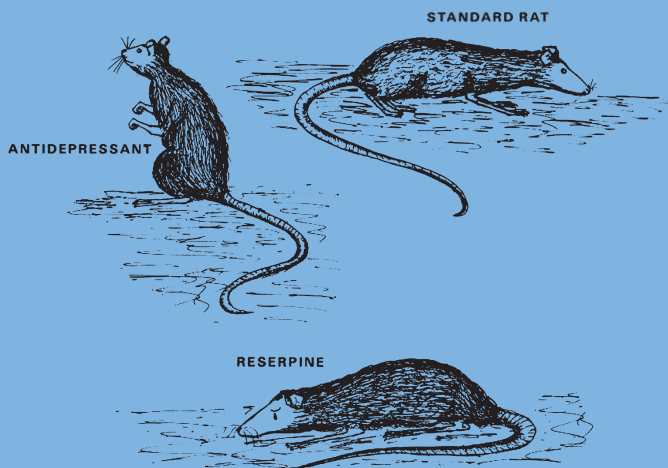


Lucie Gerber

Le laboratoire des esprits animaux

Modéliser le trouble mental
à l'ère de la psychopharmacologie



éditions
BHMS

Bibliothèque d'histoire
de la médecine et de la santé

**Le laboratoire
des esprits animaux**

L'Institut des humanités en médecine (CHUV-Faculté de biologie et de médecine/Université de Lausanne) édite BHMS, Bibliothèque d'Histoire de la Médecine et de la Santé.

BHMS comprend trois collections:

- Bibliothèque d'histoire de la médecine et de la santé
- Sources en perspective
- Hors-série

BHMS publie des travaux, essais et documents relatifs à l'histoire de la médecine et des sciences de la vie, de l'Antiquité à l'époque contemporaine. BHMS entend ainsi encourager un dialogue interdisciplinaire et transversal entre sciences humaines, médecine et sciences du vivant.

Ses publications, expertisées par des spécialistes, s'adressent aussi bien aux chercheuses et chercheurs, universitaires et professionnel·le·s concerné·e·s, qu'à un public élargi, soucieux d'alimenter sa réflexion sur les questions les plus actuelles à partir d'études et de documents historiques.

L'étape de la prépresse de cette publication a été soutenue par le Fonds national suisse de la recherche scientifique.

Lucie Gerber

Le laboratoire des esprits animaux

Modéliser le trouble mental
à l'ère de la psychopharmacologie

éditions
BHMS

Bibliothèque d'histoire
de la médecine et de la santé

Direction Vincent Barras
Responsable éditoriale Alba Brizzi
Réalisation graphique Marc Logoz
Relecture Isabelle Sbrissa
Charte graphique Eva Rittmeyer et Alain Berset
Diffusion promotion Médecine & Hygiène / Georg

Image de couverture Rats réserpinisés. Reproduction d'un dessin de la Prof. Dr. Med Alexandra Delini-Stula, Bâle, Suisse

ISBN PAPIER 978-2-940527-22-9

ISSN 1424-5388

ISBN PDF 978-2-940527-23-6

DOI 10.37400/BHMS.27236

Cet ouvrage est publié sous la licence Creative Commons

CC BY-NC-ND (Attribution – Pas d'Utilisation

Commerciale – Pas de Modification).



2022 Éditions BHMS

Éditions BHMS
c/o CHUV
Institut des humanités en médecine
Av. de Provence 82
CH-1006 Lausanne

T. +41 (0)21 314 70 50

bhms@chuv.ch
www.chuv.ch/bhms

Table des matières

Introduction	13
Histoire de l'expérimentation animale : de la médecine scientifique au complexe biomédical	14
La médecine scientifique et l'animal de laboratoire	14
L'animal-modèle au cœur du complexe biomédical	18
<i>Terra incognita?</i> Modèles animaux et historiographie de la psychiatrie à l'ère de la psychopharmacologie	21
Névroses expérimentales	22
« Révolution psychopharmacologique » et usages de l'animal expérimental	23
Un relatif désintérêt pour la modélisation	25
Une histoire épistémique, matérielle et sociale de la modélisation animale	28
La modélisation animale comme espace problématique	28
L'objet de la substitution	29
Le travail de la modélisation	32
Le contexte de la modélisation	36
Champs d'investigation	39
Plan de l'ouvrage	42
Chapitre 1	
L'émotion comme comportement. Zoopsychologie objective, pharmacologie expérimentale et psychotropes	45
Le comportement en soi et pour soi	47
Burrhus F. Skinner	49

Les fondements expérimentaux du comportementalisme radical	51
Comportement et conditionnement opérants	54
Produire et représenter l'émotion	57
De la science à la technologie du comportement	62
Dystopie chimique	62
La méthode opérante en renfort d'un programme industriel de recherche psychopharmacologique	65
Pigeon mécanique	69
Un microscope pour la psychopharmacologie	75
Réduire l'anxiété et élever l'humeur	79
Chapitre 2	
Le rat sous réserpine : antidépresseurs, expérimentation animale et screening	91
La découverte des antidépresseurs	93
1957- Une percée dans la chimiothérapie des dépressions	93
L'invention du Tofranil	96
De la clinique au laboratoire. Inventer la pharmacologie des antidépresseurs tricycliques	104
Un laboratoire pour « industrialiser » la découverte	107
Construire la pharmacologie préclinique des antidépresseurs : problèmes méthodologiques	109
Le test de la réserpine	116
Réserpine, neurochimie cérébrale et dépression	117
Antidépresseurs tricycliques et syndrome réserpinique	121
Chapitre 3	
Modéliser le marché des psychotropes : entre recherche industrielle et marketing scientifique	129
Construire le marché du Tofranil. Les symptômes comme unités marketing	131
« Que traitent les traitements ? » Des entités diagnostiques aux symptômes cibles	134

Fritz Freyhan et les symptômes cibles	135
Les symptômes cibles redux	138
Un criblage inter-classes	141
Profilier pour détecter un antidépresseur populaire	144
L'Insidon, le premier médicament « parapsychiatrique » de Geigy	145
La chimiothérapie psychiatrique au prisme des études de marché	146
Profilier pour trier	151
Ludiomil : vendre un antidépresseur à large spectre	156
La dépression masquée : un concept pour les non-psychiatres	159

Chapitre 4

La démence au niveau moléculaire.

Réductionnisme neurochimique et maladie d'Alzheimer 169

Histoire de la maladie d'Alzheimer	171
Apparition de la maladie d'Alzheimer	171
La maladie d'Alzheimer: une démence présénile	173
Mise à l'agenda médical et politique de la maladie d'Alzheimer	175
Métapsychofarmacologie de la mémoire	180
Substances amnésiques et mémoires multiples	181
Les rats ont la mémoire courte	186
Amnésie partielle	189
Un modèle neurochimique de la maladie d'Alzheimer	194
Mimesis pharmacologique	194
La neurochimie du cerveau dément	197
L'hypothèse cholinergique	203
Modèles lésionnels de la démence de type Alzheimer	206
De l'hypothèse aux médicaments antidémenciels	210
« Un triomphe pour la méthode scientifique »	211
L'étude NIA-ADRDA-Warner-Lambert	214
Qu'est-ce qu'un médicament antidémenciel ?	218

Comment la dépression vint aux singes.	
La psychopathologie expérimentale d'Harry F. Harlow	233
Genèse d'un projet de psychopathologie expérimentale	236
Quelle est la cause des dépressions ?	236
Vers un nouveau type de modèle animal de la dépression	240
Harry F. Harlow, de l'amour vers la dépression	241
Le macaque rhésus et les machines	243
Comment élever un singe normal ?	246
Privation et déprivation sociales	247
Séparation et dépression	251
Induire une dépression expérimentale chez le singe	254
État des lieux technique	254
Séparation des singes « amis »	256
Plongés au fond d'un puits de détresse	258
Le cobaye récalcitrant	261
L'aporie de la modélisation animale du trouble mental	263
Conclusion	273
Bibliographie	283
Index des noms de personnes	313
Table des figures et crédits	316

Remerciement

Cet ouvrage est tiré d'une thèse de doctorat. Il doit beaucoup à la confiance que m'a témoignée mon directeur de recherche, Jean-Paul Gaudillière. Il a contribué par ses nombreuses relectures, ses critiques exigeantes et toujours bienveillantes, son enthousiasme à me former au métier d'historienne. Je le remercie vivement pour nos discussions et son soutien pendant et après la thèse. Mes remerciements s'adressent également aux membres de mon jury : Ilana Löwy, Volker Hess, Sophie Houdart et Vincent Barras.

Les recherches effectuées pour cet ouvrage ont été rendues possibles grâce au soutien généreux de la Fondation Plan Alzheimer, qui m'a attribué une bourse doctorale, et à une bourse « Aires Culturelles » de l'École doctorale de l'École des hautes études en sciences sociales. Je remercie par ailleurs la direction, les collègues et les personnels des centres de recherche qui ont accueilli mes travaux et permis la préparation de cet ouvrage : le Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (UMR CNRS 8211 - Unité Inserm 988 - EHESS - Université Paris Descartes), le Centre de recherche sur la famille et le développement (Université de Lausanne) et l'Institut des humanités en médecine (CHUV – UNIL).

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements et ma reconnaissance pour leur aide dans mes recherches documentaires à Walter Dettwiler, Carole Billod et Florence Wicker des archives de l'entreprise Novartis AG, à Bâle, au personnel des archives de l'Université de Harvard, à Cambridge, au personnel des archives de l'Université du Wisconsin, à Madison, à Jordana Lenon du Wisconsin National Primate Research Center, aux responsables de la Division of Extramural Activities du National Institute on Aging, à Bethesda. Merci aussi à Roger Porsolt de m'avoir livré son témoignage sur le développement de modèles comportementaux pour la psychopharmacologie préclinique. Une mention spéciale à Alexandra Delini-Stula pour son témoignage et pour son autorisation à utiliser son dessin pour la couverture de l'ouvrage.

Je veux aussi remercier pour leur lecture et commentaires sur mes travaux sur l'expérimentation animale, ainsi que pour leurs conseils et l'aide qu'ils et elles m'ont apportée sous diverses formes : Maurice Cassier, Nicolas Henckes, Alain Ehrenberg, Pierre-Henri Castel, Claire Beaudevin, Luc Berlivet, Ulrike Thoms, Baptiste Moutaud, Jeremy A. Greene, David Munns, Robert G. W. Kirk, Christel Gummy, Petronela Mucilianu, Gaëtan Thomas, Rémy Amouroux et Nicky Le Feuvre. Je dois des remerciements particuliers aux personnes qui m'ont aidée dans la relecture de mon travail : Alice Leroy, Ananda Kohlbrenner, Ludovic Simbille, Aurélien Féron, Pascale Beyssier, Félix Adisson, Julia Burtin et Alexis Zimmer.

Je voudrais enfin remercier mon éditeur les Éditions BHMS, et tout particulièrement Vincent Barras et Alba Brizzi de la confiance qu'ils m'ont témoignée et pour leur soutien attentif, patient et amical.

À mes parents, Judith et Christian, à Ali et Simon.

À Grégoire et Rosa.

Liste des sigles et acronymes

ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CIPTD	Comité international de prophylaxie et de traitement de la dépression
CGIC	Clinical Global Impressions of Change
DFP	diisopropylfluorophosphate
FDA	Food and Drug Administration
NIA	National Institute on Aging
NIH	National Institutes of Health
NIMH	National Institute of Mental Health

Introduction

Il en coûte un grand nombre de cochons d'Inde, mis bout à bout, pour nous donner à voir les mécanismes de la comédie et de la tragédie humaine¹.

Le cochon d'Inde, petit rongeur à la forme trapue, au poil ras et aux couinements désagréables, s'est fait une place dans le langage courant. Il nous a légué, du nom de son espèce, le terme de « cobaye ». Parler aujourd'hui de cobaye, c'est évoquer le sort d'animaux élevés pour servir de sujets d'expérience dans le laboratoire ; c'est convoquer aussi une catégorie plus large, que l'historienne des sciences biomédicales Ilana Löwy a appelé les « corps expérimentaux », qui rassemble des entités hétérogènes : « les animaux de laboratoire et leurs organes et tissus, mais aussi des tissus, cellules ou fragments de cellules humains et les corps humains entiers »². C'est moins la nature de ces entités, leurs propriétés intrinsèques, que leurs usages dans le processus de la recherche médicale qui permettent de les reconnaître comme « corps expérimentaux ». On peut les regrouper au double titre qu'ils constituent des « objets de substitution » et des « moyens de connaissance » pour utiliser les catégories de l'historienne Claire Salomon-Bayet³. Les « corps expérimentaux » précise Löwy, remplacent les « corps des patients » et en tiennent lieu dans certains sites de recherche médicale, où ils sont utilisés « pour étudier les maladies et rechercher des traitements ». Traiter du cobaye,

1 Remarques de Earl D. Bond dans National Research Council 1937, 5.

2 Löwy 2000, 435.

3 Salomon-Bayet 1978, 412.

c'est aussi évoquer, par le truchement de l'un de leurs emblèmes, l'histoire des sciences médicales et de leurs « dilemmes »⁴.

La citation qui me sert ici d'exergue est extraite des actes d'une conférence sur les « névroses expérimentales » chez l'animal, qui s'est tenue en 1937 aux États-Unis. Elle pose une question plus spécifique : celle de la possibilité et de la plausibilité d'un usage viable, productif, heuristiquement fécond d'animaux de laboratoire sacrifiés sur l'autel de la psychopathologie expérimentale.

Histoire de l'expérimentation animale : de la médecine scientifique au complexe biomédical

On peut schématiquement distinguer deux grandes périodes dans l'histoire des usages de l'animal de laboratoire en médecine et dans les sciences de la vie : la première, qui plonge ses racines au 16^e siècle et se déploie tout au long du 19^e siècle, correspond au lent processus qui mène à la constitution des sciences de la vie en disciplines autonomes et à leur regroupement au titre de la *biologie*⁵ ; la seconde, des années 1930 à nos jours, fait entrer le grand projet de refonte de la pratique médicale sur les sciences expérimentales, apparu au 19^e siècle et qui prend le nom de *médecine scientifique*, dans l'ère de la « big biomedical science »⁶.

La médecine scientifique et l'animal de laboratoire

La première séquence historique a été caractérisée par l'invention d'un lieu, « le laboratoire propre aux sciences de la vie », au sein duquel la pratique de l'expérimentation animale est devenue systématique en tant que moyen de connaître le vivant, par

4 Löwy 2000, 435-436.

5 Salomon-Bayet 1978.

6 Löwy 2000, 442.

« variations, modifications, essais, épreuves, analyse »⁷. Dans ce cadre où, comme l'a souligné l'historien Andrew J. Mendelsohn, « l'expérimentation animale remplace l'observation clinique comme base de la médecine »⁸, les physiologistes et les bactériologistes n'étudiaient pas les animaux de laboratoire pour eux-mêmes ou en tant que « prototypes d'une espèce »⁹ mais au titre de substituts à des sujets humains.

Dès les débuts de l'expérimentation en physiologie, l'animal a été utilisé pour étudier les fonctions organiques telles qu'elles se présentaient à l'état « normal ». La grenouille, « le Job de la physiologie »¹⁰, a ainsi été le sujet favori des premiers neurophysiologistes. Cet animal, que l'on a décapité, écorché et morcelé tout au long des 18^e et 19^e siècles, a offert aux expérimentateurs un organisme simple et accessible, capable de survivre aux offenses du scalpel sans que ses fonctions restantes en soient trop grandement altérées. Ces batraciens providentiels, après avoir été utilisés pour l'étude de la circulation sanguine ou de la reproduction, ont ainsi permis d'explorer, en les isolant, diverses fonctions ou systèmes neurophysiologiques, depuis l'électricité animale jusqu'à l'influx nerveux en passant par la contraction musculaire¹¹. L'historien John E. Lesch a indiqué que ce sont des expérimentateurs français, formés dans le milieu de la médecine hospitalière parisienne, qui ont fait accéder la physiologie à la phase moderne de son histoire¹². Dans la première moitié du 19^e siècle, ils ont mis en branle un vaste programme de vivisections animales, mettant à profit leur adresse chirurgicale pour étudier diverses fonctions corporelles de manière empirique et dans des conditions contrôlées. Les grands noms de la physiologie française – François Magendie (1783-1855), Claude Bernard (1813-1878), Guillaume Dupuytren (1777-1835), Pierre Flourens (1794-1867) – ont opéré sur des animaux à sang chaud, avec une nette prédilection pour les animaux domestiques. L'expérimentation prenait

7 Salomon-Bayet 2004, 669-670.

8 Mendelsohn 2004, 150.

9 Gachelin 2008, 319.

10 Bernard 2008, 208.

11 Holmes 1993; Gachelin 2008, 320.

12 Lesch 1984.

pour point de référence ultime la physiologie et la pathologie humaine. À ce titre, le rapport de la physiologie expérimentale à la médecine s'articulait sur le postulat d'une identité des phénomènes normaux et pathologiques – ceci dans la lignée de la thèse formulée par Bernard, qui plaçait la physiologie au fondement de la pathologie et de la thérapeutique, comme l'a si bien montré le philosophe et médecin Georges Canguilhem¹³.

« Les animaux de laboratoire » ont également été « à l'épicentre de la recherche bactériologique », comme l'a souligné Löwy. La créature expérimentale a été utilisée à de multiples fins, pour isoler des micro-organismes, observer leurs effets, ainsi que pour mettre au point et tester des vaccins artificiels et des antisérums¹⁴. Les bactériologistes ont surtout pratiqué des expérimentations pathologiques en produisant, chez les animaux de laboratoire, des « maladies expérimentales »¹⁵. À la fin du 19^e siècle, l'inoculation sur l'animal de micro-organismes mis en culture dans le laboratoire est ainsi devenue un « point de passage obligé » pour les scientifiques qui cherchaient à établir l'origine bactérienne d'une maladie¹⁶. Si la bactériologie n'a pas à proprement parler inventé la pathologie expérimentale, elle en a fait un chaînon essentiel de sa technique d'administration de la preuve, l'intronisant ainsi comme méthode reine dans les pratiques et l'imaginaire des sciences biomédicales¹⁷. Certain-e-s historien-ne-s indiquent également que la bactériologie de la fin du 19^e siècle a imposé la notion – à défaut de la locution elle-même – de « modèle animal d'une maladie humaine »¹⁸. Qu'est-ce à dire ? En première approximation, le modèle désigne un animal inséré dans un dispositif expérimental, ayant au besoin subi des modifications pathologiques déterminées, dont les chercheur-e-s se servent pour étudier une maladie humaine, ses causes, sa pathogenèse, son issue fatale ou sa guérison¹⁹.

13 Canguilhem 2009a, 2009b.

14 Löwy 2000, 437.

15 Gradmann 2006.

16 Löwy/Gaudillière 1998, 210.

17 Mendelsohn 2004, 150-151.

18 *Ibid.*, 150 ; Löwy 2000, 438.

19 Barbara 2015, 8.

Canguilhem a pointé les difficultés épistémologiques que soulève l'artificialité des situations expérimentales pour l'étude du vivant :

Le laboratoire constitue lui-même un *nouveau milieu* dans lequel certainement la vie institue des normes dont l'extrapolation, loin des conditions auxquelles ces normes se rapportent, ne va pas sans aléas. Le milieu de laboratoire est pour l'animal ou l'homme un milieu possible parmi d'autres. [...] pour le vivant, appareils et produits sont des objets parmi lesquels il se meut comme dans un monde insolite. Il ne se peut pas que les allures de la vie en laboratoire ne retiennent pas quelque spécificité de leur rapport au lieu et au moment de l'expérience²⁰.

Lorsque l'expérimentation animale est entreprise avec la visée de connaître et de soigner la maladie humaine, des difficultés supplémentaires se présentent. Comme l'a souligné Löwy, la différence d'espèce pose le double problème « du degré de similitude de phénomènes normaux et de phénomènes pathologiques observés dans différentes espèces »²¹. Cet écart a très tôt motivé des objections adressées à la physiologie expérimentale, comme en témoignent les pages que Bernard a consacrées à leur réfutation dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. À ses yeux, la transposition des résultats de l'animal à l'homme était peu problématique dans la mesure où, en dépit de la diversité des formes vivantes, les « conditions de la vie », c'est-à-dire les propriétés fondamentales des phénomènes vivants, demeuraient pour lui les mêmes d'une espèce à une autre.

Le débat sur « les conditions justifiant l'extrapolation des résultats observés chez les animaux aux humains », ajoute Löwy, a également affecté la pathologie expérimentale. Deux obstacles fondamentaux mettaient en péril la validité des conclusions tirées de l'animal à l'humain : non seulement la susceptibilité ou la résistance aux bactéries était variable selon les espèces, mais les caractéristiques cliniques et anatomiques de l'affection différaient dans le cours de la maladie²².

20 Canguilhem 2009a, 95.

21 Löwy 2000, 436.

22 *Ibid.*, 437. Sur les tensions entre bactériologie expérimentale et médecine humaine, voir aussi : Gradman 2004 ; Chamayou 2008, 281-282.

L'animal-modèle au cœur du complexe biomédical

Si cette première grande période, celle de la naissance du laboratoire, a produit les conditions intellectuelles et matérielles d'une conversion des sciences de la vie et de la maladie en sciences expérimentales, une seconde a correspondu à l'inscription systématique du laboratoire dans une multiplicité d'institutions – hôpitaux, industrie pharmaceutique, universités et agences nationales de recherche – qui en sont venues à constituer autant de pôles d'un vaste « complexe biomédical ».

À partir des années 1930, l'industrialisation croissante de la production pharmaceutique s'est accompagnée d'une réorganisation des pratiques d'invention. Tandis que les chercheurs en médecine et de l'industrie développaient des liens plus étroits²³, la recherche s'implantait de « plus en plus à l'intérieur de l'industrie elle-même »²⁴. Le laboratoire interne est devenu un lieu où s'est consolidé un « mode de conception chimique » du médicament. Comme l'a souligné l'historien Jean-Paul Gaudillière, les industriels, en « quête de composés thérapeutiques homogènes, contrôlés, agissant de façon spécifique sur l'agent ou le processus tenu pour responsable d'une pathologie », se sont mis à « privilégier la purification et la synthèse des substances »²⁵. En parallèle, les industriels se sont convertis à de nouvelles pratiques de planification et de gestion de la recherche pharmaceutique, dont le *criblage* a été une manifestation. Il s'agit d'une « méthode d'investigation permettant d'effectuer un tri [...] parmi des substances [...] dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament »²⁶. Le criblage se fonde sur l'articulation systématique des activités du département de chimie organique, en charge de la synthèse à grande échelle de nouvelles molécules, et celles du laboratoire de biologie, où les pharmacologues évaluent l'activité

23 Löwy 2000, 438-439.

24 Bonah/Massat-Bourrat 2008, 42.

25 Gaudillière 2007, 98.

26 Gaignault, « Criblage, pharmacochimie », *Encyclopædia universalis* [en ligne].

et la toxicité des substances sur un ensemble de tests *in vivo* ou sur l'animal selon un programme prédéfini²⁷. Sa mise en place a stimulé un usage grandissant des animaux de laboratoire.

Les apports de la grande vague d'innovation thérapeutique de l'entre-deux-guerres (insuline, sulfamides, antibiotiques) ont été présentés de façon quelque peu réductrice comme des innovations exclusivement issues du laboratoire de recherche, ceci en éludant trop souvent les réseaux de collaborations entre partenaires privés et publics, industriels et clinicien-ne-s²⁸. Il n'en reste pas moins que la légende dorée du laboratoire a profondément marqué l'imaginaire de la recherche biomédicale. L'image simpliste d'un enchaînement type entre expérimentation en laboratoire, mise à disposition d'un médicament et contrôle d'une maladie humaine a contribué à étendre les usages des animaux de laboratoire.

Après la Seconde Guerre mondiale, comme l'a analysé Gaudillière, on assiste à une reconfiguration des rapports entre l'État, les scientifiques, le corps médical et les industriels de la santé²⁹. On entre dans l'ère des grands programmes gouvernementaux de recherche qui s'accompagnent d'un accroissement considérable des budgets, de la taille des communautés scientifiques et du nombre de sites de recherche, sur fond d'une explosion du recours aux instruments et réactifs standardisés, commercialisés par des fabricants spécialisés, sur une base industrielle, y compris certains animaux de laboratoire.

Comme l'a souligné Löwy, la manière d'écrire l'histoire de la médecine porte la marque de l'importance prise par le laboratoire, l'instrumentation, les techniques de pointe et les médicaments³⁰. Se rapprochant des études sociales des sciences, l'historiographie de la biomédecine a été affectée d'un « tournant pratique » qui l'a conduite à rompre avec une conception idéaliste des sciences prises comme systèmes d'énoncés pour se concentrer sur les contextes d'exercice du travail scientifique et

27 Lesch 1993; Gaudillière 2004.

28 Löwy 2000, 442; Lesch 1993; Sinding 2002.

29 Gaudillière 2002, 371.

30 Löwy 2011, 118.

son soubassement technique et social³¹. Dans cette veine, l'histoire des sciences s'est intéressée aux animaux de laboratoire sous deux rapports prépondérants : celui, socio-économique, de la production et de la distribution commerciale à grande échelle d'animaux spécifiquement élevés et modifiés pour la recherche scientifique, et celui, socio-historique, du rôle joué par la mise en circulation de ce type d'animaux dans l'homogénéisation des résultats et pratiques entre différents sites de recherche.

Les historien-ne-s ont ainsi interrogé l'avènement du rat blanc et de la souris de laboratoire en tant qu'« objets techniques »³² – c'est-à-dire des organismes-outils coproduits par la « nature » et le travail humain à relativement grande échelle, standardisés aux fins de faciliter le travail scientifique. Le développement de ces artefacts vivants a partie liée avec l'« industriel invisible » qui produit non seulement des instruments et des matériaux de recherche concrets, mais aussi des valeurs et des méthodes associées à l'industrialisation, la technique et l'ingénierie³³. Ainsi, le fameux rat albinos élaboré par le Wistar Institute est certes un instrument de recherche, mais c'est aussi un « idéal » animé par la quête de « standards biologiques »³⁴. À la manière du filetage de vis dans l'industrie états-unienne ou des réactifs chimiques purs utilisés dans les sciences expérimentales, chaque rat Wistar individuel devait, dans cette vision « fordiste », être conforme à un type déterminé qui serait également une norme de production en série. Comme l'a montré l'historienne Bonnie Tocher Clause, la production des rats Wistar comme organismes « standardisés » a partie liée à une consanguinité très étroite, « l'instauration dans les élevages de conditions de vie et de nutrition les plus homogènes possibles »³⁵, ainsi qu'un important travail de compilation de statistiques sur les caractéristiques

31 Hacking 1989; Pestre 1995; Golinski 1998; Rheinberger 2014, 103-107.

32 Löwy et Gaudillière 1996, cité dans Salomon-Bayet 2004, 671. Sur le statut dual des organismes de laboratoire, voir aussi : Todes 1997, 2002; Kohler 1993, 1994.

33 Gaudillière/Löwy 1998; Logan 2002, 356; Canguilhem 2009c, 35.

34 Logan 1999, 10.

35 Gaudillière 2006, 30

physiques des spécimens³⁶. L'historienne Cheryl Logan a montré que la mise en circulation de milliers de rats standardisés dans les laboratoires de recherche états-uniens a affecté l'imaginaire et les pratiques des scientifiques, consolidant le concept d'une biologie ou d'une psychologie générale fondée sur l'espoir de repérer des mécanismes physiologiques ou psychologiques généraux communs à la plupart des vertébrés³⁷, potentiellement identifiables à partir de l'étude d'un nombre limité d'organismes expérimentaux « représentatifs ». Löwy, Gaudillière et Karen Rader ont mis en évidence une tendance similaire en immunologie et en oncologie expérimentale, avec une focalisation sur la « standardisation génétique ». La production et la consommation en masse de lignées de souris « pures » ont en retour favorisé la standardisation des résultats expérimentaux, la comparabilité des données et le développement de réseaux de collaboration scientifique³⁸. Toutefois, l'artificialité de ces souris, la différence entre les pathologies expérimentales dont elles sont porteuses et la pathologie humaine se sont révélées des sources de grandes complications épistémologiques³⁹.

Terra incognita ? Modèles animaux et historiographie de la psychiatrie à l'ère de la psychopharmacologie

L'idée que l'on puisse se servir d'un animal modifié à la place du patient souffrant d'un trouble du comportement pour étudier des processus pathogéniques ou des actions thérapeutiques est également ancienne en neurologie et en psychiatrie. Dans les années 1870 en Angleterre, le neurologue David Ferrier (1843-1928) entreprit des recherches sur les localisations cérébrales. Ses travaux consistèrent à pratiquer des ablations d'aires particulières

36 Clause 1993.

37 Logan 2002, 354.

38 Löwy 2000, 443; Rader 2004

39 Löwy/Gaudillière 1998, 240.

du cerveau chez des animaux de laboratoire. L'observation de symptômes paralytiques provoqués chez des singes fit d'eux, en esprit sinon en pratique, de possibles modèles animaux de maladies neurologiques. En 1881, à l'occasion d'un congrès médical international qui se tenait à Londres, Ferrier exposa sur scène l'un de ses singes cérébro-lésés. À la vue de l'animal, paralysé du bras et de la jambe droite, le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825-1893) se serait exclamé : « C'est un malade !⁴⁰ »

Névroses expérimentales

En psychiatrie, les travaux menés dans les années 1920 et 1930 sous la catégorie de « névroses expérimentales » ont suscité un temps l'espoir de fonder sur cette base une psychopathologie expérimentale comparée, comme l'a analysé l'historien Jack D. Pressman⁴¹. C'est à cette période que le psychophysiologiste russe Ivan P. Pavlov (1849-1936) a forgé l'expression de « névrose expérimentale » pour désigner des désordres du comportement persistants provoqués sur des chiens par des situations de conditionnement difficiles ou « conflictuelles »⁴². Une psychopathologie expérimentale, qu'est-ce à dire ? Premièrement, ces travaux suggéraient qu'il était possible d'introduire « l'étude des troubles du comportement dans le laboratoire comme des phénomènes reproductibles qui étaient ouverts à la modification, l'expérimentation et, éventuellement, au contrôle ». Deuxièmement, ils mettaient en relation le laboratoire et la clinique psychiatrique, l'étude du comportement animal et l'observation des troubles du

40 Bynum 1990, 397-398.

41 Sur l'histoire des névroses expérimentales, voir : Todes 2002, 2014 ; Winter 2016 ; Ramsden 2018 ; Kirk/Ramsden 2018 ; Koch 2019.

42 Richelle, « Conditionnement », *Encyclopaedia universalis* [en ligne]. Dans le laboratoire de Pavlov, ces troubles expérimentaux du comportement animal ont été interprétés en des termes physiologiques, c'est-à-dire comme des « névroses », au sens de « perturbations chroniques de l'activité nerveuse supérieure », ou des dépressions nerveuses, résultant d'un conflit ou d'un déséquilibre entre les processus physiologiques d'excitation et d'inhibition. Committee on Problems of Neurotic Behavior 1938, 4.

comportement humain. La notion de « névrose expérimentale », entendue comme une « méthode pour produire des états mentaux pathologiques » permettait également d'envisager l'essor d'une expérimentation psychopathologique pensée sur le modèle de la pathologie expérimentale instituée par la bactériologie médicale à la fin du 19^e siècle⁴³. Pour les promoteurs et promotrices de sciences du psychisme à la scientificité toujours fragile, perpétuellement remise en cause, cette notion faisait miroiter la promesse d'une refonte des modalités d'études des troubles psychiatriques. On rêvait de reproduire pour la médecine de l'esprit le geste de méthode qui avait assuré des succès flamboyants à la médecine du corps : refonder la thérapeutique sur la pathologie expérimentale, brancher la clinique sur le laboratoire, et lier le sort de l'humain souffrant à celui des « corps expérimentaux »⁴⁴.

« Révolution psychopharmacologique » et usages de l'animal expérimental

Dès la première moitié du 20^e siècle, les psychologues et les psychophysiologistes ont tracé des parallèles entre les anomalies spontanées ou expérimentales du comportement animal et celles observées chez les humains, tels que l'agressivité, les perturbations du comportement sexuel, les tics, ou encore les troubles psychosomatiques⁴⁵. Ce qui change, dans la seconde moitié du 20^e siècle, est que l'on voit apparaître des modèles animaux de la schizophrénie, de la dépression, de l'anxiété et de la démence, développés et utilisés comme des outils de recherche. La « révolution psychopharmacologique », suivi de l'essor des neurosciences biologiques et cognitives, « a stimulé l'intérêt pour la recherche, chez l'animal, de troubles du comportement qui constitueraient des modèles, simplifiés, de maladies mentales » communément tenues pour spécifiquement humaines⁴⁶.

43 Pressman 1998, 66-67.

44 Löwy 2000, 437.

45 Levens 2005.

46 Pichot 1972, 344.

La « révolution psychopharmacologique » est corrélée à l'apparition de nouveaux médicaments psychotropes dans les années 1950 et 1960 : la chlorpromazine et la réserpine, premiers représentants de la nouvelle classe des neuroleptiques ; le méprobamate et les populaires chlordiazépoxyde et diazépam, commercialisés sous les noms de marque Librium et Valium, qui marquent l'invention des tranquillisants mineurs ; l'iproniazide et l'imipramine, médicaments chefs de file de deux classes d'anti-dépresseurs, respectivement les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les tricycliques.

La plupart de ces substances pharmaceutiques n'avaient pas initialement été conçues et sélectionnées pour un usage en psychiatrie : la chlorpromazine a été synthétisée chez Rhône-Poulenc dans le cadre d'un programme interne de recherche de nouveaux antihistaminiques avant d'être présentée comme « un potentialisateur de l'anesthésie »⁴⁷ ; la réserpine a au départ été utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'iproniazide pour celui de la tuberculose. Ce n'est que dans un second temps que ces substances sont devenues des médicaments de l'esprit, lorsqu'elles ont été reprises et testées à d'autres fins par des psychiatres⁴⁸.

Ces innovations thérapeutiques détournées ont aussi été le point de départ d'une première forme de *molécularisation* des savoirs du système nerveux, de l'esprit et de la maladie⁴⁹. Sous ce vocable, on désigne des stratégies de recherche réductionnistes visant ici à « adosser la compréhension » des fonctions cérébrales, des états et processus mentaux tout comme des troubles psychiques « sur l'étude des mécanismes du vivant » aux niveaux dits fondamentaux : ceux des molécules, en particulier des neurotransmetteurs, des macromolécules (gènes et protéines) et des neurones⁵⁰.

