles méthodologies et de nouveaux fonctionnements institutionnels pour porter à l'extérieur ses recherches. Différentes disciplines médicales ont grandi en incorporant des concepts et des méthodes issus d'autres disciplines. De façon générale, la psychanalyse n'est pas parvenue à le faire. Comme la psychanalyse ne s'est pas reconnue elle-même comme une branche de la biologie, elle n'a pas incorporé dans la perspective psychanalytique de l'esprit la riche moisson de connaissances concernant la biologie du cerveau et son contrôle du comportement qui ont émergé durant les cinquante dernières années. Cela, évidemment,

pose la question, Qu'est-ce que la psychanalyse n'a pas encore accueilli de la biologie ?

## **Les générations actuelles de psychanalystes ont soulevé des arguments pour et contre une biologie de l'esprit**

En 1894, Freud a défendu l'idée que la biologie n'avait pas suffisamment avancé pour être utile à la psychanalyse. Il était prématuré, pensait-il, de les réunir. Un siècle plus tard, un certain nombre de psychanalystes ont une vision encore plus radicale. La biologie, disent-ils, est sans rapport avec la psychanalyse. Pour en donner un exemple, Marshall Edelson [14] a écrit dans son livre *Hypothèses et Évidence en psychanalyse* :

Les efforts pour relier la théorie psychanalytique à un fondement neurobiologique, ou pour mélanger des hypothèses à propos de l'esprit et des hypothèses à propos du cerveau dans une théorie, devraient être réfutées comme expressions d'une confusion logique.

Je ne vois pas de raison d'abandonner la position que prend Reiser en dépit de sa croyance déclarée dans « l'unité fonctionnelle » de l'esprit et du corps, quand il considère la relation esprit-corps.

La science de l'esprit et la science du corps utilisent des langages différents, des concepts différents (avec différents niveaux d'abstraction et de complexité), et des types d'outils et de techniques différents. Une étude simultanée et parallèle psychologique et physiologique d'un patient dans un état d'anxiété intense produira par nécessité deux types séparés et distincts de données descriptives, de mesures et de formulations. Il n'y a aucune façon d'unifier les deux par une traduction dans un langage commun, ou par référence à un cadre conceptuel partagé, il n'y a pas davantage encore de concepts de transition qui puissent servir comme... des modèles intermédiaires, isomorphes avec les deux domaines. Ainsi, pour des tas de raisons pratiques, nous agissons avec l'esprit et le corps comme avec des domaines distincts ; virtuellement, toutes nos données psychophysiologiques et psychosomatiques consistent par essence en des données covariantes, démontrant la coïncidence d'événements se produisant dans les deux domaines dans des intervalles de temps spécifiés suivant une fréquence qui dépasse celle du hasard. [15, p. 479]

Je pense qu'il est au moins possible que les scientifiques puissent éventuellement conclure que ce que Reiser décrit ne reflète pas simplement l'état courant de l'art, méthodologiquement, ou le caractère inadéquat de notre pensée, mais représente plutôt quelque chose qui est logiquement ou conceptuellement nécessaire, quelque chose qu'aucun développement pratique ou conceptuel ne pourra jamais atténuer.

Dans mes multiples interactions personnelles avec Reiser, je n'ai jamais ressenti qu'il ait des difficultés à relier le cerveau à l'esprit. Néanmoins, j'ai rapporté Edelson dans le détail parce que sa vision est représentative de celle partagée par un grand nombre de psychanalystes, et même par Freud dans

certaines de ses derniers écrits. Cette vision, souvent référée à l'herméneutique comme opposée à la vision scientifique de la psychanalyse, reflète une position qui a empêché la psychanalyse de continuer à progresser intellectuellement [16,17].

Aujourd'hui, la psychanalyse pourrait, si elle le souhaitait, se reposer aisément sur ses lauriers herméneutiques. Elle pourrait continuer à expliquer, à partir des remarquables contributions de Freud et de ses élèves, les prises de conscience dans les processus mentaux inconscients et les motivations qui font de nous les individus complexes et psychologiquement différents que nous sommes [18-26]. Et ainsi, dans le contexte de ces contributions, il y en a peu qui disputeraient la position de Freud comme celle du grand penseur moderne de la motivation ou qui déniaient que notre siècle a été marqué en permanence par la compréhension profonde de Freud des questions psychologiques qui ont occupé historiquement l'esprit occidental depuis Sophocle jusqu'à Schnitzler.

Mais si la psychanalyse se repose sur ses exploits passés, il doit en rester, comme Jonathan Lear [27] et d'autres l'ont défendu, une philosophie de l'esprit, et la littérature psychanalytique – de Freud à Hartmann jusqu'à Erickson et Winnicott – doit être lue comme un texte philosophique ou poétique aux côtés de Platon, Shakespeare, Kant, Schopenhauer, Nietzsche et Proust. D'un autre côté, si le champ en a l'aspiration, si comme je le crois les psychanalystes dans leur majorité aspirent à être des contributeurs dynamiques et actifs d'une science émergente de l'esprit, alors la psychanalyse est en train de se laisser distancer.

Je suis ainsi d'accord avec le sentiment exprimé par Lear [27]

Freud est mort. Il est mort en 1939, après une vie extraordinairement productive et créative... il est important de ne pas s'y perdre, comme quelque symptôme rigide, en l'idolâtrant ou en le dénigrant.

## **La biologie au service de la psychanalyse**

Mon point focal dans cet article concerne les voies par lesquelles la biologie pourrait revigorer l'exploration psychanalytique de l'esprit. Je devrais dire au départ que, bien que nous ayons les lignes de base de ce qui pourrait évoluer en des fondements biologiques significatifs de la psychanalyse, nous n'en sommes vraiment qu'au début. Nous n'avons pas encore une compréhension biologique satisfaisante intellectuellement de quelque processus mental complexe que ce soit. En dépit de cela, la biologie a fait des progrès remarquables dans les 50 dernières années et le mouvement n'est pas en train de se relâcher. Comme les biologistes en viennent à concentrer davantage leurs efforts sur le cerveau-esprit, la plupart d'entre eux est devenue convaincue que l'esprit sera à la biologie du 21<sup>e</sup> siècle ce que le gène a été à la biologie du 20<sup>e</sup> siècle. Ainsi, François Jacob [28] écrit

Le siècle qui se termine a été préoccupé par les acides nucléiques et les protéines. Le prochain se concentrera sur la mémoire et le désir. Serons-nous capables de répondre aux questions qu'ils posent ?

Mon argument clé est que la biologie du siècle prochain est, en fait, dans une bonne position pour répondre à quelques-unes des questions qui concernent la mémoire et le désir, que ces réponses seront toutes d'autant plus riches et plus significatives qu'elles auront été forgées par un effort synergique de la biologie et de la psychanalyse. En retour, les réponses à ces questions, et l'important effort pour les situer en conjonction avec la biologie, apporteront des fondements plus scientifiques à la psychanalyse.

Au cours du siècle prochain, la biologie va probablement apporter de profondes contributions à la compréhension des processus mentaux en posant la base biologique de processus inconscients variés, du déterminisme psychique, du rôle des processus mentaux inconscients dans la psychopathologie et des effets thérapeutiques de la psychanalyse. Évidemment, la biologie ne va pas illuminer immédiatement ces profonds mystères jusqu'à leur essence profonde. Ces questions représentent, avec la nature de la conscience, les problèmes les plus difficiles auxquels se trouve confronté l'ensemble de la biologie – en fait, toute la science. Cependant, on peut commencer à esquisser à grands traits comment la biologie pourrait au moins clarifier quelques questions psychanalytiques centrales, au moins à leurs marges. Je vais présenter ici dans leurs grandes lignes huit domaines pour lesquels la biologie pourrait se joindre à la psychanalyse pour apporter d'importantes contributions :

- la nature des processus mentaux inconscients ;
- la nature de la causalité psychologique ;
- la causalité psychologique et la psychopathologie ;
- l'expérience précoce et la prédisposition à la maladie mentale ;
- le préconscient, l'inconscient et le cortex préfrontal ;
- l'orientation sexuelle ;
- la psychothérapie et les modifications structurales dans le cerveau ;
- la psychopharmacologie comme adjuvant de la psychanalyse.

### *Les processus mentaux inconscients*

Une idée centrale de la psychanalyse est que nous n'avons pas conscience de la plus grande partie de notre vie psychique. Une grande partie de ce que nous vivons – de ce que nous percevons, pensons, rêvons, fantasmons – ne peut être directement accessible par la pensée consciente. Nous ne pouvons pas non plus expliquer ce qui motive souvent nos actions.

L'idée des processus mentaux inconscients n'est pas seulement importante à son propre niveau, mais elle est critique pour la compréhension de la nature du déterminisme psychique. Étant donné le caractère central des processus mentaux inconscients, qu'est-ce que la biologie peut nous apprendre à leur sujet ?



En 1954, Brenda Milner [29] fit la remarquable découverte, basée sur des études du patient amnésique H.M., que le lobe temporo médian et l'hippocampe servaient d'intermédiaire à ce que nous appelons maintenant la mémoire déclarative (explicite), une mémoire consciente des personnes, objets et lieux. En 1962, elle fit la découverte supplémentaire que, même si H.M. n'avait pas de nouveaux souvenirs conscients à propos des personnes, des lieux, et des objets, elle n'en était pas moins pleinement capable d'apprendre de nouveaux outils perceptifs et moteurs (pour une revue récente, voir la référence [8]). Ces souvenirs – que nous appelons maintenant mémoire procédurale ou implicite – sont tout à fait inconscients et n'apparaissent que durant la réalisation plutôt que dans le rappel conscient.

L'utilisation des deux systèmes ensemble est la règle plutôt que l'exception. Ces deux systèmes de mémoire se chevauchent et sont communément utilisés ensemble de telle façon que beaucoup d'expériences d'apprentissage font appel à eux ensemble. En fait, une répétition constante peut transformer la mémoire déclarative en mémoire procédurale. Par exemple, apprendre à conduire une voiture implique d'abord une reconstruction consciente, mais éventuellement la conduite devient une activité motrice automatique et non consciente. La mémoire procédurale est elle-même constituée d'un ensemble de processus impliquant différents systèmes du cerveau : la signalisation, ou reconnaissance de stimuli rencontrés récemment, est une fonction des cortex sensoriels ; l'acquisition d'une palette d'états affectifs implique l'amygdale ; la formation de nouvelles habitudes motrices (et peut-être cognitives) requiert le neostriatum ; l'apprentissage de nouveaux comportements moteurs ou d'activités coordonnées dépend du cervelet. Différentes situations et expériences d'apprentissages requièrent différents sous-ensembles de ces systèmes de mémoire procédurale et d'autres, en combinaison variable avec le système de mémoire explicite de l'hippocampe et des structures associées [30,31] (Fig. 1).

Dans la mémoire procédurale, nous avons ainsi un exemple biologique d'un composant de la vie mentale inconsciente. Comment cet inconscient biologiquement délimité se réfère-t-il à l'inconscient freudien ? Dans ses derniers écrits, Freud a utilisé le concept d'inconscient dans trois perspectives différentes (pour une revue des idées de Freud sur la conscience, voir la référence [32]). D'abord, il a utilisé le terme dans une perspective stricte ou structurale qui le réfère à l'*inconscient réprimé ou dynamique*. Cet inconscient est ce que la littérature psychanalytique classique rapporte à « *L'inconscient* ». Il comprend non seulement le ça mais également cette partie du moi qui contient les pulsions inconscientes, les défenses et les conflits et est ainsi similaire à l'inconscient dynamique du ça. Dans cet inconscient dynamique, l'information concernant le conflit et la pulsion est empêchée d'atteindre la conscience par de puissants mécanismes de défense comme la répression.

Ensuite, en plus des parties réprimées du moi, Freud a proposé qu'il existe encore une autre partie du moi qui est inconsciente. De façon différente des

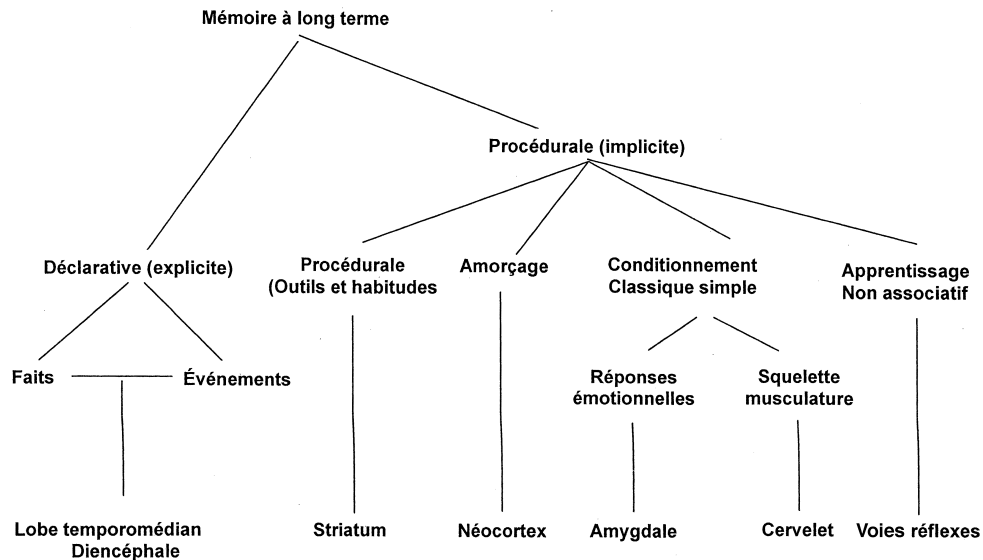


Fig. 1. Une taxinomie des systèmes de mémoire déclarative et procédurale. Cette taxinomie présente les structures cérébrales et les relations considérées comme étant particulièrement importantes pour chaque type de mémoire déclarative et non déclarative (8 ; figure reproduite avec l'autorisation de Cell Press).

parties inconscientes du moi qui sont réprimées et qui ressemblent ainsi à l'inconscient dynamique, la partie inconsciente du moi qui n'est pas réprimée n'est pas concernée par les pulsions inconscientes ou les conflits. De plus, de façon différente du préconscient inconscient, cette partie inconsciente du moi n'est jamais accessible à la conscience, même si elle n'est pas réprimée. À partir du moment où cet inconscient est concerné par les habitudes ainsi que par des outils perceptifs et moteurs, il s'inscrit dans la mémoire procédurale. Je le référerai ainsi à *l'inconscient procédural*.

Enfin, Freud a utilisé le terme de façon descriptive, dans un sens plus large – le *préconscient inconscient* – pour se référer à presque toutes les activités mentales, à la plupart des pensées et à tous les souvenirs qui entrent dans la conscience. En se rapportant à Freud, un individu n'est pas conscient de presque tous les événements qui constituent les processus mentaux, même s'il peut avoir accès à beaucoup d'entre eux par un effort d'attention. Dans cette perspective, la plus grande partie de la vie mentale est inconsciente durant la majorité du temps et elle devient consciente uniquement sous la forme de perceptions sensorielles : comme des mots et des images.

De ces trois processus mentaux inconscients, seul l'inconscient procédural, la partie inconsciente du moi qui n'est pas en conflit ou réprimée, apparaît s'inscrire dans ce que les praticiens des neurosciences appellent la *mémoire procédurale*

(pour un débat similaire voir aussi la référence [33]). Cette correspondance importante entre les neurosciences cognitives et la psychanalyse fut d'abord reconnue dans un article plein d'intelligence de Robert Clyman [34], qui a considéré la mémoire procédurale dans le contexte de l'émotion et son intérêt pour le transfert et le traitement. Cette idée a été développée plus tard par Louis Sander, Daniel Stern et leurs collègues dans le Groupe d'Étude du Processus de Changement de Boston [35], qui a insisté sur le fait que beaucoup des changements qui font progresser le processus thérapeutique durant une analyse ne sont pas dans le domaine de la pensée consciente mais plutôt dans celui de la connaissance inconsciente procédurale (non verbale) et du comportement. Pour aller dans ce sens de cette idée, Sandler [36], Stern [37] et leurs collègues ont développé l'idée qu'il existe des *moments de signification* – moments d'interaction entre le patient et le thérapeute – qui représentent la réalisation d'une nouvelle forme de souvenirs implicites qui permettent à la relation thérapeutique de progresser à un nouveau niveau. Cette progression ne dépend pas de découvertes conscientes ; elle ne requiert pas, pour ainsi dire, que l'inconscient devienne conscient. On pense plutôt que des moments de signification conduisent à des changements dans le comportement qui augmentent l'éventail du patient, en termes de stratégies procédurales, pour faire et être. La croissance de ces catégories de connaissance conduit à des stratégies d'action qui se réfléchissent dans les façons dont une personne interagit avec une autre, y compris celles qui contribuent au transfert.

Marianne Goldberger [38] a étendu cette voie de réflexion en insistant sur le fait que le développement moral implique aussi des bases procédurales. Elle montre que les personnes ne se rappellent généralement pas, de quelque façon consciente que ce soit, des circonstances suivant lesquelles elles ont assimilé les règles morales qui gouvernent leur comportement ; ces règles sont acquises presque automatiquement, comme les règles de grammaire qui gouvernent notre langage naturel.

J'illustre cette distinction entre mémoire procédurale et mémoire déclarative qui vient des neurosciences cognitives pour insister sur l'utilité pour la pensée psychanalytique d'une perspective neurobiologique fondamentale. Mais en plus, je voudrais suggérer qu'appliquées à la psychanalyse, ces idées biologiques ne sont encore seulement que des idées. Ce que permet la biologie c'est l'opportunité de conduire ces idées un pas important plus loin. Nous en connaissons maintenant un peu plus à propos de la biologie de cette mémoire procédurale, y compris ce qui concerne quelques-uns de ses soubassements moléculaires [8].

La convergence intéressante de la psychanalyse et de la biologie sur la question de la mémoire procédurale nous confronte à la tâche de tester ces idées de façon systématique. Nous aurons besoin d'examiner, dans une perspective à la fois psychanalytique et biologique, la place des phénomènes que nous avons présentés sous le terme de « mémoire procédurale » et de voir comment ils s'inscrivent au niveau de différents systèmes neuronaux. En le faisant, nous

tenterons d'examiner, dans des études comportementales, cliniques et d'imagerie, jusqu'à quel point les différents composants d'un moment de signification ou différents moments de cette sorte recrutent un sous-système anatomique ou un autre impliqué dans la mémoire procédurale.

Comme ces discussions le font apparaître, une des précédentes limitations de l'étude des processus psychiques inconscients était qu'il n'existait pas de méthode pour les observer directement. Toutes les méthodes pour étudier les processus inconscients étaient indirectes. Ainsi, une contribution-clé que la biologie peut maintenant apporter – avec sa capacité de voir en imagerie les processus mentaux et sa capacité d'étudier des patients avec des lésions à différents niveaux de la mémoire procédurale – est de changer la base de l'étude des processus mentaux inconscients d'une inférence indirecte à leur observation directe. Par ces moyens, nous pourrions être capables de déterminer quels aspects de la mémoire procédurale psychanalytique relèvent de quels systèmes sous-corticaux particuliers. En plus, les méthodes d'imagerie peuvent aussi nous permettre de discerner quels systèmes cérébraux sous-tendent les deux autres formes de mémoire inconsciente, l'inconscient dynamique et l'inconscient préconscient.

Avant de revenir à l'inconscient préconscient et à ses possibles relations au cortex préfrontal, je veux d'abord considérer trois autres traits associés à l'inconscient procédural : ses relations au déterminisme psychique, aux processus mentaux conscients, et à l'expérience précoce.

### ***La nature du déterminisme psychologique : comment deux événements sont-ils associés dans l'esprit ?***

Dans l'esprit de Freud, les processus mentaux inconscients ont fourni un mécanisme exploratoire pour le déterminisme psychique. L'idée fondamentale du déterminisme psychique est que peu, si ce n'est rien, n'apparaît par hasard dans la vie psychique d'un individu. Chaque événement psychique, qu'il soit procédural ou déclaratif, est déterminé par un événement qui le précède. Les lapsus, les pensées apparemment sans rapport, les mots d'esprit, les rêves, et toutes les images dans chaque rêve impliquent des événements psychologiques précédents et ont une relation cohérente et significative au reste de la vie psychique de l'individu. Le déterminisme psychologique est de la même façon important en psychopathologie. Chaque symptôme névrotique, quelle que soit son étrangeté apparente pour le patient, n'est pas étrange dans la pensée inconsciente et se rapporte à des processus mentaux antérieurs. Les relations entre symptômes et processus mentaux causaux ou entre les images d'un rêve et leurs événements psychologiquement relatifs antérieurs sont rendus obscurs par l'opération de mécanismes inconscients omniprésents et dynamiques.

Le développement de beaucoup d'idées dans la pensée psychanalytique et sa méthodologie centrale, l'association libre, dérivent du concept de déterminisme psychique [39]. L'objet de l'association libre est que le patient rapporte au

psychanalyste toutes les idées qui lui viennent à l'esprit et évite d'exercer sur elles quelque degré de censure ou d'orientation que ce soit [39,40]. L'idée centrale du déterminisme psychique est que chaque événement psychique se rapporte, de façon causale, à l'événement mental qui le précède. Brenner [40] a ainsi écrit : « Dans l'esprit, comme dans une nature physique qui nous concerne, rien n'apparaît par hasard, ou de façon aveugle. Chaque événement psychique est déterminé par celui qui le précède. »

Bien que nous n'ayons pas un puissant modèle biologique de mémoire déclarative explicite, nous avons en biologie un bon commencement de compréhension de la façon dont les associations se développent dans la mémoire procédurale (pour une revue, voir référence [31]). Dans la mesure où la mémoire procédurale dépend de moments de signification, ces découvertes biologiques devraient nous être utiles pour la compréhension de l'inconscient procédural.

Dans la dernière décade du dix-neuvième siècle, à un moment où Freud travaillait sur sa théorie du déterminisme psychique, Ivan Pavlov développa une approche empirique concernant une instance particulière du déterminisme psychique au niveau de ce que nous appelons maintenant la connaissance procédurale : l'apprentissage par association. Pavlov cherchait à élucider une caractéristique particulière d'apprentissage qui est connue depuis l'Antiquité. Les penseurs occidentaux se sont rendu compte depuis Aristote que la mémorisation requiert l'association temporelle de pensées contiguës, concept qui a été développé plus tard par John Locke et les philosophes empiristes anglais. Le brillant objectif de Pavlov fût de développer un modèle animal d'apprentissage par association qui pourrait être étudié rigoureusement en laboratoire. En changeant l'intervalle de temps de deux stimuli sensoriels et en observant les modifications dans un comportement réflexe simple, Pavlov [41] établit une procédure à partir de laquelle des inférences raisonnables pourraient être faites sur la façon dont des changements dans les associations entre deux stimuli pourraient conduire à des changements comportementaux – jusqu'à l'apprentissage (pour des revues plus récentes, voir les références [31,42-44]). Pavlov développa ainsi de puissants paradigmes sur l'apprentissage par association qui le conduisirent à une option permanente dans l'étude du comportement, la faisant passer d'un accent placé sur l'introspection à une analyse objective des stimuli et des réponses. C'est exactement le genre d'option que nous attendons d'investigations psychanalytiques du déterminisme psychique.

J'ai décrit ce paradigme classique parce que je veux insister sur trois points qui concernent la pensée psychanalytique. Le premier est qu'en apprenant à associer deux stimuli, un sujet n'apprend pas simplement qu'un stimulus *précède* l'autre. En fait, en apprenant à associer deux stimuli, un sujet apprend qu'un stimulus *prédit* un autre (pour une discussion de ce point, voir les références [44,45]). Ensuite, comme nous pourrions le voir ci dessous, le conditionnement classique est un superbe paradigme pour l'analyse de la façon dont la connaissance peut évoluer d'une essence inconsciente à une entrée dans la conscience [46]. En fin

de compte, le conditionnement classique peut être utilisé pour acquérir non seulement des réponses d'attraction mais également des réponses de répulsion et cela peut nous donner une compréhension de l'émergence de la psychopathologie. Je vais maintenant revenir sur chacun de ces points.

*Le déterminisme psychique du conditionnement classique est probabiliste.* Pendant de nombreuses années, les psychologues ont pensé que le conditionnement classique suivait des règles de déterminisme psychique similaires à celles soulignées par Freud. Ils pensaient que le conditionnement classique dépendait uniquement de la contiguïté, qu'il était basé sur un intervalle minimum critique entre le stimulus conditionné et le stimulus non conditionné, de telle façon que les deux expériences se trouvaient perçues comme connectées. Suivant cette perspective, chaque fois qu'un stimulus conditionné est suivi par un stimulus renforçant ou conditionnel, une connexion neuronale est renforcée entre le stimulus et la réponse ou entre un stimulus et un autre, jusqu'à ce qu'éventuellement le lien devienne suffisamment fort pour que le comportement change. La seule variable pertinente déterminant la force du conditionnement était pensée être le nombre d'associations entre le stimulus conditionné et le stimulus conditionnel. En 1969, Leon Kamin [47] fit ce qui est maintenant considéré comme étant la découverte empirique la plus significative dans le conditionnement depuis les découvertes initiales de Pavlov au début du siècle. Kamin découvrit que les animaux apprenaient plus que la contiguïté ; ils apprenaient la contingence. Ils n'apprennent pas simplement que le stimulus conditionné précède le stimulus conditionnel, mais plutôt que le stimulus conditionné prédit le conditionnel. Ainsi, l'apprentissage associatif ne dépend pas d'un nombre critique d'associations d'un stimulus conditionné avec un stimulus non conditionné, mais de la puissance du stimulus conditionné de prédire un stimulus biologique significatif conditionnel [44].

Ces considérations suggèrent pourquoi les animaux et les personnes acquièrent le conditionnement classique si facilement. Le conditionnement classique, et peut-être toutes les formes d'apprentissage associatif, se développent probablement en permettant à l'animal d'apprendre à distinguer des événements qui apparaissent régulièrement ensemble de ceux qui ne sont associés que de façon accidentelle. En d'autres termes, le cerveau semble avoir développé un mécanisme simple qui « fait sens » à partir des événements de l'environnement en assignant une fonction prédictive à certains événements. Quelles conditions environnementales pourraient avoir formé ou maintenu un mécanisme commun d'apprentissage dans une large variété d'espèces ? Tous les animaux doivent être capables de reconnaître et d'éviter le danger ; ils doivent chercher à l'extérieur des récompenses telles que la nourriture comme apport nutritionnel et éviter la nourriture qui est polluée ou empoisonnée. Une façon efficace d'acquérir cette connaissance est d'être capable de détecter des relations régulières entre les stimuli ou entre le comportement et les stimuli. Il est possible qu'en examinant

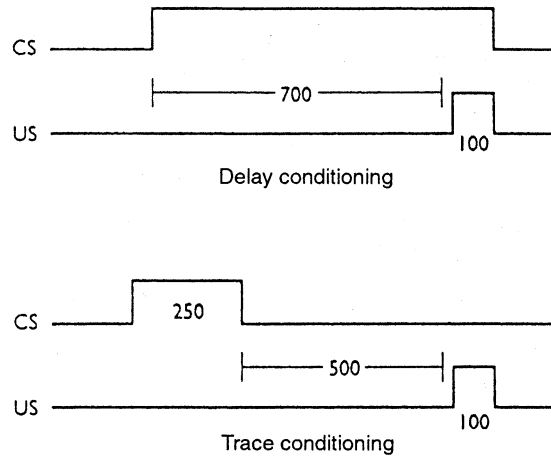


Fig. 2. Les différentes relations temporelles entre le Stimulus Conditionné (CS) et le Stimulus Conditionnel (US) pour le conditionnement de délai et le conditionnement de trace.

cette relation en termes biologiques, nous puissions bien être en train d'observer le mécanisme élémentaire du déterminisme psychique.

Conditionnement classique et relation des processus inconscients procéduraux avec les processus mentaux déclaratifs conscients.

Le conditionnement conventionnel classique est usuellement mis en exécution dans une forme appelée conditionnement de délai, dans lequel le déclenchement du stimulus conditionné précède typiquement celui du stimulus conditionnel d'environ 500 ms, et où à la fois le stimulus conditionné et le stimulus conditionnel se terminent ensemble (Fig. 2<sup>1</sup>). Cette forme de conditionnement est par excellence procédurale [31,48]. Quand un sujet normal apprend à cligner de l'œil à la suite d'un léger stimulus tactile sur sa paupière, ce sujet n'est pas conscient qu'il ou elle est en train d'être conditionné. Les patients présentant des lésions de l'hippocampe et du néocortex temporo médian, qui manquent complètement de mémoire explicite (déclarative), peuvent être conditionnés comme des sujets normaux suivant un modèle de conditionnement différé.