47 Delay/Deniker 1961, 12

48 Swazey 1974 ; Healy 2000, 2002 ; Ehrenberg 1998 ; Bonah/Massat-Bourrat 2008 ; Gaudillière 2006 ; Balz 2010.

49 Valenstein 1988 ; Dupont 1999 ; Healy 2002 ; Rose/Abi-Rached, 2013.

50 Rabeharisoa 2009, 45. Sur la molécularisation, voir : De Chadarevian/Kamminga 1998 ; Gaudillière 2002.

L'investissement systématique des firmes pharmaceutiques dans le domaine de la chimiothérapie psychiatrique, la mise en place de grands programmes de criblage, le renouvellement des sciences du système nerveux et de la psychiatrie biologique, tout cela a impliqué, entre autres choses, le développement et l'usage de tests animaux à grande échelle.

Un relatif désintérêt pour la modélisation

L'expérimentation animale constitue un maillon important des stratégies de recherche biomédicales contemporaines, que celles-ci concernent les rapports entre cerveau, comportements, émotions et cognition, ou les pathologies affectant la vie psychique et le comportement des individus. Force est cependant de constater que ces pratiques de modélisation animale n'ont pas beaucoup retenu l'attention des historien·nes de la psychiatrie et de la psychopharmacologie de la seconde moitié du 20^e siècle. Outre l'application des essais cliniques contrôlés et randomisés à l'étude des effets des médicaments psychotropes au cours des années 1960 et 1970⁵¹, deux autres thèmes clés ressortent de ce corpus de travaux : celui de l'influence des pratiques promotionnelles de l'industrie pharmaceutique sur les frontières et le contenu des catégories diagnostiques⁵², et celui des déterminants historiques, sociaux et culturels de la consommation de médicaments psychotropes, en particulier les rôles de genre⁵³.

Compte tenu de l'importance prise dans la seconde moitié du 20^e siècle par la chimiothérapie, l'industrie pharmaceutique et la recherche neurobiologique dans les discussions sur la pratique ou le raisonnement psychiatriques, ce désintérêt relatif pour la pratique de l'expérimentation animale interroge. D'autant que, par contraste, l'historiographie de la médecine somatique s'est massivement intéressée à l'animal de laboratoire dès lors qu'il a été question de « production et d'essais à grande échelle

51 Caldwell 1970; Healy 2000, 2002; Balz 2010, 2011.

52 Healy 2006; Gerber/Gaudillière 2016.

53 Metzl 2003; Hirshbein 2006, 2009; Herzberg 2009; Tone 2009.

de médicaments », de « molécularisation de la biologie et de la médecine », d'« intersections entre le laboratoire et la clinique », de formation de réseaux liant « la paillasse, le lit du malade et l'usine de production »⁵⁴.

Diverses raisons concourent sans doute à cette situation. Premièrement, l'historiographie de la psychiatrie est « encore profondément ancrée dans une histoire de spécialistes », comme l'ont souligné les historiens Volker Hess et Benoît Majerus. Selon eux, l'histoire de la psychiatrie est encore souvent œuvre de médecins, ce qui contribue à privilégier certains thèmes, tels que « le développement du soin hospitalier, la genèse des termes utilisés pour désigner des troubles psychiatriques et l'émergence de nouveaux concepts thérapeutiques »⁵⁵.

Une seconde raison est que l'histoire des sciences du comportement et du cerveau a longtemps mis l'accent sur l'analyse des changements de théories au détriment de l'étude des pratiques de recherche concrètes ou des formes sociales d'existence des savoirs. Cette remarque vaut tout particulièrement pour l'historiographie traditionnelle de la psychologie académique américaine qui s'est beaucoup centrée sur les écoles de pensées et les débats internes à la discipline en se désintéressant assez largement des pratiques matérielles et de leurs techniques⁵⁶.

Et quand l'historiographie s'est tournée vers la clinique psychiatrique dans ses aspects plus concrets, elle l'a surtout fait en référence à la « psychiatrie comme science pratique qui aspire à apporter une aide médicale aux personnes malades mentales »⁵⁷. Cette focalisation sur les pratiques thérapeutiques quotidiennes est la troisième raison de cette relative éclipse des pratiques de modélisation animale.

Il y a bien sûr des exceptions importantes à ce constat. Pierre-Henri Castel a analysé en épistémologue les conditions sous lesquelles un trouble humain comme la schizophrénie a été modélisé chez l'animal de laboratoire en vue d'interroger la

54 Löwy 2011, 117-120.

55 Hess/Majerus 2011, 141.

56 Voir, cependant : Rutherford 2009 ; Gerber 2020.

57 Hess/Majerus 2011, 143.

figure de l'humain malade modélisé. Il a souligné que cette modélisation procède, entre autres, par contournement des dimensions subjectives de la vie mentale et des aspects symboliques et sémantiques de la vie sociale des êtres humains⁵⁸. D'autres travaux philosophiques se sont concentrés sur les conditions de validation interne et externe des modèles animaux de troubles mentaux ou de maladies dégénératives démentielles⁵⁹.

Jack D. Pressman, Daniel P. Todes, Daniel Levens, Otniel E. Dror, Robert G. W. Kirk et Edmund Ramsden ont traité de la pratique de l'expérimentation animale dans le cadre de travaux plus larges sur l'histoire des approches psychobiologiques de l'esprit⁶⁰. Pour ce qui concerne la recherche en psychiatrie biologique, la sociologue des sciences Nicole C. Nelson s'est intéressée aux débats sur l'utilité des modèles animaux de troubles humains dans le champ de la génétique comportementale⁶¹. Avec Rachel Ankeny, Sabina Leonelli et Edmund Ramsden, Nelson a également étudié les pratiques de développement et de validation de modèles animaux dans la recherche sur l'alcoolisme des années 1950 à nos jours⁶². Il se dégage de leurs travaux une idée forte : le modèle animal n'est pas synonyme d'organisme expérimental. Dans la recherche sur les troubles du comportement humain, c'est l'organisme *et* la situation expérimentale qui constituent, ensemble, le modèle. Le processus de production, de standardisation et d'évaluation du degré de représentativité d'un modèle porte sur cette conjonction organisme-situation expérimentale, plutôt que sur l'animal lui-même, pris comme unité organique définie par ses composants génétiques ou moléculaires.

Les historien-ne-s de la psychopharmacologie ont par ailleurs consacré des pages à la pratique de l'expérimentation animale. Dans son récit de l'invention de la chlorpromazine, Judith P. Swazey a fait un travail précieux sur les débuts de la

58 Castel P. H. 2001.

59 Lemoine 2016; Belzung/Lemoine 2011; Huber/Keuck 2013.

60 Pressman 1998; Dror 1999a, 1999b, 2004; Todes 2002, 2014; Levens 2005; Kirk/Ramsden 2018.

61 Nelson 2013, 2018.

62 Ankeny/Leonelli/Nelson/Ramsden 2014.

psychopharmacologie expérimentale⁶³. Dans son histoire de l'amphétamine, Nicolas Rasmussen a prolongé cette exploration des rapports entre expérimentation animale et modalités d'organisation de l'invention pharmaceutique. Il a étudié comment la psychologie behavioriste a été mise à contribution, au milieu des années 1950, pour organiser une quête systématique de nouveaux médicaments psychotropes⁶⁴.

Une histoire épistémique, matérielle et sociale de la modélisation animale

La modélisation animale comme espace problématique

L'histoire que j'écris ici prend pour objet un ensemble de recherches expérimentales contemporaines sur l'animal de laboratoire, qui, en dépit de leur hétérogénéité, ont en commun de développer des stratégies de « modélisation animale » afin d'étudier des maladies ou troubles qui atteignent le psychisme et d'évaluer d'éventuels remèdes.

Par modélisation animale j'entends un processus caractérisé par trois opérations principales :

1) *une opération de substitution* : dans le laboratoire, on prend pour objets d'expérimentation des animaux en lieu et place de sujets humains dont ils sont les ersatz, ce qui suppose qu'ils présentent – ou que l'on puisse leur attribuer – certains traits identiques, similaires ou congruents avec les phénomènes humains qu'ils remplacent ;

2) *une opération de construction d'équivalences* : l'équivalence expérimentale entre le modèle et ce qu'il modélise n'est pas donnée ; elle fait l'objet d'un *travail* de construction, qui passe à la fois par la production technique d'un animal ou de groupes d'animaux

63 Swazey 1974.

64 Rasmussen 2009.

normés dans leurs caractéristiques physiques et comportementales (élevage, sélection, conditionnement), par l'extraction de régularités pertinentes rendues observables et manipulables (design du dispositif expérimental) et par une évaluation de la représentativité du modèle ainsi façonné par rapport à son objet de référence (comparaison des paramètres de la situation expérimentale avec ceux de la condition médicale qu'elle est censée exprimer de façon stylisée);

3) enfin, une *opération de transposition* des résultats obtenus : les conclusions de l'expérience doivent ensuite refaire le chemin à l'envers, de l'animal à l'humain. Car si l'animal sert ici de *substitut* de l'humain, il lui sert aussi paradoxalement d'*intermédiaire avec lui-même* : c'est bien l'humain qui s'étudie en quelque façon lui-même par le *truchement* de l'animal qui le remplace, ce qui implique une double opération de traduction, un aller de l'humain à l'animal, et un retour de l'animal à l'humain. Mais cette reformulation implique aussi une *transposition* au sens d'un changement de lieu : l'enjeu de la retraduction est que les résultats obtenus puissent passer d'un site à un autre tout en conservant leur éventuelle validité : du laboratoire à la clinique, et, de façon plus générale, des conditions artificielles et contrôlées de l'expérimentation à celles de la vie d'êtres humains malades évoluant dans des milieux qui ne sont ni le laboratoire ni l'hôpital.

Substitution, construction et transposition, voilà en somme les trois opérations constitutives de mon concept de modélisation. Mais reprenons de façon plus développée ces différents points.

L'objet de la substitution

Les activités de recherche expérimentale que je vais étudier opèrent au sein d'un régime d'investigation particulier, où les animaux de laboratoire sont investis par substitution comme des moyens de connaissance indirects du vivant humain. Ceci posé, à quelles conditions des pratiques d'*expérimentation* animale peuvent-elles être considérées comme relevant à proprement parler de la *modélisation* animale ? La réponse classique à cette

question consiste à dire que, au fondement de l'activité de modélisation, on trouve *l'analogie*, c'est-à-dire que l'animal est utilisé en laboratoire pour étudier des phénomènes communs (ou ressemblants) à une classe d'organismes plus large que la seule espèce ou variété à laquelle il appartient. Le phénomène étudié constitue alors l'objet de la modélisation ou de la recherche. C'est ce que les philosophes des sciences Ankeny et Leonelli ont appelé la « cible de la représentation », c'est-à-dire tout simplement le « phénomène à explorer via l'usage de l'organisme expérimental »⁶⁵.

On considère généralement que l'activité de modélisation animale dans la recherche médicale prend pour objet une « maladie humaine ». Mais il est important de souligner qu'en pratique, même lorsque c'est le cas, les chercheur·e·s se servent de l'animal pour étudier par son intermédiaire un ou plusieurs *aspects particuliers* d'une maladie donnée : ses causes, un mécanisme de déclenchement et d'évolution du processus pathologique considéré, certaines de ses manifestations ou son évolution clinique. La maladie est autrement dit bien souvent diffractée, éclatée en certains de ses aspects plutôt que répliquée comme un phénomène unitaire. La phénoménoteknique du laboratoire est fragmentaire et composite. Premier principe de méthode, donc, ne pas postuler que la « cible de la représentation » de la modélisation pathologique concrète est nécessairement « la maladie » dans sa belle unité nosologique. Ce à quoi l'on peut ajouter que la maladie est toujours bien davantage qu'une entité savante : en première instance, c'est un phénomène bio-social. À ce titre, on peut certes admettre de façon très générale que les pratiques d'expérimentation animale prennent pour point de référence ultime des affections humaines en tant qu'elles sont considérées comme des problèmes médicaux justiciables d'un effort de compréhension et d'intervention, mais cela ne veut évidemment pas dire que la cible de la modélisation, prise cette fois au sens précis, technique du terme (où celle-ci se réduit nécessairement à cette seule part du phénomène original qui est susceptible d'une reproduction en laboratoire) soit « la maladie humaine ».

65 Ankeny/Leonelli 2011, 315.

Deuxième grande remarque : il faut opérer une distinction entre deux facettes de l'activité de modélisation, celle où le phénomène animal est pris comme modèle d'une pathologie ou d'un trouble humain donné, et celle où il est pris comme modèle de la réponse ou de l'action thérapeutique. Ne pas postuler, donc, que la modélisation animale ne modélise que la maladie : elle peut également modéliser la thérapeutique. Ces deux facettes de la modélisation ni ne se confondent en théorie, ni ne se superposent nécessairement en pratique. Elles mobilisent souvent des catégories d'acteurs distincts dont les priorités scientifiques et les conditions de travail diffèrent grandement. Certes, en général, ces activités entretiennent des liens : il existe souvent une grande porosité entre l'expérimentation animale entreprise dans le but de percer les mystères de l'étiologie ou de la physiopathologie d'une pathologie humaine, et celle motivée par la recherche de nouveaux traitements ou la compréhension des mécanismes d'action de ceux existants. Il faudrait cependant nuancer cette appréciation générale par le fait que la modélisation de l'action d'un médicament chez l'animal s'effectue en référence à des situations ou à des connaissances cliniques souvent distantes, « déformées » par les filtres que sont le « possible » expérimental, le « style de pensée » d'une communauté savante⁶⁶, sans oublier les priorités économiques et commerciales.

Mais, là où la distinction entre modélisation pathologique et modélisation thérapeutique cesse d'être triviale, c'est qu'il peut se faire – et c'est à vrai dire, comme on le verra, souvent le cas – que les expérimentateurs modélisent des effets thérapeutiques *en l'absence même de toute référence directe à une quelconque maladie* – ceci dans une situation de déconnexion contre-intuitive entre modélisation d'effets potentiellement thérapeutiques et modélisation de leur cible pathologique. C'est également pour cette raison de fond que je ne prends pas ici pour acquis que les modèles utilisés dans la recherche thérapeutique procèdent forcément de la reproduction chez l'animal d'un analogue d'une pathologie humaine donnée.

66 Fleck 2008.

Le travail de la modélisation

Qu'ils soient utilisés pour étudier un aspect particulier d'une maladie humaine ou pour développer des traitements, les modèles animaux sont des entités expérimentales, des outils construits par les chercheurs. On peut, en effet, ranger les modèles animaux dans la catégorie des instruments, que l'historien Jan Golinski définit comme « les outils matériels que l'investigateur humain utilise pour révéler, tester, isoler, mesurer, représenter, ou autrement porter à l'attention les objets d'investigation »⁶⁷. Les modèles animaux sont certes des outils spéciaux, car doués de vie, mais ils n'en sont pas moins, par production et par usages, des outils expérimentaux. Autrement dit, les modèles animaux sont, comme n'importe quel outil, le fruit et l'objet d'un travail, et c'est précisément ce travail qui m'intéresse.

Qualifier la modélisation animale de travail, c'est d'abord souligner qu'il s'agit d'une activité humaine dont l'exécution exige la mobilisation de groupes et de ressources, la préparation et la coordination des activités, la prise en compte des contraintes et obligations qui découlent des conditions d'exercice de ces tâches⁶⁸. Si la modélisation animale est un travail, c'est aussi que l'activité même vise la production de nouvelles entités expérimentales, objets et connaissances. Dire cela, ce n'est pas seulement faire remarquer que la constitution d'un modèle animal procède bien souvent de la modification dudit animal, c'est-à-dire de la provocation expérimentale chez lui d'un état pathologique ou d'une modification de ses structures, fonctions, conduites, qui ne survient pas spontanément. Après tout, il y a aussi des modèles animaux dits naturels ou spontanés de pathologies humaines. La constitution d'un modèle animal ne repose pas inévitablement sur la modification délibérée de l'organisme expérimental, mais elle prend toujours place dans le cadre d'un *dispositif*, plus ou moins sophistiqué. Salomon-Bayet a fait du *dispositif* un des « indicateurs épistémiques » permettant

67 Golinski 1998, 133.

68 Gaudillière 2002, 19.

de repérer l'avènement du laboratoire des sciences de la vie et de le définir dans sa spécificité⁶⁹. Le dispositif n'est pas l'instrument pris isolément, précise-t-elle, c'est plutôt « le couplage d'un certain nombre d'instruments ou d'interventions » qui réalise les conditions de possibilité du travail expérimental⁷⁰. La modélisation animale relève bien évidemment des sciences expérimentales, et les groupes de recherche qui s'engagent dans cette activité consacrent des efforts et un temps considérables à l'élaboration, la mise en place et l'amélioration de dispositifs. De fait, c'est l'ensemble matériel d'outils, d'appareils, de procédures, de techniques et de réactifs que les scientifiques manipulent et agencent dans leur labeur, c'est cet ensemble-là qui sert à constituer les modèles expérimentaux. Une autre façon de le dire, qui équivaut à énoncer une autre précaution de méthode, c'est que *le modèle animal ne se réduit pas à l'organisme expérimental*, ainsi que l'ont argumenté Ankeny et ses collègues.

Ce cadre posé, en quoi consiste le travail de constitution des modèles animaux? À un premier niveau, on pourrait dire qu'il renvoie au processus à travers lequel on convertit un animal donné, par divers processus de sélection, de formation, de construction, d'agencement et d'évaluation abstraits et concrets, comme un modèle pour l'étude d'une maladie et/ou d'une action thérapeutique. Autrement dit, c'est le travail à travers lequel les expérimentateurs et expérimentatrices construisent la relation de représentation permettant de riveter un organisme de laboratoire à la situation ou condition médicale qui constitue le point de référence ultime de l'expérimentation⁷¹. Il est certes un peu vain de s'efforcer de caractériser de manière abstraite, anhistorique, le processus de production et de sélection d'un modèle animal. Toutefois, on peut retenir un élément important, constitutif de cette activité expérimentale et des tensions qui l'animent, je veux parler de la construction par réduction d'un outil visant à l'avancement des connaissances ou des techniques médicales.

69 Salomon-Bayet 1978, 398-410.

70 *Ibid.*, 409.

71 Huber/Keuck, 2013, 386.

J'ai évoqué plus haut une acception commune de la notion de modèle en biologie et en médecine, mais aussi en zoopsychologie, selon laquelle le devenir modèle d'un animal de laboratoire dépend de sa capacité à être un « support d'analogies »⁷². L'étymologie nous donne une autre acception de la notion de modèle, qui rapproche l'activité de modélisation de celle du *modélisme*, de la construction de modèles réduits. Le terme de modèle a une « origine technologique », expliquent le philosophe Raymond Boudon et ses collègues :

[...] le modèle est d'abord la « maquette », l'objet réduit et maniable qui reproduit en lui, sous une forme simplifiée, « miniaturisée », les propriétés d'un objet de grandes dimensions, qu'il s'agisse d'une architecture ou d'un dispositif mécanique ; l'objet réduit peut être soumis à des mesures, des calculs, des tests physiques qui ne sont pas appliqués commodément à la chose reproduite⁷³.

On repère là des traits généraux des modèles scientifiques. Modéliser implique un processus de sélection, de hiérarchisation et de simplification des paramètres de la situation ou de la condition clinique qui constitue le point de référence de l'expérimentation.

Comme l'ont fait remarquer les philosophes Lara Huber et Lara K. Keuck, l'approche réductionniste du fait pathologique ou thérapeutique humain est intrinsèque à l'activité de modélisation animale⁷⁴. Cette réduction a ses avantages : elle permet aux chercheur·e·s d'étudier commodément, en le simplifiant et en l'isolant, un aspect particulier de processus pathologiques complexes. Tout l'intérêt du modèle est qu'il n'est pas identique au phénomène auquel se réfère en dernière instance l'expérimentation, qu'il n'en retient que quelques traits, ceux jugés pertinents pour répondre aux questions que l'on se pose. Mais cette réduction est également source de variabilité des pratiques de modélisation, d'instabilité des modèles individuels, de dissensus entre les différents acteurs de la recherche médicale sur la « pertinence » d'un modèle donné, et soulève des difficultés

72 Sinaceur 1999, 651.

73 Boudon/Damisch/Goguel/Guinaud/Jaulin/Mouloud/Richard/Victorri, « Modèle », *Encyclopædia universalis* [en ligne].

74 Huber/Keuck 2013, 387.

pour la transposition des résultats de l'animal à l'humain. Dans ces conditions, les modèles animaux utilisés dans la recherche thérapeutique ou médicale ont généralement une durée de vie limitée⁷⁵. En médecine, les tensions qui découlent de cette réduction sont transversales à différentes spécialités et domaines d'investigation. Si elles ne sont pas propres au projet de modéliser des maladies qui atteignent les fonctions psychiques, la spécificité, s'il en est une, est qu'elles sont ici portées à leur point d'incandescence.

Mais la réduction, le « trop peu » n'est pas le seul obstacle. Le modèle est réducteur certes, mais l'animal est « amplificateur » : il est toujours en trop-plein par rapport aux exigences de la modélisation réductrice. On a là, dans cette contradiction, la tension constitutive de tout modèle animal : celle d'une réduction amplificatrice, d'une raréfaction débordante, ou, car c'est au fond cela l'oxymore primordial, d'une *abstraction vivante*. À la différence d'un thermomètre, d'une balance ou d'un microscope, mais aussi d'une équation mathématique, les modèles animaux sont doués de vie. Ils en possèdent les caractéristiques, celles-là mêmes qui, comme l'a montré Canguilhem, viennent « limiter la possibilité de répétition et de reconstitution des conditions déterminantes d'un phénomène »⁷⁶, dans l'expérimentation biologique ou psychologique. Il y a d'abord selon lui une « individualité » des organismes vivants⁷⁷ ; individualité qui se définit non seulement à la naissance, en fonction de la donne héréditaire, mais aussi au cours de la vie, de manière temporelle et dynamique, selon notamment les « nombreux échanges de diverses natures » qu'un organisme vivant entretient avec son environnement⁷⁸. Au cours de l'existence, renchérit le philosophe, les organismes vivants changent, et ce de manière irréversible, aux plans des structures et fonctions corporelles, au cours du développement mais aussi à l'état adulte. On peut ajouter, pour le cas qui m'intéresse, que les êtres vivants, tout particulièrement

75 Löwy/Gaudillière 1998, 211.

76 Canguilhem 2009c, 38.

77 *Ibid.*, 35.

78 Pichot 2010, 56.

les animaux, pris comme des totalités organiques insérées dans un environnement en constante transformation, ont un *comportement*. Or ce comportement se modifie lui aussi tout au long de l'existence, ce qui amplifie formidablement, comme l'ont souligné les sociologues Nikolas Rose et Joelle M. Abi-Rached, les difficultés de l'expérimentation animale dans la recherche thérapeutique et médicale sur les maladies qui atteignent le psychisme humain⁷⁹.

C'est sur fond de ces tensions fondamentales que je m'intéresse aux dispositifs expérimentaux et aux pratiques matérielles au moyen desquels ont été produits des modèles animaux, en prêtant une attention particulière aux « problèmes de l'homogénéisation des pratiques, sachant que la reproduction à l'identique est, dans le quotidien de la pratique expérimentale, rarissime »⁸⁰. Je m'attache aussi à la manière dont s'est négocié localement le processus de mise en équivalence (la double traduction) entre le laboratoire et la clinique, c'est-à-dire de sélection et de validation des cibles de modélisation et de ses résultats.

Le contexte de la modélisation

Cette étude s'articule à une histoire sociale des modélisations animales en tant que pratiques et dispositifs scientifiques inscrits dans des réalités institutionnelles qui ne se réduisent pas au laboratoire académique. Cet effort de contextualisation me conduit à prendre en considération des jeux d'échelles. Il s'agit en particulier d'articuler les activités qui prennent place dans le laboratoire avec celles des institutions qui les hébergent ou les financent. Ainsi je tiens compte d'acteurs macrosociaux qui, par leurs besoins ou initiatives, ont favorisé la mobilisation de communautés scientifiques diverses sur la question de la modélisation animale. Dans cette perspective, je m'intéresse à l'industrie pharmaceutique et aux agences nationales de recherche en santé et en biomédecine. Je traite également de l'industrie du

79 Rose/Abi-Rached 2013, 83.

80 Gaudillière 2002, 19.

médicament comme un lieu du travail scientifique. Cela passe par une exploration des formes sociales d'organisation de l'activité de modélisation en contexte industriel, qui impose d'examiner, entre autres choses, les relations qu'entretiennent les pratiques de laboratoire, le marketing scientifique et l'élaboration médicale des effets et des usages des médicaments. Je prête une attention particulière à la manière dont l'entrelacs de considérations économiques, médicales et scientifiques a modelé l'usage des tests animaux en contexte industriel. Je m'intéresse également à ce type d'acteurs macrosociaux en tant qu'ils constituent, à la manière des agences de régulation du médicament, des instances où s'est négociée l'interprétation des connaissances et des produits médico-scientifiques.

De l'exception mentale

La définition de la modélisation animale que j'ai donnée est somme toute classique ; elle peut s'appliquer indifféremment aux multiples domaines de la médecine, somatique comme mentale. Lorsque l'on s'intéresse aux maladies ou troubles du psychisme, les difficultés évoquées sont exacerbées du simple fait que ces phénomènes sont généralement réputés être spécifiquement humains.

Précisons les différentes dimensions du problème que pose dans la pratique de l'expérimentateur la différence d'espèce. Indépendamment des périodes, des sites et des fins considérés, l'expérimentation animale fait face à trois obstacles fondamentaux. Les espèces animales ne présentent généralement pas d'affections spontanées qui pourraient, par certains de leurs aspects, être tenues pour similaires à une maladie ou à un trouble qui atteint les fonctions psychiques humaines. Les chercheur-e-s sont en conséquence confronté-e-s au défi de développer des modèles par modification contrôlée des organismes. À la question des voies techniques de réalisation du modèle se greffe celle des conditions d'évaluation du degré de similitude des phénomènes observés dans des espèces hétérogènes. Comment se décline ici le problème de la spécificité ? Balayons d'emblée l'argument anthropologico-ontologique suivant lequel les sciences de la nature auraient refusé à l'animal une intériorité, et que ce

geste spéculatif serait la condition de possibilité de ses usages comme sujet d'expérience⁸¹. L'argument est trop général, et, comme l'a montré l'historiographie des sciences de l'émotion au 20^e siècle, il ne rend pas compte de la diversité des approches⁸². La métaphysique, surtout, n'est pas d'un grand secours pour comprendre les sciences expérimentales et leurs dynamiques. Pour l'expérimentateur et l'expérimentatrice, le problème ne se pose généralement pas en termes d'essence, mais plutôt en termes de méthode, c'est-à-dire du chemin que l'on emprunte pour accéder aux choses que l'on vise, et des moyens dont on dispose pour les transformer en objets de savoir. De ce point de vue, la difficulté foncière vient surtout de ce que la clinique et le laboratoire forment des sphères d'opérationnalité différentes et discontinues. Les conditions d'objectivation et d'évaluation des phénomènes d'intérêt chez les humains ne sont pas facilement transposables aux animaux. Ceux-ci, on nous l'a assez seriné, ne parlent pas. Or les échanges verbaux entre les clinicien·ne·s et les patient·e·s, qu'ils passent ou non par la médiation d'outils d'évaluation formalisés, offrent une voie privilégiée pour objectiver les effets, en partie subjectifs, des médicaments psychotropes, ou pour analyser les dimensions affectives ou cognitives qui sous-tendent les troubles du comportement. D'où une double question : comment, avec quelles méthodes, et à partir de quels paramètres et critères, évaluer le degré de similitude entre les phénomènes observés chez le modèle et ceux rapportés par les clinicien·ne·s ? Ceci me mène à la troisième difficulté qui frappe d'emblée l'entreprise de modélisation en recherche thérapeutique et médicale. L'expérimentation animale est ici conduite en référence à des conditions ou situations cliniques réputées complexes. Les maladies ou troubles des fonctions psychiques associent souvent dans leurs expressions cliniques des symptômes psychiques, comportementaux, cognitifs qui se manifestent selon des configurations variables selon les patient·e·s. L'évolution clinique de ces affections difficilement prévisibles est un domaine particulièrement ardu. Leur étiologie ne l'est

81 Pour une discussion critique de cet argument, voir : Rémy 2008.

82 Dror 1999b.

pas moins. Leurs causes sont mal connues. Leur origine est souvent tenue comme multifactorielle, justiciable de facteurs constitutionnels (prédisposition génétique), de désordres physiopathologiques et ou moléculaires, de facteurs biographiques, développementaux, psychosociaux et/ou environnementaux. En bref, l'hétérogénéité et la multiplicité des facteurs étiologiques ou pathogéniques ainsi que celles de leurs manifestations entraîne que la fixation expérimentale du fait pathologique est une opération non seulement difficile mais très fragile, exposée aux critiques et aux contestations.

J'aborde donc la « modélisation animale » comme un espace problématique. L'histoire de l'expérimentation animale que j'écris est celle des *conditions historiques* sous lesquelles cette aspiration a gagné de l'ampleur au milieu du 20^e siècle, et des *moyens avec lesquels* des groupes scientifiques hétérogènes se sont mobilisés pour tendre, dans une situation d'incertitude maximale, vers cet horizon. Je propose une exploration de l'histoire d'une *aspiration scientifique*, d'emblée problématique, ancrée dans des pratiques multiples et diverses, qui s'est déployée dans des contextes institutionnels, disciplinaires et expérimentaux variés.

Comment s'est-on efforcé, à partir des trois difficultés générales que j'ai évoquées, de modéliser malgré tout ? Peut-on, à partir de l'étude des pratiques de modélisation animale et de leurs dynamiques, saisir des tendances historiques plus larges et éclairer par ce biais un processus de refonte des manières de produire des savoirs et des thérapeutiques dans le domaine des troubles mentaux ?

Champs d'investigation

Pour explorer l'histoire de la modélisation animale en psychiatrie et en santé mentale au cours de la seconde moitié du 20^e siècle, je choisis d'arpenter deux champs d'observation contrastés mais complémentaires. Dans le vaste domaine des maladies ou troubles qui atteignent la vie psychique et perturbent le comportement de l'individu, je me concentre principalement sur la dépression et la maladie d'Alzheimer.

La première est aujourd'hui communément considérée comme un trouble mental relevant de la psychiatrie, la seconde comme une « maladie du cerveau », une démence neurodégénérative située aux marges de la neurologie et de la psychiatrie, en raison notamment de l'atteinte des fonctions psychiques dites supérieures et du bouleversement progressif de l'ensemble du comportement des malades. Ces affections sont respectivement associées à deux grandes aires de la psychopathologie descriptive : d'un côté, les troubles émotionnels et affectifs ; de l'autre, l'affaiblissement mental et tout particulièrement la détérioration cognitive⁸³.

Le statut médical et social de ces deux maladies a connu d'importantes transformations au 20^e siècle. Jusqu'aux années 1950, la notion de dépression a principalement été associée, dans la psychiatrie européenne, aux mélancolies, c'est-à-dire à des troubles émotionnels psychotiques, souvent profonds, qui, dans leurs formes aiguës, exigeaient une hospitalisation et un suivi médical intense pour prévenir la tendance suicidaire. Après avoir longtemps été tenue pour secondaire, notamment par contraste avec la schizophrénie⁸⁴, la dépression fit son entrée sur le devant de la scène psychiatrique dans les années 1960 et 1970, jusqu'à devenir une véritable « question de société »⁸⁵. La maladie d'Alzheimer n'avait pas non plus soulevé un grand intérêt dans la première moitié du 20^e siècle. Les clinicien-ne-s et les pathologistes la tenaient pour une démence survenant chez des personnes âgées de moins de 65 ans, beaucoup moins fréquente que la démence sénile⁸⁶. Ce n'est qu'au cours des années 1970 qu'elle acquit peu à peu le statut médical et social que nous lui connaissons aujourd'hui⁸⁷. Elle est devenue l'un des grands pôles pathologiques de la vieillesse, le prototype contemporain de la démence sénile, identifiée comme une affection très répandue, à forte prévalence au sein de la population âgée⁸⁸.

83 Berrios 1996.

84 Kielholz 1959, 25-26.

85 Ehrenberg 2008, 9 ; Hirshbein 2009.

86 Gzil 2007.

87 Fox 1989 ; Ballenger 2006.

88 Droz Mendelzweig 2013, 222.

Les recherches sur la dépression et la maladie d'Alzheimer sont deux champs d'observation privilégiés pour explorer l'histoire des pratiques de modélisation animale et leurs dynamiques. Ce choix tient d'abord à leur émergence récente et conjointe comme des questions de santé majeures. Affections antérieurement peu connues et peu étudiées, toutes deux sont devenues en l'espace de quelques décennies des problèmes de santé publiques prioritaires. Elles ont non seulement capté l'attention du corps médical et des scientifiques, fait l'objet d'investissement publics et privés exponentiels, mais aussi progressivement imprégné les imaginaires sociaux. Leur « succès » n'est pas seulement médical, mais aussi sociologique et culturel. La dépression et la maladie d'Alzheimer peuvent être vues comme deux cas limite qui révèlent en creux les transformations qu'a connues l'« individualité » dans nos sociétés contemporaines, négativement symptomatiques de l'importance prise aujourd'hui par la « valeur de l'autonomie » pour parler comme le sociologue Alain Ehrenberg⁸⁹.

Ma question est cependant différente. L'ascension sociale et politique de ces deux affections a aussi partie liée à leur inscription problématique dans le monde de la biomédecine. Il s'est en effet tissé autour de ces affections de vastes réseaux de relations entre services hospitaliers, industries du médicament, agences sanitaires et laboratoires. Les problèmes médicaux et sociaux que cristallisent la dépression et la démence sénile ont été peu à peu investis comme des problèmes susceptibles d'être mieux compris et gérés grâce aux avancées de la recherche médico-scientifique et à ses possibles acquisitions thérapeutiques.

Malgré des affinités évidentes, les champs de la dépression et de la maladie d'Alzheimer sont hétérogènes, et même, par certains aspects, inverses dans leurs trajectoires. Le laboratoire et les sciences expérimentales – biologiques et psychologiques – ont certes gagné en importance, sinon en légitimité, dans ces deux champs, mais selon des points de départ, des temporalités et des configurations différentes. Pour ne citer qu'un exemple, la découverte des médicaments de l'esprit dans les années 1950

89 Ehrenberg 2008, 9.

a fourni l'impulsion décisive pour le renouveau et l'essor de recherches en psychiatrie biologique sur la dépression. À l'inverse, l'envolée ultérieure de la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer a reposé sur divers développements méthodologiques, instrumentaux et politiques en l'absence de cure potentielle identifiée pour cette pathologie.