Une légère variation, le conditionnement de trace, transforme le conditionnement implicite en mémoire explicite. Avec le conditionnement de trace, le stimulus conditionné se termine avant que le stimulus conditionnel apparaisse, de

<sup>1</sup> Durant le conditionnement de délai, un stimulus sonore conditionné est présenté et dure jusqu'à ce qu'un souffle d'air de 100 ms (le stimulus conditionnel) soit envoyé sur l'œil, et les deux stimuli se terminent ensemble. Le mot « délai » se réfère à l'intervalle entre le début du stimulus conditionné et le début du stimulus conditionnel (dans cet exemple, environ 700 msec). Durant le conditionnement de trace, la présentation du stimulus conditionné et celle du stimulus conditionnel sont séparées par un intervalle (dans cet exemple, 500 msec) durant lequel aucun stimulus n'est présent (48 ; figure reproduite avec la permission de l'American Association for the Advancement of Science).

telle façon que le stimulus conditionné est bref, et qu'il y a un intervalle de 500 ms entre la fin du stimulus conditionné et le début du stimulus conditionnel (Fig. 2). Richard Thompson et ses collègues [49,50] ont trouvé que le conditionnement de trace dépend de l'hippocampe et qu'il est éliminé chez des animaux expérimentaux présentant des lésions de l'hippocampe. Clark et Squire [48] ont étendu ces expérimentations aux humains et trouvé que le conditionnement de trace requiert le rappel conscient. Dans ce processus de conditionnement de trace, les sujets normaux deviennent habituellement conscients de l'intervalle de temps qui intervient dans la relation entre le stimulus conditionné et le stimulus conditionnel. Ceux des sujets qui ne deviennent pas conscients de cet intervalle n'acquièrent pas le conditionnement de trace. De plus, cette tâche ne peut être maîtrisée par des personnes qui souffrent d'amnésie – d'un défaut de la mémoire déclarative – comme résultat de lésions du lobe temporo-médian. Ainsi, une petite modification dans la séquence de temps fait passer le déterminisme psychique d'une activité inconsciente à une activité consciente ! Cela est en accord avec l'idée que les deux systèmes de mémoire, procédural et déclaratif, sont souvent sollicités de façon conjointe pour une tâche et encodent différents aspects des styles sensoriels de stimuli (ou du monde externe) présents pour le sujet. Où se produit dans le lobe temporo-médian l'option d'un type de stockage de la mémoire à un autre ? Eichenbaum [51] a défendu que l'hippocampe a la fonction d'associer des événements non contigus dans l'espace et le temps. Nous savons en fait que ce conditionnement de trace recrute l'hippocampe et les circuits du lobe temporo-médian. Quelles sont les parties-clés des circuits de l'hippocampe pour le conditionnement de trace ? Est-ce que d'autres régions sont impliquées ? Est-ce que le cortex préfrontal (que nous allons considérer ci-dessous) – une aire concernée par la mémoire de travail qui est considérée représenter un aspect du préconscient inconscient – est le support d'associations entre les mémoires conscientes et inconscientes qui sont le sujet de l'analyse ?

### *Causalité psychologique et psychopathologie*

Nous avons vu qu'un point de convergence entre la biologie et la psychanalyse est l'importance de la mémoire procédurale pour le développement moral précoce, certains aspects du transfert, et moments de signification dans la thérapie psychanalytique. Nous avons considéré un second point de convergence en examinant la relation entre les caractéristiques associatives du conditionnement classique et celles du déterminisme psychologique. Je voudrais maintenant illustrer un troisième point de convergence : celui qui associe le conditionnement de peur pavlovien, une forme de mémoire procédurale médiatisée par l'amygdale, le signal d'angoisse, et les états de stress post-traumatiques chez l'humain.

Tôt dans son travail sur le conditionnement classique, Pavlov s'aperçut que le conditionnement était appétitif quand le stimulus conditionnel apportait une récompense, mais que la même procédure produisait un conditionnement



défensif quand le stimulus conditionnel était aversif. Pavlov trouva ensuite que le conditionnement défensif fournissait un modèle expérimental particulièrement bon de l'angoisse signal, une forme de peur apprise qui peut être avantageuse.

Il est assez évident que, dans des conditions naturelles, l'animal normal doit répondre non seulement aux stimuli qui lui apportent en eux-mêmes un bénéfice ou un dommage, mais aussi aux autres agents physiques ou chimiques... qui en eux-mêmes ne font que signaler l'approche de ces stimuli ; bien que ce ne soit pas la vue ou le son de l'animal de proie qui soit en lui-même dommageable pour des animaux plus petits, mais ses dents ou ses griffes [41, p. 14].

Un propos similaire a été porté indépendamment par Freud. Comme les stimuli douloureux sont souvent associés à des stimuli neutres, symboliques ou réels, Freud postula que l'association répétée de stimuli neutres et nocifs pouvait entraîner qu'un stimulus neutre soit perçu comme dangereux et produise de l'anxiété. Plaçant cet argument dans un contexte biologique, Freud a écrit :

L'individu fera une avancée importante dans sa capacité d'auto-préservation s'il peut prévoir et se préparer à une situation traumatique pour laquelle il ne peut n'attendre aucun secours, plutôt que d'attendre simplement qu'elle se produise. Parlons d'une situation qui contient le déterminant d'une telle prévision de *situation de danger*. C'est dans cette situation que le *signal d'angoisse* est donné [52, p. 166] ; (italiques ajoutées).

Ainsi, Pavlov et Freud se sont l'un et l'autre aperçu qu'avoir la capacité de répondre de façon défensive à des signaux de danger avant que le danger réel ne soit présent est une adaptation biologique. *Le signal ou l'anxiété d'anticipation* prépare l'individu à combattre ou à prendre la fuite si le signal vient de l'environnement. Freud a suggéré que les défenses mentales se substituent à une fuite immédiate ou à un retrait en réponse à un danger interne. L'angoisse-signal apporte ainsi une possibilité d'étudier comment les défenses mentales sont utilisées : comment le déterminisme psychique donne naissance à la psychopathologie.

Nous savons que l'amygdale est importante pour la mémoire chargée émotionnellement, comme dans le conditionnement classique de la peur en associant un son neutre avec un choc [53]. L'amygdale coordonne le flux d'information entre les aires du thalamus et du cortex cérébral qui traitent les signaux sensoriels et les aires qui traitent l'expression de la peur : l'hypothalamus, qui régule la réponse autonome à la peur, et les aires d'association limbo-corticales, le cortex cingulaire et le cortex préfrontal, dont on considère qu'ils sont impliqués dans l'évaluation consciente de l'émotion. LeDoux a défendu que dans l'angoisse, le patient fait l'expérience de l'éveil du système autonome comme de quelque chose de menaçant qui est en train de se produire, un éveil dont l'intermédiaire est l'amygdale. LeDoux attribue l'absence de conscience à une fermeture de l'hippocampe par le stress, un mécanisme considéré ci-dessous. Nous avons maintenant d'excellentes méthodes pour disposer d'images de ces structures à la fois chez des animaux expérimentaux et chez les humains de telle façon que nous

puissions nous poser la question de savoir comment ces liens sont établis, et une fois établis, comment ils sont maintenus [53-55].

### *Expérience précoce et prédisposition à la psychopathologie*

L'angoisse signal représente un exemple simple d'une psychopathologie acquise. Mais comme dans le cas de toutes les choses acquises, certaines personnes ont une plus grande disposition que d'autres à acquérir une angoisse névrotique. Quels sont les facteurs qui prédisposent un individu à associer une variété de stimuli neutres avec ceux qui sont menaçants ?

Dans *Deuil et mélancolie* et dans ses autres écrits, Freud a mis l'accent sur deux composants de l'étiologie de la psychopathologie acquise : les prédispositions constitutionnelles (incluant la génétique) et les facteurs d'expérience précoce, en particulier la perte. Effectivement, le développement de nombreuses formes de maladie mentale implique à l'évidence l'existence de composants génétiques et acquis (à la fois les facteurs de développement précoce et plus tard des facteurs aigus de précipitation). Comme exemple, alors qu'il existe une contribution génétique claire concernant la susceptibilité à la dépression, beaucoup de patients avec une dépression majeure ont expérimenté des événements de vie stressants durant l'enfance, incluant l'abus ou la négligence, et ces stress sont d'importants prédicteurs de la dépression [56-61]. Le cas le plus clair concerne l'état de stress post-traumatique (ESPT), qui requiert pour son diagnostic la présence d'une expérience assez sévère pour se situer en dehors du niveau de l'expérience humaine ordinaire. À peu près 30 % des individus traumatisés de cette façon développent un tableau complet d'ESPT [57,58]. Cette pénétrance incomplète soulève la question : Qu'est-ce qui (à côté des gènes) prédispose une personne à développer un ESPT et d'autres troubles liés au stress ?

Le constituant du développement précoce considéré comme le plus important chez les humains, et en fait pour tous les mammifères, est la personne principale qui le prend en charge, en général la mère. La psychanalyse a longtemps défendu que la façon selon laquelle une mère et son enfant interagissent crée dans l'esprit de l'enfant la première représentation non seulement d'une autre personne, mais d'une interaction, ou d'une relation. La représentation initiale d'une personne et des relations est considérée comme étant critique pour le développement psychologique ultérieur de l'enfant. L'interaction se fait dans les deux sens. La façon dont l'enfant se comporte envers la mère exerce une influence considérable sur le comportement de la mère. On considère que l'attachement sécurisant de la mère et de l'enfant nourrit le confort de l'enfant avec lui-même et sa confiance de base dans les autres, alors que l'attachement non sûr nourrit l'anxiété.

Une des idées clés initiales qui émergent à la fois de l'étude cognitive et neurobiologique du développement est que le développement de ces représentations internes peut seulement être induit durant certaines périodes précoces et critiques de la vie de l'enfant. Durant ces périodes critiques et seulement durant

ces périodes, l'enfant (et son cerveau en développement) *doit* interagir avec un environnement responsable (un environnement « en moyenne prévisible », pour utiliser le terme de Heinz Hartmann) pour que le développement du cerveau et de la personnalité se constituent de façon satisfaisante.

La première évidence irréfutable des relations précoces entre les parents et leur progéniture est venue des études d'Anna Freud sur les effets traumatiques des ruptures familiales durant la seconde guerre mondiale [62]. L'importance de la rupture familiale fut développée plus tard par René Spitz [21] qui compara deux groupes d'enfants séparés de leur mère. Un groupe était élevé dans un hospice pour enfants trouvés où les enfants étaient pris en charge par des infirmières, chacune d'entre elles étant responsable de sept enfants ; l'autre groupe était dans une maison maternelle attachée à une prison de femmes, où les enfants étaient pris en charge quotidiennement par leur mère. À la fin de la première année, la performance motrice et intellectuelle des enfants dans l'orphelinat était tombée loin derrière de celle des enfants dans la maison maternelle ; ces enfants se repliaient et montraient peu de curiosité et de gaieté.

H. Harlow porta ce travail à une étape ultérieure importante en développant un modèle animal du développement de l'enfant [63,64]. Il trouva que quand de jeunes singes étaient isolés pendant une période de 6 mois à un an et qu'ils rejoignaient ensuite la compagnie d'autres singes, ils étaient physiquement bien portants mais dévastés au niveau du comportement. Ces singes se tapissaient dans un coin de leur cage et se balançaient en avant et en arrière comme des enfants sévèrement dérangés ou autistiques. Ils n'interagissaient pas avec d'autres singes, pas plus qu'ils ne se battaient avec eux, jouaient ou manifestaient un quelconque intérêt sexuel. L'isolement d'un animal plus âgé pendant une période comparable était sans effet. Ainsi chez les singes comme chez les humains, il existe une période critique pour le développement social. Harlow découvrit ensuite que le syndrome pouvait être partiellement réversible en donnant au singe isolé une mère de substitution, un mannequin en bois couvert d'un vêtement. Cette substitution réduisait le comportement de balancement chez le singe isolé, mais n'était pas suffisante pour permettre le développement d'un comportement social complètement normal. Le développement social normal pouvait seulement être sauvé si, en plus d'une mère de substitution, l'animal isolé bénéficiait d'un contact de quelques heures chaque jour avec un enfant singe normal qui passait le reste de la journée dans la colonie de singes.

Le travail d'Anna Freud, de Spitz et d'Harlow fut prolongé d'une façon importante par J. Bowlby, qui commença à penser l'interaction entre l'enfant et la personne qui s'occupe de lui en termes biologiques. Bowlby [23,65] formula l'idée que l'enfant sans défense maintient une relation étroite avec la personne qui s'occupe de lui par le biais d'un système de réponse émotionnelle et comportementale qu'il nomma le *système d'attachement*. Bowlby conçut le système d'attachement comme un système instinctuel et de motivation inné, très proche de celui de la faim et de la soif, qui organise les processus de mémoire

de l'enfant et le porte à rechercher la proximité et la communication avec sa mère. D'un point de vue évolutionniste, le système d'attachement accroît clairement les chances de l'enfant de survivre en permettant au cerveau immature d'utiliser les fonctions matures des parents pour organiser ses propres processus de vie. Le mécanisme d'attachement de l'enfant se retrouve en miroir dans les réponses sensibles émotionnelles des parents aux signaux de l'enfant. Les réponses parentales servent à la fois à amplifier et à renforcer l'état émotionnel positif de l'enfant et à atténuer ses états émotionnels négatifs en lui donnant une protection sécurisante quand ils apparaissent. Ces expériences répétées sont encodées dans la mémoire procédurale comme des prévisions qui aident l'enfant à se sentir en sécurité.

Il faudrait noter que, durant les 2–3 premières années de la vie, à un moment où l'interaction de l'enfant avec sa mère est particulièrement importante, l'enfant s'appuie d'abord sur ses systèmes de mémoire procédurale. Chez les humains comme chez les animaux d'expérimentation, la mémoire déclarative se développe plus tard. Ainsi l'amnésie infantile qui s'exprime dans le fait que très peu de souvenirs de l'enfance précoce parviennent à être rappelés plus tard, est évidente non seulement chez les humains mais aussi chez les autres mammifères, incluant les rongeurs. Cette amnésie apparaît probablement non pas à cause d'une puissante répression des souvenirs durant la résolution du complexe d'Oedipe, mais à cause du développement lent du système de mémoire déclarative [34].