Mon choix de la dépression et de la maladie d'Alzheimer est instrumental. L'intérêt tient à leur hétérogénéité, non pas tant définitionnelle ou ontologique, qu'historique. Ma perspective n'est pas comparatiste : la dépression et la maladie d'Alzheimer sont moins pour moi des objets à confronter l'un à l'autre que des indicateurs à suivre comme signes révélateurs de trajectoires historiques différentes quoique complémentaires des pratiques de modélisation.

Plan de l'ouvrage

Plutôt que de retracer une histoire générale surplombante de la modélisation animale, j'ai choisi de procéder en menant des études historiques cadrées sur des sites et des acteurs précis. Mon récit est fait de fragments, sélectionnés parce qu'ils me paraissaient saisir des interrogations, des dynamiques scientifiques, méthodologiques et instrumentales, des difficultés et des apories significatives. Mon travail se présente donc sous la forme d'une « mosaïque »⁹⁰ ou d'un « vitrail »⁹¹, dont l'assemblage compose une fresque certes incomplète, mais qui offre, tout du moins je l'espère, l'esquisse d'un mouvement d'ensemble, saisi dans ses tendances prédominantes et ses contrepoints, ainsi que des pistes pour la compléter et proposer de nouvelles interprétations.

Le procédé d'assemblage de mes matériaux procède de trois grands principes. La logique d'exposition suit globalement un ordre chronologique, mais j'adopte plus spécifiquement un découpage en termes de tendances scientifiques et disciplinaires. Schématiquement, les grandes scissions qui marquent mon

90 Gaudillière 2002, 21.

91 Fauvelle 2013, 17-18.

récit correspondent à l'entrée sur la scène de la modélisation de communautés scientifiques particulières, avec leurs formes de savoirs et niveaux d'analyse privilégiés, leurs ressources conceptuelles, matérielles et techniques propres. Le second principe d'ordonnement, qui se combine au précédent, est topique : les pratiques et les savoirs scientifiques que j'étudie s'inscrivent dans des lieux institutionnels particuliers et divers : entreprise pharmaceutique et laboratoire de psychologie ou de neurobiologie des universités. Ces sites constituent non seulement des espaces physiques mais aussi des espaces sociaux et épistémiques, où se redéfinissent localement le mode de production et les régimes d'usages et de validation des modèles animaux. Je propose donc une histoire sporadique des temps et des lieux de la modélisation animale. Le troisième principe est d'ordre « problématique-méthodologique » : je propose une histoire des obstacles et des questionnements épistémologiques. Mes chapitres sont chacun consacrés à l'exploration de pratiques qui me paraissent exemplaires d'une approche, d'une voie empruntée par la pratique de l'expérimentation animale dans la recherche thérapeutique ou médico-psychologique sur les maladies mentales ou neurodégénératives. Ma démarche consiste à saisir ces différentes manières de concevoir et de pratiquer la modélisation animale à leur point d'émergence, d'en suivre les premiers développements, de mettre en évidence les solutions proposées et leurs apories.

Mon récit s'ouvre dans un laboratoire de psychologie behavioriste, au milieu des années 1950, avec une question centrale : quels moyens ont été mis en œuvre par l'Américain Burrhus F. Skinner (1904-1990) et ses émules pour faire des actions corporelles d'un animal de laboratoire un instrument de psychopharmacologie prévisionnelle, permettant d'évaluer et prédire des propriétés psychotropes, sans référence à la mécanique cérébrale ou mentale ?

Je franchis ensuite les portes de l'entreprise pharmaceutique suisse Geigy, à la veille des années 1960, au moment où ses responsables s'apprentent à commercialiser le Tofranil, produit chef de file des antidépresseurs tricycliques. L'événement est décisif en ce qu'il ouvre une période de profonde réorganisation

du mode de production et de promotion des médicaments psychotropes et introduit un nouveau dispositif de psychopharmacologie animale au cœur de l'infrastructure de recherche de la firme. Les neuropharmacologues de l'industrie seront nos guides dans ce deuxième et ce troisième chapitre, où nous accompagneront aussi des responsables de la recherche, des « marketeurs » et des psychiatres, pour essayer de répondre à une question : qu'advient-il de la modélisation animale une fois qu'elle s'intègre à l'organisation interne et aux stratégies de construction de marché de la grande industrie pharmaceutique ?

Mon quatrième chapitre porte sur l'arrivée de la psychopharmacologie et de la neurochimie cérébrale dans la recherche biomédicale sur la démence liée à l'âge au cours des années 1970 et 1980. Nous nous intéresserons à une approche de recherche moléculaire qui anticipe sur le mode de résolution d'un problème médical en lui imposant son cadrage et son heuristique. La question est celle de la contribution de la modélisation animale à l'émergence d'une manière neurochimique de concevoir la pathologie de la démence de type Alzheimer, certains de ses symptômes cognitifs, ainsi que leur traitement.

La « maladie » est également au cœur de mon cinquième chapitre, mais les tentatives de « réduction neurochimique » et leurs limites n'en constituent plus que l'arrière-plan⁹². Nous pénétrerons dans le laboratoire d'Harry F. Harlow (1905-1981) à l'Université du Wisconsin pour étudier la manière dont des psychologues et des psychiatres primatologues ont renouvelé dans les années 1970 la pratique de la modélisation animale dans le champ de la dépression. En extrayant cette pratique du monde de la pharmacologie industrielle et académique, ils en ont simultanément modifié l'objet, la vocation et le périmètre.

92 Dupont 2002.

**L'émotion comme comportement.
Zoopsychologie objective,
pharmacologie expérimentale
et psychotropes**

L'avènement des neuroleptiques a marqué l'essor de la psychopharmacologie dans la seconde moitié des années 1950. Après la reprise de la chlorpromazine et de la réserpine par les psychiatres, un nombre croissant d'entreprises pharmaceutiques a investi le domaine prometteur de la chimiothérapie psychiatrique¹. La quête industrielle d'agents psychotropes a contribué à créer les conditions institutionnelles pour une vaste mobilisation de divers groupes professionnels et scientifiques autour de l'étude des effets des nouveaux médicaments de l'esprit. Les congrès sur ce thème, où se retrouvaient psychiatres, pharmacologues, biochimistes, neurophysiologistes et psychologues, se multiplièrent. On fonda des sociétés scientifiques, dont le Collège international de neuropsychopharmacologie, en 1957, à Zurich².

L'essor de la psychopharmacologie comme discipline scientifique n'a pas été qu'une affaire de sociabilité savante. L'expansion des recherches cliniques et expérimentales au sujet de l'influence des psychotropes sur l'état mental, le comportement et le cerveau

1 Weber 1999, 149 ; Gaudillière 2006, 78.

2 Healy 2002, 108-109 ; Ban/Hippius, 1992 ; Ehrenberg 2008, 94-95.

s'est aussi fondée sur l'introduction de nouveaux instruments et procédés d'investigation. Ainsi, les psychiatres ont tôt commencé à débattre du transfert des essais cliniques contrôlés à la psychopharmacologie³. À partir des années 1960, en raison notamment de l'évolution des exigences réglementaires, on constate une standardisation croissante des méthodes d'évaluation clinique, avec l'introduction d'échelles d'évaluation et d'« instruments diagnostics structurés », souligne l'historien Matthias M. Weber⁴. Les recherches sur les effets des psychotropes sur le cerveau, elles, ont été rendues possibles par la mise au point de nouvelles techniques physico-chimiques pour mesurer, par exemple, la concentration de substances chimiques dans les tissus. Quant aux études précliniques en pharmacologie expérimentale, elles ont principalement reposé sur le développement de nouveaux tests animaux utilisés pour évaluer le profil d'action des molécules nouvellement synthétisées et tenter d'en prédire le potentiel thérapeutique.

Le défi de la psychopharmacologie préclinique a été relevé par des chercheurs de divers horizons disciplinaires, au moyen de méthodes variées et à des niveaux d'analyse différents. Dans ce chapitre, je me concentre sur une approche particulière, qui puisait beaucoup à la psychologie expérimentale : la « pharmacologie comportementale ». Sa particularité était d'étudier les effets des médicaments psychotropes sur le comportement d'un organisme entier, non modifié chirurgicalement, plutôt que sur un organe isolé ou des extraits tissulaires. Aux États-Unis, la pharmacologie comportementale a entretenu un lien étroit avec l'analyse expérimentale du comportement développée par le psychologue behavioriste Burrhus F. Skinner, à laquelle elle a emprunté son orientation méthodologique, son dispositif et ses procédures expérimentales, ainsi que l'a souligné l'historienne Nancy D. Campbell⁵.

Pour étudier la manière dont le comportement des animaux de laboratoire a été transformé en outil de recherche et d'évaluation psychopharmacologique, je suis ce fil disciplinaire

3 Balz 2010, 319-338.

4 Weber 1999, 149.

5 Campbell 2007, 178-199.

et instrumental. Je commence par présenter la conception de la psychologie comme science du comportement, que Skinner a élaborée entre les années 1930 et 1950, en me concentrant sur son soubassement expérimental. Nous verrons ensuite comment ce psychologue a développé une approche objectiviste, quantitative et instrumentée de l'« émotion », qui a été transférée et adaptée par ses émules à la psychopharmacologie expérimentale dans la seconde moitié des années 1950. À l'appui des travaux de Rasmussen, nous suivrons, enfin, les « psychologues opérants » et leur dispositif expérimental dans le laboratoire de psychologie établi en 1955 au sein de l'entreprise pharmaceutique américaine Merck Sharp & Dohme. Le défi pour ces chercheurs était de détecter, chez le rat pressant un levier, une substance susceptible de réduire l'anxiété ou élever l'humeur. Ce chapitre est l'histoire d'un dispositif expérimental, fondé sur un « idéal ingénieuriste » pour parler avec l'historien des sciences Philip J. Pauly⁶, qui a porté une tentative de faire de la zoopsychologie une science appliquée, et de conférer au comportement d'un organisme individuel une valeur proprement instrumentale.

Le comportement en soi et pour soi

En 1913, le psychologue expérimental états-unien John Broadus Watson (1878-1958) publia un article polémique considéré comme l'acte fondateur du courant béhavioriste⁷. Il y défendait une vision de la psychologie comme science objective et expérimentale. Si, comme l'affirmait Watson, la psychologie aspirait à être une branche reconnue des sciences naturelles, elle devait se donner pour objet le comportement sans le rapporter à l'esprit.

Comme l'a expliqué le philosophe et psychologue André Tilquin dans une thèse remarquable sur le béhaviorisme, ce courant s'est édifié contre la psychologie prédominante de

6 Pauly 1987.

7 Watson 1913.

son temps. Il en a rejeté simultanément la méthode et l'objet : l'analyse, par introspection, des dimensions subjectives de la conscience. Les images mentales, les sensations, les désirs, les sentiments n'étaient pas des phénomènes psychologiques « enregistrable[s] », « mesurable[s] », « susceptible[s] de provoquer des assertions concordantes de la part d'observateurs différents »⁸. Le béhaviorisme les a remplacés par le comportement, c'est-à-dire les réponses que fournit l'organisme face à des stimuli ou des situations externes et qui lui permettent de s'adapter aux changements dans son milieu environnant⁹. Selon les béhavioristes, seul le comportement était susceptible d'être étudié avec la méthode scientifique d'observation objective dans des expérimentations contrôlées.

Dans son article de 1913, Watson a par ailleurs assigné à la psychologie le but de « prédire et contrôler le comportement ». Cette formule devenue célèbre, commente Tilquin, signifie que « la science du comportement humain non seulement possède le même objet et pratique la même méthode, mais encore poursuit la même fin que la science du comportement animal et que les sciences de la nature »¹⁰. Autrement dit, l'objectif de la psychologie, selon Watson, est de rechercher des régularités déterminées entre deux ensembles de phénomènes, d'établir des lois permettant de prévoir les réponses du sujet quand les stimuli sont connus, et de produire ainsi un savoir permettant d'agir sur son comportement.

Le « manifeste » béhavioriste proposait de traiter sur un même plan – méthodologique – des comportements humains et animaux. En pratique, cependant, la recherche béhavioriste a principalement opéré sur des animaux de laboratoire, en particulier le « rat blanc » et le pigeon. Ces psychologues les ont utilisés comme des modèles, étudiant par leur intermédiaire des mécanismes psychologiques supposés communs à un nombre plus grand d'organismes vivants, tout spécialement des mécanismes d'apprentissage¹¹.

8 Tilquin 1942, 21.

9 *Ibid.*, 26 ; Parot 2007, 87.

10 Tilquin 1942, 89.

11 Logan 1999.

Burrhus F. Skinner

Au sein de la seconde génération de psychologues béhavioristes qui a émergé dans les années 1930, c'est Skinner qui passe pour le successeur le plus radical de Watson. Issu d'une famille de la classe moyenne, Skinner est né en Pennsylvanie, dans une petite ville rurale. Après avoir obtenu un diplôme en littérature anglaise au Hamilton College à Clinton dans l'État de New York, il rentra dans ses pénates en 1926 pour entreprendre une carrière d'écrivain. Pendant deux années flottantes, il gagna sa vie en occupant divers emplois et consacra l'essentiel de son temps libre à l'écriture, la lecture et à la construction de maquettes de bateaux¹². C'est à cette même période que le jeune homme découvrit dans le *Dial*, l'un de ses magazines littéraires favoris, une note critique du philosophe britannique Bertrand Russell (1872-1970), qui l'a vraisemblablement conduit au *Behaviorism* de Watson, comme l'a raconté son biographe, l'historien Daniel W. Bjork¹³. En 1928, Skinner mit entre parenthèses sa vocation d'écrivain pour se tourner vers les sciences expérimentales. Il intégra l'Université de Harvard, où il soutint trois ans plus tard sa thèse de psychologie, qui comprenait deux volets : un travail théorique sur le « Concept de réflexe dans la description du comportement »¹⁴ et une recherche expérimentale sur le réflexe alimentaire chez le rat. Skinner poursuivit ses travaux de psychologie expérimentale pendant cinq ans en tant que post-doctorant au sein du laboratoire de physiologie générale de Harvard¹⁵. Le psychologue quitta l'institution en 1936, et mena ses recherches dans plusieurs universités américaines, au Minnesota puis dans l'Indiana. En 1938, il publia son ouvrage princeps, *The Behavior of Organisms*, dans lequel il synthétisait ses recherches expérimentales et posait les fondations de son analyse expérimentale du comportement¹⁶. En 1948, Skinner retourna à Harvard en tant que professeur de

12 Bjork 2009, 52-75.

13 *Ibid.*, 60-61.

14 Skinner 1931.

15 Bjork 2009, 101.

16 Skinner 1938.

psychologie, poste qu'il occupa jusqu'à sa retraite en 1974, quittant progressivement le laboratoire pour se consacrer à des écrits philosophiques.

Dans le sillage de Watson, Skinner a entrepris de fonder une « science du comportement indépendante »¹⁷. Tandis que les processus mentaux réapparaissaient dans les travaux de ses collègues béhavioristes sous les traits de variables intermédiaires, il a pris ses distances avec les tentatives d'expliquer le comportement de l'organisme « en faisant appel à des événements prenant place ailleurs, à quelque autre niveau d'observation, décrits en des termes différents, et mesurés, si tant est qu'ils le soient, dans des dimensions différentes »¹⁸. Skinner s'est fait le héraut d'une science du comportement radicalement empirique, inductive et descriptive, qui s'en tenait aux relations fonctionnelles entre entrées et sorties observables sans spéculer sur les causes internes à l'organisme, que celles-ci soient d'ordre mental ou physiologique¹⁹. Dans le schème explicatif qu'il a consolidé entre les années 1930 et 1950, le comportement de l'organisme était principalement déterminé par l'action de son milieu environnant, et s'expliquait par des mécanismes de conditionnement. Toutefois, sa théorie environmentaliste de l'apprentissage ne reposait pas sur le modèle connexionniste adopté par les premiers béhavioristes, suivant lequel l'acquisition de nouvelles conduites se fondait sur l'établissement de liens entre des stimuli et des réponses isolées, principalement par contiguïté temporelle. Skinner, lui, mettait l'accent à la fois sur les conséquences du comportement et sur l'histoire de l'organisme. À ses yeux, les comportements étaient « sélectionnés par les conséquences qu'ils ont eues [sur l'environnement] dans le passé », souligne l'historienne de la psychologie Françoise Parot²⁰. La meilleure façon d'introduire sa variante dite « radicale » du béhaviorisme est peut-être encore d'en décrire le soubassement expérimental.

17 Skinner 1956, 223.

18 Skinner 1950, 193.

19 Stagner 1988, 219; Smith 1986

20 Parot 2008, III.

Les fondements expérimentaux du comportementalisme radical

Skinner s'est, au cours de sa carrière, forgé une réputation d'inventeur, d'habile bricoleur qui pouvait « transformer des allumettes, de la ficelle et des chewing-gums en appareil expérimental »²¹. De prime abord trivial, cet hommage aux compétences manuelles de Skinner – un MacGyver des sciences de la vie avant la lettre – pointe les liens réciproques étroits qu'ont entretenus chez lui instrumentation, définition du comportement comme phénomène naturel ordonné et conception de l'expérimentation centrée non pas sur la vérification d'hypothèses théoriques mais sur le contrôle des phénomènes vitaux²². Comme l'a analysé le professeur et historien de la psychologie Stephen R. Coleman, les pratiques matérielles et les stratégies de représentation du jeune Skinner étaient guidées par la quête d'un « ordre quantitatif » dans la complexité confuse du comportement animal²³. Cette quête a débouché sur l'invention d'un nouveau dispositif expérimental, entré dans la postérité sous le nom de « boîte de Skinner », qui permettait de produire, chez un animal libre de ses mouvements, un comportement simple, quantifiable, exhibant une forme de régularité réglée²⁴.

Une psychologie expérimentale éclosée sur le terreau de la physiologie

Pour situer l'invention de ce dispositif dans son contexte d'émergence, il faut rappeler, comme l'ont fait les historiens des sciences Pauly, Laurence D. Smith et Kristjan Gudmundsson, le rôle fondateur de la physiologie dans la pratique expérimentale de Skinner²⁵.

Au cours de sa première année à Harvard, Skinner a suivi des enseignements de physiologie. Il s'y est familiarisé avec deux

21 Thompson 2012, 197.

22 Sur les sources de cette conception de la fonction de l'expérimentation dans les sciences de la vie, voir : Pauly 1987 ; Smith 1992.

23 Coleman 1987.

24 Bjork 2009, 87.

25 Gudmundsson 1983 ; Pauly 1987 ; Smith 1992. Voir aussi : Hackenberg 1995.

traditions de recherche distinctes: d'un côté, l'étude moderne du réflexe, telle qu'elle a notamment été développée par Pavlov, de l'autre, l'étude des tropismes animaux initiée par le biologiste états-unien d'origine allemande Jacques Loeb (1859-1924) et poursuivie par William John Crozier (1892-1955), alors directeur du département de physiologie de Harvard.

Schématiquement, l'étude des réflexes opérait préférentiellement sur des organismes chirurgicalement modifiés et visait classiquement la description des propriétés des réactions d'un organe spécifique à des stimulations extérieures. Si les réflexologues se situaient à un niveau élémentaire d'observation, à l'échelle d'une réponse salivaire ou musculaire isolée, leur objectif était de comprendre quelques processus neurophysiologiques sous-jacents, inaccessibles à l'observation directe. Par contraste, Loeb et son élève Crozier travaillaient à l'échelle de l'organisme. Ils prenaient pour unité d'analyse les tropismes animaux, c'est-à-dire des mouvements d'orientation et de locomotion orientée qu'effectuent certains organismes simples sous l'influence d'un agent physique ou chimique externe²⁶. Pour définir et *in fine* expliquer ces comportements, précise Pauly, ils s'en tenaient « aux variables contrôlables par l'expérimentateur »²⁷, évitant d'évoquer des processus internes non manipulables.

Skinner s'est lancé dans ses premières recherches en combinant des éléments empruntés à ces deux traditions. Il a ainsi conçu le projet de réaliser une analyse expérimentale précise d'une réponse comportementale élémentaire de l'organisme, tout en opérant sur des organismes entiers et libres de leur mouvement. Prolongeant l'enthousiasme des premiers béhavioristes pour les travaux de Pavlov, il a par ailleurs estimé que le concept du réflexe servait mieux que celui de tropisme son objectif de décrire, dans un cadre déterministe, les comportements acquis, parfois présentés comme « volontaires » et « conscients », des organismes complexes²⁸. Cependant, il a dérivé de la physiologie loebienne l'ambition d'en rendre compte sans faire appel à

26 Gudmundsson 1983, 48; Hackenberg 1995, 228.

27 Pauly 1987, 39, cité dans Hackenberg 1995, 229.

28 Coleman 1981; Gudmundsson 1983, 105; Hackenberg 1995, 228.

des processus internes non manipulables. Cette démarche l'a conduit, dans le volet théorique de sa thèse, à fournir une définition particulière, fonctionnelle, du réflexe, mettant l'accent sur la « relation nécessaire entre [...] deux événements » observables, un stimulus et une réponse, plutôt que sur les « structures anatomiques sous-tendant la médiation d'un réflexe »²⁹.

L'ordre et la mesure

La carrière expérimentale de Skinner a démarré quand le jeune homme prit ses quartiers dans l'atelier de construction de la section psychologie. Il a gardé un souvenir ému du temps passé dans l'atelier :

Je n'avais jamais utilisé auparavant quelque chose de plus complexe qu'un étau, une chignole, une scie manuelle et une scie à chantourner, mais il y avait dans l'atelier une scie circulaire, une perceuse à colonne, un tour et même une petite fraiseuse qui avait été mise au rebut par le département de physique... Toutes sortes de fournitures étaient disponibles ; des étagères pleines de vis en laiton ou en fer et de vis à bois, des paquets de cigarettes Salisbury remplis de vis à métaux et d'écrous... et des rivets, des clavettes, et de petites épingles en laiton et en fer dans des boîtes qui contenaient autrefois de la pommade Cuticura ou Resinol...³⁰.

Ainsi équipé, le jeune Skinner s'est livré avec beaucoup d'enthousiasme au bricolage. De son entrée à Harvard à la soutenance de sa thèse de psychologie en 1931, il a fabriqué une dizaine d'appareils spéciaux, ne s'arrêtant qu'avec le développement du prototype de la boîte de Skinner³¹.

Il s'agissait d'une boîte insonorisée au sein de laquelle un rat devait presser un levier en métal pour déclencher la distribution d'une boulette de nourriture³². C'est ce comportement arbitraire que Skinner a pris comme unité d'analyse. Il constituait la *réponse* du cobaye, celle qui était représentée au moyen d'un appareil enregistreur sous la forme d'inscriptions graphiques. Inspirée du kymographe des physiologistes, sa technique d'enregistrement

29 Skinner 1931, 439.

30 Cité dans Bjork 2009, 80.

31 Coleman 1987, 48 ; 1996.

32 Gudmundsson 1983, 80-83.

permettait de représenter, de manière cumulative, l'évolution de la consommation de nourriture en fonction du temps. Dans sa première version, Skinner avait enroulé, autour de l'axe du magasin de nourriture, une ficelle, lestée par un plomb, qui se déroulait à chaque nouvelle distribution de boulette, déplaçant, à distance fixe, un stylet sur une feuille de papier enroulée autour d'un tambour rotatif³³. Les contacts enregistrés étaient transcrits par une courbe descendante, en forme d'escalier ; en abscisse étaient enregistrés les contacts, en ordonnée le temps. La pente de cette ligne, obtenue en traçant des traits, montrait la fréquence du comportement alimentaire : plus l'activité était rapide et la consommation de nourriture fréquente, plus la pente était raide.

Dans sa thèse, Skinner étudia le déclin progressif de la fréquence de ces réponses comme un indice de la satiété alimentaire. Obtenant des courbes en apparence régulières et similaires pour les différents rats testés, il effectua des calculs mathématiques pour modéliser la relation entre la satiété et la fréquence des réponses alimentaires. Sans entrer dans le détail de ces opérations de quantification, analysées par Coleman, retenons que le psychologue identifia dans ses données une fonction puissance présentant une certaine régularité de l'exposant pour ses différents sujets et ses deux unités comportementales³⁴. Il pensait ainsi avoir montré qu'il existait, chez l'organisme entier, une régularité comportementale générale et quantifiable, un phénomène semblable aux réflexes étudiés par les physiologistes.

Comportement et conditionnement opérants

La base instrumentale du travail expérimental de Skinner est, à quelques variations près, restée inchangée jusqu'à la fin de sa carrière. L'interprétation des phénomènes produits et enregistrés au sein de son dispositif a, par contraste, subi des évolutions.

33 Skinner 1956, 225.

34 Coleman 1987, 61.



Fig.1 Un rat dans une boîte de Skinner

Skinner s'est en effet progressivement émancipé du modèle du réflexe pour traiter de sa procédure expérimentale et du type de comportement généré grâce à elle.

À partir de la fin des années 1930, il a élaboré une nouvelle typologie comportementale, distinguant le comportement *répondant* et le comportement *opérant*³⁵. La première classe de comportement recouvrait les réponses réflexes de l'organisme, celles qui sont excitées par un stimulus antécédent. Le qualificatif *opérant*, lui, a été forgé pour qualifier des réponses dites *émises* par l'organisme, c'est-à-dire produites spontanément en l'absence de stimulus spécifique et identifiable. Dans les manuels, cette dichotomie, comme l'a fait remarquer Coleman, a parfois été adossée à la distinction commune entre comportements involontaires et volontaires³⁶. Chez Skinner, le comportement opérant était

35 Skinner 1937, 1938.

36 Coleman 1981, 207.

plutôt séparé des réflexes au nom d'un autre schème explicatif : il pouvait être contrôlé par les conséquences qu'il avait eues sur l'environnement dans le passé, plutôt que par des stimuli antécédents³⁷. Sur le plan empirique, cette distinction correspondait à une différenciation entre deux procédures de conditionnement : le conditionnement classique ou pavlovien, et le conditionnement opérant, plus généralement appelé conditionnement instrumental, qui renvoyait à un ensemble de situations d'apprentissage recourant à des récompenses ou à des punitions³⁸.

Concrètement, quand le rat était introduit dans le dispositif de Skinner, il explorait son nouvel environnement, reniflant les coins, se dressant contre les murs, jusqu'à peser accidentellement sur le levier. Le mécanisme du distributeur s'enclenchait et une ration de nourriture tombait dans la mangeoire. Après l'avoir consommée, l'animal reprenait son activité et était amené, au bout d'un certain temps, à appuyer de nouveau sur le levier, déclenchant l'apparition d'une nouvelle récompense alimentaire.

Sans entrer dans le détail du mode d'obtention des réflexes conditionnels, retenons qu'ici, et par contraste avec les expériences pavloviennes, les premières réponses de l'animal ne semblaient pas être suscitées par un stimulus externe antécédent³⁹. Dans la procédure pavlovienne, l'animal recevait de la nourriture à un moment déterminé indépendamment du fait qu'il ait ou non produit la réponse recherchée. La situation expérimentale utilisée par Skinner instaurait au contraire une relation de dépendance entre la réponse et l'obtention de nourriture.

Dans cette situation expérimentale, le conditionnement d'un comportement reposait sur le renforcement de ses conséquences sur l'environnement. En d'autres termes, la distribution de nourriture, après chaque appui sur le levier, avait pour effet d'augmenter la fréquence de ce comportement, tout en réduisant celle d'autres comportements, jusqu'à ce que celui-ci

37 Delprato/Midgley 1992.

38 Le Ny 1961, 52-53.

39 Pour une description contextualisée, historiquement et intellectuellement, de la procédure de conditionnement classique, voir : Todes 2014, 289-290.

devienne prédominant⁴⁰. À terme, l'animal répétait, souvent rapidement, ce comportement, ne s'arrêtant plus que pour manger la boulette de nourriture⁴¹. C'est ce type de relation conditionnelle, dans laquelle un comportement est façonné par ses conséquences sur l'environnement, que Skinner a qualifié de conditionnement opérant. Dans son schème, les conséquences d'une réponse, typiquement une récompense alimentaire ou un choc électrique, pouvaient soit augmenter soit diminuer l'incidence des réponses ultérieures, et c'est ce qui a été désigné sous le concept de *renforcement*. La relation particulière qui pouvait être établie entre des réponses et leurs conséquences était référée à des *contingences de renforcement* ou de *punition*.

Produire et représenter l'émotion

En 1941, Skinner et le psychologue William K. Estes (1919-2011) publièrent les résultats d'expérimentations visant à provoquer et mesurer, chez le rat, un état d'« anxiété ». Était ainsi introduite au sein de son « système psychologique objectif » une notion ayant trait à l'esprit, connotant une expérience privée et subjective, quelque chose qui se déroule dans les profondeurs de la vie intérieure des sujets. Il faut, pour comprendre ce processus, marcher dans les pas de l'historien de la physiologie Otniel E. Dror, et analyser les rapports noués entre procédure expérimentale, représentation graphique et émotion⁴².

Dans leur article de 1941, Skinner et Estes indiquaient que l'anxiété est un état émotionnel qui s'apparente à la peur, mais avec cette différence que le stimulus perturbateur est attendu dans le futur : on redoute que quelque chose arrive. Si l'étude objectiviste de l'émotion s'était classiquement focalisée sur ses manifestations physiologiques ou musculaires particulières, ils souhaitaient mettre l'accent sur l'interférence de

40 Le Ny 1961, 58.

41 *Ibid.*, 49.

42 Dror 1999a, 369-371.

l'anxiété avec les conduites habituelles de l'organisme⁴³. Étant posé que l'anxiété doit se traduire par un changement observable dans les tendances de l'organisme à agir d'une certaine manière, comment ont-ils produit un phénomène conforme à leur description ?

L'expérience publiée portait sur un groupe de 24 rats étudiés simultanément grâce à un appareil imposant, composé d'une batterie de 24 boîtes de Skinner et d'autant d'enregistreurs cumulatifs reliés entre eux par un savant système de poulies et de cordes d'acier. Outre la performance de chaque rat, le dispositif permettait de représenter la performance moyenne de l'ensemble des sujets en une seule courbe, mais aussi de produire des courbes moyennes pour des sous-groupes. Le protocole expérimental consistait d'abord à produire un comportement de base stable qui fournissait l'index du normal, l'« autre de l'émotion » pour utiliser une belle expression de Dror⁴⁴, puis à surimposer à cette conduite bien réglée, une réaction émotionnelle conditionnelle.

Dans cette optique, les rats ont d'abord été entraînés à presser un levier pour obtenir une récompense alimentaire. Le mécanisme reliant le levier au système de distribution de nourriture a ensuite été programmé pour qu'ils n'obtiennent de récompense que toutes les quatre minutes. Avec ce procédé de conditionnement, le taux de réponse se stabilisait progressivement et restait presque constant pendant les sessions expérimentales. Après deux semaines de ce traitement, Skinner et Estes superposèrent à ce comportement de base une réaction conditionnelle produite par un protocole pavlovien. Ils déclenchèrent, deux à trois fois par session expérimentale, un stimulus auditif, à la fin duquel les animaux recevaient un choc électrique depuis le sol grillagé de la cage. La présentation répétée de ces deux stimuli en contiguïté temporelle, engendrerait chez les animaux, pensaient-ils, un état émotionnel, une *anxiété* causée par l'*anticipation* de l'inévitable décharge. En d'autres termes, le

43 Estes/Skinner 1941, 390-391.

44 Dror 1999a, 382.

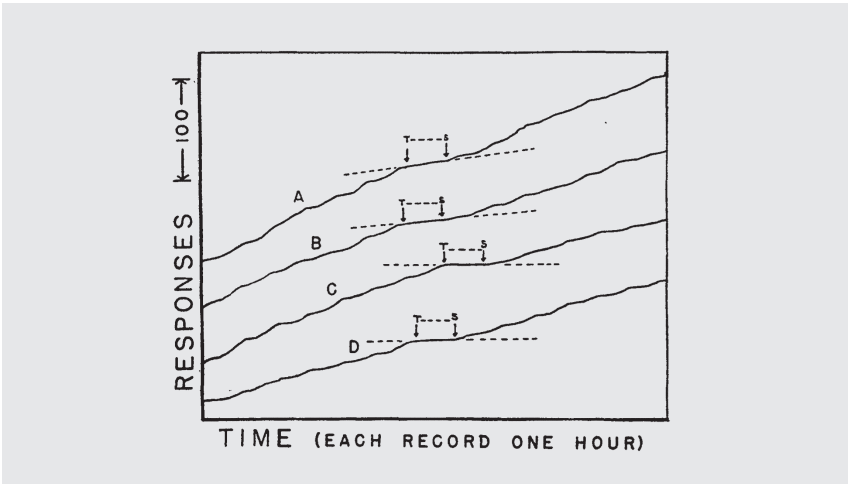


Fig. 2 Courbes moyennes pour six rats sur quatre jours consécutifs, représentant la réduction du taux de réponse durant des périodes successives d'«anxiété». «T» marque le déclenchement du signal sonore et «S» l'administration du choc électrique, suivi de l'interruption du signal sonore.

protocole de conditionnement visait à établir un lien temporel entre les deux types de stimuli : le stimulus sonore annonçait un événement désagréable imminent⁴⁵.

À force de répétition du couplage infernal son-choc, les expérimentateurs pouvaient lire en temps réel, sur les courbes tracées par les appareils enregistreurs, une modification du comportement de base des animaux. D'essai en essai, la fréquence des réponses au signal sonore déclinait progressivement, ce qui se traduisait par un nivellement immédiat du tracé. Le quatrième jour de l'expérience, dès que les rats entendaient le signal, ils cessaient presque complètement d'appuyer sur le levier ; les courbes s'aplatissaient instantanément. Une fois le choc désactivé, les rats reprenaient progressivement leur activité, selon un taux analogue

45 Le Ny 1961, 30-31.

à celui précédant la séquence son-choc ; les courbes redevenaient ascendantes. Ceci était l'*anxiété*, c'est-à-dire une modification caractéristique du tracé des courbes produites par les appareils enregistreurs à partir du nombre et de la distribution temporelle d'unités comportementales simples. En d'autres termes, un phénomène observable était retenu pour suivre la formation, l'intensification et la disparition d'un état non observable : le degré de suppression des réponses pendant le cliquetis sonore était un indicateur de l'*anxiété*. Pour quantifier l'*anxiété* de cet étrange sujet collectif qu'étaient les rats mis en batterie, les scientifiques établissaient le ratio entre le nombre moyen de réponses produites pendant le choc et le nombre moyen de réponses produites en situation « normale » pendant un même intervalle de temps. Selon les psychologues, un « choc ainsi précédé d'une période d'anxiété [...] produisait une perturbation du comportement beaucoup plus importante qu'un choc non "anticipé" »⁴⁶.

Comme l'illustrait cette procédure, l'objectivation de l'émotion était le produit d'une double extériorisation. Dans l'expérience ici décrite, l'*anxiété* pouvait bien être « interne à l'organisme », mais elle était provoquée au moyen d'« opérations spécifiables et observables dans son monde extérieur »⁴⁷. L'anxiété, par définition et par manipulation expérimentale, prenait sa source dans l'environnement. Elle était le phénomène qui se produisait quand un stimulus quelconque précédait régulièrement un événement nocif et inévitable. Nul besoin ici d'évoquer des causes internes aux conduites, puisque les manipulations paramétriques permettaient de produire et reproduire presque à volonté le phénomène d'intérêt. Contrôle et explication étaient tenus par Skinner, à la suite de Loeb, comme deux opérations équivalentes⁴⁸. Parallèlement, les courbes cumulatives extériorisaient l'état émotionnel des organismes ; l'anxiété devenait une grandeur physique observable. Tout comme dans le cas de la méthode graphique analysé par Dror dans la science des émotions du début du 20^e siècle, ici non plus, le passage du privé au public, de l'« expérience à l'image », n'était

46 Estes/Skinner 1941, 400.

47 Sidman 1964, 480.

48 Hackenberg 1995, 227.

pas direct. Traitant des pratiques de physiologistes, l'historien a montré que : « [l']émotion comme expérience affective pure n'était pas le matériel avec lequel travaillaient ces différents expérimentateurs ; elle était plutôt représentée dans les graphiques comme un motif écrit dans le langage des éléments matériels du corps. »⁴⁹

La remarque s'applique également aux expériences de Skinner, à ceci près que le point d'accès à l'émotion n'était pas de nature physiologique ou biochimique mais comportemental. Les représentations graphiques de l'anxiété reposaient certes sur des « unités corporelles » mais plus encore sur des unités d'action élémentaires⁵⁰. Les courbes cumulatives enregistraient et rendaient visibles des changements dans la fréquence des réponses, et rien de plus. Cela n'empêchait par les expérimentateurs de lire l'aplanissement du tracé pendant le signal sonore comme le signe d'un état d'anxiété. Interpréter ainsi le motif tracé par les courbes, c'était tacitement mettre en équation l'état interne de l'organisme et le comportement observé ; c'était postuler, pour citer Dror, une « transparence du médium »⁵¹. Les fluctuations du débit de la réponse visualisées par les enregistreurs cumulatifs étaient réputées traduire, sans pertes ni modifications majeures, ce qui se passait dans la sphère privée. Si Skinner et Estes utilisaient le terme d'anxiété pour désigner « un hypothétique état de l'organisme »⁵², sa traduction en termes d'opérations expérimentales observables et de représentations graphiques aboutissait, en pratique, à réduire cet état interne à une modification de la fréquence d'un comportement corrélée à des circonstances extérieures⁵³.

Quelles années plus tard, en 1953, dans son *Science and Human Behavior*, Skinner a donné une définition « délibérément superficielle »⁵⁴ de l'émotion comme comportement, en continuité avec ses pratiques expérimentales. Tout en y affirmant que l'émotion n'était pas une cause interne des conduites, il concevait les

49 Dror 1999a, 372.

50 *Ibid.*

51 *Ibid.*, 373.

52 Skinner 1956, 231.

53 Sur l'opérationalisme en psychologie, voir Demazeux 2013, 58-62.

54 Rasmussen 2009, 152.

concepts mentaux traditionnels, tels que la « tristesse », l'« anxiété » ou la « frustration » en termes fonctionnels, comme traduisant quelque changement dans la probabilité d'occurrence d'un ou de plusieurs comportements induits par des conditions extérieures : tel entrepreneur ne néglige pas son affaire à cause de l'amour ou d'une angoisse insurmontable, mais en raison de circonstances extérieures qui produisent et entretiennent cette négligence⁵⁵.

Dans la section suivante, nous allons voir que, dans les années 1950, Skinner et ses collègues ont exhumé cette procédure des annales de la psychologie pour l'articuler au champ émergent de la psychopharmacologie expérimentale. L'anxiété conditionnée a alors changé de statut : d'objet d'étude, elle est devenue un outil, et les « rats anxieux » des modèles comportementaux mis à contribution pour l'évaluation préclinique de l'action de nouvelles molécules. Quels développements expérimentaux et techniques les ont conduits à chercher des applications pratiques pour la méthode opérante ? Comment celle-ci a-t-elle été adaptée à la psychopharmacologie prévisionnelle, et utilisée pour répondre aux attentes de l'industrie pharmaceutique ?

De la science à la technologie du comportement

Dystopie chimique

Le 18 avril 1955, Skinner prononça une conférence lors d'une rencontre de la section de psychologie de la New York Academy of Sciences⁵⁶. L'écrivain contrarié qu'il était profita de la tribune qui lui avait été offerte pour défendre sa fiction socio-politique, *Walden Two*, parue en 1948, dans laquelle transparaissait son souci tout béhavioriste de trouver des débouchés pratiques à la science du comportement⁵⁷. Son récit s'inscrivait dans le sillage de *La*

55 Skinner 1953a, 160-168.

56 Skinner 1955.

57 Skinner 1948.

Nouvelle Atlantide de Francis Bacon (1561-1626), et mettait en scène une communauté rurale technophile régie par des principes scientifiques, au sein de laquelle l'ingénierie du comportement offrait une solution pour littéralement créer les circonstances propres à un exercice juste du pouvoir, à l'organisation équitable du travail, au développement des arts et à l'épanouissement intellectuel des jeunes gens. À *Walden Two*, le contrôle environnemental du comportement était le pilier de l'organisation sociale, remplaçant tout à la fois les interdits moraux et religieux, la main invisible et la « redistribution socialiste des richesses »⁵⁸. Son biographe a souligné que la nouvelle était ni plus ni moins « une extrapolation osée des résultats du conditionnement opérant chez les animaux » à l'humain et à la vie en communauté⁵⁹.

Le meilleur des mondes skinnérien avait fortement déplu à l'essayiste états-unien Joseph Wood Krutch (1893-1970) qui avait réglé ses comptes avec le psychologue dans son *The Measure of Man* (1953). Il y critiquait vertement la nouvelle de Skinner, qu'il qualifiait d'« utopie ignoble » car elle avait ni plus ni moins liquidé la conscience pour mieux investir « le réflexe conditionné [sic] » comme principe d'organisation sociale, et « proposé de perfectionner l'humanité en s'assurant que les hommes individuels ne soient plus capables d'autre chose que d'habitudes et d'idées préconçues »⁶⁰. Krutch s'était surtout livré à une attaque en règle du parti pris mécaniste qui, selon lui, constituait le soubassement philosophique de *Walden Two*. L'essayiste soutenait que l'humain était un sujet d'autodétermination, disposant d'une forme de liberté et de créativité irréductibles en termes physiques et inaccessibles au contrôle scientifique.

Dans sa conférence de 1955, Skinner répliqua en proposant une dissertation programmatique sur le renouvellement des modalités de contrôle des conduites humaines dans la société contemporaine. Skinner concédait que l'éthique démocratique qui animait le plaidoyer humaniste de Krutch avait quelques vertus. Elle avait permis de contrecarrer l'usage abusif de la force et

58 Bjork 2009, 149.

59 *Ibid.*

60 Krutch, 1953, 58.

de lutter contre l'exploitation des faibles par les forts. Il n'en balayait pas moins l'argument du libre arbitre que Krutch opposait à l'ingénierie du comportement humain, le jugeant moins infondé qu'archaïque en regard des formes contemporaines de contrôle des conduites. Le contrôle proto-scientifique du comportement humain, suggérait Skinner, n'était pas une perspective lointaine, encore moins une fantasmagorie personnelle, mais s'exerçait déjà dans le monde du travail comme sur les temps de loisir. Il en donnait pour exemple la manipulation publicitaire du désir, qui s'apparentait, selon lui, au conditionnement émotionnel, et l'instrumentalisation de la reconnaissance sociale par le salariat, qu'il comprenait comme un contrôle par renforcement positif. Aussi était-il impératif de prendre conscience de l'empreinte des formes subtiles de contrôle sur le système social et ses dispositifs de pouvoir ; celles-ci étant pour ainsi dire inévitables, il était judicieux, selon le psychologue, de développer une science du comportement appliquée, qui serait, elle, utilisée à bon escient. Fort malencontreusement, la rhétorique skinnérienne prenait aussitôt une inflexion dystopique. Visiblement inspiré par l'essor récent de la psychopharmacologie, Skinner n'hésitait pas à déclarer imminent l'« ère du contrôle chimique du comportement humain ». Il gratifia son auditoire de quelques visions prophétiques :

Notre gouvernement n'hésiterait probablement pas à utiliser une drogue qui, prise par les soldats avant l'assaut, éliminerait tout signe de peur, privant ainsi l'individu des réflexes protecteurs que l'homme a acquis à travers un long processus d'évolution. Dans un avenir pas si lointain, les conditions motivationnelles et émotionnelles de la vie quotidienne normale seront probablement maintenues dans n'importe quel état désiré par le recours à des substances⁶¹.

Ce scénario peut être lu comme une incursion dans la dystopie qui servait surtout à marquer une tension dans les rapports entre la science et le système social et politique sous le rapport du contrôle du comportement. Aux yeux du psychologue, cette tension justifiait non pas un contrôle social de la science mais un contrôle scientifique (volontaire) des destinées humaines. Skinner se proposait de combattre le feu par le feu ; seule l'étude

61 Skinner 1955, 549.

scientifique systématique du comportement humain permettrait de produire les connaissances nécessaires pour endiguer les possibles effets nocifs de la science. En d'autres termes, si le contrôle du comportement pouvait mener à l'asservissement, la science du comportement, placée entre de bonnes mains (celles de psychologues avisé·e·s) et utilisée à bon escient, offrait un levier puissant pour améliorer le sort de l'humanité.

Les déclarations confiantes de Skinner sur le pouvoir des substances psychotropes d'optimiser le comportement reflétaient moins ses connaissances approfondies de la question qu'un contexte scientifique et économique marqué par le développement rapide de la psychopharmacologie. Jusqu'aux années 1950, Skinner s'était en effet très peu intéressé au sujet, comme l'a souligné Rasmussen⁶². Sa seule expérience publiée sur les effets comportementaux de substances psychoactives datait de 1937. Avec l'un de ses collègues psychologues, William T. Heron (1897-1988), Skinner avait étudié les effets de la caféine et de l'amphétamine sur le comportement d'une dizaine de rats⁶³. De retour à Harvard en tant que professeur de psychologie, il avait peaufiné ses appareillages et systématisé ses techniques de conditionnement, acquérant une confiance robuste dans le potentiel pratique de sa science du comportement⁶⁴. Alors que Skinner rêvait d'extraire ses procédés et principes du laboratoire et de les étendre à la gestion des affaires de la cité, la psychopharmacologie a constitué, dans les années 1950, l'un des principaux terrains pour la transformer en science appliquée.

La méthode opérante en renfort d'un programme industriel de recherche psychopharmacologique

Quelques heures avant sa conférence à la New York Academy of Sciences, Skinner avait pris rendez-vous pour déjeuner avec

62 Rasmussen 2009, 152-153.

63 Skinner/Heron 1937.

64 Sur l'histoire des applications pratiques des principes et techniques de Skinner, voir: Rutherford 2009.

le pharmacologue états-unien Karl H. Beyer (1914-1996), alors directeur assistant de la recherche auprès du laboratoire pharmaceutique Merck Sharp & Dohme⁶⁵. L'entreprise était issue de la fusion récente, officialisée en 1953, de deux laboratoires. Comme l'ont montré les historien·ne·s de l'industrie pharmaceutique Louis Galambos, Jane Elliott Sewell et Jeremy A. Greene, les forces de l'une semblaient venir compenser les faiblesses de l'autre. Peu réputée pour le dynamisme de son secteur de recherche, Sharp & Dohme avait construit sa réussite commerciale sur le développement d'un réseau de distribution extrêmement efficace. L'entreprise disposait d'antennes commerciales à travers tout le pays et avait monté une force de vente très dynamique qui lui assurait un accès privilégié aux praticien·ne·s et établissements de santé qui contrôlaient le marché de la prescription. Par contraste, le pôle recherche de Merck jouissait d'une grande estime pour sa contribution à la mise au point et à la production de la pénicilline, de la cortisone et de la streptomycine, autant de médicaments qui avaient bouleversé le paysage de la thérapeutique. En tant que leader mondial de la chimie médicale, Merck s'était taillé une place de choix dans le monde de la pharmacie : l'entreprise tirait l'essentiel de ses revenus de la vente de produits chimiques non seulement aux pharmacienn·e·s, mais aussi aux autres firmes pharmaceutiques, lesquelles s'occupaient de transformer ce matériau en produit fini et de l'introduire sur le marché. Avec l'évolution du monde de la pharmacie dans l'après-guerre, Merck fut toutefois contraint de réformer son modèle économique. De fait, ses clients tendaient de plus en plus à produire leurs propres matériaux chimiques et pharmaceutiques, intégrant plus avant leur chaîne de production. Dans ce contexte, et pour accéder à son tour directement aux prescripteurs, l'entreprise s'associa à Sharp & Dohme⁶⁶.

Au milieu des années 1950, la nouvelle firme mit en branle un programme de recherche préclinique, consacré au développement

65 Lettre de Burrhus F. Skinner à Karl H. Beyer, 5 avril 1955, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60. 20 Subject Files, ca. 1932-1979 – FI, 2 Drugs Box 4.

66 Galambos/Sewell 1995, 33-57 ; Greene 2008, 24-25.

de nouveaux médicaments psychotropes. Encore à ses débuts, ce « Mental Health Program », comportait une part de recherche fondamentale, assumée par les laboratoires internes de Merck Sharp & Dohme, et mettait en œuvre, comme l'a fait remarquer Rasmussen, une approche pluraliste de la chimiothérapie psychiatrique⁶⁷.

Au cœur de ce dispositif d'innovation psychopharmacologique, on trouvait une conjonction héritée des firmes pharmaceutiques allemandes, consistant à organiser des rapports réciproques étroits entre chimie organique et pharmacologie. Suivant cette approche, les chimistes étaient en charge de synthétiser de nouvelles molécules, en l'occurrence des composés ayant une structure chimique similaire aux médicaments psychotropes connus, chlorpromazine, réserpine et amphétamine. Ces analogues étaient ensuite transmis aux pharmacologues, qui en évaluaient l'activité biologique lors d'essais sur un ensemble de tests. Afin de détecter leurs effets sur le système nerveux central, les pharmacologues de l'industrie pouvaient par exemple se servir de tests sensibles aux effets de la chlorpromazine, permettant de mettre en évidence, chez l'animal, une composante inhibitrice. Ainsi du test de potentialisation du sommeil expérimental, où l'on évaluait la capacité d'une molécule à prolonger la durée du sommeil provoqué artificiellement par des médicaments de type barbiturique chez la souris⁶⁸.

Aux yeux de Beyer, si « l'approche pharmacologique classique » constituait le « pilier » d'un programme d'innovation thérapeutique industriel, elle trouvait néanmoins ses « limites » dans le domaine de la santé mentale. De fait, la tâche était tout sauf évidente. Elle consistait à rechercher des nouveaux médicaments pour moduler, par des voies et des mécanismes mystérieux, les pensées et les conduites des êtres humains. Pour faire face à ce défi, les responsables de la recherche chez Merck Sharp & Dohme décidèrent de pluraliser les forces, et d'intégrer dans leur programme des « disciplines de laboratoire et des attitudes

67 Rasmussen 2009, 153.

68 Sur ce test, voir : Swazey 1974, 54-56.

plus ou moins étrangères à la “pharmacologie classique” ». Outre les pharmacologues spécialistes des enzymes, ils se tournèrent :
 vers le psychologue expérimental pour une méthodologie susceptible de permettre une meilleure définition des composantes fondamentales du comportement et vers le neurophysiologiste pour définir les corrélats neuronaux du comportement⁶⁹.

Beyer se chargea personnellement de chercher des méthodes psychologiques susceptibles d'être adaptées à la psychopharmacologie prévisionnelle. Ses manœuvres exploratoires le conduisirent notamment à deux bastions de la psychologie opérante : le « Pigeon Lab » de Skinner, à Harvard, et le département de neuropsychiatrie du Walter Reed Army Institute of Research, où le psychologue états-unien Joseph V. Brady (1922-2011) avait établi, au début des années 1950, une unité de psychologie expérimentale⁷⁰. En 1955, Skinner et Brady acceptèrent d'assister Merck Sharp & Dohme, en tant que consultants externes, dans la construction d'une nouvelle unité de psychopharmacologie.

Les sources que j'ai pu consulter à la suite de Rasmussen ne me permettent pas d'identifier précisément les raisons pour lesquelles les responsables de la recherche optèrent pour la méthode de Skinner. Il est néanmoins possible, en esquissant l'état de la psychologie opérante au début des années 1950, de pointer les facteurs qui ont vraisemblablement appuyé ce choix : sur le plan expérimental, l'acquisition d'un contrôle élevé sur le comportement animal grâce à l'exploration systématique des programmes de renforcement ; sur le plan technique, l'automatisation et la standardisation croissante des expériences ; sur le plan disciplinaire enfin, les liens déjà tissés entre la psychologie opérante et la pharmacologie⁷¹.

69 Beyer 1959, 313.

70 Lettre de Karl H. Beyer à Burrhus F. Skinner, 21 mars 1955 ; lettre de Joseph V. Brady à Burrhus F. Skinner, 11 mai 1979, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4.

71 Skinner 1983, 100.

Pigeon mécanique

À la fin des années 1940, Skinner prit ses quartiers dans le sous-sol du Memorial Hall de l'Université de Harvard, où il installa son nouveau laboratoire. Les habitué-e-s du lieu le connaissaient sous le nom de « Pigeon Lab », en référence aux dizaines de volatiles qui, enfermés dans des boîtes à pique-nique transformées en boîte de Skinner, y picoraient des disques en plexiglas à longueur de journée, générant des kilomètres de courbes cumulatives. Depuis la Seconde Guerre mondiale, le pigeon était en effet devenu l'organisme expérimental de choix du psychologue, déclassant l'ubiquitaire rat de la psychologie expérimentale. Skinner, souhaitant contribuer à l'effort de guerre, avait eu l'« idée loufoque » de transformer les pigeons en kamikazes, en les entraînant à guider des missiles sur les cibles ennemies⁷². Le projet, qui a été étudié dans le détail par l'historien de la psychologie James H. Capshew⁷³, était de construire un système de « contrôle organique » de la trajectoire du missile⁷⁴. Dans un improbable emboîtement d'entités aériennes, le pigeon, immobilisé dans un habitacle spécial au sein du missile, devait picorer une cible projetée sur un écran depuis une lentille placée à l'avant de l'engin. Tant que l'animal picorait le centre de l'écran, le missile filerait droit, mais si le volatile décentrait ses coups de becs, alors, via, un système de contrôle intégré, le missile modifierait sa trajectoire en fonction. Cette fiction zoo-militaro-technique illustre à sa manière l'invétérée foi de Skinner dans la possibilité de contrôler le comportement animal au moyen du conditionnement opérant. Le pigeon pouvait, selon lui, être transformé en technologie de guidage fiable, prolongeant d'une étrange façon les mécanismes d'autoguidage dont sont pourvus les pigeons voyageurs. Le projet, soutenu par un petit contrat du Bureau de recherches et de développement scientifiques, n'a jamais dépassé le stade de la simulation. Il a néanmoins marqué une étape décisive dans la transition de Skinner de la science du comportement vers

72 Skinner 1960, 28.

73 Capshew 1993.

74 Skinner 1960, 28

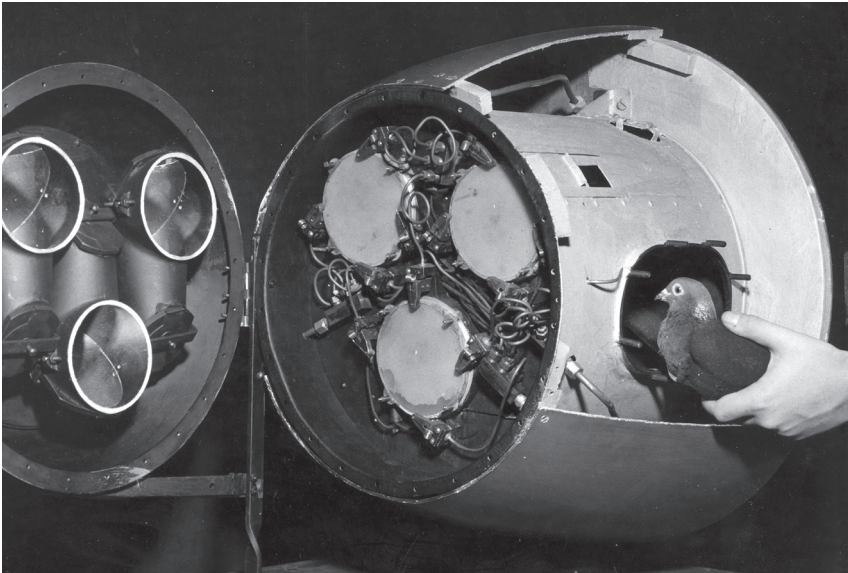


Fig. 3 Une photographie du projet de missiles guidés par pigeon conçu par Burrhus F. Skinner pendant la Seconde Guerre mondiale.

son application à la résolution de problèmes pratiques, souligne Capshew⁷⁵. Le psychologue a également retenu de son aventure militaire que les pigeons avaient une durée de vie relativement longue, s'adaptaient bien à l'environnement du laboratoire, et que leur entretien était plus commode que celui des rats⁷⁶.

Spacieux, doté de bureaux, de salles d'expérimentation, d'une ménagerie et d'un atelier pour l'indispensable bricolage mécanique, le « Pigeon Lab » a été le théâtre d'une expansion expérimentale de la psychologie opérante, conduisant à une maîtrise sans précédent du comportement des organismes de laboratoire. Skinner, en collaboration avec le psychologue béhavioriste états-unien, Charles B. Ferster (1922-1981), a engagé, au début des années 1950, un programme de recherche sur les

75 Capshew 1993, 837.

76 Gollub 2002, 319.

relations comportement-environnement. Pendant cinq ans, ils se sont concentrés sur un phénomène appelé renforcement intermittent⁷⁷. L'expression obscure désignait une idée simple : il n'était pas nécessaire, pour maintenir un comportement, de le récompenser chaque fois qu'il se produisait. Un comportement étant acquis, un renforcement intermittent, bien plus qu'un renforcement continu, permettait d'assurer son maintien au cours du temps. Partant de ce constat, Skinner et Ferster ont exploré systématiquement différentes modalités de renforcement, selon un nombre fixe ou variable de réponses produites par l'animal ou selon un intervalle de temps constant ou irrégulier entre chaque réponse, et documenté leurs effets sur la fréquence, le rythme et la forme du comportement des volatiles, c'est-à-dire leurs coups de bec sur un disque de plastique. Sans entrer dans le détail de ce programme de recherche, le point essentiel est que, à force de réglages, chacun des systèmes de renforcement intermittent étudiés produisait une courbe cumulative caractéristique. À condition de maintenir un système de renforcement donné au cours d'une expérience, la forme et la fréquence de la réponse se stabilisaient progressivement. Qui plus est, le comportement, une fois acquis, restait constant au cours de sessions expérimentales interminables, culminant, pour certaines d'entre elles, à dix heures de labeur ininterrompu de la part de l'animal⁷⁸. Skinner sans doute jubilait : la quête de contrôle et de prévision du comportement trouvait dans ces programmes de renforcement un vecteur de réalisation concrète, avec pour témoignage de son accomplissement les motifs caractéristiques tracés par les appareils enregistreurs. Cette forme de standardisation fonctionnelle offrait au psychologue un outil puissant, alternatif aux instruments statistiques⁷⁹, pour exercer un contrôle sur la variabilité qui marque les conduites des individus.

Cette recherche s'est adossée à une série d'innovations techniques. C'est au cours de ces années fébriles passées dans

77 Skinner 1956, 226 ; Ferster 2002.

78 Ferster 2002, 305.

79 Sur le recours aux moyennes de données en psychologie pour gérer la variabilité intra-individuelle du comportement des sujets, voir : Danziger 1990, 153.

le sous-sol du Memorial Hall que Skinner et ses collègues ont commencé à standardiser la programmation des manipulations expérimentales. Au cœur de ce processus, comme l'a montré le psychologue du comportement Rogelio Escobar, on trouvait les relais électromécaniques. Il s'agissait de commutateurs permettant d'ouvrir et de fermer un circuit électrique⁸⁰. Ils étaient utilisés par les psychologues pour réaliser des fonctions logiques, c'est-à-dire des opérations logiques à une ou plusieurs variables (ET, OU, OU exclusif, etc.). Ils servaient également à activer les différentes composantes du dispositif expérimental (l'appareil enregistreur, le rouleau d'alimentation en papier, le mécanisme traduisant les réponses des animaux en signal électrique, etc.).

Pour se fournir en précieux organes électriques, les psychologues éventraient des distributeurs automatiques, machines qui présentaient une affinité avec la boîte de Skinner⁸¹. Au début des années 1950, les relais, et autres instruments de programmation, minuteurs et compteurs suisses, ont été intégrés dans des panneaux en bakélite pour former des modules électromécaniques. Ces derniers permettaient de régler tous les paramètres des programmes de renforcement, les modalités séquentielles et temporelles de la relation entre le comportement et la récompense, ainsi que l'enregistrement numérique et graphique des performances⁸².

Dans la foulée, les modules ont été assemblés dans d'imposantes étagères et raccordés entre eux par une profusion de câbles conférant au « Pigeon Lab » plutôt l'allure d'un laboratoire d'électrophysiologie que de psychologie. Pour raccorder entre eux les modules de programmation, les psychologues ont opté pour des connecteurs à pression. Pour modestes qu'aient été ces pièces, elles ont joué un rôle pivot dans l'expansion expérimentale des années 1950. Elles permettaient en quelque sorte de réaliser la contrepartie matérielle du style cognitif de la psychologie opérante. Comme l'ont suggéré Escobar et son collègue Kennon A. Lattal, une démarche intellectuelle inductive et

80 Escobar 2014, 129.

81 *Ibid.*, 130.

82 *Ibid.*, 133-134.

empirique obligeait le dispositif expérimental à une grande souplesse. Or les connecteurs à pression offraient aux psychologues opérants un moyen « rapide » et extrêmement « flexible » pour « disposer et changer les programmes utilisés pour contrôler » les paramètres des expériences⁸³. Les manipulations pouvaient ainsi être modifiées à volonté, au jour le jour, en fonction des pistes ouvertes par les nouvelles acquisitions expérimentales. Plus généralement, l'étagère à modules électromécaniques a porté, de conserve avec la boîte de Skinner, une standardisation des expériences opérantes, en permettant de maîtriser le temps et non plus seulement l'environnement de l'expérience. Il était, en effet, possible de programmer l'apparition séquentielle d'un stimulus à « une fraction de seconde près », et de « répéter indéfiniment, sans modification, ces séquences ». Aux yeux du psychologue expérimental Peter R. Killeen (né en 1942), l'interface électromécanique a été le « symbole » du « passage d'un type d'histoire naturelle folklorique à une science qui prend au sérieux la précision et la reproductibilité »⁸⁴.

Au-delà des modules de programmation électromécanique, l'étude des systèmes de renforcement n'aurait tout simplement pas été possible sans les appareils auto-enregistreurs. Comme l'a souligné rétrospectivement Lattal, ce sont les enregistreurs cumulatifs qui ont permis de « comprendre comment des changements plus ou moins subtils dans l'environnement sont fonctionnellement reliés à des changements plus ou moins subtils dans le comportement »⁸⁵. Les courbes tracées par ces appareils rendaient visibles les variations les plus délicates de la fréquence des réponses en fonction des manipulations paramétriques. Elles faisaient simultanément apparaître des régularités en « compress[ant] des heures de motifs temporels en une seule page de motifs spatiaux »⁸⁶. Il n'est pas anodin que Skinner ait comparé son dispositif à un « microscope » au moyen duquel un « nouveau monde » de phénomènes avait été « ouvert

83 Escobar/Lattal 2014, 95.

84 Killeen 1985, 177.

85 Lattal 2004, 332.

86 Killeen 1985, 177-178.

à l'inspection »⁸⁷. À la manière des instruments optiques, les enregistreurs cumulatifs « instrumentalisaient les sens » du psychologue⁸⁸, pour reprendre une expression de l'historien des cultures visuelles scientifiques Robert M. Brain : les courbes rendaient visibles et lisibles des phénomènes autrement imperceptibles, changements minuscules et régularités amples du comportement corrélés aux programmes de renforcement.

L'exploration systématique des relations fonctionnelles entre comportement et environnement dépendait de la solidité et de la fiabilité des enregistreurs cumulatifs. Or, au début des années 1950, ces appareils souffraient encore de nombreuses imperfections : le papier se décalait imperceptiblement au cours des expériences ; le stylet, en arrêt, laissait des taches d'encre disgracieuses sur la feuille ou patinait sous l'effet d'un rythme de réponses trop rapide (les pigeons peuvent apparemment donner jusqu'à cinq coups de bec en une seconde)⁸⁹. Qui plus est, ils n'avaient pas été conçus pour enregistrer pendant dix heures d'affilée des dizaines de milliers de réponses, obligeant l'expérimentateur à assurer une permanence au chevet des appareillages pour recharger le papier et réparer les pièces trop vite usées⁹⁰. Comme de coutume, Skinner et ses collègues ont cherché à résoudre ces problèmes par du bricolage mécanique. Ils ont reçu l'assistance de Ralph Gerbrands (1905-2005), qui dirigeait l'atelier de construction du département de psychologie de Harvard. Cette collaboration a débouché sur la mise au point d'un enregistreur cumulatif adapté à la conduite d'expériences intensives et de longue durée, le « Model C-1 », qui fut par la suite commercialisé⁹¹.

Ainsi automatisée, déléguée à l'instrumentation, l'étude du comportement n'était plus limitée par les facteurs triviaux que sont les contraintes temporelles et les capacités physiques de l'expérimentateur, comme l'a fait remarquer Rasmussen⁹². Que l'animal lui-même et la structure de ses actes aient été ensevelis

87 Skinner 1956, 229.

88 Brain 2008, 400.

89 Lattal 2004, 339.

90 Ferster 2002, 305.

91 Lattal 2004, 339 ; Dinsmoor 1987.

92 Rasmussen 2009, 153.

sous le dispositif expérimental, soustraits au regard direct par l'empilement des boîtes expérimentales, des panneaux de programmation et des pelotes de câbles électriques, cela importait peu à Skinner : « En défense de la mécanisation, affirma-t-il crânement en 1956, je suis tout à fait pour observer l'animal quand vous avez le temps de le faire [...] L'équipement n'a pas besoin de dormir. »⁹³

À la croisée de ces deux développements, l'exploration systématique des programmes de renforcement intermittents, d'une part, la standardisation et l'automatisation du dispositif expérimental, d'autre part, la psychologie opérante a gagné en maîtrise sur le comportement animal. La méthode opérante, assurait Skinner en 1953, permettait de produire des bases comportementales remarquablement stables, reproductibles, quantifiables, qui pouvaient être étudiées en temps réel et de manière continue⁹⁴. Ces résultats ont aiguisé son appétit pour utiliser son dispositif expérimental dans de nouveaux domaines d'études, au-delà de la psychologie de l'apprentissage, et lui trouver des applications pratiques.

Un microscope pour la psychopharmacologie

La pharmacologie s'est tôt imposée comme un terrain d'extension possible pour l'analyse expérimentale du comportement. Dès le début des années 1950, Skinner prit contact avec le médecin et pharmacologue germano-britannique Otto Kraye (1899-1982), qui dirigeait alors le département de pharmacologie de l'École médicale de Harvard, pour lui vanter les vertus de la méthode opérante⁹⁵. Kraye trouva une occasion de donner suite aux propositions de Skinner lorsqu'il engagea un nouvel enseignant, le pharmacologue britannique Peter B. Dews (1922-2012) qui s'était tôt intéressé à la pharmacologie comportementale⁹⁶.

93 Skinner 1959, 243.

94 Skinner 1953b.

95 Morse 2005, 53.

96 Dews 1953.

Quand il débarqua à Boston, en 1952, Dews visita le « Pigeon Lab ». Comme il l'a maintes fois raconté, il ignorait tout de la psychologie opérante mais sa technique d'enregistrement, elle, lui était familière. Les courbes cumulatives ressemblaient à s'y méprendre aux tracés obtenus à l'aide du kymographe, scellant, dans leur inspiration physiologique partagée, une convergence méthodologique entre la psychologie opérante et la pharmacologie classique. Toutes deux traitaient d'objets fonctionnels et mettaient l'accent sur les dimensions dynamiques et temporelles des phénomènes étudiés. Dews était enthousiaste. Il reçut de Ferster le matériel nécessaire pour monter ses propres expériences, « une glacière convertie [en boîte de Skinner], des appareils de programmation, et un ou deux pigeons », et embarqua le tout à l'École médicale de Harvard⁹⁷.

En 1955, le *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, publia son premier article sur l'application de la méthode opérante à la pharmacologie. Son expérience portait sur le pentobarbital, un médicament barbiturique agissant comme dépressur du système nerveux central qui présentait des propriétés hypnotiques et sédatives. Après avoir conditionné des pigeons avec deux programmes de renforcement, générant un taux de réponse rapide et constant pour l'un, faible pour l'autre, Dews leur administra le produit. Le débit de réponse tendait à augmenter sous l'effet de doses faibles, et à baisser sous celui de doses intermédiaires et fortes, sous ces deux conditions. Toutefois, après injection de doses de 1 à 2 milligrammes, le barbiturique avait eu un effet différencié sur la performance qui suivait chaque programme de renforcement. Elle avait baissé chez les volatiles récompensés à intervalle temporel fixe et, au contraire, augmenté chez ceux récompensés après un nombre prédéterminé de réponses.

Pour Dews, on pouvait conclure de ce résultat à l'action centrale du barbiturique, en éliminant d'autres interprétations plus parcimonieuses. Cet effet différentiel permettait de rapporter la baisse de la performance observée dans le système à

97 Dews 1987, 460.

intervalle fixe à un « effet sur les processus “supérieurs” du système nerveux central », plutôt qu’à un effet sur la force musculaire ou la coordination motrice des pigeons, qui aurait pu empêcher « leur capacité physique à picorer la touche rapidement »⁹⁸. En d’autres termes, on pouvait, grâce à la juxtaposition de deux programmes de renforcement, mettre en évidence un effet dépressif sélectif du barbiturique, qui ne concernait que certains types de comportement à l’exclusion d’autres, et en inférer l’affinité du médicament avec le système nerveux central. Qui plus est, suggérait Dews, le dispositif expérimental de Skinner permettait de produire des tests pharmacologiques très sensibles, capables de détecter les effets les plus subtils des substances sur le comportement. Ainsi, le tracé des courbes cumulatives rendait visible une action comportementale du barbiturique qui, à faibles doses, était indétectable à l’œil nu, par simple observation de l’activité générale des oiseaux⁹⁹. L’expérience témoignait en quelque sorte de la « puissance de résolution » du dispositif, pour utiliser une métaphore optique chère à Skinner.