Bolwby a décrit deux phases de la réponse à la séparation : la protestation et le désespoir. Les événements qui troublent la proximité de l'enfant à l'objet d'attachement provoquent une protestation : s'accrocher, suivre, rechercher, pleurer et un éveil physiologique aigu durant des minutes jusqu'à des heures. Ces comportements servent à rétablir la proximité. Quand le contact est rétabli, ces comportements d'accrochage sont interrompus, suivant Bolwby, par un mécanisme de feed-back, et des systèmes de comportements alternatifs, le plus notable étant un comportement d'exploration, sont activés. Si la séparation se prolonge, le désespoir remplace graduellement la réponse précoce au fur et à mesure que l'enfant s'aperçoit que la séparation peut être prolongée ou permanente et qu'il passe de l'anxiété et de la colère à la tristesse et au désespoir. Alors que la protestation apparaît comme adaptative en accroissant la probabilité que le parent et l'enfant se retrouvent, le désespoir est appréhendé comme une façon pour l'enfant de se préparer à une survie passive en conservant son énergie et en se retirant du danger.

Nous devons à Levine et al. [66-68], Ader et Greta [69], et Hofer [70,71] la découverte qu'un système d'attachement similaire existe chez les rongeurs. L'extension de cette recherche à un modèle pour le rongeur, animal beaucoup plus simple mais toujours mammifère, porte une grande puissance. Par exemple, chez la souris, les gènes individuels peuvent être exprimés ou désactivés, ce qui permet une puissante approche pour mettre en relation les gènes individuels avec

le comportement. Levine a trouvé que les bébés rats présentent une protestation immédiate à la séparation sous la forme d'une vocalisation répétée de haute intensité, d'une recherche agitée et de hauts niveaux de toilettage. Si la mère ne revient pas et que la séparation se continue, les comportements de protestation s'épuisent après quelques heures et sont remplacés par un certain nombre de comportements se développant plus lentement – analogues au désespoir – de telle façon que les bébés deviennent progressivement moins alertes et moins réactifs, et que la température de leur corps ainsi leur rythme cardiaque chutent. De plus, de la même façon que Harlow était capable de distinguer chez la personne qui donne les soins les composants qui étaient essentiels pour un développement normal du caractère, de même Hofer a été capable de montrer que trois aspects différents de réponses de protestation-désespoir des bébés rongeurs étaient amorcés par trois régulateurs différents inapparens dans l'interaction mère-enfant : le manque de chaleur, le manque de nourriture et le manque de stimulation tactile.

Levine et al. [68] furent les premiers à porter l'analyse à un niveau moléculaire en étudiant comment différents degrés de l'attachement de l'enfant affectaient la capacité consécutive de l'animal à répondre au stress. Hans Selye [72] avait montré dès 1936 que les humains et les animaux d'expérimentation répondent à des expériences de stress en activant leur axe hypothalamo-pituitaire-adrenalien (HPA). Le produit final du système HPA est la sécrétion d'hormones glucocorticoïdes par la glande surrénale. Ces hormones servent comme régulateurs majeurs de l'homéostasie du métabolisme intermédiaire, du tonus musculaire et de la fonction cardio-vasculaire. Avec les catécholamines secrétées par le système nerveux autonome et par la médullo-surrénale, la sécrétion des corticoïdes est essentielle pour la survie en réponse au stress.

Levine posa donc la question : Est-ce que la réponse à long terme du système HPA au stress peut être modulée par l'expérience ? S'il en est ainsi, est-elle particulièrement sensible à l'expérience précoce ? Levine découvrit que quand, durant les deux premières semaines de la vie, les jeunes animaux étaient retirés de leurs mères pendant seulement quelques minutes, ils montraient une vocalisation accrue, qui produisait un soin maternel accru. Les mères répondaient par des coups de langue, du toilettage et en portant leurs bébés ici et là plus souvent que s'ils ne leur avaient pas été retirés. Cet accroissement du comportement d'attachement de la mère réduisait, *pour le reste de la vie de l'animal*, la réponse HPA du bébé animal – ses niveaux de glucocorticoïdes plasmatiques – à toute une variété de stress ! De façon concomitante, cela réduisait la peur du bébé et sa vulnérabilité à des troubles provoqués par le stress [73,74]. En revanche, quand, durant les mêmes deux semaines, les bébés étaient séparés de leurs mères pendant des périodes de temps prolongées (3-6 heures par jour pendant deux semaines), la réaction opposée se produisait. Les mères ignoraient alors les bébés, et les bébés montraient une augmentation de l'ACTH plasmatique et des réponses en glucocorticoïdes au stress en tant qu'adultes. Ainsi, des différences

dans les interactions de l'enfant avec sa mère – différences qui tombent dans l'éventail des différences individuelles se produisant naturellement dans le soin maternel – sont des facteurs de risque cruciaux pour la réponse future d'un individu au stress. Nous avons ici un exemple remarquable de la façon dont une expérience précoce altère le point de départ d'une réponse biologique au stress.

Les études de Ch. Nemeroff et Paul Plotsky ont montré que ces expériences précoces de vie défavorables ont pour conséquence une expression génétique accrue du *corticotropin-releasing-factor* (CRF), l'hormone sécrétée par l'hypothalamus pour initier la réponse HPA. Une séparation maternelle quotidienne durant les 2 premières semaines est associée chez le rat avec une augmentation profonde et persistante de l'expression de l'ARN messenger pour le CRF, non seulement dans l'hypothalamus, mais aussi dans les aires limbiques incluant l'amygdale et le noyau basal du stria terminalis [74-76].

Cependant, les connaissances biologiques à l'intérieur de la théorie de l'attachement ne s'arrêtent pas là. Bruce Mc Ewen [77], Robert Sapolsky [78] et leurs collègues ont découvert que les augmentations de glucocorticoïdes qui suivent une séparation prolongée ont des effets négatifs sur l'hippocampe. Il y a deux types de récepteurs pour les glucocorticoïdes : ceux de type I (récepteurs aux minéralo corticoïdes) et ceux de type 2 (récepteurs aux glucocorticoïdes). L'hippocampe est un des quelques sites dans le corps qui possède les deux. Ainsi, des stress répétés (ou l'exposition à des taux élevés de glucocorticoïdes au dessus d'un certain nombre de semaines) entraînent l'atrophie des neurones de l'hippocampe, qui est réversible quand le stress ou l'exposition aux glucocorticoïdes est arrêtée. Cependant, quand le stress ou l'exposition à des taux élevés de corticoïdes est prolongé au-delà de plusieurs mois ou même d'années, des dommages permanents apparaissent, et il y a une perte des neurones de l'hippocampe. Comme nous pourrions le prévoir, à partir du rôle clé de l'hippocampe dans la mémoire déclarative, l'atrophie réversible et les dommages permanents s'expriment dans des troubles importants de la mémoire. Ce déficit de la mémoire est détectable au niveau cellulaire ; il est évident dans la mise à jour d'un processus appelé potentialisation à long terme, un mécanisme intrinsèque que l'on considère essentiel pour le renforcement par apprentissage des connexions synaptiques [31,77] (Fig. 3). Ainsi, ce qui peut initialement apparaître comme un répression peut s'avérer actuellement être une amnésie vraie : un dommage dans le système du lobe temporo médian du cerveau.

Cet ensemble d'expériences a une profonde signification pour la relation de processus mentaux inconscients précoces avec des processus conscients plus tardifs. Le stress que constitue dans la vie une séparation précoce de l'enfant de sa mère produit une réaction chez l'enfant qui est emmagasinée de façon primaire dans le système de la mémoire procédurale, le seul système de mémoire bien différencié que l'enfant possède précocement dans sa vie ; mais cette action du système de la mémoire procédurale conduit à un cycle de changement qui au

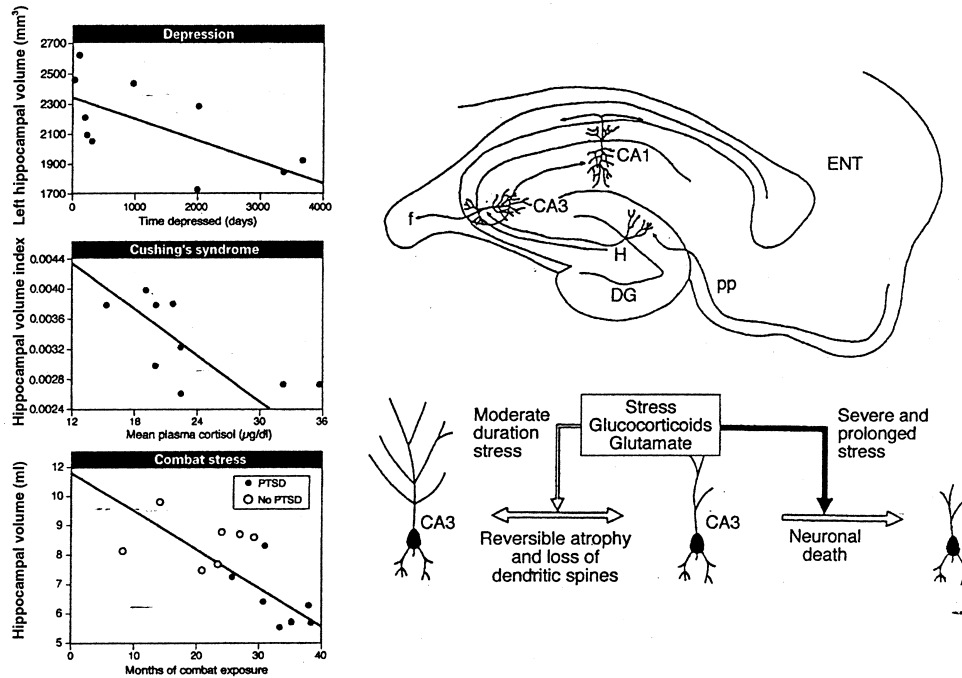


Fig. 3. Récapitulatif schématique des actions des corticostéroïdes qui affectent la fonction de l'hippocampe et modifient les performances cognitives.

A gauche : Les glucocorticoides induits par le stress produisent-ils une atrophie du cerveau ? La relation entre le volume de l'hippocampe et (en haut) la durée de la dépression parmi des individus présentant une histoire de dépression majeure, (au milieu) l'importance de l'hypersécrétion de cortisol parmi des patients présentant un syndrome de Cushing, et (en bas) la durée de l'exposition au combat parmi des vétérans avec ou sans histoire d'EPST. Le cortisol est un autre terme pour l'hydrocortisone (glucocorticoïde) humaine (78 ; figure reproduite avec la permission de l'American Association for the Advancement of Science). A droite : (en haut) le circuit de l'hippocampe est présenté sous la forme d'un diagramme montrant quelques-unes des principales connexions entre le cortex entorhinal (ENT), la corne d'Ammon (H) et le gyrus dentelé (DG). F = fornix ; pp = voie perforante ; CA1 et CA3 sont des sous-régions de l'hippocampe. (en bas) : un stress de durée moyenne, agissant à la fois à partir des glucocorticoides et des amino-acides excitateurs (en particulier le glutamate) cause une atrophie réversible des dendrites apicaux des neurones pyramidaux CA3 ; un stress sévère et prolongé entraîne une perte des cellules pyramidales particulièrement apparente en CA3, mais également étendue à CA1. La relation mécaniste entre l'atrophie réversible et la perte neuronale définitive n'est pas actuellement connue, bien que les glucocorticoides et les amino-acides excitateurs soient les uns et les autres impliqués (77 ; figure reproduite avec l'autorisation des Current Biology Publications).

bout du compte produit des dommages au niveau de l'hippocampe et ainsi a pour résultat un changement persistant dans la mémoire déclarative.

Ce modèle des rongeurs a une application clinique directe. Les patients avec un syndrome de Cushing produisent des corticoïdes en excès, comme conséquence

d'une tumeur de la glande corticosurrénale, de l'hypophyse ou d'une partie de l'hypothalamus qui contrôle l'hypophyse. Starkman et ses collègues [79] ont étudié ces patients et ont trouvé que ceux qui avaient présenté le trouble pendant plus d'un an avaient une atrophie sélective de l'hippocampe et corrélativement une perte de la mémoire. On pense que des atrophies et des pertes de mémoire similaires se produisent avec le stress post-traumatique. Bremner et al. [56,80] ont trouvé que les patients avec un ESPT relatif au combat avaient des déficits de la mémoire déclarative, ainsi qu'une réduction de 8 % du volume de l'hippocampe droit (Fig. 3). Ici, cependant, l'atrophie et la perte de mémoire ne sont pas secondaires à un accroissement des glucocorticoïdes mais à d'autres mécanismes, car chez ces patients les niveaux de corticoïdes sont plus bas que la normale.

Dans les années 1970, Sachar [81] montra le premier que des événements similaires se produisent dans l'axe hypothalamo-hypophysaire des patients présentant une dépression. Plus de 50 % des patients déprimés ont des niveaux élevés de glucocorticoïdes. Des études secondaires ont montré que les glucocorticoïdes élevés sont associés à une baisse du nombre des récepteurs aux glucocorticoïdes et à une résistance à la suppression du cortisol par la dexaméthasone. De façon cohérente avec les données provenant des rongeurs, les patients souffrant d'une dépression ont une réduction significative du volume de l'hippocampe et une perte élevée de la mémoire déclarative.

Nemeroff et al. (revue en référence [82]) ont trouvé que chez les patients déprimés, la sécrétion de CRF est accrue de façon significative. Cette observation a suggéré l'idée intéressante que chez les patients déprimés, les neurones qui secrètent le CRF sont hyperactifs. De façon cohérente avec cette idée, quand le CRF est injecté directement dans le SNC des mammifères, il produit de nombreux signes et symptômes de la dépression incluant une réduction de l'appétit, une altération de l'activité du système nerveux autonome, une baisse de la libido, et des troubles du sommeil. Partant du principe que des expériences précoces défavorables augmentaient la probabilité chez l'adulte de souffrir de dépression ou de certains troubles anxieux, Nemeroff a suggéré que cette vulnérabilité soit probablement sous-tendue par une hypersécrétion de CRF.

Ces découvertes peuvent avoir probablement différentes applications. La première est le développement de modèles animaux de mieux en mieux construits pour l'étude des facteurs qui prédisposent au stress et à la dépression, modèles qui peuvent permettre d'identifier – chez l'animal de façon expérimentale et peut-être plus tard chez l'homme – les gènes qui sont activés par le CRF et qui prédisposent à l'anxiété. La seconde est que les drogues qui bloquent les actions du CRF sur ses récepteurs dans les cellules cibles pourraient s'avérer utiles dans certains types de dépression. La dernière, à un autre niveau, est qu'il devient concevable de suivre les réponses thérapeutiques des patients par l'imagerie de l'hippocampe en voyant à quel degré anatomique les changements



sont fixés, ou réversibles, ainsi qu'en suivant comment les réponses à la psychothérapie sont corrélées avec les niveaux de CRF et de glucocorticoïdes.

### *L'Inconscient-Préconscient et le cortex préfrontal*

Nous n'avons seulement considéré jusqu'ici que l'inconscient implicite. Qu'est-ce que l'on peut dire à propos du préconscient inconscient concerné par toutes les mémoires et supposé capable de lire la conscience ainsi que ce qui est réprimé ou inconscient ? Nous avons des raisons de croire que des aspects du préconscient inconscient peuvent être sous-tendus par l'activité du cortex préfrontal. Peut-être l'argument le plus fort est-il que le cortex préfrontal est impliqué en apportant une variété de connaissances explicites à la conscience éveillée. Le cortex associatif préfrontal a deux fonctions majeures : il intègre l'information sensorielle et il la relie à des mouvements planifiés. Comme le cortex préfrontal sous-tend ces deux fonctions, il est considéré comme l'un des substrats anatomiques de l'action dirigée vers un but dans la planification à long terme et le jugement. Les patients présentant des dommages des aires associatives préfrontales ont des difficultés à achever des buts réalistes. Le résultat est qu'ils terminent souvent peu ce qu'ils commencent dans la vie et que leur comportement suggère une réduction de leurs capacités à planifier et à organiser leurs activités quotidiennes [83,84].

Durant les deux dernières décades, il est devenu clair que le cortex préfrontal est un des composants d'un système qui a comme fonction essentielle le maintien à court terme de l'information, incluant l'information qui est emmagasinée ou extraite à partir du magasin de la mémoire déclarative. Cette idée est née de la découverte que des lésions dans le cortex préfrontal produisent un déficit spécifique dans une composante à court terme de la mémoire explicite appelée *mémoire de travail*. Le psychologue cognitif Alan Baddeley, qui a développé l'idée de la mémoire de travail [85], a suggéré que ce type de mémoire enregistre des perceptions momentanées au fil du temps, les intègre et les combine avec de l'information emmagasinée concernant l'expérience passée, les actions ou la connaissance. Ce mécanisme de mémoire est crucial pour beaucoup d'aspects apparemment simples de la vie quotidienne : conduire une conversation, additionner une suite de nombres, conduire une automobile. L'idée de Baddeley a été développée plus tard dans des expériences neurobiologiques par Joaquim Fuster [86] et Patricia Goldman-Rakic [87] qui suggérèrent les premiers que certains aspects de la mémoire de travail sont représentés dans le cortex associatif préfrontal et que le rappel de quelque information explicite que ce soit de la mémoire – le rappel du préconscient au conscient – requiert la mémoire de travail. Un aspect prédictif de cette découverte pourrait être que, dans le conditionnement de trace, le stimulus conditionnel active le système de la mémoire de travail du cortex préfrontal dorso-latéral et qu'il agit souvent ainsi de concert avec l'hippocampe, pour ramener dans la conscience les autres processus associatifs de la mémoire procédurale. Les études cliniques de patients

avec des lésions suggèrent que le cortex préfrontal semble aussi représenter quelques aspects du jugement moral ; il gouverne notre capacité de planifier de façon intelligente et responsable [83]. Cela renforce la possibilité intéressante que le rappel de la connaissance explicite puisse dépendre d'une évaluation adaptée et réaliste de l'information à extraire. En ce sens, le cortex préfrontal peut, comme le suggère Solms [88], être impliqué dans les fonctions de coordination que les psychanalystes attribuent à la fonction exécutive du moi d'un côté et du surmoi de l'autre.

### *Orientation sexuelle et biologie des pulsions*

Freud a conçu les pulsions comme les composants énergétiques de l'esprit. Une pulsion, défendit-il, conduit à un état de tension ou d'excitation, un état que les psychologues cognitivistes appellent maintenant l'état de motivation. Les états de motivation appellent des actions dont le but est la réduction de la tension.

Tôt dans sa carrière, peut-être sous l'influence de Havelock Ellis [89], de Magnus Hirschfeld [90] et de Richard Krafft-Ebing [91], Freud crut que l'orientation sexuelle d'une personne était significativement influencée par des processus innés de développement et que tous les humains étaient constitutionnellement bisexuels. Cette bisexualité constitutionnelle était un facteur clé de l'homosexualité tant chez l'homme que chez la femme. Plus tard cependant, il en vint à penser que l'orientation sexuelle était une caractéristique acquise. Freud [92] pensa tout particulièrement l'homosexualité masculine comme un défaut du développement sexuel normal, une difficulté de l'enfant mâle en développement de se séparer lui-même correctement d'un lien sexuel intense avec sa mère. Le résultat est que l'enfant qui a grandi s'identifie avec sa mère et cherche à jouer son rôle avec l'objectif de rétablir la relation qui existait entre eux. Freud proposa que l'échec de l'enfant de se séparer de sa mère pouvait être le résultat de différents facteurs, parmi lesquels une relation fermée et fusionnelle à une mère possessive et un père fragile, absent ou hostile. À partir des trois phases du développement psycho-social, Freud considéra l'homosexualité masculine, avec l'importance du rapport anal, comme un échec de la progression normale du stade anal vers le stade génital. L'homosexualité féminine fut définie moins clairement dans l'esprit de Freud, mais il la pensa comme l'image en miroir du processus décrit chez les hommes. Freud conçut également une composante latente homosexuelle dans le développement de la paranoïa, de l'alcoolisme et de l'addiction à la drogue.

Les visions de Freud sur la sexualité datent maintenant de 50 et quelquefois de 90 ans. Certaines, comme on peut le concevoir, ont été abandonnées par la pensée psychanalytique moderne et toutes ont été modifiées. J'en fais état non pas pour tenir Freud ou la communauté psychanalytique responsables d'idées qui sont dépassées, mais pour illustrer que chaque découverte psychologique ou clinique concernant la sexualité, quelle que soit sa modernité, devra presque toujours être clarifiée par une meilleure compréhension biologique de l'identi-

fication à un genre et au choix d'une orientation sexuelle, même si à un certain moment nous en savons peu. Comme la perception de l'homosexualité est devenue plus ouverte par la société en général, il y a eu une discussion active dans la communauté homosexuelle, la communauté psychanalytique et la société concernant le degré suivant lequel l'orientation sexuelle était innée ou acquise. L'observation de Freud et d'autres analystes selon laquelle certains homosexuels tendent à se souvenir de leurs pères comme hostiles ou distants et de leurs mères comme inhabituellement proches, a été récemment confirmée [93]. Cependant d'autres études suggèrent une contribution génétique à l'orientation sexuelle.

Il s'agit d'un domaine complexe parce que le genre génotypique, le genre phénotypique, le genre de l'identification et l'orientation sexuelle sont distincts les uns des autres, mais en interaction. La reconnaissance de cette complexité peut ainsi rendre des termes standard tel que homme, femme, masculin et féminin imprécis et nécessitant une meilleure qualification.

Le genre génotypique est déterminé par les gènes, tandis que le genre phénotypique est défini par le développement de la génitalité interne et externe [94-96]. L'identification à un genre est plus subtile et complexe et se réfère à la perception subjective de son sexe. En définitive, l'orientation sexuelle se réfère à la préférence pour les partenaires sexuels. Les facteurs qui contribuent aux aspects variés du genre ne sont pas complètement compris, mais je les discute parce qu'historiquement c'est un domaine qui est central pour la psychanalyse ; et depuis que la dichotomie nature-culture est une des questions auxquelles la biologie est confrontée de façon répétitive et quelquefois éclairée, c'est un domaine dans lequel la biologie pourrait apporter une contribution particulière. Bien que l'identification au genre et l'orientation sexuelle soient complexes et présentent des traits qui sont spécifiquement humains et ne peuvent pas bien être transposables dans des études expérimentales chez l'animal, beaucoup d'autres aspects du comportement sexuel se rapprochent du comportement de faim et de soif – si essentiels à la survie qu'ils sont extrêmement bien conservés parmi les mammifères, impliquant des systèmes cérébraux et hormonaux communs et même certains aspects du comportement stéréotypé. Il en résulte que nous en avons appris pas mal sur le contrôle neuronal des hormones sexuelles et du comportement, à partir d'animaux expérimentaux tels que le rat et la souris.

Le développement embryologique précoce de la gonade est identique chez les mâles et chez les femelles. Le genre génotypique est déterminé par un complément individuel des chromosomes sexuels : les femelles ont deux chromosomes X tandis que les mâles ont un X et un Y. Le genre phénotypique mâle est déterminé par un simple gène, appelé facteur déterminant du testicule, sur le chromosome Y. Ce gène initie le développement de la gonade initialement bisexuelle en un testicule qui produit la testostérone ; en l'absence du facteur déterminant du testicule, la gonade se développe en ovaire et produit des œstrogènes. Toutes les autres caractéristiques phénotypiques résultent des effets des hormones gonadiques sur les autres tissus. Le fait que le dysmorphisme

sexuel s'étende au cerveau et de ce fait au comportement est d'un intérêt particulier, à la fois pour les biologistes et pour les psychanalystes.

Le comportement des mâles et des femelles diffère dès avant la puberté. Comme de nombreux aspects de la sexualité sont conservés parmi tous les mammifères, le comportement sexuel se rapportant à la sexualité humaine peut être étudié chez les primates et même chez les rongeurs. Les jeunes singes mâles participent à des jeux plus rudes et agités que ne le font les singes femelles, une différence rapportée aux niveaux de testostérone. Les jeunes filles humaines qui ont été exposées durant la période prénatale à des niveaux inhabituellement élevés d'androgènes préfèrent les mêmes jeux que les garçons, comme conséquence d'une hyperplasie surrénalienne congénitale [95,97,98]. Il semble probable que les différences sexuelles dans le comportement de jeux des enfants sont au moins influencées en partie par les effets d'organisation du niveau des androgènes durant la phase prénatale.

Le niveau de testostérone a d'autres effets spectaculaires sur le comportement [97,99-101]. Les rats mâles castrés avant ou au moment de la naissance n'ont pas, quand ils sont adultes, le comportement sexuel typique des mâles en présence de femelles réceptives, même s'il leur est donné de la testostérone. De plus, si l'on donne à ces rats des œstrogènes et de la progestérone quand ils sont adultes, simulant le milieu hormonal des rates adultes femelles, ils présentent la même posture sexuelle réceptive typique chez les femelles en chaleur. Si la castration a lieu quelques jours après la naissance, aucun de ces effets n'apparaît. Ainsi, comme les outils de la perception et de la coordination motrice, le comportement sexuel typique est organisé durant une période critique autour du moment de la naissance, même si le comportement lui-même n'est apparent que beaucoup plus tard.

Les différences sexuelles dans le comportement, dans la mesure où elles manifestent des différences dans la fonction cérébrale, doivent au moins partiellement résulter de différences sexuelles dans la structure du système nerveux central. Un site anatomique potentiel de ces différences est l'hypothalamus, qui est concerné par le comportement sexuel comme pour une variété d'autres pulsions homéostatiques (pour une revue voir référence [101]). La stimulation électrique de l'hypothalamus chez des singes rhésus intacts et éveillés et chez des rats génère un comportement sexuel typique [102]. Les biologistes ont trouvé une différence morphologique sexuelle saisissante dans l'aire préoptique médiane de l'hypothalamus chez les rongeurs [103,104]. À cet endroit, se trouvent quatre types fonctionnels de neurones – dont la fonction est inconnue –, appelés les noyaux interstitiels de l'hypothalamus antérieur (INAH1 à INAH4). L'un de ces noyaux, INAH3, est cinq fois plus développé chez le rat mâle que chez la femelle. Beaucoup de cellules dans ce noyau meurent durant le développement de la femelle ; ces cellules sont sauvegardées chez les bébés mâles par la testostérone circulante et peuvent être sauvées chez les femelles par

des injections de testostérone durant une phase critique du développement [105,106]).

Il y a aussi des dimorphismes sexuels dans l'épaisseur de régions variées du cortex cérébral chez le rat. Par exemple, il existe une plus grande asymétrie chez le mâle : l'épaisseur du côté gauche du cortex d'un rat mâle est plus grande que celle du droit. Comme conséquence potentielle, le splenium du corps calleux contient plus de neurones chez la femelle. D'autres régions cérébrales montrent aussi des dimorphismes sexuels, et sans aucun doute il y en a d'autres qui peuvent encore être trouvés.

La découverte d'une base biologique pour le génotype et le phénotype du genre pose la question : quelle est la base biologique de l'orientation sexuelle ? Pour commencer, il est évident que comme le développement du genre est multifactoriel, l'étiologie de l'orientation sexuelle doit être aussi multifactorielle ; elle est probablement déterminée par des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement. Un trait comportemental tel que l'orientation sexuelle n'est pas, de façon pratiquement certaine, causé par un seul gène, une altération unique d'une hormone ou de la structure cérébrale, ou une unique expérience de vie. Le progrès continu dans les études des caractéristiques dimorphiques de la sexualité aidera sans aucun doute les psychanalystes à mieux comprendre le genre de l'identité et l'orientation sexuelle.

Les études anatomiques sur l'orientation sexuelle ne font que commencer et nous aurons besoin de plus d'informations avant que nous puissions avoir confiance dans les découvertes publiées à propos de différences anatomiques. Pour le moment, elles devraient être plutôt considérées comme d'intéressantes possibilités. Simon Le Vay [93,107] a recueilli des cerveaux d'hommes homosexuels et d'hommes présumés hétérosexuels, tous étant morts du sida, et des cerveaux de femmes. INAH3, le plus important des noyaux dimorphiques de la sexualité dans l'hypothalamus du rat, était deux à trois fois plus gros chez les hommes présumés hétérosexuels que chez les femmes. Cependant, chez les hommes gay, INAH3 était en moyenne de la même taille que celui des femmes. Aucun des trois autres noyaux INAH ne montrait de différence entre les groupes. En plus du problème potentiel concernant l'échantillon de l'étude, il n'est pas possible de dire sur la base de l'observation de Le Vay si les différences structurales étaient présentes à la naissance, auquel cas elles influenceraient les hommes à devenir gay ou dans la norme, ou si ce dimorphisme était un résultat des différences de comportement sexuel. Mais avec un meilleur échantillonnage et des progrès dans les techniques d'imagerie du cerveau, il pourrait être possible de répondre à ces questions.