Cette démarche entrait en résonance avec une expérience de pharmacologie menée en parallèle par Brady au Walter Reed Army Institute of Research. En 1953, le psychologue, formé en autodidacte à la méthode opérante, publia un article intitulé : « Le tétraéthylammonium [TEA] réduit-il la peur ? »¹⁰⁰. Des travaux antérieurs avaient montré que, chez le rat, cette substance diminuait les réponses de fuite et d’évitement face à une situation expérimentale menaçante, et conclu à une réduction de la peur liée au blocage des glandes du système nerveux autonome¹⁰¹. Dans son article, Brady démolit l’interprétation, en utilisant la procédure de conditionnement de l’anxiété d’Estes et Skinner, rebaptisée « Conditioned Emotional Response ». Pour rappel, elle associait dans une même situation expérimentale, une réaction émotionnelle et un comportement de base, qui pouvaient être suscités et évalués séparément. Or, Brady montra que les

98 Dews 1955, 400.

99 *Ibid.*

100 Brady 1953.

101 Auld 1951.

deux sortes de comportement étaient affectées par l'injection du produit, les rats cessant complètement de presser le levier pendant et entre la présentation du stimulus anxiogène. Ce résultat suggérait une action non spécifique aux conduites sous contrôle aversif, que la suppression de la « réaction de peur » était fonction d'une débilitation physique plus générale.

Ces deux études convergeaient dans leur manière d'opérationnaliser le dispositif expérimental de Skinner à des fins pharmacologiques. Elles étaient sous-tendues par une même logique expérimentale, une sorte d'analytique combinatoire. La boîte à outils skinnérienne, on l'a vu, permettait d'isoler dans la continuité confuse des conduites animales une réponse motrice élémentaire : appuyer sur un levier. Tandis que l'unité expérimentale de base était fixe, la fréquence et le type de comportement produit par l'animal variaient en fonction du programme de renforcement utilisé. En d'autres termes, ce qui définissait un comportement n'était pas l'unité de réponse rigide et élémentaire, mais le type de relation fonctionnelle instaurée avec l'environnement. Le point essentiel est que ces procédures expérimentales permettaient de générer plusieurs types de comportement différents. Partant, Dews et Brady ont tous deux associé dans un même test deux comportements, qui pouvaient être suscités et évalués séparément, soit chez des sujets expérimentaux différents soit chez un seul animal. Cette démarche permettait d'intégrer au test une sorte de contrôle expérimental pour distinguer les effets d'une substance liés à la cible retenue des effets hors cible, et faciliter ainsi l'interprétation des résultats. Avant de classer une substance comme anxiolytique, par exemple, d'attribuer ses effets sur la performance des sujets à une action centrale et psychotrope particulière, il fallait, en effet, éliminer la possibilité qu'ils soient liés à une perturbation de leur état physique générale ou de leurs systèmes sensoriels.

Au moment où Beyer a pris contact avec Skinner et ses collègues, la psychologie opérante avait donc acquis un degré de maîtrise élevé sur le comportement animal, standardisé et automatisé ses expériences. Comportement et dispositif mécaniques suggéraient tout à la fois précision de la mesure, reproductibilité des données, augmentation du rendement expérimental et

main-d'œuvre minimale. Les études pharmacologiques de Brady et de Dews offraient par ailleurs quelques gages sur le potentiel pratique de la technique opérante. Elles évoquaient une méthode comportementale sélective, sensible, quantitative et objective, proche de la pharmacologie physiologique par son traitement des dimensions dynamiques et temporelles des phénomènes expérimentaux. Ce sont vraisemblablement ces différents éléments qui ont séduit les responsables de la recherche chez Merck Sharp & Dohme.

Réduire l'anxiété et élever l'humeur

Au cours de réunions préparatoires tenues au cours de l'année 1955, dans les locaux de Sharp & Dohme à West Point, en Pennsylvanie, les responsables de la recherche fixèrent, aux côtés des psychologues opérants, l'orientation générale du programme de psychopharmacologie. L'unité consacrerait la moitié de son temps à des recherches exploratoires de type fondamental, et l'autre moitié à des opérations de criblage et de toxicologie. Les activités de criblage opéreraient, dans un premier temps, à petite échelle, en se concentrant sur la recherche de substances ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central analogue aux tranquillisants connus. Ils souhaitaient trouver en priorité une substance ayant une action sur l'anxiété plus prononcée que la chlorpromazine. Il s'agissait également de développer un médicament capable de stimuler les patient·e·s présentant un repli sur soi, de les pousser à s'exprimer, à renouer des interactions sociales et à « répondre émotionnellement »¹⁰². Les objectifs de plus long terme incluaient la recherche de substances susceptibles d'« élever l'humeur »¹⁰³. Au vu de ces indications,

102 John J. Boren, « Summary of Consultant Meetings, December 20, 1955 », Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4, 1.

103 Lettre de John Boren à Burrhus F. Skinner, 30 novembre 1956, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4, 2.

Rasmussen a suggéré que l'entreprise pharmaceutique recherchait un agent de type antidépresseur¹⁰⁴.

Skinner, Brady et le psychologue John J. Boren (?), qui avait été recruté par l'entreprise pharmaceutique, ont relevé le défi de la psychopharmacologie prévisionnelle en assignant à chaque activité psychotrope prise pour cible, ou effet secondaire, un type particulier de comportement, obtenu par des protocoles de conditionnement différents. Ils envisageaient même de générer, chez un même animal, plusieurs types de comportements, en utilisant des programmes de renforcement multiples, de sorte à disposer d'un premier test de criblage capable de détecter à la fois des actions stimulante et dépressive¹⁰⁵. Ils se proposèrent ainsi de montrer une « "écurie" d'animaux », tous conditionnés à presser un levier, mais selon des conditions variées, qui seraient disponibles à tout moment pour évaluer les substances nouvellement synthétisées¹⁰⁶.

Des émotions laborieuses

Pour rechercher des tranquillisants et des substances anxiolytiques, ils se sont concentrés sur des comportements sous contrôle aversif, que l'organisme a appris à effectuer pour se soustraire à des conséquences désagréables, tels que « l'évitement, l'échappement, la punition, et l'anxiété ». À leurs yeux, ces phénomènes étaient étroitement reliés aux composantes majeures des troubles mentaux¹⁰⁷.

Parmi ces conditionnements, ils retinrent notamment la technique décrite par Estes et Skinner pour obtenir une réponse émotionnelle conditionnée, dont Brady avait poursuivi le développement. Devant les responsables de la recherche chez Merck Sharp & Dohme, lors de la réunion d'octobre 1955, il présenta

104 Rasmussen 2009, 154.

105 *Ibid.*

106 John Boren et R. T. Ford à Karl H. Beyer, « Subject: Meeting on Psychopharmacology Program, held on October 25, 1955 », Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - Fr, 2 Drugs Box 4, 2.

107 *Ibid.*, 3.

une nouvelle version du test¹⁰⁸. Ici, l'animal n'interrompait pas totalement ses réponses lorsque s'enclenchait, pour une durée de trois minutes, l'inférel cliquetis sonore, annonçant l'inévitable choc électrique. Dans la variante de Brady, le signal sonore était toujours présenté à intervalle régulier mais il n'était pas systématiquement suivi par un choc électrique¹⁰⁹. Dans ces conditions, l'animal maintenait, pendant la présentation du signal sonore, un débit de réponse « faible mais régulier ». L'« anxiété » du rat se donnait dès lors à lire selon un gradient d'intensité de la réaction, mesurée en termes de fluctuations du taux de réponse par rapport à un seuil. Ils disposaient ainsi d'un « indicateur » pour détecter et mesurer ses variations sous l'effet d'une substance. Brady affirmait avoir déjà fait des essais préliminaires encourageants avec l'amphétamine, et présenta, quelques mois plus tard, des données pour la réserpine¹¹⁰.

Les travaux mentionnés par Brady firent l'objet d'une première publication en 1956 dans les pages de la prestigieuse revue *Science*. Ce court article permet de saisir ce que les sources primaires ne trahissent pas : la façon dont les psychologues opérants ont appliqué la technique dite du « Conditioned Emotional Response » à la psychopharmacologie. Brady y illustre ses vertus au travers d'une étude pharmacologique comparative. La pièce maîtresse de l'article était une image composée de trois échantillons de courbes cumulatives, représentant la variation de performance du rat AA-26 sous les effets d'une solution saline, d'une injection d'amphétamine, puis d'un prétraitement de plusieurs jours à la réserpine.

La première courbe constituait le comportement de base utilisé comme contrôle. Entre les deux flèches, l'aplanissement subit du tracé illustrait la réduction typique du taux de réponse entre le déclenchement du cliquetis sonore et le choc électrique. La courbe du milieu visualisait l'effet sur la performance du rat

108 *Ibid.*, 1-2.

109 Brady 1956a.

110 John J. Boren, « Summary of Consultant Meeting, December 20, 1955 », Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4, 2.

AA-26 d'une dose importante d'amphétamine. Une heure après l'injection, le stimulant provoquait une augmentation drastique du taux de réponse entre les périodes de conditionnement émotionnel, tout en le réduisant encore plus pendant le signal sonore. La réserpine avait eu un effet diamétralement opposé sur la performance du rat, réduisant nettement la fréquence des réponses en l'absence du stimulus anxiogène, mais augmentant l'activité pendant la présence du stimulus.

Que disaient ces courbes ? Pour le lecteur naïf, non formé à la lecture des pics, concavités et convexités du tracé cumulatif, vraisemblablement pas grand-chose sans l'appui du commentaire de Brady. Ce dernier concluait ainsi son article :

Il est clair que la méthode décrite fournit une approche pour l'évaluation sélective de relations substances-comportement spécifiques dans la sphère affective tout en permettant d'éliminer les perturbations comportementales et motrices qui fréquemment apparaissent comme des effets secondaires non spécifiques de l'administration de substances¹¹¹.

Les deux mots-clés dans cette interprétation étaient évidemment l'affect et la sélectivité. Déplions-les. Brady admettait que la courbe résultant de ce conditionnement représentait un comportement émotionnel, appelé « anxiété ». De plus, les variations de la pente de cette courbe pendant le stimulus sonore, suggérait le psychologue, reflétait l'« intensité » de cette réaction émotionnelle ; une pente faible trahissait une « anxiété » forte et vice-versa. Ainsi, l'amphétamine semblait augmenter l'« anxiété » du rat, puisque le taux de réponse pendant le stimulus sonore baissait. Inversement, la réserpine devait la soulager, puisque la courbe augmentait pendant le stimulus. Dire de la méthode qu'elle était sélective, c'était mettre l'accent sur sa capacité à différencier les effets d'une substance sur le comportement qui étaient liés à la cible émotionnelle visée des effets hors cible. La réserpine, par exemple, réduisait la fréquence du comportement de base mais augmentait parallèlement le débit pendant le stimulus anxiogène, suggérant une action relativement spécifique sur la réaction émotionnelle

111 Brady 1956a, 1034.

non liée à une débilitation physique. Au-delà de la sélectivité, il est une chose suggérée par ces courbes, que Brady explicita dans un article ultérieur exposant des résultats complémentaires à cette expérience, également publié en 1956, dans les annales de la New York Academy of Sciences :

Si, en effet, ces techniques de conditionnement devaient trouver quelque utilité dans un programme de criblage pharmacologique, les conséquences comportementales de l'administration d'une substance [...] devraient rendre possible la différenciation d'un agent pharmacologique d'un autre, ou au moins d'un groupe d'agents d'un autre groupe, spécifiant les propriétés distinctives et caractéristiques de chacun.

En d'autres termes, les changements comportementaux étaient-ils propres à un type de médicament donné ? Aux yeux de Brady, le problème de la spécificité des tests, et donc de la caractérisation différentielle des substances psychotropes était loin d'être réglé. Mais la comparaison des résultats obtenus avec l'amphétamine et la réserpine « indiquait que des profils relativement spécifiques des relations entre les substances et le comportement pouvaient être espérés »¹¹².

Hyper-adaptés

Comme l'a analysé Rasmussen, chez Merck Sharp & Dohme, l'amphétamine fut la substance étalon pour organiser la recherche de nouveaux énergisants émotionnels¹¹³. Il s'agissait ainsi d'identifier un stimulant présentant une action similaire à celle de l'amphétamine, mais sans en présenter les effets secondaires, mais aussi des substances susceptibles d'« élever l'humeur »¹¹⁴.

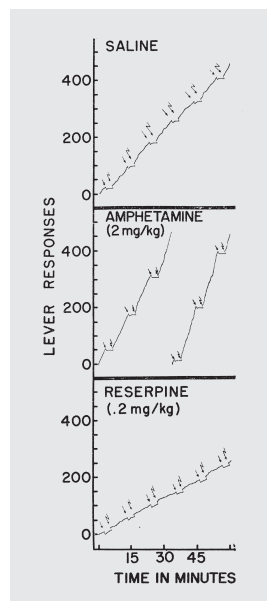


Fig. 4 Courbes cumulatives montrant l'effet de l'amphétamine et de la réserpine sur la performance du rat AA-26.

112 Brady 1956b, 642-643.

113 Rasmussen 2009, 154.

114 Lettre de John Boren à Burrhus F. Skinner, 30 novembre 1956, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - Ft, 2 Drugs Box 4, 1-2.

Pour ce faire, les psychologues opérants se sont concentrés sur des protocoles de conditionnement appétitif, dans lesquels le schéma d'apprentissage implique une relation fonctionnelle entre le comportement et des stimulations plaisantes, désirables ou utiles pour l'animal, typiquement une récompense alimentaire¹¹⁵. Il s'agissait ainsi de mesurer la capacité d'une substance à augmenter les effets du renforcement positif sur le comportement¹¹⁶. Ils ont notamment eu recours au programme de renforcement à proportion constante, exigeant de l'animal qu'il fournisse un nombre prédéterminé de réponses avant d'obtenir une récompense. Sous ces conditions, l'animal tendait à « travailler » avec beaucoup d'assiduité, sans s'interrompre, puisqu'une activité soutenue accélérât le moment d'obtention de la nourriture¹¹⁷. L'intensité de l'activité, la durée des pauses après une récompense, la constance des réponses pendant une course, en bref le rendement de l'animal, tous ces éléments pouvaient être façonnés au moyen de savantes manipulations paramétriques. Par exemple, dans les programmes à proportion constante avec contrainte, comme l'a noté Rasmussen, l'expérimentateur imposait à l'animal des tâches requérant un effort soutenu pendant une longue période pour une récompense médiocre¹¹⁸. Demandez à un animal affamé de travailler à une cadence infernale, de presser 100 fois le levier avant d'être renforcé, et récompensez-le de ses efforts avec une chiche portion de nourriture. Dans ces conditions ingrates, l'animal effectuera de longues pauses

115 Sur les tests mis en place par Skinner et ses collègues pour mettre en évidence des effets indésirables de type amphétaminique, tels que l'agitation ou l'altération de capacités de jugement et de concentration, voir : Rasmussen, 2009, 154. Pour ne citer qu'un exemple, ils ont notamment envisagé de recourir à des protocoles expérimentaux exigeant de l'animal qu'il apprenne à respecter un intervalle de temps donné entre deux réponses. Ce comportement dit de « chronométrage », impliquant une forme de discrimination temporelle, pouvait, selon les psychologues, éventuellement servir d'indicateur pour évaluer le « degré de présence à soi » de l'animal.

116 Lettre de John Boren à Burrhus F. Skinner, 30 novembre 1956, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4, 2.

117 Dews 1955, 394.

118 Rasmussen 2009, 154-155.

après le renforcement, parfois même s'interrompra pendant sa course. Ces programmes à proportion constante, en particulier ceux mettant l'animal sous pression, étaient utiles, pensaient les psychologues, pour trouver des stimulants, soit des substances capables de raccourcir la longueur des pauses et de provoquer une reprise rapide et soutenue de l'activité. Dans cette optique, les psychologues opérants ont également envisagé d'employer le programme de renforcement à intervalle fixe, qui, lui, consistait à octroyer une récompense à la suite de la première réponse qui se produisait après un délai temporel préfixé, quinze minutes par exemple¹¹⁹. Sous ces conditions, la fréquence de la réponse pendant l'intervalle n'avait pas d'incidence sur le moment auquel l'animal obtenait la récompense, conduisant à un débit relativement constant mais modéré¹²⁰. Dans ce système de conditionnement, c'est vraisemblablement l'augmentation du taux de réponse sous l'action d'une molécule qui était censée fournir un indice comportemental d'un effet stimulant.

En bref, la recherche de psychostimulants amplificateurs de l'humeur s'est fondée sur le recours à des situations expérimentales laborieuses, plus ou moins difficiles et gratifiantes pour l'animal de laboratoire. L'accroissement du nombre de réponses dans ces tâches suivant l'administration d'une substance, la réduction des temps de pause, ou encore la reprise rapide d'une activité intensive, ces différentes mesures étaient prises pour des indicateurs comportementaux de l'action recherchée. Comme l'a fait remarquer Rasmussen, l'évaluation pharmacologique se donnait, plus ou moins tacitement, pour horizon la stimulation artificielle de la motivation, ou de quelque disposition qui oriente l'action (émotion, intérêt, etc.), et l'augmentation de « l'efficacité au travail » des individus¹²¹. Un stimulant de l'humeur, c'était, dans cette approche, une molécule qui dynamisait la performance individuelle et augmentait l'adaptation du sujet

119 Lettre de John Boren à Burrhus F. Skinner, 27 juin 1955, Archives de l'Université Harvard, Papers of Burrhus F. Skinner, HUGFP 60.20 Subject Files, ca. 1932-1979 - F1, 2 Drugs Box 4, 2

120 Dews 1955, 395.

121 Rasmussen 2009, 155.

à son environnement ; en un sens, il était même attendu qu'une action stimulante induise une sorte d'« hyper-adaptation » à la situation expérimentale, comme c'était le cas dans le système de renforcement à intervalle fixe. Soulignons que ces tests évaluaient toute référence explicite à un phénomène psychopathologique. Les comportements utilisés n'avaient pas été sélectionnés en raison d'une analogie quelconque à un symptôme clinique ; ils n'étaient pas en eux-mêmes considérés comme « anormaux ». Parallèlement, les tâches utilisées n'étaient pas interprétées comme comportant, dans leur schéma expérimental, un lien avec, par exemple, une situation psychogène, un conflit ou l'anticipation d'un événement pénible.

Pour apprécier l'efficacité de la stratégie de criblage élaborée par les psychologues opérants, il faut se reporter au travail de Rasmussen, qui a analysé l'évolution de ce programme de psychopharmacologie grâce à d'autres sources. À la fin des années 1950, après avoir passé des centaines de molécules au crible des tests comportementaux, l'unité a isolé une molécule prometteuse, un antidépresseur potentiel¹²². Le MK-202, c'était son nom, avait été sélectionné par l'unité de psychopharmacologie au moyen de divers tests impliquant un contrôle appétitif. L'un des tests utilisés, rapporte Rasmussen, reposait sur un programme de renforcement multiple, combinant trois systèmes, dont l'alternance était signalée par un stimulus visuel. La tâche, pour l'animal, consistait à adapter son comportement en fonction du système de renforcement en cours : presser le levier à vive allure quand une ampoule blanche s'allumait ; modérer la fréquence de ses réponses quand l'ampoule rouge s'enclenchait ; s'arrêter tout à fait quand les deux signaux apparaissaient simultanément. L'obtention d'une récompense dépendait donc de la capacité de l'animal de gérer une tâche exigeante, nécessitant pour sa réussite une grande réactivité sensorielle. Comme le souligne Rasmussen, l'amphétamine était ici encore la substance de référence, le standard à l'aune duquel évaluer les effets différentiels des antidépresseurs potentiels. Les rats sous amphétamine étaient à la peine dans ce test. Ils ne

122 *Ibid.*, 154.

parvenaient apparemment pas à ajuster leur activité aux exigences changeantes du milieu environnant. Ils pressaient invariablement le levier à vive allure. Les rats sous MK-202, par contraste, maîtrisaient la tâche. Ils modulaient la fréquence de leurs réponses en fonction des systèmes de renforcement en cours, optimisant par là leur accès à la nourriture. Dans les différentes tâches utilisées par l'unité, commente Rasmussen :

Le MK-202 surpassait l'amphétamine pour augmenter le rendement du travail, maximiser la récompense et minimiser la punition, en particulier lorsque les tâches étaient simultanément difficiles et peu gratifiantes. On n'aurait pu imaginer un candidat médicament pour le traitement des dépressions plus prometteur¹²³.

Ces résultats expérimentaux ne furent pas toutefois confirmés en clinique.

En 1961, Merck parvint finalement à mettre sur le marché un antidépresseur présentant un noyau tricyclique, appelé Elavil, mais ce médicament n'était pas issu du criblage comportemental, où il avait été caractérisé comme un piètre tranquillisant. Ce sont des nouvelles venues d'Europe, en provenance de la firme pharmaceutique suisse Geigy, qui ont sauvé cette molécule de l'oubli¹²⁴. En 1957-1958, Geigy avait introduit le Tofranil sur le marché, rapidement promu comme l'antidépresseur tricyclique de référence, l'un des premiers médicaments à présenter un effet thérapeutique sur les états de dépression psychique sévères.

Au cours des années 1950, Skinner et ses émules ont investi le terrain de la psychopharmacologie expérimentale en se fiant à la supériorité du conditionnement opérant sur les autres techniques comportementales disponibles. L'étude des effets des substances actives sur le niveau d'activité générale de l'animal pouvait orienter utilement les pharmacologues, concédait Brady, mais seule « une évaluation très grossière des propriétés stimulantes ou dépressives d'une substance donnée sembl[ait] possible à partir d'un tel indicateur »¹²⁵. Son collègue Dews a

123 *Ibid.*, 155.

124 *Ibid.*, 156.

125 Brady 1959, 46.

relégué l'illustre labyrinthe au rang d'antiquité instrumentale ; l'outil manquait selon lui de précision et la durée des tests était trop courte pour caractériser les variations dans le temps de l'action comportementale d'une substance¹²⁶. Le conditionnement opérant leur semblait être l'une des meilleures techniques pour outiller la recherche fondamentale et préclinique en psychopharmacologie. À leurs yeux, la méthode et ses appareillages totalement automatisés garantissaient un degré supérieur de contrôle sur les variables de la situation expérimentale, de précision dans la mesure des effets des substances, ainsi qu'un investissement minimal en termes de personnel. Cette conviction a en retour contribué au développement d'une culture expérimentale spécifique, un *style opérant* en psychopharmacologie. Ses caractéristiques : le primat accordé à l'instrumentation, l'accent mis sur l'observation objective, la précision métrique dans l'étude des effets des substances, la sélection de réponses élémentaires, scientifiquement instrumentalisables, étudiées indépendamment d'autres aspects du comportement et processus internes à l'organisme.

Tous les pharmacologues ne partageaient pas cette position. En 1963, la Ciba Foundation invita Samuel Irwin (?), du département de biologie de la Schering Corporation, à présenter ses idées sur l'évaluation préclinique des molécules devant des spécialistes des sciences du comportement. Il fit une critique en règle du conditionnement opérant comme technique de psychopharmacologie prévisionnelle. Contrairement au précepte en vigueur dans la recherche fondamentale, isoler un phénomène n'était pas la meilleure façon de le saisir. Certes, étudiées dans un organe isolé, chez des animaux dénervés ou anesthésiés, les réponses du système étaient relativement stables et prévisibles : « Ces procédés simplifi[èrent] aussi l'expérimentation et la manipulation des sujets. » Toutefois, on n'ignorait pas que les résultats de telles études différaient bien souvent de ceux que l'on obtenait à partir d'un organisme intact. « Pour le même motif, soulignait Irwin, on peut se demander dans quelle mesure

126 Dews 1978, 1120.

des informations dérivées de l'équivalent *in vitro*, par exemple les conditions isolées des techniques de pressage de levier du conditionnement opérant, qui exige une grande stabilité de la performance, sont directement applicables au comportement d'un organisme dans un environnement essentiellement libre. Le comportement humain d'intérêt thérapeutique est très souvent de nature interactionnelle, transitoire et moins susceptible d'être soumis à un contrôle aussi intense des stimuli.»

Irwin estimait donc que des études menées sur des aspects moins parcellaires du comportement animal, dans des situations expérimentales moins étriquées, donnaient des résultats d'une plus grande valeur pour évaluer et prédire les effets de médicaments. Il considérait également que le souci d'objectivité, de précision métrique et de quantification, utile en recherche fondamentale, pouvait être contre-productif en psychopharmacologie prévisionnelle. Poussée à l'extrême, l'exactitude expérimentale aboutissait à simplifier les réponses étudiées et à méconnaître la palette d'effets des substances évaluées. Aux yeux d'Irwin, la psychopharmacologie prévisionnelle exigeait le développement d'une « approche pluraliste » : étudier simultanément les multiples effets d'une substance sur le comportement et la physiologie de l'organisme. Autres griefs contre la méthode opérante : la complexité des procédures expérimentales ; le caractère chronophage des techniques opérantes qui, bien qu'automatisées, exigeaient de grands efforts pour entraîner les animaux ; le faible nombre de sujets disponibles pour l'expérimentation au jour le jour, qui mettait en demeure de généraliser à partir de peu de cas, en dépit de la variabilité interindividuelle de la performance de base et des réponses aux médicaments chez les animaux de laboratoire¹²⁷.

Les positions d'Irwin exprimaient parfaitement l'attitude sceptique des neuropharmacologues de l'industrie à l'égard des techniques opérantes. Au cours des années 1960 et 1970, ils et elles ont développé une tout autre manière d'utiliser l'animal expérimental. Tout en continuant à utiliser des procédés

127 Irwin 1964, 270-276.

fonctionnels, ils et elles ont principalement eu recours à des procédés pharmacologiques pour modéliser, chez l'animal, l'action des médicaments psychotropes. L'analyse fonctionnelle des psychologues opérants, qui s'en tenait délibérément à la surface des choses, a été peu à peu supplantée par la mise en relation des comportements observables avec les effets des substances sur des processus et fonctions sous-jacents, internes à l'organisme, d'ordres neurophysiologique et biochimique. Cette approche alternative de la psychopharmacologie prévisionnelle est l'objet de mon prochain chapitre. J'y franchis les portes de la firme pharmaceutique Geigy pour retracer le développement d'une autre forme de modélisation animale, endogène au monde de la pharmacie.

Chapitre 2

Le rat sous réserpine : antidépresseurs, expérimentation animale et screening

Le 30 décembre 1957, à Bâle, les responsables de l'entreprise pharmaceutique Geigy se réunissaient une dernière fois avant d'aller réveillonner¹. L'équipe était à la fête ; elle avait reçu des rapports cliniques prometteurs sur l'action thérapeutique du G22355, un produit de synthèse issu du laboratoire de chimie de l'entreprise. Commentant les observations des psychiatres, un responsable de Geigy prédisait une année florissante :

Si les rapports déjà disponibles sur le Tofranil (G22355) continuent à être confirmés et que n'interviennent pas de sérieux effets secondaires, alors notre recherche à Bâle est à la veille d'un grand succès. Sous l'action de ce « thymoleptique », il est possible d'obtenir des améliorations remarquables dans les dépressions, et même des guérisons. Nous pénétrons ainsi dans un domaine à peu près inaccessible jusqu'alors, dont l'ampleur s'annonce extraordinaire².

-
- 1 Ce chapitre reprend et développe des extraits d'un chapitre sur la pharmacologie préclinique des antidépresseurs tricycliques publié par Pickering & Chatto en 2015 dans un ouvrage collectif dirigé par Jean-Paul Gaudillière et Ulrike Thoms, *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry* (p. 191-212).
 - 2 « Pharma Sylvester-Betrachtung », 30 décembre 1957, Archives de l'entreprise Novartis AG, Fonds Geigy, Bâle (ci-après ANFGF), PP 22/6, Produktion Pharma Tofranil.

Le Tofranil, chef de file des antidépresseurs tricycliques, est entré dans l'histoire de la psychiatrie comme l'un des premiers traitements médicamenteux probants des états dépressifs. Avec la commercialisation de ce produit, Geigy, jusque-là mieux connue pour ses produits insecticides, s'imposa comme un acteur important sur le marché alors en plein essor de la chimiothérapie psychiatrique. L'événement marqua aussi symboliquement le début d'une période de réorganisation profonde du mode local de production et de promotion des médicaments psychotropes, fondée, entre autres choses, sur le développement d'un nouveau dispositif d'expérimentation animale.

À partir de la fin des années 1950, Geigy, comme d'autres entreprises pharmaceutiques à travers le monde, investit massivement dans son infrastructure de recherche interne pour « découvrir de nouveaux produits à travers une chaîne de développement de médicaments, ou *pipeline* », explique Rasmussen. On cherchait à appliquer à la découverte psychopharmaceutique un modèle de recherche et de développement qui s'apparentait à une « ligne de montage »³, en cela qu'il consistait à disposer dans un ordre préétabli un ensemble d'étapes : synthèse des molécules, tests d'activité et de toxicité, essais cliniques et préparation de la mise sur le marché. Au cœur de cette nouvelle manière de conduire l'innovation pharmaceutique, esquissée dans le « Mental Health Program » de Merck Sharp & Dohme, on trouvait le *screening* ou criblage. Pour rappel, il s'agissait d'une méthode d'investigation permettant d'effectuer, à travers des essais systématiques sur un ensemble de tests standardisé, une présélection parmi les nombreuses molécules nouvellement synthétisées par les chimistes.

Je poursuis ici mon exploration de la psychopharmacologie prévisionnelle, en examinant de plus près l'intégration de l'expérimentation animale dans les pratiques d'invention changeantes de l'industrie. Dans ce chapitre et le suivant, je retrace les conditions d'adoption, dans les années 1960 et 1970, d'un dispositif de criblage pour organiser une quête systématique et planifiable de nouveaux antidépresseurs, et en interroge les conséquences tant sur le plan de la caractérisation du médicament, des pathologies

3 Rasmussen 2009, 150.

prises pour cible que de l'invention pharmaceutique. Mon argument est que l'on peut, dans ce cadre, identifier l'apparition d'une « manière industrielle de modéliser », c'est-à-dire une manière de construire un système d'équivalences entre le laboratoire et la clinique, déterminée par son intégration à l'organisation interne et aux stratégies de construction de marché de la grande industrie pharmaceutique.

À partir du dépouillement des archives de Geigy et de l'analyse de la littérature scientifique, je commence par reconstituer l'invention de la pharmacologie des antidépresseurs tricycliques au cours des années 1960. Nous verrons d'abord dans quelles circonstances le Tofranil a émergé comme traitement des états dépressifs. En suivant la trajectoire de ce produit, de sa conception chimique à sa mise sur le marché, je soulignerai le rôle déterminant joué par la clinique dans l'invention de cet antidépresseur. Je poserai surtout les jalons pour comprendre l'émergence d'une question centrale pour les pharmacologues de Geigy : comment trouver un corrélat pharmacologique d'une action antidépressive ? J'analyserai les difficultés auxquelles ils et elles ont été confronté·e·s pour inventer une méthode d'étude préclinique des antidépresseurs tricycliques, et détaillerai les solutions mises en œuvre pour les résoudre. Leurs efforts ont débouché sur la création de nouveaux tests de psychopharmacologie prévisionnelle, dont le « rat sous réserpine », qui, à la faveur d'un effet de bouclage paradoxal entre la recherche sur les modes d'action des antidépresseurs et la psychopathologie, a été réinterprété comme un modèle animal de la dépression.

La découverte des antidépresseurs

1957 – Une percée dans la chimiothérapie des dépressions

À la fin des années 1950, deux psychiatres, l'Américain Nathan S. Kline (1916-1983) et le Suisse Roland Kuhn (1912-2005), firent connaître les bons résultats obtenus dans le traitement des états

dépressifs avec des molécules initialement destinées à d'autres usages. Kline et ses collègues, ouvrirent le bal avec l'iproniazide, commercialisée sous le nom de Marsilid. Il s'agissait d'une molécule synthétisée en 1951 dans les laboratoires de la firme Hoffmann-La Roche, qui avait initialement été utilisée dans le traitement de la tuberculose. En 1957, Kline et ses collègues rapportèrent avoir observé des effets thérapeutiques de l'iproniazide dans des cas de dépression, qualifiant la substance d'«*énergisant psychique*»⁴. Presque simultanément, Kuhn fit connaître les résultats obtenus avec un antihistaminique raté, l'imipramine (Tofranil), un dérivé de l'iminodibenzyle synthétisé à la fin des années 1940 par les chimistes de la firme pharmaceutique Geigy. Lors du second Congrès international de psychiatrie, il soutint que cette substance était efficace pour le traitement des dépressions sévères dites endogènes⁵. Suivies de près par la commercialisation de ces substances comme médicaments doués d'une action sur l'humeur triste, les communications de 1957 ont marqué la borne inférieure de la chimiothérapie moderne des dépressions.

Pour comprendre en quoi consistait l'innovation, il faut brièvement revenir sur l'acception professionnelle de la dépression et les modalités de traitement disponibles dans les années 1950. Dans la littérature psychiatrique de cette période, la notion ne définissait pas un état clinique caractéristique, encore moins une maladie déterminée⁶. Elle servait plutôt, explique Ehrenberg, à désigner des syndromes affectifs hétérogènes, décelables dans la «*plupart des maladies mentales*»⁷, des psychoses maniaco-dépressives, aux névroses, en passant par la schizophrénie. Schématiquement, le terme oscillait entre deux significations principales. D'une part, la dépression était, pour la psychiatrie européenne, principalement associée aux états mélancoliques, c'est-à-dire des «*troubles émotionnels se rattachant au groupe des psychoses*

4 Sur la mise en évidence de l'action antidépressive de l'iproniazide et l'histoire des controverses sur la paternité de cette innovation thérapeutique, voir Kline 1958 ; Healy 1997, 59-70 ; Ehrenberg 2008, 92-93 ; Sandler 1990.

5 Kuhn 1957 ; Healy 2000, 48-59 ; Ehrenberg 2008, 90-92.

6 Ehrenberg 2008 ; Shorter 2007, 2009.

7 Ehrenberg 2008, 9.

maniaco-dépressives »⁸. Les psychiatres tendaient à concevoir ces troubles comme endogènes, c'est-à-dire d'origine principalement biologique, car les facteurs externes ne paraissaient pas jouer un rôle très important dans leur survenue et évolution⁹. Sur le plan clinique, ces dépressions étaient caractérisées par des accès récidivants au cours de l'existence, alternant parfois avec des accès maniaques. Dans les descriptions classiques des mélancolies, trois symptômes primaires étaient mis en avant : une profonde tristesse ou douleur morale, un ralentissement des fonctions psychiques et une réduction apparente de l'énergie vitale et de l'activité¹⁰. Dans leurs formes aiguës, ces états dépressifs requéraient une hospitalisation et un suivi médical intensif pour prévenir la tendance suicidaire. À côté de cet usage relativement spécifique, la notion de dépression était également employée pour désigner des syndromes affectifs non psychotiques, moins aliénants que les mélancolies. Hétérogènes sur le plan de la symptomatologie, ces syndromes présentaient néanmoins quelques similitudes avec les dépressions endogènes : les patient·e·s se plaignaient souvent d'une perte d'intérêt et de vigueur, et présentaient, pour certain·e·s, des désordres des sentiments allant de l'ennui à la tristesse. Ces cas recevaient des diagnostics variés suivant le tableau clinique, l'analyse étiologique et les conceptions théoriques des psychiatres : dépression mélancolique mineure, psychasthénie, névrose obsessionnelle, ou encore dépression réactionnelle ou réactive.

Avant l'apparition du Marsilid et du Tofranil, les états dépressifs, spécialement les syndromes mélancoliques, n'étaient que partiellement accessibles aux traitements médicamenteux. On avait là une lacune que les progrès de la chimiothérapie psychiatrique n'avaient pas vraiment comblée¹¹. Des traitements sédatifs anciens et nouveaux – opiacés, analgésiques hypnotiques, neuroleptiques et tranquillisants – permettaient de réduire la tension mentale et de réguler les troubles du sommeil¹². Les

8 Kielholz 1959, 25.

9 *Ibid.*, 29.

10 *Ibid.*, 25.

11 Delay/Deniker 1961, 32.

12 *Ibid.*, 317 ; Shorter 2009, 15-17 ; Kielholz 1959, 52.

patient·e·s demeuraient néanmoins déprimé·e·s¹³, et la médication provoquait chez certain·e·s une perte d'initiative supplémentaire, aggravant leur état. Les médications stimulantes comme les amphétamines avaient été utilisées, spécialement aux États-Unis, pour lutter contre le sentiment de fatigue et stimuler les « petit·e·s » déprimé·e·s¹⁴. Mais les psychotoniques, qui provoquaient chez certain·e·s patient·e·s des états d'euphorie, pouvaient aussi se révéler dangereux dans les états mélancoliques car ces substances augmentaient parfois l'angoisse, les troubles du sommeil et le risque de suicide. Quand on renonçait à utiliser sédatifs traditionnels et psychotoniques en raison du risque de dépendance associé à leur usage, il restait à disposition des méthodes de traitement non médicamenteuses : la psychothérapie, spécialement indiquée pour les dépressions névrotiques, et l'électrothérapie qui, bien que reconnue comme lourde pour les malades, semblait être efficace dans les syndromes mélancoliques.

En bref, l'action des substances disponibles dans la pharmacopée psychiatrique était considérée comme symptomatique, au sens où elles influençaient l'une ou l'autre des composantes du syndrome sans « modifier réellement la dépression profonde de l'humeur »¹⁵. À la fin des années 1950, l'apparition du Marsilid et tout spécialement du Tofranil bouleversa la donne médicamenteuse. Pour la première fois, des substances pharmaceutiques semblaient capables de modifier l'humeur triste sans provoquer d'euphorie ni comporter de risques d'accoutumance sérieux, comme l'a analysé Ehrenberg¹⁶.

L'invention du Tofranil

La psychopharmacologie préclinique des antidépresseurs tricycliques, c'est là un point tout à fait fondamental, a été rétrospective. Elle s'est développée après coup, après l'invention clinique du

13 Kielholz 1959, 54.

14 Rasmussen 2006.

15 Delay/Deniker 1961, 32.

16 Ehrenberg 2008, 86.

Tofranil comme médicament doué d'une action antidépressive, en réponse à une volonté industrielle de mettre à l'échelle, de systématiser et de planifier la découverte. Autrement dit, l'expérimentation animale a été le point nodal d'une tentative de renverser le jeune héritage de la psychopharmacologie en « internalisant » les premiers stades de l'invention psychopharmaceutique.

Pour comprendre et particulariser ses difficultés, il importe donc de retracer au préalable l'histoire de l'invention du Tofranil. On y retrouve tous les ingrédients qui caractérisent la « révolution psychopharmacologique » des années 1950 : un acteur industriel dans le rôle du concepteur et du producteur d'agents thérapeutiques de synthèse, des médecins collaborant avec l'entreprise pour essayer des molécules qui, au stade de leur sélection, n'avaient pas été associées à une indication psychiatrique, et une co-invention du médicament final par la synthèse moléculaire et la recherche clinique¹⁷.

Le pari des antibistaminiques sédatifs

Commençons par introduire l'acteur industriel : fondée en 1758, l'entreprise familiale Geigy a été un poids lourd de l'industrie des colorants textiles, avant de reconvertir, à partir des années 1930, son expertise en chimie organique dans la recherche de produits pesticides et pharmaceutiques. La Seconde Guerre mondiale a coïncidé, en interne, avec l'investissement systématique de la chimie pharmaceutique, le dépôt des premiers brevets et l'organisation par le nouveau département pharmaceutique de ses activités publicitaires¹⁸. Geigy s'est progressivement constitué un portfolio de spécialités constitué de somnifères, d'anti-infectieux de type sulfamide, ou encore de produits pour lutter contre les rhumatismes. La première réussite commerciale venue couronner l'effort de diversification de l'entreprise ne relevait toutefois pas de la thérapeutique médicale, mais de la lutte chimique contre les nuisibles. À la fin de la guerre, Geigy a en effet introduit le DDT, un produit

17 Bonah/Massat-Bourrat 2008, 45-57; Gaudillière 2006, 78.

18 J. R. Geigy AG 1958, 24-36

insecticide qui a connu un succès fulgurant en raison notamment de son adoption par les troupes alliées pour lutter contre la malaria et le typhus¹⁹.

Au début des années 1940, Geigy commença à s'intéresser de près aux antihistaminiques de synthèse, un nouveau type de médicament notamment utilisé en médecine humaine pour traiter les allergies. À la fin de la décennie, l'entreprise introduisit sur le marché son propre agent antiallergique, le Synopen, et se mit parallèlement à la recherche d'un nouveau type d'antihistaminique hétérocyclique, présentant une activité élargie par rapport aux substances connues. Deux chimistes de la firme, Walter Schindler (1912-1971) et Franz Häfliger (?), s'emparèrent d'une vieille molécule, l'iminodibenzyle, qui avait été synthétisée en 1899 par des chimistes allemands et brièvement utilisée comme un intermédiaire du colorant « bleu ciel ». L'iminodibenzyle était différente sur le plan chimique de la phénothiazine, la molécule source des premiers antihistaminiques de synthèse. Toutes deux possédaient néanmoins une structure moléculaire similaire, en l'occurrence un noyau tricyclique. Les deux chimistes synthétisèrent de nouvelles substances, déclinées sur le noyau de base de l'iminodibenzyle, greffant de nouvelles chaînes latérales sur les atomes carbone ou nitrogène du cycle.

Une quarantaine de dérivés furent transmis, au fur et à mesure de leur conception, aux pharmacologues de Geigy. Ils et elles évaluèrent ces molécules dans un ensemble de tests animaux utilisés pour détecter des effets antihistaminiques, anticholinergiques, analgésiques, anesthésiques, spasmolytiques et sédatifs. Les corps les plus actifs présentaient, sans surprise, une action sédatif. L'action sédatif des antihistaminiques était en effet connue, associée à un effet secondaire gênant, de nature psychotrope, à savoir le développement, chez certain·e·s patient·e·s d'une forme d'indifférence à l'environnement²⁰. Pour ses premiers essais sur l'humain, Geigy sélectionna néanmoins quatre molécules qui présentaient cette sédation comme action

19 *Ibid.*, 17, 34-35.

20 Balz 2010, 98.

principale. Comme l'ont expliqué ultérieurement les pharmacologues Robert Domenjoz (1908-2000) et Walter Theobald (?), le pari était de « tirer un avantage de cet inconvénient » :

Nous nous sommes posé la question de savoir si certains « effets secondaires » présentés par ces nouvelles substances pouvaient être valorisés de manière thérapeutique²¹.

Le G22150 retint tout particulièrement l'attention des responsables de la recherche chez Geigy²². À des doses relativement faibles, la molécule provoquait chez les volontaires sains un sentiment de fatigue ainsi qu'un état de somnolence, suggérant un possible usage clinique comme médicament sédatif-hypnogène²³. Lors des évaluations cliniques élargies, commencées au début des années 1950 dans des hôpitaux suisses, allemands et autrichiens, l'effet narcotique fut globalement confirmé²⁴. Toutefois, la molécule produisait un effet inverse, une agitation, chez 10 % des patients²⁵, motivant une interruption des essais cliniques.

L'impulsion pour de nouvelles recherches cliniques sur les dérivés de l'iminodibenzyle est venue de France : les responsables de la recherche chez Geigy ont suivi de près tous les rebondissements de l'histoire de la chlorpromazine. Au cours des années 1950, ils réorientèrent les essais de leurs dérivés pour évaluer leur valeur en anesthésie préopératoire puis dans le traitement des psychoses²⁶. Entre en scène Kuhn de l'Hôpital psychiatrique de Münsterlingen. Il fut l'un des cliniciens mobilisés dans cette nouvelle vague d'essais cliniques. Son implication fut

21 Domenjoz/Theobald 1959, 452.

22 Franz Häfliger, « Quartalsbericht II - April-Juni 1950 », ANFGB, WI 40/57 - Wissenschaftliche Tätigkeit - Forschung Berichte der Chemiker - Häfliger F. D 1940-1956, 2.

23 Broadhurst 2010, 72.

24 Franz Häfliger, « II. Semesterbericht 1951 - Juli-Dezember 1951 », ANFGB, WI 40/ 57 - Wissenschaftliche Tätigkeit - Forschung Berichte der Chemiker - Häfliger F. D 1940-1956, 1.

25 Lettre de Robert Domenjoz à Roland Kuhn, 16 février 1956, reproduite dans Ban/Healy/Shorter 2010, 315.

26 Franz Häfliger, « Jahresbericht 1953 », ANFGB, WI 40/ 57 - Wissenschaftliche Tätigkeit - Forschung Berichte der Chemiker - Häfliger F. D 1940-1956, 32.

décisive : il détourna les dérivés de l'iminodibenzyle de leur indication présumée pour le traitement des personnes souffrant de schizophrénie, en les testant avec succès chez des personnes déprimées. Kuhn n'a pas seulement décelé les effets antidépresseurs de l'imipramine, précise Ehrenberg, il a simultanément défini une indication précise pour le produit, dans laquelle il trouvait, selon lui, son efficacité maximale²⁷.

L'imipramine, un antidépresseur « presque spécifique »

Pour étudier l'action clinique des dérivés de l'iminodibenzyle, Kuhn a élaboré une méthode d'évaluation « pharmacopsychopathologique »²⁸. Fondée sur l'observation clinique, elle prenait pour point de départ une analyse du fait pathologique et s'adossait à une étude de l'expérience vécue des patient-e-s²⁹, dont le consentement n'était cependant pas toujours sollicité, comme l'ont récemment montré les historien-ne-s Marietta Meier, Mario König et Magaly Tornay³⁰. Son approche tout à la fois psychopathologique, « existentielle et phénoménologique »³¹ s'est traduite par une pharmacologie clinique ancrée dans le diagnostic nosologique³².

De 1954 à 1957, Kuhn a testé les molécules de Geigy sur environ 500 malades. En février 1956, il envoya un rapport intermédiaire sur le G22355 (l'imipramine, futur Tofranil). Ses premiers résultats suggéraient que l'imipramine et la chlorpromazine, qui partageaient la même chaîne latérale, avaient une action similaire, sédative et efficace dans certains cas de psychose. L'imipramine « non seulement calmait, mais transformait aussi le cours de la pensée et affectait les symptômes secondaires de la schizophrénie ». La molécule provoquait également son

27 Ehrenberg 2008, 90-92.

28 Kuhn 1957, 1135.

29 Pidoux 2015.

30 Pour une réévaluation historique et contextualisée des essais cliniques de Kuhn en psychopharmacologie, de ses relations avec l'industrie pharmaceutique, et de la distribution différenciée des risques de l'expérimentation entre le psychiatre et les patient-e-s, voir : Meier/König/Thornay 2019.

31 Pidoux 2015, 54.

32 Ehrenberg 1998, 2008, 90-92.

cortège d'effets secondaires. Elle pouvait notamment augmenter l'agitation des malades. Mais ces effets secondaires étaient jugés similaires en intensité à ceux de la chlorpromazine et beaucoup moins sérieux que ceux du G22150. Dans son rapport, le clinicien faisait également part de ce qui n'était encore qu'une « impression » fondée sur l'observation de quelques cas³³. Ces deux dérivés de l'iminodibenzyle lui semblaient avoir de meilleurs effets sur les dépressions psychotiques que la chlorpromazine. À partir de là, Kuhn réorienta ses recherches, expérimentant l'imipramine dans les états de dépression.

Ces nouvelles investigations se sont adossées à une conception particulière des troubles de l'humeur, inspirée des travaux du psychiatre et phénoménologue allemand Kurt Schneider (1887-1967). Dans les années 1920, Schneider avait établi une distinction entre dépressions endogènes et dépressions exogènes-réactives³⁴. Comme l'a montré Hélén Ilpo, cette dichotomie a revêtu des significations fluctuantes dans le discours psychiatrique. Le terme endogène était initialement utilisé pour désigner des troubles déterminés par « des causes biologiques internes à l'individu », typiquement une « prédisposition héréditaire », par opposition aux troubles d'origine biologique exogène, résultant d'un empoisonnement par exemple. Suivant son appropriation par le psychiatre allemand Emil Kraepelin (1856-1926), la dichotomie s'est diffusée dans la psychiatrie européenne du début du 20^e siècle, acquérant dans le même élan de nouvelles significations. La notion d'« endogénéité » s'est étendue pour désigner « toutes les causes organiques, mêmes présumées ». En parallèle, la notion d'« exogénéité » a commencé à inclure des causes dont l'origine supposée était strictement psychique, des structures particulières de la personnalité et des événements vécus³⁵. À partir des années 1910 et 1920, d'abord en Allemagne, des psychiatres insatisfaits de la classification kraepelinienne des troubles de l'humeur, dont la diversité des formes avait été

33 Lettre de Roland Kuhn à Robert Domenjoz, 4 février 1956, reproduite dans Ban/Healy/Shorter 2002, 2010, 313.

34 Ehrenberg 2008, 90.

35 Ilpo 2011, 85-86.

ramenée à la seule catégorie des troubles maniaco-dépressifs, se sont emparés de la dichotomie endogène-exogène pour affiner la description clinique des dépressions. C'est dans ce cadre que Schneider a établi une distinction entre les dépressions endogènes et les dépressions réactives. Comme l'a souligné l'historien Edward Shorter, c'est moins l'absence de causes apparentes dans les premières et leur présence dans les secondes qui fondait le *distinguo*, que la qualité particulière prise par l'expérience subjective du trouble³⁶.

Dans cette perspective, Kuhn a décrit la dépression endogène comme un trouble des « sentiments vitaux » consistant en :

[...] une fatigue qui est souvent combinée à des troubles du sommeil, un retard psychomoteur, et des difficultés à penser, prendre des décisions et à agir. Les patients ressentent par ailleurs des sensations physiques et psychologiques d'oppression et de constriction, et ils ont perdu leur capacité à éprouver de la joie. La caractéristique la plus importante est que tous ces symptômes sont beaucoup plus marqués le matin que le soir³⁷.

Les dépressions réactives, elles, étaient associées à une tristesse subjectivement semblable, mais localisée sur un plan psychique plus que somatique³⁸. À l'appui de cette conception des dépressions, Kuhn redoubla l'évaluation clinique des effets de l'imipramine d'un travail de diagnostic nosologique, visant à cerner le trouble dans lequel le produit trouvait son efficacité optimale.

Il présenta ses résultats lors du second Congrès international de psychiatrie, qui se tint à Zurich en 1957. Dans son expérience, « tous les états de dépression ne répondaient pas au G22355 ». À ses yeux, l'imipramine agissait de manière « *particulièrement efficace* [...] dans les *dépressions typiques, endogènes*, [...] dans la mesure où un trouble vital apparaît nettement à l'avant-plan » du tableau clinique. L'action du médicament sur les dépressions réactives avait été plus difficile à apprécier. Certain·e·s patient·e·s avaient réagi excellemment au traitement. Chez d'autres, tout se passait comme si la « perturbation de l'humeur ou une formation névrotique ancienne, remontant à l'enfance » faisaient obstacle

36 Shorter 2005a, 127.

37 Kuhn 2010, 77.

38 Ehrenberg 2008, 90.

aux effets thérapeutiques de la substance³⁹. L'imipramine était donc conçue comme un agent thérapeutique « presque spécifique »⁴⁰, particulièrement indiqué pour les dépressions essentielles, endogènes, où prédominait une symptomatologie vitale.

Le tour de force de Kuhn fut d'identifier l'imipramine comme un traitement des dépressions malgré l'absence d'action excitante. À ce propos, le psychiatre critiquait le schème binaire consistant à concevoir et évaluer les médicaments de l'esprit selon leurs effets excitants ou dépresseurs. Les « grandes psychoses » ne pouvaient se comprendre avec une grille de lecture aussi fruste, comme n'importe quelle fonction physiologique donc, dont l'activité pouvait être inhibée ou excitée sous l'effet d'une substance donnée : cette logique binaire, avertissait-il, « oriente la recherche sur des voies prédéterminées, qui [...] conduisent à négliger certaines choses, qui seraient peut-être justement importantes pour identifier des actions particulières, d'ordre psychique, des médicaments »⁴¹. Comme l'a fait remarquer Ehrenberg, cette logique aurait voulu qu'une substance antidépressive agisse, à la manière de l'amphétamine, en stimulant l'esprit et l'humeur des malades⁴². On a vu dans le précédent chapitre que c'était la stratégie adoptée sans grand succès chez Merck Sharp & Dohme.

Toutefois, pour Kuhn, la particularité principale de l'imipramine n'était pas sa composante sédatrice-hypnogène. Elle présentait une action caractéristique sur la psychopathologie dépressive, proprement antidépressive donc : sous l'effet du médicament, le visage figé si caractéristique des déprimé·e·s retrouvait sa « modularité » et son « expressivité ». La voix fluette se rengorgeait. Les plaintes et les sanglots des malades cessaient. Ils et elles délaissaient leur lit de bonne heure et s'engageaient à nouveau dans des conversations et des relations humaines. Les patient·e·s retrouvaient un rythme de vie et d'activité normale. Sur le plan de l'expérience subjective, « les sentiments de

39 Kuhn 1957, 1137.

40 Delay/Deniker 1961, 336.

41 Kuhn 1957, 1135.

42 Ehrenberg 2008, 92. Voir aussi : Klerman/Cole 1965, 102.

pesanteur, de fatigue et de faiblesse, d'oppression, la tension intérieure » se défaisaient. « L'humeur triste », surtout « se renversait en une humeur neutre, légère voire un peu joyeuse avec le sentiment de recouvrer santé et forces »⁴³.

Les observations de Kuhn ont peu à peu capté l'attention d'autres psychiatres en Europe et sur le continent américain. À la fin des années 1950, l'action spéciale, d'ordre psychique et plus que symptomatique, du Tofranil a globalement été confirmée par de nouveaux essais⁴⁴. Toutefois, les spécialistes n'étaient pas unanimes à propos de l'action clinique principale du produit, ni non plus, par extension, sur la place à lui accorder parmi les autres substances psychotropes. C'est aussi autour de la problématique des effets du Tofranil que se sont structurés les débats des psychiatres sur les indications du nouveau médicament, et, plus largement, les discussions sur la nosologie des états dépressifs⁴⁵. La question des effets du produit, de sa proximité et de sa différence par rapport aux autres médicaments psychotropes disponibles sur le marché a également orienté le travail des pharmacologues de l'industrie. Spécifier expérimentalement l'activité pharmacologique différentielle du Tofranil, et la rapporter, tant que faire se peut, à son action clinique, tel a été le défi de l'évaluation préclinique des antidépresseurs.

De la clinique au laboratoire. Inventer la pharmacologie des antidépresseurs tricycliques

Le premier article sur la pharmacologie générale du Tofranil, publié en 1959, par Domenjoz et Theobald, s'ouvrait par une longue réflexion sur la spécificité de la psychopharmacologie prévisionnelle. On y trouvait transposé à la scène expérimentale un écho

43 Kuhn 1957, 1136.

44 Labhart 1959; Tschudin 1958; Kielholz/Battegay 1958; Freyhan 1959a; Delay/Deniker 1959.

45 Ehrenberg 2008, 87.

des réflexions de Kuhn sur l'évaluation clinique des médicaments psychotropes. Les deux pharmacologues de Geigy suggéraient en effet que le cadre d'évaluation neurophysiologique classique – selon lequel la régulation des fonctions du système nerveux central était assurée par un système excitateur et un système inhibiteur – était inadapté pour prédire l'action des nouveaux médicaments psychotropes sur l'activité psychique humaine :

Les fonctions que l'on peut évaluer de façon qualitative et quantitative en expérimentation animale ne sont pas conformes aux réactions de la psyché humaine que l'on peut influencer par voie médicamenteuse. Dans le cadre de l'expérimentation animale, on peut certes saisir de façon quantitative certains processus dynamiques de l'activité psychique – l'élan par exemple – en mettant en évidence des influences inhibitrices ou stimulantes. On semble ainsi être fondé à interpréter l'apaisement obtenu chez un schizophrène agité au moyen de la chlorpromazine, au moins en partie, à l'instar de l'action sédative constatée chez l'animal. Cependant, l'analyse plus précise de l'éventail des effets montre que l'action clinique de la chlorpromazine ne se limite en rien à un apaisement moteur ou à un ralentissement de l'activité psychique, mais produit bien plus fondamentalement une modification spécifique des performances psychiques. Le problème est que les performances psychiques et intellectuelles échappent aux critères de la quantité et de la vitesse. En l'occurrence, l'activité psychique ou intellectuelle correspond à un processus qui peut se déployer selon plusieurs degrés de liberté, que nous pouvons certes évaluer en fonction de certains éléments quantitatifs, mais pour lequel nous ne disposons d'absolument aucun critère, chez l'animal expérimental du moins, permettant d'en faire une évaluation qualitative en termes de contenu et de tonalité affective. Sur ce point essentiel, la psychopharmacologie expérimentale se distingue fondamentalement de l'étude pharmacologique de la thérapie somatique. [...] Il n'existe à notre connaissance pratiquement aucune autre fonction qui dispose d'un degré de liberté supérieur à celui de la performance mentale – c'est-à-dire qui soit capable de produire, au-delà même de la variation quantitative, des performances qualitativement différentes selon les circonstances⁴⁶.

Les nouveaux médicaments psychotropes, rappelaient Domenjoz et Theobald, ne se contentaient pas d'activer ou d'inhiber l'activité mentale. Ils modifiaient bien plus fondamentalement le contenu de la pensée des malades, la qualité de leur humeur. Cette action spéciale était rapportée à une « liberté » propre à la vie psychique,

46 Domenjoz/Theobald 1959, 450-451.

qui ne trouvait pas d'équivalent dans la vie organique. Les pharmacologues de Geigy ne désespéraient certes pas de rapporter les dimensions qualitatives de la vie mentale à leur substrat matériel et élémentaire. Cette liberté ou plasticité de la fonction était néanmoins constitutive d'une tension. Elle fondait, d'une part, la capacité des psychiatres à intervenir de manière chimique sur le contenu de l'activité mentale, tout en limitant, d'autre part, la possibilité d'intégrer l'étude de la chimiothérapie psychiatrique dans les schèmes expérimentaux habituels des sciences biologiques.

Ces pharmacologues faisaient ici remarquer les affinités de la pharmacologie expérimentale et de la physiologie. Que faisait le ou la pharmacologue lorsqu'il ou elle cherchait à évaluer et prédire une action clinique donnée ? Il ou elle mettait en évidence, chez l'animal, un effet pharmacologique à travers la mesure des variations fonctionnelles d'une structure ou d'un organe isolé. Or ce modèle n'était pas aisément transposable à l'étude préclinique de la nouvelle chimiothérapie psychiatrique. Le problème était qu'il n'existait pas de corrélations évidentes entre les propriétés pharmacologiques objectivables chez l'animal et les propriétés cliniques particulières des substances psychotropes sur la pensée, l'humeur voire la personnalité des malades. Ils en donnaient pour exemple qu'une action clinique de type antipsychotique ou antidépressive ne pouvait aisément se rapporter à une action sédatrice ou stimulante. Or celles-ci étaient les seules actions centrales à composante psychologique des molécules que l'on savait à peu près objectiver et quantifier chez l'animal de laboratoire.

Cet exemple concret contenait en germe les trois difficultés méthodologiques qui signaient, selon eux, la spécificité de la psychopharmacologie en tant que régime expérimental. Quelles sortes de science et de procédés expérimentaux pouvaient rendre compte de phénomènes foncièrement plastiques, synthétiques et qualitatifs, déterminés par un grand nombre de variables qui ne se prêtaient pas facilement à la quantification⁴⁷ ? Quels étaient les corrélatifs corporels – comportements observables, phénomènes neurobiologiques ou biochimiques – de

47 Sur l'histoire et l'épistémologie de l'étude scientifique de l'esprit, voir : Dror 2004.

processus ou d'états mentaux ? Comment enfin contourner dans ce domaine l'impact exacerbé des différences entre espèces pour organiser le travail expérimental ? En bref, la spécificité de la psychopharmacologie expérimentale découlait de ce que l'expérimentateur était confronté à la tâche d'articuler simultanément une qualité et une quantité, un inobservable et un observable, une espèce et une autre.

Le diagnostic posé était pessimiste, c'est peu dire. Malgré leurs réticences évidentes, les pharmacologues de Geigy étaient contraint·e·s de chercher une solution. Cette section se consacre à l'analyse des stratégies qu'ils et elles ont mises en œuvre pour développer des tests animaux prédictifs d'une action anti-dépressive en clinique.

Un laboratoire pour « industrialiser » la découverte

Le rôle décisif joué par les psychiatres dans l'avènement du Tofranil a marqué de son empreinte les activités de recherche et développement (R&D) chez Geigy. Au début des années 1960, l'entreprise accordait dans son dispositif d'innovation thérapeutique une place de première importance à la clinique, organisant le maintien d'un système de collaboration étroit avec les professionnel·le·s. Au cœur de son réseau clinique, on trouvait des psychiatres reconnus, tels que Kuhn, Paul Kielholz (1916-1990) de la Clinique psychiatrique universitaire de Bâle ou encore Walter Pöldinger (1929-2002) de la Clinique psychiatrique de St. Urban, qui étaient les récipiendaires prioritaires des nouvelles molécules et sont devenus des collaborateurs de long terme de Geigy. Les rapports de l'entreprise aux psychiatres étaient alors peu formalisés. Les spécialistes bénéficiaient d'une grande marge de manœuvre pour organiser et conduire leurs essais cliniques selon leur sensibilité théorique et méthodologique. Le développement de produits pharmaceutiques ne suivait d'ailleurs pas à cette période une organisation linéaire, marquée par une succession réglée d'étapes. Il n'était pas inhabituel que les chercheur·e·s de Geigy attendent les premiers résultats cliniques pour approfondir la synthèse et l'évaluation pharmacologique des molécules.

Ce mode de mise en relation de la firme et de la clinique s'explique en partie par l'investissement relativement tardif de Geigy dans le domaine de la chimiothérapie psychiatrique, ce qui se manifestait par l'état encore rudimentaire de son infrastructure de recherche interne en psychopharmacologie⁴⁸. Or, comme le faisait remarquer le chimiste en chef dès 1955 :

L'absence de test pharmacologique rend impossible une approche systématique du domaine. [...] Les dérivés de l'imino-dibenzyle que nous avons testés jusqu'à présent ont en principe présenté l'action désirée. Mais puisque nous disposons de pas moins de 30 composés issus de ce groupe, nous ne pouvons pas faire autrement que de les sélectionner via un ou plusieurs tests chez l'animal⁴⁹.

Häfliger regrettait ici l'absence d'une conjonction caractéristique de l'invention pharmaceutique par le *criblage*, associant de manière systématique la manipulation des structures chimiques à l'évaluation de l'activité biologique des molécules. Sans modèles expérimentaux, avertissait Häfliger, il était impossible d'« industrialiser » l'invention de nouveaux médicaments psychotropes.

À la fin des années 1950, les responsables de la recherche chez Geigy ont créé un nouveau laboratoire pour pallier ces difficultés organisationnelles. La nouvelle unité de psychopharmacologie préclinique venait compléter les laboratoires dédiés à l'investigation pharmacodynamique et toxicologique. Theobald en prit la direction, secondé, dès 1962, par la pharmacologue Clara Morpurgo (?). Sous leur supervision, une dizaine d'employé·e·s se retrouvaient chaque jour pour évaluer les centaines de molécules transmises chaque trimestre par les chimistes⁵⁰. La tâche confiée à l'équipe de Theobald était loin d'être évidente, car tout ou presque était à inventer.

48 Broadhurst 2010, 71.

49 Franz Häfliger, « Jahresbericht 1955 », ANFGB, WI 40/ 57 - Wissenschaftliche Tätigkeit - Forschung Berichte der Chemiker - Häfliger F. D. 1940-1956, 25.

50 Walter Theobald, « Quartalsbericht IV / 1962. 1. Oktober – 31. Dezember. Mit Übersicht 1962 », ANFGB, Wissenschaftliche Tätigkeit. Forschung Berichte der Chemiker. WI 40/173 Dr. W Theobald, Pharmakologie Labor, 1961-1964, 2/7.

Construire la pharmacologie préclinique des antidépresseurs : problèmes méthodologiques

Suite à la mise en évidence des propriétés thérapeutiques insoupçonnées de l'imipramine, les pharmacologues ont repris la caractérisation de cette substance. Il s'agissait d'établir l'imipramine comme une substance de référence, une molécule étalon, à l'aune de laquelle détecter et sélectionner de nouvelles substances antidépressives. Cette démarche expérimentale présupposait au minimum deux choses : que l'on soit d'abord capable d'identifier des tests permettant de corrélérer un effet positif de l'imipramine avec une action antidépressive ; que l'on puisse ensuite différencier de manière expérimentale l'activité pharmacologique de l'imipramine de celle de drogues structuralement proches mais à l'action thérapeutique différente, tout spécialement la chlorpromazine.

Trois difficultés méthodologiques ont d'emblée compliqué la mise au point d'une méthode d'étude pour la sélection de nouveaux candidats médicaments antidépresseurs : les faibles effets de l'imipramine sur le comportement animal, le spectre large d'effets de la substance, l'absence enfin de techniques expérimentales connues relativement spécifiques pour un type d'action clinique antidépressive.

L'imipramine, un neuroleptique médiocre ?

Les pharmacologues se sont d'abord heurté·e·s à la difficulté d'objectiver l'« action propre » de l'imipramine⁵¹. L'observation directe de l'activité des animaux de laboratoire était souvent une étape importante dans l'étude de l'action des substances psychotropes. Les variations du comportement d'exploration spontané, de la réactivité à l'égard de l'environnement, du tonus musculaire fournissaient aux psychopharmacologues une première indication sur l'action neurophysiologique et « psychique » des substances. De ce point de vue, le travail avec l'imipramine était ingrat : la substance, lorsqu'elle était étudiée seule, aux

51 Hazard/Cheymol/Lévy/Boissier/Lechat 1969, 110.

doses faibles, non toxiques, ne provoquait pas de modifications flagrantes du comportement animal.

Qui plus est, l'imipramine, comme nombre de substances centralement actives, n'était pas une molécule « spécifique »⁵². Elle possédait au contraire un spectre large de propriétés pharmacologiques, impliquant des recouvrements importants avec l'activité de substances appartenant à d'autres classes pharmacologiques⁵³. L'action de l'imipramine n'était pas seulement multiple, elle était « complexe »⁵⁴, composite en quelque sorte. Certaines de ses propriétés pharmacologiques l'apparentaient aux neuroleptiques phénothiaziniques, d'autres tendaient à rapprocher l'imipramine des psychostimulants.

Cette complexité transparaisait nettement au niveau des études de pharmacologie comportementale. Les premiers résultats publiés à la fin des années 1950 étaient pour ainsi dire divergents, variables selon l'observateur, les doses administrées et l'espèce utilisée⁵⁵. Pour les pharmacologues de Geigy, l'imipramine possédait, aux doses moyennes et fortes, une action plutôt sédative, de type neuroleptique, avec réduction de l'activité exploratoire spontanée, indifférence aux stimulations extérieures et inhibition de réponses motrices particulières. Chez le chat, observé en situation libre, des doses de 20 à 40 mg/kg, provoquaient un ralentissement des déplacements sans catalepsie, ainsi qu'une forme d'apathie ou d'indifférence vis-à-vis des modifications de l'environnement. Le signe ultime de cette action de type sédatif était la perte de l'instinct prédateur : les félins drogués ignoraient la souris qui leur était ostensiblement présentée par l'expérimentateur⁵⁶. Domenjoz et Theobald obtinrent des résultats convergents chez les rats et les souris de laboratoire, testés dans des situations expérimentales permettant d'évaluer l'effet des drogues sur la motilité spontanée et les réflexes d'équilibre par exemple. Seules les doses moyennes à

52 Spencer 1976, 5.

53 Domenjoz/Theobald 1959, 454-468.

54 Delay/Deniker 1961, 35.

55 Thuillier/Nakajima/Grandjean/L'Huillier 1962, 495; Delay/Deniker 1961, 38.

56 Domenjoz/Theobald 1959, 468-469.

fortes déprimaient l'« initiative motrice »⁵⁷ et la force musculaire des animaux⁵⁸.

Ces résultats expérimentaux évoquaient, avec d'autres⁵⁹, les caractères pharmacologiques de la chlorpromazine, ce qui conduisit certains pharmacologues à affirmer que les tests expérimentaux disponibles ne permettaient pas d'établir autre chose que des différences quantitatives entre les propriétés pharmacologiques de ces deux substances. En d'autres termes, l'expérimentation animale tendait à caractériser l'imipramine comme un neuroleptique médiocre, à l'action faiblement inhibitrice. Par contraste, certains chercheurs faisaient état d'une action excitante de l'imipramine, chez le singe notamment, avec hyperactivité, augmentation de la réactivité aux stimuli sensoriels et crises épileptiques⁶⁰. Ces propriétés – la stimulation de la vigilance en particulier – tendaient à rapprocher l'imipramine des psychotropes stimulants de type amphétamines et de l'iproniazide.