Allen et Gorski [104] ont décrit encore une autre différence entre les hommes gay et ceux qui se trouvent dans la norme au niveau de la commissure antérieure, un passage entre les côtés gauche et droit du cerveau qui est généralement plus large chez les femmes que chez les hommes. Allen et Gorski ont trouvé que la commissure antérieure est en moyenne plus large chez les hommes gay que chez

les hétérosexuels. En fait, il est plus large chez les hommes gay que chez les femmes (voir aussi [108]).

Une autre question qui se pose maintenant est de savoir si l'orientation sexuelle est héritée ou acquise [109-115]. L'orientation sexuelle semble être influencée par les gènes et cette influence, comme nous pourrions nous y attendre, est complexe. L'orientation sexuelle se situe dans les familles. Si une personne est gay, les chances d'un frère jumeau d'être gay s'accroissent substantiellement. Dans le cas de jumeaux monozygotes, individus qui portent les mêmes gènes, le taux de concordance est de 50 %. Pour les jumeaux dizygotes le taux de concordance est d'environ 25 %. Par comparaison, l'incidence de l'homosexualité masculine est de – de 10 % dans la population générale. En ce qui concerne l'homosexualité féminine, la relation génétique est plus légère – environ 30 % des jumeaux monozygotes et environ 15 % des jumeaux dizygotes. Ces chiffres semblent en gros similaires à ceux d'autres traits complexes, indiquant par là que des facteurs génétiques et d'importants facteurs non génétiques agissent.

Ce sont des découvertes récentes, et leur consistance sur d'autres groupes de personnes, à la fois hétérosexuelles et homosexuelles doit encore être questionnée. Mais les méthodes sont à portée de la main pour savoir s'il y a des différences anatomiques tangibles entre des personnes ayant des orientations sexuelles différentes. Comme je l'ai suggéré ci-dessus, le résultat, quel qu'il soit, pourrait influencer de façon importante la pensée psychanalytique à propos de la dynamique de l'orientation sexuelle.

### ***Résultat de la thérapie et changements structuraux dans le cerveau***

Un travail récent d'expérimentation animale indique que la mémoire à long terme conduit à des altérations dans l'expression génétique et à des changements anatomiques consécutifs dans le cerveau. Les changements anatomiques dans le cerveau se produisent tout au long de la vie et probablement modèlent les outils et le caractère d'un individu. La représentation des parties du corps dans les aires sensorielles et motrices du cortex cérébral dépend de leur usage et, ainsi, de l'expérience particulière de l'individu. Edouard Taub et ses collègues ont visualisé les cerveaux de musiciens jouant sur des instruments à cordes. Durant cette activité, les musiciens sont continuellement engagés dans un habile mouvement de la main. Les quatre derniers doigts de la main gauche, qui sont en contact avec les cordes, sont maniés individuellement, tandis que les doigts de la main droite, qui font bouger l'archer, n'expriment pas autant de mouvements motivés et différenciés. Les images cérébrales de ces musiciens ont révélé que leurs cerveaux étaient différents des cerveaux de non musiciens et qu'en particulier la représentation corticale des doigts de la main gauche, mais pas celle des doigts de la main droite, était plus large chez ces musiciens (Fig. 4) (pour revue, voir références [31,116]).

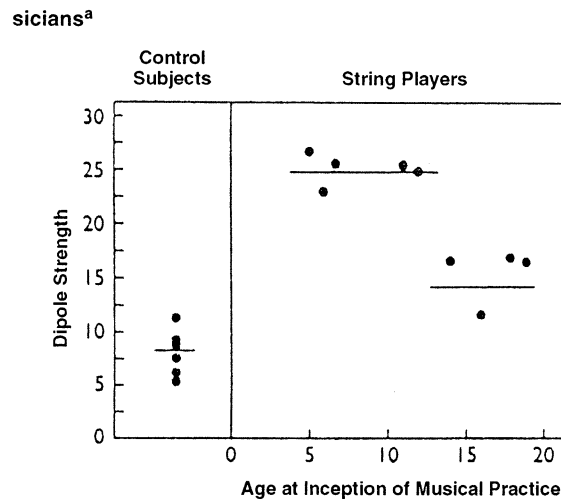


Fig. 4. Une taille plus importante de la représentation corticale du cinquième doigt de la main gauche chez les joueurs de violon que chez les non musiciens.

La figure montre la taille des représentations corticales mesurée par la magnéto encéphalographie selon la force du dipôle, qui est considérée être un index de l'activité neuronale totale. Parmi les joueurs d'instrument à corde, ceux qui ont commencé à pratiquer la musique avant l'âge de 13 ans ont une représentation plus étendue que ceux qui ont commencé plus tard. Les lignes horizontales présentent la moyenne. (À partir de Ebert et al. [116] modifié par Squire et Kandel [31] ; figure reproduite avec l'autorisation de la Scientific American Inc.).

De tels changements structuraux sont plus aisément atteints dans les premières années de la vie. Ainsi, Johann Sébastien Bach était Bach non pas simplement parce qu'il avait les bons gènes, mais probablement aussi parce qu'il a commencé à pratiquer la musique à un moment où son cerveau était le plus sensible à être modifié par l'expérience. Taub et al. [116] ont trouvé que les musiciens qui avaient appris à jouer de leur instrument aux environs de l'âge de 12 ans avaient une plus large représentation des doigts de la main gauche, la main importante pour jouer, que ceux qui avaient commencé plus tard dans leur vie (Fig. 4).

Ces considérations posent une question centrale à la psychanalyse : Est-ce que la thérapie travaille de cette façon ? Et si oui, où les changements induits par la psychothérapie se produisent-ils ? Est-ce que les changements structuraux induits par la thérapie apparaissent au mêmes endroits que ceux qui sont altérés par le processus mental lui-même ou bien s'agit-il de changements compensatoires indépendants se produisant en d'autres endroits du cerveau ?

Des changements de longue durée dans les fonctions mentales impliquent une altération de l'expression génétique [31,116]. Ainsi, en étudiant les changements spécifiques qui sous-tendent les états mentaux durables, qu'ils soient normaux ou troublés, nous devrions aussi être attentifs à une expression génétique altérée.

Comment une expression génétique altérée conduit-elle à une altération à long terme d'un processus mental ? Les études animales d'altération de l'expression génétique associée à un apprentissage indiquent que de telles altérations sont suivies de changements de l'organisation des connexions entre cellules nerveuses et, dans certains cas, de la croissance et de la rétraction de connexions synaptiques.

Il est intrigant de penser que, dans la mesure où la psychanalyse produit avec succès des changements persistants dans les attitudes, les habitudes et les comportements conscients et inconscients, elle le fait en produisant des modifications dans l'expression génétique qui produisent des changements structuraux dans le cerveau. Nous sommes confrontés à l'intéressante possibilité que l'amélioration des techniques d'imagerie cérébrale puisse être utile non seulement pour le diagnostic de différentes maladies névrotiques, mais aussi pour suivre visuellement le progrès de la psychothérapie.

### *Psychopharmacologie et psychanalyse*

Dès 1962, Mortimer Ostow, un psychanalyste formé à la neurologie qui s'intéressait depuis longtemps aux relations de la neurobiologie avec la psychanalyse [117,118], pointa l'utilité d'utiliser des médicaments au cours de la psychanalyse [119]. Il défendit même l'idée qu'en plus de sa valeur thérapeutique propre, l'intervention pharmacologique pouvait servir comme outil biologique pour l'investigation d'aspects de la fonction affective. Ostow observa que l'un des principaux effets des agents psychopharmacologiques se situe au niveau de l'affect, ce qui le conduisit à défendre l'idée selon laquelle l'affect est souvent un déterminant plus important du comportement et de la maladie que l'idéation ou l'interprétation consciente. Cette idée renforce celles de Senders, de Stern et du Groupe d'Études des Processus de Changement de Boston sur l'importance relative de l'affect inconscient par rapport à la prise de conscience et réaffirme encore une fois l'importance des changements dans la connaissance procédurale inconsciente (tels que ceux qui se produisent au cours des moments de signification considérés ci-dessus) comme indices du progrès thérapeutique, indices que le groupe de Boston considère aussi importants que la prise de conscience. Les arguments de Ostow comme ceux du groupe de Boston font clairement apparaître que les changements dans les représentations internes de l'inconscient du patient peuvent être bénéfiques pour la progression, même s'ils n'atteignent pas la conscience. Peut-être, dans ces cas, l'inconscient est-il encore plus important que Freud lui-même ne l'avait imaginé. Ainsi l'idée qui émerge de l'étude de Ostow, qui concerne l'action des agents psychopharmacologiques sur le processus psychanalytique, fait-elle écho aux idées de Senders et de Stern qui soutiennent que le progrès de la psychothérapie a un composant procédural important et que beaucoup de ce qui se produit dans une thérapie n'a pas besoin d'être directement lié à la prise de conscience.



## **Un dialogue authentique entre la biologie et la psychanalyse est nécessaire si nous voulons atteindre une compréhension cohérente de l'esprit**

Comme je l'ai suggéré précédemment, la plupart des biologistes pensent que l'esprit sera pour le 21<sup>e</sup> siècle ce que le gène a été pour le 20<sup>e</sup> siècle. J'ai rapidement exposé comment les sciences biologiques en général et les neurosciences cognitives en particulier sont prêtes à contribuer à une compréhension plus profonde d'un certain nombre de questions clés qui concernent la psychanalyse. Une question qui est souvent soulevée est qu'une approche neurobiologique des questions psychanalytiques réduirait les concepts psychanalytiques à des concepts neurobiologiques. S'il en était ainsi, je priverais la psychanalyse de sa texture essentielle et de sa richesse, et je changerais le caractère de la thérapie. Une telle réduction n'est pas simplement indésirable mais impossible. Les programmes de la psychanalyse, de la psychologie cognitive et des neurosciences se recouvrent, mais ils ne sont pas, de quelque façon que ce soit, identiques. Les trois disciplines ont des perspectives et des buts différents, et ne pourraient converger que sur certaines questions critiques.

Le rôle de la biologie dans cette tentative est d'éclairer les directions qui, le plus probablement, peuvent permettre des perspectives plus profondes dans des processus paradigmatiques spécifiques. La force de la biologie est sa façon rigoureuse de penser et sa profondeur d'analyse. Notre compréhension de l'hérédité, de la régulation génétique, de la cellule, de la diversité immunologique, du développement planifié du corps et de l'esprit, et de la construction du comportement s'est profondément étendue au fur et à mesure que la biologie sondait progressivement de façon plus profonde la dynamique moléculaire des processus de vie. Les points forts de la psychanalyse sont sa portée et la complexité des questions qu'elle aborde, forces qui ne peuvent être réduites par la biologie. De la même façon que la médecine a le temps et qu'elle a fourni de nouveau une direction à la biologie comme l'a fait la psychiatrie vis-à-vis des neurosciences, la psychanalyse pourrait avoir un rôle de tuteur intelligent et orienté vers la réalité, pour atteindre une compréhension sophistiquée de la relation esprit-cerveau.

Durant la moitié du siècle dernier, nous avons vu à différentes reprises des unifications couronnées de succès dans les sciences biologiques, sans que cela entraîne la disparition des disciplines de base. Par exemple, la génétique classique et la biologie moléculaire se sont réunies dans une discipline commune, la génétique moléculaire. Nous savons maintenant que les traits que Gregor Mendel a décrits et que les gènes en des lieux spécifiques sur les chromosomes que Thomas Hunt a décrits sont des brins d'une double hélice d'ADN. Cette prise de conscience nous a permis de comprendre comment les gènes se répliquent et comment ils contrôlent la fonction cellulaire. Ces découvertes ont révolutionné la biologie, mais cela n'a guère aboli la discipline de la génétique.

Au contraire, avec la connaissance complète du génome humain attendue en 2003, la génétique est florissante. Elle a utilisé la perspective puissante de la biologie moléculaire, l'a appliquée effectivement à son propre programme et a évolué avec. Qu'il en soit ainsi avec la psychanalyse.

### **Sommes-nous en train de voir les débuts d'un dialogue ?**

Comme nous l'avons vu, la biologie pourrait aider la psychanalyse dans deux directions : conceptuelle et expérimentale. Nous commençons déjà en fait à voir les signes d'un progrès conceptuel. Un certain nombre d'instituts de psychanalyse, ou du moins un certain nombre de personnes à l'intérieur de la psychanalyse, ont lutté pour rendre la psychanalyse plus rigoureuse et pour la rapprocher de la biologie. Freud a défendu cette position au début de sa carrière. Plus récemment, Mortimer Ostow du Projet de Neurosciences de l'Institut psychanalytique de New York, David Olds et Arnold Cooper à l'Institut de Columbia [120], ainsi que d'autres dans le pays, ont exprimé des idées similaires à celles que je souligne ici.

Pendant de nombreuses années, l'Association pour la Médecine Psychanalytique de Columbia et l'Institut Psychanalytique de New York, pour utiliser ces deux exemples, ont institué (avec l'aide de mon collègue, James H. Schwartz) des centres neuro-psychanalytiques qui s'intéressent à la fois à la psychanalyse et aux neurosciences, incluant la conscience, les processus inconscients, la mémoire autobiographique, le rêve, l'affect, la motivation, le développement mental infantile, la psychopharmacologie ainsi que l'étiologie et le traitement des maladies mentales. La présentation de l'Institut Psychanalytique de New York est maintenant la suivante.

L'explosion de nouvelles perspectives dans de nombreux problèmes d'intérêt vital pour la psychanalyse a besoin d'être intégrée de façon significative avec des concepts et des méthodes plus anciens comme le font les techniques bourgeonnantes de recherche et les traitements pharmacologiques. De la même façon, les scientifiques des neurosciences explorant les problèmes complexes de la subjectivité humaine pour la première fois ont beaucoup à apprendre d'un siècle de recherche psychanalytique.

Ainsi, les psychanalystes commencent à acquérir des connaissances sur les neurosciences et la psychopharmacologie ; il s'agit d'un pas en avant excitant, d'un pas qui pourrait conduire à long terme à un nouveau parcours de formation pour le clinicien psychanalyste.

Comme résultat de ces efforts, il y a eu un début de progrès dans la seconde fonction de la biologie, la fonction expérimentale. Plusieurs investigateurs ont vu la possibilité extrêmement excitante d'associer la psychanalyse et la biologie au niveau expérimental. Les tentatives les plus louables et importantes sont celles de Karen Kaplan-Solms et de Mark Solms [121] de délimiter des systèmes anatomiques dans le cerveau qui relèvent de la psychanalyse, en étudiant les

modifications dans le fonctionnement mental de patients présentant des lésions du cerveau. Kaplan-Solms et Solms croient que la puissance de la psychanalyse dérive de sa capacité de mener une investigation sur les processus mentaux à partir d'une perspective subjective. Cependant, comme ils le font remarquer, cette force est en même temps sa plus grande faiblesse. Les phénomènes subjectifs ne se prêtent pas volontiers à des analyses empiriques objectives. Nous avons besoin de développer des façons créatives d'étudier les phénomènes subjectifs. Il en résulte que ces investigateurs défendent que c'est seulement en reliant la pensée psychanalytique à des phénomènes neurobiologiques objectifs, comme dans les changements de personnalité consécutifs à des lésions focales du cerveau, que l'on pourra extraire des corrélations empiriques des constructions à base subjective de la psychanalyse. De façon similaire, il y a également l'importante et longue tradition de travail de Howard Shevrin, corrélant la perception de stimuli liminaux ou supra liminaux avec des potentiels rapportés à des événements dans le cerveau, dans le but d'analyser des aspects des processus mentaux inconscients [5,46].

Ces débuts sont extrêmement prometteurs. Mais, pour que la psychanalyse soit revigorée, il y aura besoin d'associer à sa restructuration intellectuelle des changements institutionnels. Pour aider la biologie, deux aspects de la psychanalyse requièrent une attention particulière : l'évaluation thérapeutique et le rôle des instituts de psychanalyse.

## **L'évaluation du résultat psychanalytique**

Comme mode de thérapie, la psychanalyse n'est plus aussi largement pratiquée qu'il y a cinquante ans. Jeffrey [122] soutient que le nombre de patients recherchant la psychanalyse a décliné régulièrement de 10 % par an au cours des 20 dernières années, comme le nombre des psychiatres diplômés cherchant une formation dans les instituts de psychanalyse. Ce déclin est désolant, car la psychanalyse semble avoir défini son objet de façon plus réaliste et être ainsi plus propre à être efficace. Durant les dernières décades, la psychanalyse a largement abandonné les buts irréalistes des années 1950, lorsqu'elle prétendait traiter par elle-même l'autisme, la schizophrénie, et les maladies bipolaires sévères, maladies pour lesquelles elle avait peu, sinon rien, à offrir. Aujourd'hui, la psychanalyse est considérée être la plus efficace pour les personnes qui présentent des troubles du caractère non psychotiques, les personnes qui ont des difficultés majeures à travailler efficacement ou à maintenir des relations satisfaisantes et qui veulent acquérir de meilleures façons d'organiser leur vie. Un nombre substantiel de ces patients sont des états limites, avec des troubles concomitants de l'affect. Dans ces cas, la psychanalyse et les psychothérapies d'inspiration psychanalytique sont considérées être un complément important de la pharmacothérapie (voir référence [123] pour la répartition des patients vus en psychanalyse). Le résultat de cette focalisation sur des patients qui ne sont pas

psychotiques est que la psychanalyse et la psychothérapie d'inspiration psychanalytique, mises dans les meilleures mains, peuvent être plus efficaces aujourd'hui qu'elles ne l'ont jamais été auparavant.

Je me souviens ici de la discussion obsédante de Kay Jamison à propos de sa propre maladie maniaque-dépressive et de la réponse efficace d'un traitement au lithium combiné à une psychothérapie [124].

À ce moment de mon existence, je ne peux pas imaginer conduire une vie normale sans à la fois prendre du lithium et avoir eu les bénéfices de la psychothérapie. Le lithium prévient mes hauts séduisants mais destructifs, diminue mes dépressions, éclaircit la laine et la toile de ma pensée désordonnée, me ralentit, m'adoucit, m'évite de ruiner ma carrière et mes relations amicales, me maintient en dehors de l'hôpital, vivant, et rend la psychothérapie possible. Mais, de façon ineffable, la psychothérapie me guérit. Elle donne un certain sens à la confusion, ralentit les terrifiantes pensées et sensations, ramène un certain contrôle et espoir, et la possibilité d'apprendre de tout cela. Les pilules ne peuvent, elles ne le font pas, ramener quelqu'un dans la réalité. Elles ramènent seulement quelqu'un la tête baissée, caréné, et plus rapidement que cela peut être enduré. La psychothérapie est un sanctuaire ; c'est un champ de bataille ; c'est un endroit où j'ai été psychotique, névrosé, enthousiaste, confus, et désespéré au-delà de ce que l'on peut croire. Mais toujours, c'est le lieu où j'ai cru ou appris à croire – que je pourrai un jour être capable de lutter avec tout cela. Aucune pilule ne peut m'aider à gérer le problème de ne pas vouloir prendre de pilules ; de la même façon, aucune psychothérapie ne peut seule prévenir mes manies et mes dépressions. J'ai besoin des deux. Je suis une étrange chose, devant la vie à des pilules, à ses propres étrangetés et ténacités, et à cette unique, étrange et profonde relation au-delà de tout, appelée psychothérapie.

Étant donné ces avancées, pourquoi la pratique de la psychothérapie ne se développe-t-elle plus ? Le déclin de l'usage de la psychothérapie psychanalytique est probablement attribuable à des causes qui se situent en dehors de la psychanalyse : la prolifération de différentes formes de psychothérapie à court terme (dont la plupart, à un degré ou à un autre, dérivent de la psychanalyse), l'émergence de la chimiothérapie, et l'impact économique du *Managed care*. Mais une cause importante provient de la psychanalyse elle-même. Un siècle complet après sa fondation, la psychanalyse n'a toujours pas accompli l'effort d'obtenir une validité objective pour convaincre une profession de plus en plus sceptique que c'est un mode de thérapie plus effectif que le placebo. Ainsi, à l'inverse de formes variées de thérapie cognitive et d'autres psychothérapies, pour lesquelles une évidence incontestable existe maintenant – à la fois comme thérapies de plein droit et comme adjonctions clés à la pharmacothérapie – il n'y a toujours pas d'évidence incontestable, en dehors d'impressions subjectives, que la psychanalyse travaille mieux qu'une thérapie d'inspiration non psychanalytique ou qu'un placebo [125-133].

L'échec de la psychanalyse de produire une évidence objective qu'elle est efficace comme thérapie ne peut plus être accepté. Les psychanalystes doivent être persuadés par le point de vue réaliste et critique d'Arnold Cooper [125] :

À partir du moment où la psychanalyse prétend être une méthode de traitement, nous sommes, pour le meilleur ou pour le pire, conduits dans l'orbite de la science, et nous ne pouvons pas échapper aux obligations de la recherche empirique. Aussi longtemps que nous assurerons la formation de praticiens qui sont membres d'une profession et en responsabilité de leurs services, il nous incombera d'étudier ce que nous faisons et comment cela affecte nos patients.

Comme Cooper le pointe, un certain nombre d'études majeures, initialement conçues pour évaluer les résultats de la psychothérapie, l'étude de Wallerstein [134] et les études reprises par Kantrowitz [129] et par Bachrach [135] – ont abandonné leur but à long terme pour un objectif à plus court terme sans rapport à l'évaluation. En dépit de leur coût et de leur complexité, des études rigoureuses de résultat, avec une comparaison de psychothérapies à court terme sans orientation psychanalytique et de placebo, ont besoin d'être placées tout en haut des priorités si la psychanalyse souhaite continuer à être une option thérapeutique bien reconnue.

### **Un rapport Flexner pour les instituts de psychanalyse ?**

Mais l'étape la plus difficile est d'aller au delà d'une appréciation de la biologie et d'avoir un tout petit cadre de chercheurs à plein temps pour le développement dans la psychanalyse d'un climat intellectuel qui rende une fraction significative des psychanalystes techniquement compétents dans les neurosciences cognitives et avides de tester leurs propres idées avec de nouvelles méthodes. L'enjeu pour les psychanalystes est de devenir des participants actifs dans la difficile tentative jointe de la biologie et de la psychologie, incluant la psychanalyse, de comprendre l'esprit. Si cette transformation dans le climat intellectuel de la psychanalyse doit advenir, et je crois qu'elle le doit, les instituts de psychanalyse eux-mêmes doivent cesser d'être des écoles de vocations – des corporations, comme elles l'étaient – pour devenir des centres de recherche et d'érudition.

Au seuil du 21<sup>e</sup> millénaire, les instituts de psychanalyse des États-Unis ressemblent aux écoles de médecine privées, qui peuplaient ce pays au début du 19<sup>e</sup> siècle. Au début du siècle dernier, les États-Unis ont fait l'expérience d'une grande prolifération d'écoles de médecine – 155 à ce que l'on dit – qui pour la plupart n'avaient pas de laboratoires pour apprendre les sciences fondamentales. Dans ces écoles, les étudiants en médecine étaient enseignés par des praticiens privés qui étaient souvent occupés par leurs propres pratiques. Pour examiner ce problème, la Fondation Carnegie missionna Abraham Flexner pour qu'il étudie la formation médicale aux États-Unis. Le rapport Flexner [136], qui fut complété en 1910, insistait sur le fait que la médecine est une profession basée sur la science qui requiert une structure d'éducation portant à la fois sur les sciences fondamentales et sur leur application à la médecine clinique. Pour promouvoir une formation de qualité, le rapport Flexner recommanda de limiter les écoles de

médecine dans ce pays à celles qui étaient intégrées à une université. Comme conséquence de ce rapport, beaucoup d'écoles qui n'étaient pas à la hauteur furent fermées, et des standards de référence pour la formation et la pratique de la médecine furent établis. Pour revenir à sa vigueur antérieure et contribuer de façon importante à notre future compréhension de l'esprit, la psychanalyse a besoin d'examiner et de restructurer le contexte intellectuel dans lequel son enseignement est pratiqué et de développer une façon plus critique de former les psychanalystes du futur. Ainsi, ce dont la psychanalyse peut avoir besoin, s'il s'agit de survivre comme une force intellectuelle dans le 21<sup>e</sup> siècle, c'est de quelque chose d'analogue à un rapport Flexner pour les instituts de psychanalyse.

Ce qui a porté tant de nous vers la psychanalyse dans les années 1950 et le début des années 1960, c'était sa curiosité audacieuse – son zèle d'investigation. J'ai été moi-même conduit à l'étude neurobiologique de la mémoire parce que je voyais la mémoire comme l'élément central d'une compréhension plus profonde de l'esprit, un intérêt d'abord éveillé par la psychanalyse. On peut espérer que l'excitation et le succès de la biologie actuelle relancent la curiosité investigatrice de la communauté psychanalytique et qu'une discipline unifiée de neurobiologie, de psychologie cognitive et de psychanalyse forge une nouvelle et plus profonde compréhension de l'esprit.

En travaillant sur cet article, j'ai beaucoup bénéficié de discussions très stimulantes avec Marianne Goldberger, qui m'a également fait des commentaires critiques sur des versions préliminaires de ce manuscrit. J'ai également bénéficié des suggestions utiles de Nancy Andreasen, Mark Barad, Robert Glick, Jack Gorman, Myron Hofer, Anton O. Kris, Charles Nemeroff, Russell Nicholls, David Olds, Mortimer Ostow, Chris Pittenger, Stephen Rayport, Michael Rogan, James Schwartz, Theodore Shapiro, Mark Solms, Anna Wolff, et Marc Yudkoff.

## ■ RÉFÉRENCES ■

- [1] Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457–69.
- [2] Freud S. On narcissism : an introduction (1914). In : Standard (Ed.) *Complete Psychological Works*, vol 14. London: Hogarth Press; 1957. p. 67–102.
- [3] Freud S. Beyond the pleasure principle (1920). In : Standard (Ed.) *Complete Psychological Works*, vol 18. London: Hogarth Press; 1955. p. 7–64.
- [4] Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995.
- [5] Shevrin H. Psychoanalytic and neuroscience research. *Am Psychoanalyst* 1998;3.
- [6] Levin FM. A brief history of analysis and cognitive neuroscience. *Am Psychoanalyst* 1998;3.
- [7] Isenstadt L. The neurobiology of childhood emotion : anxiety. *Am Psychoanalyst* 1998;3.
- [8] Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron Rev* 1998;20:445–68.
- [9] Eissler KR. Irreverent remarks about the present and future of psychoanalysis. *Int J Psychoanal* 1969;50:461–71.