Les pharmacologues étaient donc aux prises avec une substance aux propriétés multiples, conjointement sédative et stimulante ou dynamisante, et ne pouvaient aisément décider laquelle de ces deux actions reflétait au mieux l'action clinique de l'imipramine. Lorsqu'ils et elles se tournaient vers la clinique pour trancher ce dilemme, les pharmacologues trouvaient en effet des hésitations similaires aux leurs. Celles-ci transparaisaient dans la terminologie utilisée par les psychiatres pour caractériser l'imipramine et la situer parmi les psychotropes. Ainsi, Kuhn avait initialement catégorisé l'imipramine comme une substance principalement sédative – ce qui explique vraisemblablement le choix de Geigy de commercialiser l'imipramine comme un *thymoleptique*, le terme signifiant littéralement qui « abaisse l'humeur »⁶¹. Ses collègues Henri Baruk (1897-1999) et Jean Delay (1907-1987) avaient respectivement testé

57 Thuillier/Nakajima/Grandjean/L'Huillier 1962, 497.

58 Domenjoz/Theobald 1959, 470-471.

59 Klerman/Cole 1965; Crimson 1966; Frommel/Fleury, 1959; Herre/Stewart/Charest 1961; Costa/Garattini/Valzelli 1960; Halliwell/Quinton/Williams 1964.

60 Baruk/Launay, 1959; Delay/Deniker 1961, 338; Hazard/Cheymol/Lévy/Boissier/Lechat 1969, 110; Sigg 1962.

61 Delay/Deniker 1961, 35.

l'imipramine sur l'animal et sur l'humain à la fin des années 1950. Ils pensaient que la substance possédait des effets stimulants, ce qui se manifestait notamment chez certain-es patient-e-s par « une inversion euphorique de l'humeur » voire un état d'excitation maniaque. Tous deux situaient en conséquence l'imipramine dans le groupe des *psychoanaleptiques* ; Delay plus spécifiquement dans le sous-groupe des *thymoanaleptiques* (qui stimule l'humeur)⁶².

Quelle qu'ait été leur opinion sur l'action de l'imipramine, les psychiatres convergeaient sur un point : la caractéristique essentielle du médicament était sa capacité à modifier l'humeur dépressive. Mais, ceci étant établi, des questions plus précises se posaient : dans quelles conditions et selon quels critères peut-on évaluer, chez l'animal, des modifications relatives à la sphère émotionnelle et affective ? Quelle est la variation fonctionnelle ou comportementale qui peut être interprétée comme étant similaire, à défaut d'être équivalente, à une modification de la tonalité affective chez l'humain par des moyens médicamenteux ?

Empirisme, mimétisme et mécanique

Quelle que soit la stratégie expérimentale envisagée – empirique, mimétique, ou mécaniste – il n'existait pas de solutions évidentes pour corrélérer une propriété pharmacologique objectivée chez l'animal de laboratoire à une modification de l'humeur triste.

Une première approche consistait à chercher parmi les tests disponibles une procédure qui soit relativement spécifique pour l'imipramine. Il aurait en principe été possible d'identifier, par tâtonnements et approximations successives, un test permettant de différencier l'imipramine d'autres types de molécules et d'établir un corrélat pharmacologique d'une action antidépressive. Toutefois, aucun des outils disponibles à la fin des années 1950 n'était adapté à la tâche. Le « dilemme », avec cette substance, était « qu'une activité antidépressive, à la différence de la sédation ou de la stimulation psychomotrice, ne pouv[ait] être mise en évidence chez les animaux normaux »⁶³.

62 *Ibid.*, 35-36.

63 *Crimson* 1966, 69.

Une seconde approche possible était d'utiliser un animal rendu « anormal ». Quand les pharmacologues fondent explicitement leur travail sur le recours à un modèle animal de la maladie prise pour cible, on peut alors parler d'une démarche « mimétique »⁶⁴. Dans cette optique, la capacité d'un médicament connu à modifier les anomalies comportementales ou biologiques présentées par le modèle animal peut, en principe, être interprétée comme indicative de l'action clinique recherchée.

Si l'on considère à présent cette approche sous le rapport des troubles de l'humeur, force est de constater qu'il était tout sauf évident d'adopter ici une stratégie « mimétique ». On ne connaissait aucune espèce animale développant spontanément un trouble que l'on aurait pu, d'une manière ou d'une autre, apparenter à une dépression, tout particulièrement à une dépression psychotique. Il était, à la limite, possible de rapprocher les dépressions réactionnelles des réactions survenant chez certains animaux après la perte de leur maître ou de leurs compagnons, soulignait, en 1959, le psychiatre canadien Heinz E. Lehmann (1911-1999) : « Ces dépressions animales présentent une étrange ressemblance avec les états dépressifs humains non seulement dans leurs motifs comportementaux généraux mais aussi à l'égard du principal facteur étiologique impliqué, à savoir la perte d'un objet aimé. » Cette interprétation d'inspiration psychanalytique préfigure une forme de modélisation animale de la dépression dont je traiterai dans le dernier chapitre. En revanche, « il n'y a pas pour l'instant de modèle expérimental des états dépressifs chez les animaux, du moins pas d'états dépressifs que le psychiatre accepterait comme des analogues du concept psychiatrique de dépression », faisait remarquer Lehmann⁶⁵.

La dépression était comme rétive à l'expérimentation, puisqu'on ne connaissait aucun moyen – « physiologique », « psychologique » ou « pharmacologique » – permettant d'induire, chez les humains, une dépression expérimentale⁶⁶. Et de l'humain

64 Gzil 2007, 187.

65 Lehmann 1959, I.

66 *Ibid.*

à l'animal, les problèmes se démultipliaient. Comment donner une définition opérationnelle du concept psychiatrique de dépression, de ses facteurs étiologiques présumés – structure de la personnalité, hérédité, événements de vie – en vue de les transposer en manipulations expérimentales concrètes ? Dans les différents symptômes non spécifiques présents dans les syndromes dépressifs, lesquels étaient susceptibles d'être reproduits, sous une forme simplifiée, chez l'animal expérimental ? Quid des symptômes clés des mélancolies : « douleur morale », « tristesse », « culpabilité » et « idées de mort » ?⁶⁷ Quelle sorte d'expérimentation peut-on développer en l'absence de connaissances sur les bases physiopathologiques des dépressions, et donc de critères biologiques pour mettre en équivalence le modèle animal et le syndrome humain ?

Une troisième approche envisageable pour sélectionner des tests précliniques peut être qualifiée de « mécaniste ». Ici, l'invention pharmaceutique se fonde sur la compréhension des modes d'action des médicaments, c'est-à-dire des mécanismes à travers lesquels les substances produisent leurs effets. Rapportée à la psychopharmacologie, cette approche présupposait *a minima* une hypothèse de travail liant la propriété thérapeutique recherchée aux effets d'une substance au niveau d'une structure ou d'un système cérébral déterminé (récepteur, enzymes, cellule nerveuse)⁶⁸. Précisons qu'il n'était pas nécessaire d'avoir techniquement accès aux réalités matérielles sous-tendant des entités conceptuelles pour appliquer cette logique : des marqueurs périphériques supposés représenter un processus central hypothétique déclenché par un mécanisme putatif pouvaient en principe être utilisés. Or le Tofranil était le produit des méthodes de la chimie organique et de la psychopathologie clinique, et non pas de la neurobiologie cellulaire ou moléculaire. Ses mécanismes d'action, et plus généralement la neurophysiologie cérébrale, étaient mal connus au moment de sa mise sur le marché. Comme l'a plus tard fait remarquer la pharmacologue Alexandra Delini-Stula (?), qui a intégré le laboratoire de psychopharmacologie de

67 Stéru 1981, 3.

68 Delini-Stula 1989, 288.

Geigy en 1968 et en a assumé la direction dans les années 1970 après la fusion avec Ciba :

Il faut se rappeler qu'à l'époque où furent développés les médicaments psychotropes on ignorait tout ou presque des processus neurobiologiques à l'œuvre dans le système nerveux central. Il fallait d'abord découvrir l'anatomie des systèmes de neurotransmission dans le cerveau, mais aussi les processus neurobiochimiques et les structures des récepteurs, qui constituent aujourd'hui les *cibles* de l'innovation psychopharmacologique. On ne disposait pas non plus des moyens techniques sophistiqués que l'on possède aujourd'hui et les méthodes de mesure biochimiques utilisées pour évaluer les effets des substances étaient rudimentaires. L'instrument le plus précis que l'expérimentateur avait à sa disposition pour évaluer les actions des psychotropes était l'observation. Partant des modifications du comportement observées chez l'animal expérimental, on tirait des analogies avec les actions cliniques. De même, la recherche de modèles animaux appropriés était principalement guidée par les symptômes cliniques⁶⁹.

La voie pharmacologique

Chez Geigy, les chercheur·e·s ont contourné ces difficultés en se tournant vers des tests d'interactions pharmacologiques, c'est-à-dire des tests où l'on mesurait la capacité d'une substance à augmenter ou atténuer l'action pharmacologique d'une autre substance. Cette méthode a en quelque sorte constitué la modalité d'expérimentalisation proprement pharmacologique de ces substances. Elle peut être rattachée à la longue histoire de la thérapie et du mélange de substances dans le but d'augmenter ou d'affaiblir la force des remèdes⁷⁰. Plus près de nous, cette méthode semble se rattacher à l'histoire de la toxicologie et des élaborations successives, à partir des années 1920 et 1930, du concept pharmacologique de récepteurs.

À partir de la fin des années 1950, cette approche pharmacologique de la production de tests précliniques s'est traduite par l'adoption de deux axes d'investigation principaux : d'un côté, l'« antagonisme contre une dépression expérimentale du système nerveux central » ; de l'autre, le « renforcement de l'activité

69 Delini-Stula 2008, 196.

70 Dagonet 1964.

adrénergique centrale »⁷¹. Autrement dit, il s'agissait de mettre en évidence la capacité de l'imipramine à contrecarrer les effets d'un déprimeur du système nerveux central, alternativement à augmenter les effets pharmacologiques de stimulants centraux. Ces deux approches peuvent être lues comme l'envers et l'endroit d'une même tentative. Mon hypothèse est que les pharmaciens, partant des observations cliniques, ont initialement cherché à développer des tests au sein desquels il était possible de faire apparaître une action dynamisante de l'imipramine, une sorte de stimulation non orthodoxe du système nerveux central, distincte de celle provoquée par les amphétamines.

Le test de la réserpine

Au cours des années 1960, la mise au point du test de la réserpine, relevant du premier axe, a sans conteste marqué le développement instrumental le plus important de la décennie pour organiser la quête industrielle de nouveaux antidépresseurs. Mais pourquoi utiliser une substance réputée hypotensive et neuroleptique pour chercher des corrélats pharmacologiques d'une action clinique antidépressive ?

Pour comprendre la démarche, il faut commencer par se référer aux études menées à partir du milieu des années 1950 à la jonction de la pharmacologie et de la neurochimie cérébrale sur les effets de la réserpine et ses interactions avec d'autres substances centralement actives. Initialement détachés de la question dépressive, ces travaux ont établi une série de corrélations entre les effets expérimentaux, d'ordre comportemental et biochimique, et les effets thérapeutiques des nouveaux médicaments psychotropes, qui ont favorisé le redéploiement de la réserpine comme substance d'épreuve dans la recherche de nouveaux antidépresseurs.

71 Sigg/Gyermerk/Hill 1965, 144.

Résérpine, neurochimie cérébrale et dépression

Au cours des années 1950, pharmacologues et biochimistes ont intensément étudié la neuropharmacologie de ce médicament, contribuant au renouvellement des recherches sur la neurotransmission dans le système nerveux central. À cette période, l'idée d'une transmission chimique de l'influx nerveux entre cellules nerveuses au niveau des synapses était relativement bien établie pour le système nerveux périphérique, mais peinait encore à percer au niveau central. Les neurotransmetteurs périphériques connus ne permettaient pas d'étayer la thèse d'une neurotransmission chimique centrale, l'acétylcholine et la noradrénaline semblant être peu présentes dans le cerveau. Il existait enfin une conception théorique rivale, scientifiquement dominante, qui rendait compte de la neurotransmission centrale en termes strictement électriques, comme l'a montré l'historien Jean-Claude Dupont⁷². Au début des années 1950, l'introduction des nouvelles substances psychotropes, sur fond de développement de la neuro-endocrinologie, fit basculer la confrontation des conceptions électriques et chimiques à l'avantage des secondes⁷³.

Peu de temps après l'identification des propriétés hallucinogènes du LSD, l'apparition de la résérpine a coïncidé avec le repérage, en 1953, de la sérotonine dans le cerveau⁷⁴. La sérotonine avait été identifiée depuis la fin des années 1930, dans les tissus folliculaires de l'intestin et les plaquettes sanguines, comme une substance endogène aux propriétés vasoconstrictrices. Ses fonctions physiologiques demeuraient cependant mystérieuses. En 1953, le pharmacologue John H. Gaddum (1900-1965)⁷⁵, suivi de près par les biochimistes Dilworth W. Woolley (1914-1966) et Elliott N. Shaw (?)⁷⁶, démontra que le LSD était un antagoniste des effets contractants de la sérotonine sur les muscles lisses de l'utérus isolé chez

72 Dupont 1999, 36-55, 2001.

73 Dupont 1999, 205-212.

74 Twarog/Page 1953.

75 Gaddum 1953.

76 Woolley/Shaw, 1957.

la ratte. Ces résultats suggéraient deux choses : d'un côté, la sérotonine jouait potentiellement un rôle dans le système nerveux central ; de l'autre, le LSD produisait peut-être ses effets psychotoxiques « en interférant avec la fonction normale de la sérotonine dans le cerveau »⁷⁷.

Ces conjectures ont donné l'impulsion aux travaux décisifs du laboratoire de pharmacologie chimique de Bernard B. Brodie (1907-1989) au National Heart Institute, à Bethesda. Partant des effets physiologiques de la réserpine, ces chercheurs ont amorcé une série de tests d'interactions entre le LSD, la sérotonine et la réserpine. Les résultats de leurs recherches ont à la fois suggéré une fonction neuromédiatrice centrale de la sérotonine et des modes d'action des psychotropes⁷⁸.

La réserpine était un déprimeur puissant du système nerveux central. Elle entraînait, chez l'animal expérimental, une « sédation profonde »⁷⁹, qui se manifestait par une réduction marquée, voire une cessation de « l'activité locomotrice et exploratoire », avec « posture prostrée » et « immobilité cataleptique »⁸⁰. Les autres symptômes caractéristiques du syndrome réserpinique étaient l'hypothermie, la ptose des paupières et une collection d'effets parasymphatiques. À la manière de la chlorpromazine, la réserpine accentuait, enfin, l'effet hypnotique des barbituriques ou de l'alcool, prolongeant la durée du « sommeil expérimental ».

Brodie et ses collègues constatèrent que la sérotonine produisait, chez la souris, des effets similaires à ceux de la réserpine (sédation et potentialisation du sommeil artificiel)⁸¹. Sur cette base, ils testèrent d'abord, avec succès, l'antagonisme du LSD vis-à-vis de la potentialisation du sommeil expérimental par la sérotonine⁸². À leurs yeux, ces expériences confortaient l'hypothèse d'un rôle de la sérotonine dans le système nerveux central, car elles avaient « démontré pour la première fois que le LSD pouvait avoir

77 Shore/Pletscher/Tomich/Carlsson/Kuntzman/Brodie 1957, 609.

78 Dupont 1999, 216-222 ; Valenstein 1988, 70.

79 Hazard/Cheymol/Lévy/Boissier/Lechat 1969, 110.

80 Delini-Stula 1988, 79.

81 Shore/Silver/Brodie 1955a.

82 Shore/Silver/Brodie 1955b.

une action antagonique sur une action centrale de la sérotonine chez l'animal intact »⁸³. Les similitudes d'effets entre la sérotonine et la réserpine suggéraient également « la possibilité que certaines actions de la réserpine pouvaient être influencées par la libération de sérotonine normalement présente dans les stocks corporels »⁸⁴. Pour mettre à l'épreuve cette hypothèse, l'équipe de Brodie conçut un nouveau test : si l'action de la réserpine s'exerçait par médiation de la sérotonine, alors ses actions centrales devaient également être bloquées par le LSD, puisque cette dernière substance était un antagoniste de la sérotonine. De fait, les effets centraux de la réserpine – sédation et potentialisation des barbituriques – étaient diminués par un prétraitement au LSD⁸⁵. D'autres expériences confortèrent sans la valider l'hypothèse d'un mode d'action de la réserpine lié à la sérotonine ; l'équipe de Brodie observa dans des préparations tissulaires cérébrales un déclin rapide la sérotonine sous l'effet de réserpine⁸⁶. Cette disparition graduelle de la sérotonine était corrélée temporellement avec l'augmentation des effets pharmacologiques de la réserpine sur les plans comportemental et neurovégétatif⁸⁷.

Sur la base de ces résultats, Brodie et ses collègues ont suggéré que la sérotonine était un neurotransmetteur chimique, produit et libéré en continu au niveau des synapses dans le système nerveux central⁸⁸. Ils ont également proposé un mécanisme d'action de la réserpine : l'alcaloïde pouvait agir en « bloquant le mécanisme de stockage du médiateur sans en inhiber la synthèse », provoquant ainsi une « libération continue de sérotonine dans la fente synaptique », ainsi que l'a résumé Dupont⁸⁹.

83 Shore/Pletscher/Tomich/Carlsson/Kuntzman/Brodie 1957, 609.

84 Shore/Silver/Brodie 1955a, 285.

85 Shore/Silver/Brodie 1955b.

86 L'extension des investigations aux tissus cérébraux fut facilitée par la mise au point, en 1955, du premier spectrofluorimètre par l'équipe de S. Undenfriend, également affiliée au National Heart Institute. Cet outil facilita grandement l'identification et la mesure des dosages d'amines et de leurs pré-curseurs dans les liquides biologiques. Pletscher 2010.

87 Shore/Pletscher/Tomich/Carlsson/Kuntzman/Brodie 1957, 611.

88 Brodie/Tomich/Kuntzman/Shore 1957, 461.

89 Dupont 1999, 220.

Prolongeant l'hypothèse jusqu'au niveau clinique, l'équipe de Bethesda a enfin spéculé que « les effets bénéfiques de la réserpine dans les troubles mentaux résult[aient] de la libération de sérotonine » dans le cerveau⁹⁰.

Cette hypothèse a rapidement été concurrencée par des conceptions rivales du mode d'action de la réserpine, liées à l'identification des effets dépléteurs de la réserpine sur les stocks de noradrénaline puis, plus tard, de la dopamine⁹¹. Brodie toutefois a défendu avec fermeté son hypothèse, conforté qu'il était par les résultats obtenus dans des expériences complémentaires, qui nous rapprochent rétrospectivement de la question dépressive.

En 1956, l'équipe de Bethesda et des chercheurs des Warner-Chilcott Laboratories ont réalisé presque simultanément des tests d'interactions entre la réserpine et l'iproniazide⁹². Depuis ses premiers usages dans le traitement de la tuberculose, il avait été montré que l'iproniazide inhibait la monoamine oxydase, une enzyme qui participe à la dégradation des amines biogènes comme la sérotonine. C'est cette propriété qui intéressait les neuropharmacologues : puisque la déplétion sérotoninergique était supposément responsable des effets sédatifs de la réserpine, il s'agissait pour eux d'augmenter au préalable la concentration de sérotonine dans le cerveau en bloquant l'activité de l'enzyme, et d'observer les conséquences sur le comportement animal⁹³.

Au sein des laboratoires Warner-Chilcott, le psychiatre Kline put constater par lui-même « le résultat curieux » obtenu dans ce test d'interaction pharmacologique : « lorsqu'on lui administrait l'iproniazide en premier et la réserpine par la suite, au lieu que l'animal devienne plus calme, il était considérablement plus agité. » Au lieu d'une sédation, ce traitement avait déclenché une hyperactivité avec dilatation des pupilles, salivation et irritabilité accrue. Concernant le mode d'action de la réserpine, ce résultat suggérait la séquence suivante : la substance provoquait

90 Pletscher/Shore/Brodie 1955, 375.

91 Sulser/Brodie 1960 ; Brodie/Gessa/Costa 1962 ; Dupont 1999, 220-223 ; Valenstein 1988, 70.

92 Valenstein 1988, 71.

93 Shore/Brodie 1957 ; Chessin/Kramer/Scott 1957.

une libération importante de sérotonine dans le cerveau, laquelle était rapidement dégradée par la monoamine oxydase. La conséquence était un déficit prolongé de la concentration de sérotonine dans le cerveau, déficit auquel les neuropharmacologues attribuèrent, sans preuve directe, la responsabilité de l'état d'akinésie observé chez l'animal. Ce résultat aurait aussi, et surtout, motivé l'expérimentation de l'iproniazide dans des cas de dépression. En 1959, Kline s'est ainsi souvenu avoir été :

[...] impressionné par le fait [que des souris ainsi traitées] semblaient être des « super souris ». J'ai pensé qu'il serait merveilleux si nous pouvions faire en sorte que certains de nos patients apathiques et déprimés ressemblent, même de loin, à ces animaux hyper-alertes et hyper-attentifs⁹⁴.

Un autre développement clinique, parallèle et indépendant, a contribué à articuler la réserpine à la question dépressive. Au milieu des années 1950, des spécialistes des pathologies cardiovasculaires lui ont attribué un effet dépressogène, rapportant avoir observé l'apparition de dépressions psychiques chez une proportion alarmante de personnes souffrant d'hypertension et traitées avec la *Rauwolfia* ou la réserpine⁹⁵.

Antidépresseurs tricycliques et syndrome réserpinique

Lorsque les pharmacologues se sont mis en quête de tests animaux prédictifs d'un effet antidépresseur, il existait donc toute une série de corrélations entre les effets de la réserpine et de l'iproniazide. Comme l'a résumé le neuroscientifique Elliot S. Valenstein, la réserpine provoquait chez l'animal expérimental une baisse flagrante de l'activité locomotrice, pouvant aller jusqu'à l'immobilité, ainsi qu'un manque de réactivité. Les spécialistes des pathologies cardiovasculaires avaient attribué un effet dépressogène à la réserpine. Dans la mesure où l'inhibition

94 Kline 1959, 456.

95 Muller/Pryor/Gibbons/Orgain 1955 ; Harris 1957 ; Baumeister/Hawkins/Üzelac 2003.

psychomotrice était une des manifestations des états dépressifs, la sédation induite par la réserpine a probablement été rapprochée de ce symptôme. En parallèle, les biochimistes avaient montré que l'iproniazide prévenait les effets sédatifs de la réserpine, et provoquait même des signes d'excitation de type amphétaminique. Partant notamment de cet antagonisme constaté chez l'animal, Kline essaya l'iproniazide chez des personnes déprimées, avec le résultat que l'on sait.

À la fin des années 1950 et au début des années 1960, plusieurs laboratoires de pharmacologie confirmèrent l'existence d'un antagonisme similaire de l'imipramine à l'égard des effets de la réserpine⁹⁶. Chez Geigy, les pharmacologues avaient par exemple injecté une dose de 2 mg/kg de réserpine à des rats, puis une dose importante de 50 mg/kg d'imipramine. Sous l'action de ce traitement, les effets sédatifs de l'alcaloïde furent inhibés pendant une heure environ. Cet antagonisme fut confirmé dans une autre procédure expérimentale, appelée le « Lidspalten Test ». Elle consistait à étudier l'effet de l'imipramine sur deux symptômes caractéristiques du syndrome réserpinique chez le rat : la contraction du diamètre de la pupille et la fermeture anormale de la paupière. Des doses importantes d'imipramine élargissaient pendant quelques heures l'ouverture de la paupière et prévenaient l'apparition du myosis⁹⁷.

Domenjoz et Theobald conclurent leur article de 1959 sur la pharmacologie générale de l'imipramine en suggérant qu'une composante « dynamique positive », une activation de l'élan [*Antrieb*], pouvait être déduite de cet antagonisme⁹⁸. Il est à noter qu'ils n'établirent aucun lien explicite entre les perturbations fonctionnelles et comportementales provoquées par l'alcaloïde et les signes cliniques des troubles de l'humeur. L'antagonisme réserpine-imipramine n'a pas été interprété comme un modèle animal de la dépression. Il s'agissait avant tout d'une procédure

96 Delini-Stula 1988, 60 ; Costa/Garattini/Valzelli 1960 ; Chen/Bohner 1961 ; Sulser/Bickel/Brodie 1961 ; Askew 1963.

97 Sur la comparaison des effets de l'imipramine et d'autres substances dans ce test, voir : Delini-Stula 1988, 71-79 ; Halliwell/Quinton/Williams 1964, 344.

98 Domenjoz/Theobald 1959, 487.

expérimentale permettant de rendre visible et quantifiable une action supposée « dynamisante » de l'imipramine.

La stabilisation de ce test préclinique est intervenue au début des années 1960, à la faveur d'un échange transatlantique de substances et de données entre les laboratoires de Geigy et l'équipe de Brodie. C'est aussi en lien direct avec ces interactions que l'entreprise développa son second antidépresseur : la désipramine, un métabolite de l'imipramine synthétisé en 1959. L'intérêt des responsables de la recherche pour cette molécule avait en effet été catalysé par les résultats expérimentaux obtenus dans le laboratoire de Bethesda.

Au début des années 1960, l'équipe de Brodie essayait de percer le mystère des mécanismes d'action des antidépresseurs tricycliques. Ces chercheurs avaient notamment mesuré le taux d'imipramine trouvé dans les cerveaux de leurs créatures de laboratoire après un traitement chronique. Les données collectées suggéraient que l'action antidépressive de l'imipramine était en fait conditionnée par l'accumulation de désipramine dans le cerveau⁹⁹. Cette hypothèse aurait suffi à créer la surprise, mais Brodie, communiquant ses résultats aux responsables de la recherche de Geigy, la flanqua d'une annonce supplémentaire. Voici ce que l'on peut lire dans la retranscription d'une conversation téléphonique entre Brodie et Häfliger, qui s'est tenue en juillet 1961 :

Il a un test (expérimentation animale), qui permet d'évaluer spécifiquement une action antidépressive. Avec ce test, il arrive à distinguer rapidement les substances qui ont une action antidépressive des substances qui ont une action du type inhibiteurs de la monoamine oxydase ou amphétamine.

L'annotation manuscrite « Kaum zu glauben ! » (à peine croyable !) griffonnée dans les marges du document trahit toute la surprise qu'a suscitée la nouvelle¹⁰⁰.

99 Gillette/Dingell/Sulser/Kuntzman/Brodie 1961.

100 Häfliger F., « Aktennotiz über Telefongespräch mit Dr. B. Brodie am 6. 7. 1961 », 10/11 juillet 1961, ANFGB, PP130/1, Jahresberichte der Pharmazeut. Abteilung 1960-1966, Spartenbericht Pharmazeutika 1965, 1.

Le test de Brodie était pourtant un test d'antagonisme de la réserpine, qui dans son principe n'avait rien de particulièrement novateur. Son originalité se jouait dans les détails du protocole expérimental. Son équipe avait constaté qu'il y avait une période de latence entre l'administration de l'imipramine et l'expression de son antagonisme vis-à-vis de la réserpine. Cette observation leur inspira l'idée d'un prétraitement *chronique* avec l'antidépresseur avant l'administration de réserpine ou de succédanés comme le Ro-4-1284¹⁰¹. Or l'antagonisme était plus prononcé en administration chronique qu'avec une dose unique : les rats ayant subi ce traitement ne présentaient aucun des signes caractéristiques du syndrome résérpinique.

L'équipe de Bethesda chercha une explication neurobiologique aux conséquences fonctionnelles différentielles de la modalité de prétraitement à l'imipramine employée. Le pharmacologue Fridolin Sulser (1926-2016) s'associa à James V. Dingell (?) qui venait de mettre au point une méthode fluorimétrique pour mesurer la concentration des substances chimiques dans les tissus cérébraux prélevés sur les sujets expérimentaux. Contre toute attente, les cerveaux des rats ne contenaient pas un taux important d'imipramine. Ils présentaient cependant une forte concentration de désipramine. Forte de ce résultat, l'équipe testa la capacité de la désipramine à s'opposer aux effets comportementaux du Ro-4-1284. L'action du métabolite était plus puissante et plus rapide que celle de l'imipramine. Mieux, d'après leurs observations, la désipramine « inversait » la sédation et provoquait un syndrome caractérisé par une hyperactivité stéréotypée. « Placés au sommet d'une boîte d'environ 30 cm de haut », les rats ainsi traités en « arpent[aient] le périmètre avec une activité incessante, regardant par-dessus les côtés et sautant au sol pour continuer leurs mouvements centrifuges »¹⁰². Cette hyperactivité se redoublait d'une « indifférence apparente à l'égard des stimuli externes », ainsi que d'une sorte de « désintéressement » vis-à-vis de leurs congénères,

101 Le Ro-4-1284 est un dépresseur du système nerveux central qui agit très rapidement et provoque des effets centraux et périphériques comparables à ceux de la réserpine.

102 Sulser/Bickel/Brodie 1964, 321.

qu'ils escaladaient sans vergogne, tout affairés qu'ils étaient à leurs explorations¹⁰³. La conduite compulsive, presque « robotique », des rats se distinguait de la « précipitation erratique observée après l'amphétamine ». Le tableau était celui « d'une excitation endogène spontanée, et non pas d'une réactivité ou irritabilité accrue »¹⁰⁴. Par ailleurs, le groupe de Bethesda crut avoir montré que l'imipramine ne prévenait les effets sédatifs du Ro-4-1284 que lorsque la concentration du métabolite dans le cerveau était plus élevée que celle du composé source. D'où l'hypothèse suivant laquelle l'accumulation de désipramine dans le cerveau était impliquée dans l'action thérapeutique des antidépresseurs tricycliques, ce qui suggérait que le métabolite pouvait être un antidépresseur plus actif que l'imipramine. Brodie et ses collègues considéraient que leur variante du test d'interaction entre l'imipramine et la réserpine avait fait apparaître pour la première fois une « élimination » du syndrome de type réserpinique et permettait de prédire le degré d'activité d'un antidépresseur potentiel chez l'animal expérimental.

À la même période, Geigy reçut les premiers rapports des psychiatres sur les essais cliniques préliminaires avec la désipramine qui avait été menés dans trois cliniques psychiatriques suisses. Les observations cliniques semblaient confirmer les résultats obtenus chez l'animal de laboratoire. Aux yeux des psychiatres, les indications thérapeutiques de la désipramine étaient comparables à celles du Tofranil. Surtout, la désipramine, agissait beaucoup plus rapidement que l'imipramine, et l'activation psychique et motrice dominait le tableau clinique des personnes sous traitement¹⁰⁵. La composante stimulante du produit, conjointement soulignée par l'expérimentation animale et la clinique, a d'ailleurs été l'argument de vente principal du Pertofran, introduit sur le marché en 1962.

La mise sur le marché du Pertofran a vraisemblablement contribué à « valider », de manière empirique, l'usage du test de la réserpine pour la recherche de nouveaux antidépresseurs. Celui-ci semblait non seulement disposer d'une bonne valeur

103 Sulser/Bickel/Brodie 1961, 126.

104 Crimson 1966, 35. Voir aussi Sulser/Bickel/Brodie 1964, 322.

105 Brodie/Dick/Kielholz/Pöldinger/Theobald 1961.

prédictive d'une action antidépressive en clinique, mais il permettait également de différencier de manière qualitative l'imipramine et ses dérivés des phénothiazines neuroleptiques. De fait, la chlorpromazine ne s'opposait pas aux effets de la réserpine. À des doses thérapeutiques, elle augmentait même la plupart des effets de l'alcaloïde. Avec le test d'antagonisme à la réserpine, les pharmacologues industriels disposaient donc enfin d'un outil pour se frayer un chemin à travers le maquis pharmacologique des antidépresseurs tricycliques¹⁰⁶. Au cours des années 1960, ce test et ses innombrables variantes sont devenus des standards dans l'industrie pharmaceutique pour détecter de nouveaux antidépresseurs, plus actifs que les médicaments connus.

Quand les pharmacologues de Geigy ont commencé à utiliser l'antagonisme de l'imipramine vis-à-vis de la réserpine, il ne s'agissait apparemment pas pour eux et elles de simuler, chez l'animal, un aspect de la dépression. Le processus de construction d'un système d'équivalences entre le laboratoire et la clinique a pris pour point de départ la molécule-médicament, plutôt que les états dépressifs. Pour développer de nouveaux tests précliniques, les pharmacologues se sont principalement référés à la caractérisation clinique des propriétés thérapeutiques du Tofranil, et aux classifications psychiatriques des médicaments psychotropes. Tout en s'efforçant de différencier entre elles les substances prototypes des différents groupes de psychotropes, ils et elles ont cherché des tests animaux permettant de rendre observable et manipulable une action « dynamisante » de l'imipramine. La mise en rapport entre ses effets chez l'animal et son action antidépressive chez les humains a impliqué une traduction qui n'était pas – et c'est peu dire – rigoureusement équivalente. Les tests développés pour la recherche de substances antidépressives modélisaient, à la limite, l'action clinique du Tofranil sur l'inhibition psychomotrice et sur l'hypofonction du système nerveux sympathique observées dans certains états dépressifs, mais pas la normalisation de l'humeur en tant que telle.

106 Walter Theobald, « Quartalsbericht IV / 1961. 1. Oktober - 31. Dez. », 2 ; « Quartalsbericht IV/ 1963. 1 ; Oktober - 31. Dez. Mit Übersicht 1963 », 6, ANFGB, WI 40/173, Wissenschaftliche Tätigkeit – Forschung Berichte der Chemiker - Dr. W. Theobald, 1961-1964.

Ceci étant dit, le rat sous réserpine a ultérieurement été réinterprété comme un « modèle animal pharmacogène de la dépression »¹⁰⁷. Ce changement de statut peut être rattaché aux échanges qui se sont noués dans les années 1950 et 1960 entre la pharmacologie, la neurochimie cérébrale et la psychiatrie biologique, qui ont conduit à l'élaboration d'hypothèses postulant une origine biochimique des troubles mentaux.