- [10] Luborsky L, Luborsky E. The era of measures of transference : the CCRT and other measures. In : Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995. p. 329–51.
- [11] Dahl H. The measurement of meaning in psychoanalysis by computer analysis of verbal contexts. *J Am Psychoanal Assoc* 1974; 22:37–57.
- [12] Teller V, Dahl H. What psychoanalysis needs is more empirical research. In : Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995. p. 31–49.
- [13] Boring EG. *A History of Experimental Psychology*. New York: Appleton-Century; 1950. p. 713.
- [14] Edelson M. *Hypothesis and Evidence in Psychoanalysis*. Chicago: University of Chicago Press; 1984.
- [15] Reiser M. Changing theoretical concepts in psychosomatic medicine. In : Reiser M, Arieti S (Eds.) *American Handbook of Psychiatry*, 2nd Ed., vol IV. New York: Basic Books; 1975. p. 477–500.
- [16] Shapiro T. Discussion of the structural model in relation to Solms's neuroscience-psychoanalysis integration : the ego. *J Clin Psychoanal* 1996;5:369–79.
- [17] Roth MS (Ed.) *Freud : Conflict and Culture : Essays on His Life, Work, and Legacy*. New York: Alfred A Knopf; 1998.
- [18] Freud S. New introductory lectures on psycho-analysis (1933 [1932]). In : Standard (Ed.) *Complete Psychological Works*, vol 22. London: Hogarth Press; 1964. p. 1–182.
- [19] Freud A. *The Ego and the Mechanisms of Defense*. London: Hogarth Press; 1936.
- [20] Hartmann H. *Ego Psychology and the Problem of Adaptation* (1939). Translated by Rapaport D. New York: International Universities Press; 1958.
- [21] Spitz RA. Hospitalism : an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child* 1945;1: 53–74.
- [22] Klein M. *Envy and Gratitude*. London: Tavistock; 1957.
- [23] Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. *Psychoanal Study Child* 1960;15:9–52.
- [24] Erikson E. *Childhood and Society*. New York: WW Norton; 1963.
- [25] Winnicott DW. The depressive position in normal emotional development (1954). *Through Paediatrics to Psycho-Analysis : Collected Papers*. New York: Basic Books; 1958. p. 262–77.
- [26] Kohut H. *The Analysis of the Self : A Systematic Approach to the Psychoanalytic Treatment of Narcissistic Personality Disorders*. New York: International Universities Press; 1971.
- [27] Lear J. *Open Minded, Working Out the Logic of the Soul*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1998.
- [28] Jacob F. *Of Flies, Mice and Men*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1998.
- [29] Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20: 11–21.
- [30] Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1996; 253:1380–6.
- [31] Squire LS, Kandel ER. *Memory : From Molecules to Memory : Scientific American Library*. New York: Freeman Press; 1999.
- [32] Solms M. What is consciousness ? Charles Fischer Memorial Lecture to the New York Psychoanalytic Society. *J Am Psychoanal Assoc* 1996;45:681–778.
- [33] Lyons-Ruth K. Implicit relational knowing : its role in development and psychoanalytic treatment. *Infant Ment Health J* 1998;19: 282–9.
- [34] Clyman R. The procedural organization of emotion : a contribution from cognitive science to the psychoanalytic therapy of therapeutic action. *J Am Psychoanal Assoc* 1991;39:349–81.
- [35] Boston Process of Change Study Group : Interventions that effect change in psychotherapy : a model based on infant research. *Infant Ment Health J* 1998;19:277–353.
- [36] Sanders L. Introductory comment. *Infant Ment Health J* 1998;19:280–1.

- [37] Stern D. The process of therapeutic change involving implicit knowledge : some implications of developmental observations for adult psychotherapy. *Infant Ment Health J* 1998;19:300–8.
- [38] Goldberger M. Daydreams : even more secret than dreams. In : Western New England Psychoanalytic Society (Ed.) Symposium : The Secret of Dreams. New Haven, Conn: Yale University; 1996.
- [39] Kris AO. *Free Association, Method and Practice*. New Haven, Conn: Yale University Press; 1982.
- [40] Brenner C. *An Elementary Textbook of Psychoanalysis*. 2nd Ed. New York: International Universities Press; 1978.
- [41] Pavlov I. *Conditioned Reflexes : An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. Translated by Anrep GV. London: Oxford University Press; 1927.
- [42] Dickinson A. *Contemporary Animal Learning Theory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1980.
- [43] Domjan M, Burkhard B. *The Principles of Learning and Behavior*. 2nd Ed. Monterey, Calif : Brooks/Cole ; 1986. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):523.
- [44] Rescorla RA. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annu Rev Neurosci* 1988; 11:329–52.
- [45] Fanselow MS. Pavlovian conditioning, negative feedback, and blocking : mechanisms that regulate association formation. *Neuron Minireview* 1998;20:625–7.
- [46] Shevrin H, Bond J, Brakel LAW, Hertel RK, Williams WJ. *Conscious and Unconscious Processes : Psychodynamic, Cognitive and Neurophysiological Convergences*. New York: Guilford Press; 1996.
- [47] Kamin L. Predictability, surprise, attention, and conditioning. In : Campbell BA, Church RM (Eds.) *Punishment and Aversive Behavior*. New York: Appleton-Century Crofts; 1969. p. 279–96.
- [48] Clark RE, Squire LR. Classical conditioning and brain systems : the role of awareness. *Science* 1998;280:77–81.
- [49] Solomon PR, Vander Schaaf ER, Thompson RF, Weisz DJ. Hippocampal and trace conditioning of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Behav Neurosci* 1986;100:729–44.
- [50] Kim JJ, Clark RE, Thompson RF. Hippocampectomy impairs the membrane of recently but not remotely acquired trace eye blink conditioned responses. *Behav Neurosci* 1995;109:195–203.
- [51] Eichenbaum H. [editorial] Amnesia, the hippocampus, and episodic memory. *Hippocampus* 1998;8:197.
- [52] Freud S. Inhibitions, symptoms and anxiety (1926 [1925]). In : Standard (Ed.) *Complete Psychological Works*, vol 20. London: Hogarth Press; 1959. p. 77–175.
- [53] LeDoux J. *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster; 1996.
- [54] Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RI, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996;17:875–87.
- [55] Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1996;18:411–8.
- [56] Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:973–81.
- [57] Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress : relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. I : endocrine factors in the pathophysiology of mental disorders. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:185–92.
- [58] Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder : focus on corticotropin-releasing factor. *Ann NY Acad Sci* 1997;821:194–207.
- [59] Brown GW, Harris T, Copeland JR, Kendler KS. Depression and loss. *Br J Psychiatry* 1997;130:1–18.



- [60] Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness : a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* [in press].
- [61] Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Childhood parental loss and adult psychopathology in women : a twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:109–16.
- [62] Freud A, Burlingham D. *Infants Without Families : Writings 3, 1944*. New York: International Universities Press; 1973.
- [63] Harlow H. The nature of love. *Am J Psychol* 1958;13:673–86.
- [64] Harlow HF, Dodsworth RO, Harlow MK. Total social isolation in monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;54:90–7.
- [65] Bowlby J. *Attachment and Loss*. vols 1, 2. New York: Basic Books; 1969-1973.
- [66] Levine S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 1957;126:405–6.
- [67] Levine S. Plasma-free corticosteroid response to electric shock in rats stimulated in infancy. *Science* 1962;135:795–6.
- [68] Levine S, Haltmeyer GC, Kaas GG, Penenberg VH. Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol Behav* 1967;2:55–63.
- [69] Ader R, Grotta LJ. Effects of early experience on adrenocortical reactivity. *Physiol Behav* 1969;4:303–5.
- [70] Hofer MA. *The Roots of Human Behavior*. New York: WH Freeman; 1981.
- [71] Hofer MA. Hidden regulators in attachment, separation, and loss. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994;59:192–207.
- [72] Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:22–36.
- [73] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic- pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659–62.
- [74] Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1993;18:195–200.
- [75] Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression : new findings and new directions. *Molecular Psychiatry* 1996;1:326–42.
- [76] Meaney MJ, Aitken DH, Sapolsky RM. Environmental regulation of the adrenocortical stress response in female rats and its implications for individual differences in aging. *Neurobiol Aging* 1991;12:31–8.
- [77] McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:205–16.
- [78] Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273:749–50.
- [79] Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Scheuingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:756–65.
- [80] Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazuro C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997;41:23–32.
- [81] Sachar EJ. Neuroendocrine dysfunction in depressive illness. *Annu Rev Med* 1976;27:389–96.
- [82] Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am* 1998;278:28–35.
- [83] Damasio A. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex : review. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 1996;351:1413–20.
- [84] Damasio AR. *Descartes'Error : Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Putnam; 1994.
- [85] Baddeley A. *Working Memory*. New York: Oxford University Press; 1986.
- [86] Fuster J. *The Prefrontal Cortex : Anatomy, Physiology, and Neurophysiology of the Frontal Lobe*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- [87] Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13473–80.
- [88] Solms M. Preliminaries for an integration of psychoanalysis and neuroscience. *Br Psychoanal Soc Bull* 1998;34:23–37.

- [89] Ellis H. The development of the sexual instinct. *The Alienist and Neurologist* 1901; 22:500–21, 615–23.
- [90] Hirschfeld M. Die Objective Diagnose der Homosexualität. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen* 1899.
- [91] Krafft-Ebing R. Neuen Studien auf dem Gebiete der Homosexualität. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen* 1901;3:1–36.
- [92] Freud S. Three essays on the theory of sexuality (1905). In : Standard (Ed.) *Complete Psychological Works*, vol 7. London: Hogarth Press; 1953. p. 125–243.
- [93] LeVay S. *The Sexual Brain*. Cambridge, Mass: MIT Press; 1997.
- [94] Bell AP, Weinberg MS, Hammersmith SK. *Sexual Preference : Its Development in Men and Women*. New York: Simon & Schuster; 1981.
- [95] Gorski RA. Sexual differentiation of the nervous system. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T (Eds.) *Principles of Neural Science*. 4th Ed. Stanford: Appleton & Lunge; 2000 [in press].
- [96] Green R. Gender identity in childhood and later sexual orientation : follow-up of 78 males. *Am J Psychiatry* 1985;142:339–41.
- [97] Gorski RA. Gonadal hormones and the organization of brain structure and function. In : Magnusson D (Ed.) *Lifespan Development of Individuals : Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives*. New York: Cambridge University Press; 1996. p. 315–40.
- [98] Schiavi RC, Theilgaard A, Owen DR, White D. Sex chromosome anomalies, hormones, and sexuality. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:19–24.
- [99] Gladue BA, Clemens LG. Androgenic influences on feminine sexual behavior in male and female rats : defeminization blocked by prenatal androgen. *Endocrinology* 1978;103:1702–9.
- [100] Imperato-McGinley J, Pichardo M, Gautier T, Voyer D, Bryden MP. Cognitive abilities in androgen-insensitive subjects : comparison with control males and females from the same kindred. *Clin Endocrinol* 1991;34: 341–7.
- [101] Knobil E, Neil J (Eds.) *Physiology of Reproduction*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1994.
- [102] Perachio AA, Mar LD, Alexander M. Sexual behavior in male rhesus monkeys elicited by electrical stimulation of preoptic and hypothalamic areas. *Brain Res* 1979;177: 127–44.
- [103] Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 1989;9:497–506.
- [104] Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 7199–202.
- [105] Davis EC, Popper P, Gorski RA. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res* 1996;734:10–8.
- [106] Dodson RE, Gorski RA. Testosterone propionate administration prevents the loss of neurons within the central part of the medial preoptic nucleus. *J Neurobiol* 1993;24: 80–8.
- [107] LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991;253:1034–7.
- [108] Zhou J, Hofman MA, Gooren LG, Swaab DR. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 1995;378:68–70.
- [109] Pillard RC, Weinrich JD. Evidence of familial nature of male homosexuality. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:808–12.
- [110] Bailey JM, Pillard RC. A genetic study of male sexual orientation. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1089–96.
- [111] Bailey JM, Pillard RC, Neale MC, Agyei Y. Heritable factors influence sexual orientation in women. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50: 217–23.
- [112] Eckert ED, Bouchard TJ, Bohlen J, Heston LL. Homosexuality in monozygotic twins reared apart. *Br J Psychiatry* 1986;148: 421–5.
- [113] Dörner G, Poppe I, Stahl F, Kolzsch J, Uebelhack R. Gene and environment-dependent neuroendocrine etiology of homosexuality and transsexualism. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98:141–50.
- [114] Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AML. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993;261: 321–7.

- [115] Whitman FL, Diamond M, Martin J. Homosexual orientation in twins : a report on 61 pairs and three triplet sets. *Arch Sex Behav* 1993;22:187–206.
- [116] Ebert T, Panter C, Wienbruch C, Hoke M, Rockstrom B, Taub E. Increased use of the left hand in string players associated with increased cortical representation of the fingers. *Science* 1995;220:21–3.
- [117] Ostow M. The psychoanalytic contribution to the study of brain function, I : frontal lobes. *Psychoanal Q* 1954;23:317–38.
- [118] Ostow M. The psychoanalytic contribution to the study of brain function, II : the temporal lobes. III : synthesis. *Psychoanal Q* 1954;24:383–423.
- [119] Ostow M. *Drugs in Psychoanalysis and Psychotherapy*. New York: Basic Books; 1962.
- [120] Olds D, Cooper AM. Dialogues with other sciences : opportunities for mutual gain. *Int J Psychoanal* 1997;78:219–25.
- [121] Kaplan-Solms K, Solms M. *Clinical Studies in Neuro-Psychoanalysis*. New York: International Universities Press; 2001 [In press].
- [122] Jeffrey DW. Lead article. *Am Psychoanalyst* 1998;32(1).
- [123] Friedman RC, Bucci W, Christian C, Drucker P, Garrison III WB. Private psychotherapy patients of psychiatrist psychoanalysts. *Am J Psychiatry* 1998;155:1772–4.
- [124] Jamison K. *An Unquiet Mind*. New York: Vintage Books; 1996.
- [125] Cooper A. Discussion : on empirical research. In : Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995. p. 381–91.
- [126] Seligman MEP. The effectiveness of psychotherapy : the Consumer Reports study. *Am Psychol* 1995;50:965–74.
- [127] Bachrach H, Galatzer-Levy R, Skolnikoff A, Waldron S. On the efficacy of psychoanalysis. *J Am Psychoanal Assoc* 1991;39:871–916.
- [128] Doidge N. Empirical evidence for the efficacy of psychoanalytic psychotherapies and psychoanalysis : an overview. *Psychoanal Inquiry Suppl* 1997:102–50.
- [129] Kantrowitz JL. The uniqueness of the patient-analyst pair : approaches for elucidating the analyst's role. *Int J Psychoanal* 1993;74:893–904.
- [130] Weissman MM, Prusoff BA, DiMascio A, Neu C, Goklaney M, Klerman GL. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979;136:555–8.
- [131] Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:599–606.
- [132] Roth A, Fonagy P. *What Works for Whom ? A Critical Review of Psychotherapy Research*. New York: Guilford Press; 1996.
- [133] Fonagy P (Ed.) *An Open Door Review of Outcome Studies in Psychoanalysis*. London: International Psychoanalytical Association, Research Committee; 1999.
- [134] Wallerstein RS. The effectiveness of psychotherapy and psychoanalysis : conceptual issues and empirical work. In : Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995. p. 299–311.
- [135] Bachrach HM. The Columbia Records Project and the evolution of psychoanalytic outcome research. In : Shapiro T, Emde RN (Eds.) *Research in Psychoanalysis : Process, Development, Outcome*. Madison, Conn: International Universities Press; 1995. p. 279–97.
- [136] Flexner A. *Medical Education in the United States and Canada. A Report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching, Bulletin 4*. Boston: Updyke; 1910.