Dans le champ de la dépression, deux ensembles de travaux ont posé les fondations de ces spéculations : les travaux expérimentaux sur la neuropharmacologie de la réserpine et les tests d'interaction iproniazide-réserpine, d'une part, et, d'autre part, les rapports cliniques sur la capacité de ces deux substances à respectivement soulager ou provoquer un état dépressif. En 1959, Guy M. Everett (?) et James E. P. Toman (?) en proposèrent une première mouture. Leur réflexion s'adossait pour partie aux travaux expérimentaux menés sur les animaux au sujet de l'influence des médicaments psychotropes sur l'activité des amines biogènes. Everett et Toman suggérèrent que ces amines jouaient potentiellement un rôle dans la régulation du comportement psychomoteur des organismes vivants : la présence en excès de ces molécules entraînerait « irritabilité » « agitation » et « agressivité », tandis qu'une déficience serait à l'origine d'un état de « dépression » et de « lassitude générale »¹⁰⁸.

Ce sont les travaux conduits par les biochimistes sur le métabolisme des amines biogènes qui consolidèrent l'hypothèse émergente d'un dysfonctionnement de la neurotransmission dans les troubles affectifs. Comme l'ont montré Valenstein et Dupont, cela a conduit à l'élaboration de nouvelles hypothèses sur le mode d'action des antidépresseurs tricycliques, qui ont ensuite été en quelque sorte extrapolées à la pathogenèse des troubles affectifs¹⁰⁹.

Entre la fin des années 1950 et le milieu des années 1960, plusieurs équipes de biochimistes perfectionnèrent de nouvelles techniques de marquage radioactif et d'injection intraventriculaire des molécules des neurotransmetteurs. Leurs

107 Delini-Stula 1988, 14.

108 Cité dans Valenstein 1988, 72.

109 *Ibid.*, 71-79 ; Dupont 1999, 224-225.

usages ont permis d'associer les antidépresseurs tricycliques à un mécanisme biochimique particulier, alternatif à la monoamine oxydase. Les biochimistes suggérèrent que l'imipramine et ses dérivés inhibaient la recapture (réabsorption) de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine dans les neurones. L'hypothèse neurophysiologique associée à ce mécanisme était que ces substances renforçaient l'action des neurotransmetteurs dans le cerveau en augmentant leur concentration extracellulaire. Au milieu des années 1960, les biochimistes et neuropharmacologues Julius Axelrod (1912-2004), Jacques Glowinski (1936-2020) et Leslie L. Iversen (1937-2020) suggérèrent que les propriétés thérapeutiques de l'imipramine et de ses dérivés pouvaient être liées à ce mécanisme. Autrement dit, les antidépresseurs tricycliques amélioraient l'état des personnes dépressives en favorisant la neurotransmission (noradrénergique) au niveau cérébral.

Au milieu des années 1960, plusieurs psychiatres, dont William E. Bunney (né en 1930), John M. Davis (?) et Joseph J. Schildkraut (1934-2006) du National Institute of Mental Health (NIMH), la principale agence fédérale des États-Unis pour la recherche sur la santé mentale, publièrent des articles de synthèse sur les travaux cliniques et expérimentaux disponibles sur les médicaments de l'esprit. Ils élaborèrent de manière formelle l'hypothèse suivant laquelle les troubles affectifs étaient liés à un dysfonctionnement de la neurotransmission monoaminergique au niveau cérébral, spécialement les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques¹¹⁰. Il s'agissait là d'hypothèses principalement fondées sur des indications indirectes, au sens où il n'avait pas été démontré que les personnes souffrant de troubles affectifs présentaient un dérèglement de l'activité monoaminergique centrale. Par un effet de bouclage paradoxal, « le » rat sous réserpine a progressivement été réinterprété comme un modèle animal de la dépression, c'est-à-dire de la fonction monoaminergique supposément altérée dans les troubles de l'humeur.

110 Bunney/Davis 1965; Schildkraut 1965; Schildkraut/Kety 1967; Coppen 1967.

Chapitre 3

Modéliser le marché des psychotropes : entre recherche industrielle et marketing scientifique

Au cours des années 1960, les psychopharmacologues de Geigy ont progressivement incorporé les nouveaux tests animaux dans des batteries de criblage, développant un schème d'investigation préclinique standardisé fondé sur une succession d'étapes prédéterminées¹. Ce système de tri avait pour vocation de transposer à l'échelle expérimentale les priorités de l'innovation psychopharmaceutique, de les convertir en pratiques de recherche concrètes. Il s'agit, dans ce chapitre, d'explicitier le caractère industriel de ces pratiques expérimentales en montrant en quoi elles ont dépendu des stratégies changeantes de l'entreprise en matière de construction de marché.

Chez Geigy, le mode de définition des cibles de l'innovation thérapeutique a subi deux inflexions majeures durant cette période. Les responsables de la recherche ont d'abord recentré

1 Ce chapitre reprend et développe un chapitre de l'ouvrage collectif publié en 2015 par Pickering & Chatto sous la direction de Jean-Paul Gaudillière et Ulrike Thoms *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry* (p. 191-212), ainsi qu'un article co-écrit avec Jean-Paul Gaudillière et publié en 2016 dans *Bulletin of the History of Medicine* (90, p. 455-490).

leur attention sur des cibles symptomatiques transversales à différentes catégories diagnostiques présentes dans les nosologies psychiatriques : anxiété, dysphorie, agitation, et inhibition psychique ou motrice. En parallèle, les rapports entre les différents groupes de médicaments psychotropes ont été réévalués en interne, débouchant sur l'effritement des distinctions établies par les psychiatres entre antidépresseurs, tranquillisants et neuroleptiques. Ces inflexions peuvent être reliées aux interactions complexes qui se sont nouées dans les années 1960 entre la clinique, le laboratoire et le marketing scientifique.

Le mouvement dont nous allons suivre le développement a été initié dans le monde de la clinique et de la recherche psychiatrique. Au début de la décennie, les psychiatres ont, pour diverses raisons, commencé à envisager le champ d'application des antidépresseurs en se référant à des configurations particulières de symptômes plutôt qu'à des catégories diagnostiques. Mon premier argument est que cette lecture davantage phénoménologique que nosologique de la chimiothérapie antidépressive a influencé les pratiques industrielles d'invention de médications antidépressives, contribuant à une redéfinition du type de propriétés pharmacologiques recherchées chez les antidépresseurs potentiels. À l'échelle expérimentale, ceci s'est traduit par un usage combiné de plusieurs tests auparavant associés à des classes de médicaments psychotropes différentes. Ces pratiques signalaient la mise en place de ce que j'appelle une stratégie de criblage inter-classes, c'est-à-dire une méthode de tri qui opérationnalisait la frontière flexible entre les antidépresseurs, les neuroleptiques et les tranquillisants.

Mon second argument est que l'influence croissante du marketing scientifique sur la recherche a, chez Geigy, exacerbé la dilution des frontières entre les antidépresseurs, les tranquillisants et les neuroleptiques, en même temps qu'elle a renforcé l'approche phénoménologique de la chimiothérapie psychiatrique. À la fin des années 1960, les responsables de la recherche se sont appuyés sur des études de marché pour formuler de nouveaux objectifs d'innovation thérapeutique de sorte à « conquérir » le marché de la médecine générale. Dans ce cadre, on a assisté à la mise en place d'une nouvelle façon d'appréhender le

marché des psychotropes, caractérisée par la notion d'un continuum commercial entre les antidépresseurs, les tranquillisants et les neuroleptiques. À partir de l'analyse du dispositif de criblage formalisé au cours de cette période, je m'efforce de comprendre comment les pharmacologues de l'industrie ont adapté leurs pratiques expérimentales pour répondre aux priorités commerciales changeantes de la firme. J'explique en quoi le schème d'investigation préclinique adopté à la fin des années 1960 permettait d'organiser la recherche de nouveaux types de substances psychoactives. Je me concentre donc ici sur les dynamiques de modélisation, les outils et les concepts expérimentaux qui ont permis d'aligner le travail en laboratoire sur les pratiques marketing et les objectifs commerciaux changeants de la firme.

Je conclus ce chapitre par une analyse de la trajectoire marketing du Ludiomil, un antidépresseur issu de la fusion entre Geigy et Ciba. À partir de l'analyse des campagnes de promotion successivement mises en œuvre dans les années 1970, je montre comment les tendances en question ont façonné les pratiques de construction de marché des antidépresseurs. La trajectoire marketing du Ludiomil fournit des clés pour comprendre l'avènement de la notion psychiatrique contemporaine de dépression entendue comme un trouble mental modéré, à forte prévalence, et principalement pris en charge en médecine générale avec des antidépresseurs.

Construire le marché du Tofranil. Les symptômes comme unités marketing

Entre 1958 et 1962, Geigy orchestra depuis Bâle le lancement du Tofranil en Suisse, en France et en Allemagne². Les responsables de la firme souhaitaient que cette campagne promotionnelle, principalement destinée à la psychiatrie hospitalière, soit

2 Gaudillière 2015a, 171.

remarquable. Le département publicitaire de la firme s'était ad-joint les services de graphistes suisses réputés, qui développèrent une communication d'entreprise élégante, immédiatement reconnaissable, combinant les éléments du « style suisse » – couleurs en aplat, formes géométriques, minimalisme – à ceux d'une pop culture émergente³. Outre la forme, l'organisation générale de la campagne participait d'une communication d'entreprise professionnalisée. Brochures, flyers et courriers personnalisés déclinaient le message publicitaire sur de multiples supports. On y trouvait les points clés d'articles parus dans des revues médicales, des études de cas « illustratives », ou encore des résultats d'essais cliniques exprimés en termes semi-quantitatifs. Les supports promotionnels organisaient, selon un motif répertorié par Greene, une certaine porosité entre publicité et information médicale⁴. Un autre canal promotionnel mobilisait les effectifs alors croissants des visiteurs et visiteuses médicales de Geigy, qui allaient présenter ses produits aux praticien-ne-s et aux responsables des hôpitaux en vue de les inciter à prescrire⁵.

Tout au long de la campagne, l'équipe marketing roda un argument de vente : le Tofranil possédait une action chimiothé-rapeutique inédite sur le noyau des états dépressifs, l'humeur triste. Son efficacité était comparable à celle de la sismothérapie, la pénibilité en moins. En parallèle, l'entreprise s'efforça d'élargir le spectre d'indications du Tofranil. Les psychiatres suisses avaient souligné toute l'importance du diagnostic différentiel pour optimiser le traitement. Pour Kuhn, Kielholz et Raymond Battegay (1927-2016), le médicament était particulièrement indi-qué dans les cas de dépressions endogènes, vitales, c'est-à-dire dans « les mélancolies angoissées et inhibées »⁶. Cependant, ces troubles correspondaient à une part relativement faible des états dépressifs. Afin de contourner cette indication restrictive, « les responsables du département médical de Geigy ont juxtaposé une liste de symptômes [de type neurasthénie] avec des classifications

3 Museum für Gestaltung Zürich/Janser/Junod 2009.

4 Greene 2008.

5 Sur l'histoire de cette figure, voir : Greene 2004.

6 Kielholz 1959, 55 ; voir aussi Kielholz/Battegay 1958.

existantes ». Cette démarche, explique Gaudillière, permettait de « simultanément préconiser un usage général du Tofranil (il améliorerait presque toutes les formes de dépression) *et* une hiérarchie spécifique entre les différents diagnostics, conservant la dépression endogène comme l'indication la plus appropriée »⁷.

La publicité reproduisait ainsi des classifications existantes, dont celle proposée par Kielholz avec ses cinq formes différentes de dépression organisées le long d'un axe étiologique somatogène-psychogène. À cet égard, si Geigy avait acté l'idée d'une diminution de l'efficacité thérapeutique du Tofranil à mesure que l'on s'éloignait des dépressions endogènes, elle encourageait cependant les spécialistes à ne pas se fier aveuglément à des classifications potentiellement arbitraires. Comme l'indiquait l'une des brochures :

Très fréquemment [...] on est en présence de facteurs endogènes et exogènes à la fois. C'est pourquoi on tend de plus en plus à décrire la dépression en se fondant sur certains symptômes principaux bien précis, ('targets symptoms')⁸.

Un problème de diagnostic se posait effectivement pour des formes de dépression étiologiquement mixtes ou transitoires, cas complexes qui brouillaient l'affiliation à une entité nosologique univoque. D'où la recommandation de penser le geste thérapeutique à partir de manifestations symptomatiques particulières plutôt que d'un diagnostic clinique général.

Cette mise en avant des symptômes dans la stratégie de marketing exprimait avant tout la volonté de promouvoir l'usage du Tofranil au-delà des formes les plus sévères de dépressions, celles traitées dans les hôpitaux. Plus marginalement, l'objectif était également d'atteindre le marché de la médecine générale. De ce point de vue, la campagne rencontra un succès mitigé. Elle ne déboucha pas sur une adoption massive du médicament par les généralistes. Cette frilosité fut attribuée à la lenteur de son action thérapeutique ainsi qu'à ses effets secondaires

7 Gaudillière 2015a, 172.

8 « Tofranil. Thymoleptique. Dissipe la dépression », brochure promotionnelle, s. d., ANFGB, PP 22/7 Produktion Pharma Tofranil, 5.

importants (sécheresse des muqueuses, tachycardie, sueurs et troubles de l'accommodation, etc.)⁹, ce qui rendait son utilisation « plutôt exigeante également en termes de temps pour le médecin »¹⁰. Néanmoins, les ventes du produit ont progressivement augmenté¹¹. Au début des années 1960, le Tofranil était devenu le médicament de référence pour les dépressions sévères et a, de ce fait, été amplement copié par d'autres firmes pharmaceutiques.

« Que traitent les traitements ? »¹²

Des entités diagnostiques aux symptômes cibles

L'investissement des symptômes comme unités marketing faisait écho à une tendance clinique plus générale. Au cours des années 1960, deux développements au moins ont conduit les psychiatres à adopter une approche plus « phénoménologique » que « nosologique » de la chimiothérapie antidépressive¹³ : d'une part, la psychopharmacologie clinique s'est progressivement affirmée sur fond de débats concernant les méthodes d'évaluation de l'efficacité des médicaments psychotropes, d'autre part, les expériences thérapeutiques se sont accumulées, avec une moisson toujours croissante de substances antidépressives. La conjonction de ces deux tendances a contribué à modifier la façon d'appréhender l'action des antidépresseurs, orientant l'attention des psychiatres vers les « symptômes cibles », c'est-à-dire « électivement attaqués par tel ou tel type de drogues »¹⁴. Le marché des antidépresseurs s'est, par voie de conséquence,

9 Lehner 1959; Kielholz/Labhardt/Battegay/Rümmele/Feer 1963a.

10 « Geigy Pharmaka Jahresbericht 1961 », ANFGB, PP130/1, Jahresberichte der Pharmazeut. Abteilung 1960-1966, Spartenbericht Pharmazeutika 1965, 21.

11 Gaudillière 2015a, 173.

12 Freyhan 1979, 496.

13 Kielholz/Pöldinger 1964. Voir aussi Weber 1999, 168-169.

14 Fouks/Lainé/Périvier 1965, 149.

structuré en différentes niches commerciales, affectant en retour la manière dont les responsables de Geigy ont organisé la recherche de nouveaux médicaments.

Fritz Freyhan et les symptômes cibles

Dès le milieu des années 1950, la diffusion élargie des nouveaux médicaments psychotropes a ravivé d'anciens débats sur les modalités d'évaluation des traitements somatiques en psychiatrie. Comme l'a montré l'historienne Viola Balz, la mise en évidence des effets thérapeutiques des neuroleptiques comme des antidépresseurs reposait initialement sur les impressions des psychiatres et sur l'exercice d'un jugement clinique expert¹⁵. La multiplication de rapports cliniques contrastés sur les effets des neuroleptiques a conduit à remettre en cause cette approche.

Aux États-Unis, le Public Health Service s'était tôt inquiété de l'empressement mis par les psychiatres à s'emparer de la chlorpromazine et de la réserpine en l'absence de connaissances scientifiques solides sur leurs effets thérapeutiques. L'institution se coordonna avec la National Academy of Sciences-National Research Council, l'American Psychiatric Association et le NIMH pour organiser, en 1956, une conférence sur ce thème, intitulée « Psychopharmacology. Problems in Evaluation »¹⁶.

Quel était le problème ? Les effets de ces médicaments semblaient dépendre des manifestations individualisées du trouble ainsi que d'un ensemble de « facteurs sociaux » tels que le lieu du traitement, les routines locales de travail et la relation établie entre les patient·e·s et les soignant·e·s¹⁷. Les problèmes d'évaluation étaient exacerbés par l'hétérogénéité des traditions conceptuelles et thérapeutiques en psychiatrie. L'absence de consensus sur les catégories diagnostiques, d'une part, la grande variabilité des conditions de traitement et des critères utilisés par les

15 Balz 2010, 311.

16 Gerard 1959, 9.

17 Balz 2010, 324.

clinicien·ne·s, d'autre part, compromettaient la reproductibilité et la communication des données issues des essais cliniques¹⁸. Débattant de ces problèmes, les spécialistes exprimèrent des vues divergentes sur les moyens de les résoudre. Certain·e·s préconisèrent l'adoption des essais contrôlés en psychopharmacologie clinique¹⁹. D'autres se montrèrent plus réticent·e·s, craignant qu'un cadre d'expérimentation si rigide ne finisse par détourner l'évaluation thérapeutique de l'expertise psychiatrique et « des exigences cliniques »²⁰.

Lors de la conférence de 1956, le psychiatre allemand Fritz A. Freyhan (1912-1982) était intervenu dans la session dédiée à la sélection des patient·e·s et aux modalités de contrôle des effets. Ces deux dimensions de l'expérimentation clinique étaient particulièrement problématiques pour ce qui était de la psychiatrie : l'hétérogénéité des patient·e·s et la variabilité des réponses cliniques compromettaient l'établissement de groupes homogènes à des fins de comparaison. Comment, dès lors, choisir les « bon·ne·s patient·e·s » pour évaluer les effets d'un médicament ? Dans le cadre de son travail à l'Hôpital psychiatrique de l'État du Delaware, Freyhan avait mûri un point de vue original sur la question. Ses expériences avec la chlorpromazine et la résérpine l'avaient convaincu que la « sélection des groupes » devait

18 Bay/Feldman/Lasagna/Schlesinger 1959, 615.

19 Comme l'a écrit Löwy, l'invention des essais contrôlés et randomisés dans les années 1940 répondait à la volonté de supprimer « les deux sources principales de la distorsion dans l'évaluation des résultats des traitements » : d'un côté, les biais subjectifs, liés à une « perception biaisée » des clinicien·ne·s et des patient·e·s qui ont tendance à se convaincre de l'efficacité du traitement prescrit ou reçu ; de l'autre, les biais liés à l'hétérogénéité des malades et à l'évolution partiellement imprévisible de nombreuses maladies. Pour ce faire, les essais contrôlés suivaient un ensemble de règles méthodologiques : l'organisation en « double insu » où ni les médecins ni les patient·e·s n'avaient connaissance du traitement reçu ; l'utilisation de « critères objectifs » pour évaluer les effets du traitement ; la « randomisation », c'est-à-dire une répartition aléatoire des patient·e·s au groupe expérimental ou au groupe contrôle non traité et la standardisation des dosages et des modes d'administration du traitement ; une externalisation de l'analyse des données à d'autres médecins et à des statisticien·ne·s. Löwy 2004, 442-444.

20 Freyhan 1959b, 385.

se fonder des « symptômes cibles spécifiques » plutôt que sur des « diagnostics cliniques »²¹.

Cette prise de position allait pour lui de pair avec une critique de ce qu'il appelait dédaigneusement « l'évaluation en gros des chimiothérapies »²². Par là, le psychiatre désignait la tendance à sélectionner les groupes de malades à partir d'entités diagnostiques pour ensuite évaluer les résultats en termes de rémission clinique. La démarche présupposait, et c'était là son erreur, que les médicaments psychotropes constituaient des traitements spécifiques de « maladies mentales spécifiques »²³. Ce mode d'évaluation des résultats esquivait par ailleurs la mesure directe des effets thérapeutiques. Aux yeux de Freyhan, l'évolution d'un trouble mental dépendait d'un nombre de facteurs trop important pour être ramenée à la seule action chimiothérapique. Les médicaments psychotropes avaient selon lui « des effets spécifiques sur des dysfonctionnements particuliers qui [étaient] présents dans une grande variété de maladies »²⁴. Autrement dit, ces substances agissaient sélectivement sur des aires fonctionnelles définies ; elles exerçaient des changements topiques. Il était en conséquence nécessaire d'évaluer les traitements à partir de leurs actions sur le « comportement », en identifiant des « symptômes psychopathologiques » particuliers sur lesquels les substances exerçaient leur action²⁵. Comme il l'expliquera bien plus tard :

Ces symptômes cibles n'étaient pas conçus comme des îles perdues dans un vide nosologique, mais ils étaient, au contraire, destinés à donner de la substance à la différenciation psychopathologique individuelle au sein des entités diagnostiques²⁶.

L'entrée par les symptômes permettait, tel était tout du moins l'horizon, de délimiter des syndromes psychopathologiques accessibles à la chimiothérapie psychiatrique. D'où le conseil

21 Committee on Patient Selection and Controls, dans Cole/Gerard 1959, 333.

22 Freyhan 1959b, 388.

23 Freyhan 1959b, 375 ; Balz 2010, 399.

24 Freyhan 1959b, 375.

25 *Ibid.*, 388.

26 Freyhan 1979, 496.

d'enregistrer les observations cliniques selon un principe de « comptabilité en partie double », se référant simultanément aux catégories diagnostiques issues de la nosologie et aux symptômes situés à l'avant-plan du tableau clinique. Ceci posé, Freyhan n'en demeurait pas moins clair sur la place à accorder aux symptômes dans la définition des cibles thérapeutiques :

Il faut évidemment reconnaître l'impossibilité d'étudier les effets des substances en corrélant les résultats cliniques avec la « schizophrénie paranoïde » ou la « psychose dépressive ». Si l'on prend les psychoses dépressives en exemple, on n'apprendra pas grand-chose de protocoles qui échouent à distinguer les patients déprimés présentant des symptômes d'apathie, de blocage et de retardation de ceux qui manifestent les nombreuses caractéristiques des dépressions agitées²⁷.

Comme l'a souligné Balz, la terminologie et la méthode des « symptômes cibles » étaient suffisamment attrayantes pour être relayées par la psychiatrie européenne²⁸. Dans les pays germanophones, ces réflexions ont été rapidement accessibles aux spécialistes grâce à la publication, au tournant des années 1960, de deux articles de Freyhan dans la revue médicale *Der Nervenarzt*, dont un sur « le traitement psychiatrique moderne des dépressions »²⁹.

Les symptômes cibles redux

Au début de cette décennie, la clinique des dépressions a commencé à se poser une question symétrique à celle qui avait préoccupé Freyhan : comment sélectionner le bon médicament pour la prise en charge de la personne déprimée ?

L'usage médical de l'imipramine avait déjà soulevé la question d'une efficacité différentielle selon les variétés étiologiques de dépression. La multiplication rapide des agents antidépresseurs a légèrement déplacé les coordonnées du problème. Comme l'a noté Ehrenberg, les différents antidépresseurs tricycliques avaient beau appartenir à la même classe générique de médicaments

27 Freyhan 1959b, 375.

28 Balz 2010, 400.

29 Freyhan 1957, 1960.

psychotropes, ils se sont avérés avoir « une efficacité différenciée » sur chacun des syndromes affectifs³⁰. L'action thérapeutique et les complications s'exprimaient différemment selon le tableau clinique du malade. Les psychiatres avaient constaté que lorsque l'angoisse et l'agitation étaient à l'avant-plan, les patient-e-s ne réagissaient pas toujours bien au Tofranil. Il n'était pas rare que l'inhibition motrice et psychique cède avant la levée de l'humeur triste, évoquant une « forme de dissociation des symptômes » durant le traitement³¹.

Cette action symptomatique temporellement différenciée était problématique, en particulier quand le traitement avait également exacerbé l'état d'agitation et les sentiments anxieux : un accroissement soudain de l'humeur dépressive pouvait augmenter le danger de suicide. Les psychiatres rendu-e-s prudent-e-s par l'expérience hésitaient en conséquence à traiter les états dépressifs agités par l'imipramine, spécialement en ambulatoire³². Ils et elles lui préféraient l'électrothérapie, alternativement l'associaient à un médicament sédatif dans les premières phases du traitement. Avec l'offre croissante d'antidépresseurs tricycliques, les psychiatres pouvaient aussi opter pour un autre produit de cette famille, dont l'amitriptyline, commercialisé par Merck sous le nom d'Elavil. Ce médicament associait une propriété antidépressive à une propriété sédatif, ce qui fit de lui un « concurrent sérieux » du Tofranil³³.

Au début des années 1960, les avantages et les inconvénients associés aux différentes substances antidépressives ont incité certains psychiatres à se focaliser sur leur action principale sur certains symptômes individuels des dépressions. Cette démarche s'est accompagnée d'une transformation du mode d'élaboration des indications thérapeutiques : le diagnostic nosologique a été redoublé d'une prise en compte des symptômes les

30 Ehrenberg 2008, 108.

31 Alzheimer, O. 1960, reprint, ANFGB, Bâle, 15.

32 Kielholz/Pöldinger, 1964, reprint, 3 ; Kielholz/Battegay 1958, reprint, ANFGB, 8.

33 « Minutes of Discussion on Mental drugs », 15 août 1962, ANFGB, PP130/1, Jahresberichte der Pharmazeut. Abteilung 1960-1966, Spartenbericht Pharmazeutika 1965, 2.

plus saillants du tableau clinique. Il en résulta une distinction non étiologique entre dépressions inhibées-apathiques et dépressions agitées-angoissées. En 1963, un groupe de cinq psychiatres suisses de la Clinique psychiatrique universitaire de Bâle formalisa cette compréhension de la chimiothérapie antidépressive³⁴. Kielholz, qui coordonnait ce groupe de recherche, considérait que l'activité thérapeutique des agents antidépresseurs pouvait être décomposée en trois propriétés, présents avec des degrés d'intensité et selon des combinaisons variables : une *propriété thymoleptique*, c'est-à-dire la normalisation de l'humeur ; une *propriété sédatrice*, qui permettait de dissiper l'agitation et l'angoisse ; une *propriété dynamisante* (au sens d'une augmentation de l'élan ou d'une activation psychique et motrice), qui permettait de réduire le ralentissement psychomoteur.

À partir de ce schème, Kielholz avait proposé une classification des antidépresseurs connus, reproduite ci-dessous. Le noir représentait l'effet thymoleptique ; le motif hachuré l'effet sédatif ; les lignes diagonales l'effet dynamisant. Au centre, trônait le Tofranil, seul produit combinant les trois propriétés. La polarisation se structurait selon un axe dynamisant-sédatif, bordé, à droite par un neuroleptique, à gauche par les amines stimulantes (de type amphétamine).

Quels critères utiliser pour sélectionner un médicament plutôt qu'un autre ? Kielholz et ses collègues considéraient toujours que le diagnostic nosologique était important, mais ils préconisaient aussi d'identifier des « symptômes cibles ». Les psychiatres bâlois distinguaient quatre ensembles de « symptômes cibles » : « les symptômes de vitalisation », c'est-à-dire « un manque d'initiative » et une « inhibition de l'instinct » ; l'« angoisse et l'agitation » ; « les perturbations du sommeil et les symptômes végétatifs » ; un « affaiblissement de l'état général »³⁵. Au moment de choisir un traitement, il fallait prendre en considération ces « symptômes cibles » ou syndromes et les rapporter au motif de propriétés thérapeutiques et d'effets indésirables

34 Kielholz/Labhardt/Battegay/Rümmele/Feer 1963a, 1963b.

35 Kielholz/Labhardt/Battegay/Rümmele/Feer 1963a, 1620.

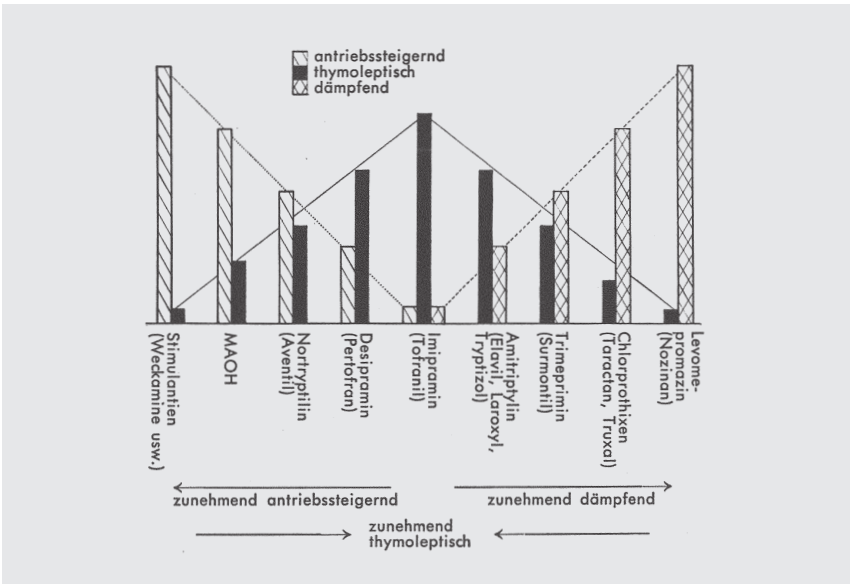


Fig. 5: Représentation graphique des composantes de l'action de différents antidépresseurs selon Kielholz *et al.*

propres à chaque médicament ainsi qu'à la modalité de traitement privilégiée (hospitalière ou ambulatoire).

Cette classification des antidépresseurs a été saluée bien plus tard par Freyhan comme l'une des applications pratiques les plus fructueuses de son critère d'action symptomatologique différentielle³⁶.

Un criblage inter-classes

Chez Geigy, la tendance à écarter le raisonnement nosologique et ses préoccupations étiologiques au profit d'une approche symptomatologique s'est répercutée sur la définition des objectifs

36 Freyhan 1979, 497-498.

d'innovation thérapeutique. Pour trouver le médicament qui remplacerait le Tofranil au moment de l'expiration de son brevet en 1967, les responsables de la recherche s'étaient initialement donné trois critères principaux³⁷ : ce produit devait avoir une activité qualitativement comparable au Tofranil, mais être plus actif, provoquer moins d'effets secondaires et agir plus rapidement³⁸. Au cours des années 1960, les pharmacologues de Geigy reçurent une nouvelle consigne : trouver des molécules qualitativement comparables au Tofranil avec « des effets sédatifs plus prononcés (de type amitriptyline) »³⁹.

Cette réorientation reflétait l'appréciation interne de la structuration du marché des antidépresseurs par des conceptions phénoménologiques du diagnostic et de la thérapeutique, comme en atteste le constat posé, en 1967, par les directeurs de la recherche sur les psychotropes :

Le traitement [des dépressions] se déroule essentiellement selon lesdits symptômes cibles. Les antidépresseurs tricycliques de type imipramine, qui relèvent l'humeur, sont particulièrement indiqués dans les tableaux cliniques apathiques et inhibés. [...] Chez les dépressions qui se distinguent par une agitation anxieuse, ce sont les antidépresseurs tricycliques du type amitriptyline qui sont particulièrement indiqués⁴⁰.

L'évolution des objectifs d'innovation thérapeutique renforçait en retour la recomposition clinique des grandes entités nosologiques en cibles psychopathologiques spécifiques, accessibles au traitement.

À l'échelle préclinique, cette dynamique conjointement médicale et marchande s'est traduite par une recomposition des critères de sélection des substances. À la fin des années 1950,

37 K. Scheibli, « Protokoll der Arbeitsgebiet-Besprechung über Mental Drugs vom 5. Februar 1960, 10h-12h im Sitzungszimmer 62.2.23 », 9 février 1960, ANFGB, PP130/1, Jahresberichte der Pharmazeut. Abteilung 1960-1968, Spartenbericht Pharmazeutika 1965, 2.

38 Pour un aperçu des tests précliniques utilisés pour détecter certains des effets secondaires des antidépresseurs tricycliques, voir : Theobald/Büch/Kunz/Morpurgo/Stenger/Wilhelmi 1964, 571.

39 « Aktennotiz über eine Besprechung über das Sachgebiet Psychopharmaka vom 17. August 1967 », 23 août 1967, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 11.

40 *Ibid.*, 10.

primait encore un effort de différenciation entre les substances prototypes de chaque classe thérapeutique. La priorité était d'identifier des propriétés pharmacologiques de l'imipramine qualitativement distinctes de celles de la chlorpromazine, et d'isoler ainsi un marqueur pharmacologique caractéristique de l'action des antidépresseurs tricycliques. L'existence d'effets pharmacologiques partagés par les différents médicaments psychotropes était connue, mais ces chevauchements n'étaient pas jugés pertinents pour sélectionner de nouveaux antidépresseurs. Au cours des années 1960, les classes de psychotropes, auparavant dissociées à grand-peine par les pharmacologues de l'industrie, ont été rapprochées les unes des autres, en fonction d'effets isolés susceptibles d'exercer une action sélective sur des symptômes particuliers. Le critère de l'action symptomatique a ainsi redoublé celui de la classe thérapeutique, donnant lieu à une logique et à des pratiques expérimentales combinatoires.

Pour adapter leurs pratiques de recherche aux nouvelles attentes de la direction, les pharmacologues de Geigy avaient à leur disposition une série de tests permettant de prédire avec une bonne probabilité l'action sédatrice des molécules. À ce titre, entre 1961 et 1965, l'une des procédures expérimentales les plus utilisées dans leur laboratoire a été le test de potentialisation du sommeil expérimental⁴¹, une procédure standard pour détecter des substances similaires à la chlorpromazine⁴². Sélectionner des molécules candidates au statut d'antidépresseur sédatif impliquait d'agencer les résultats obtenus dans divers tests animaux,

41 Voir, par exemple : « Quartalsbericht IV 1962, 1 Oktober – 31. Dezember. Mit Übersicht 1962 », ANFGB, WI 40/173 WT, Wissenschaftliche Tätigkeit – Forschung Berichte der Chemiker - Dr. W Theobald, 1961-1964, 9. Les archives contiennent des données chiffrées permettant de quantifier l'usage de chaque test préclinique par trimestre. Il faut toutefois préciser que ces données ne permettent pas de savoir précisément quelle proportion des tests effectués à cette période était destinée à la recherche des différents types de substances psychotropes, et ce test était alors également utilisé pour chercher un neuroleptique.

42 Pour rappel, ce test consistait à évaluer la capacité d'une substance à potentialiser l'effet narcoleptique d'un hypnotique, propriété non spécifique des neuroleptiques, puisqu'elle pouvait également être mise en évidence chez certains antidépresseurs.

indépendamment de leur association habituelle à une classe de substances psychotropes donnée. C'est en ce sens que l'on peut discerner la mise en place d'une logique de criblage opérationnalisant la frontière flexible entre les différentes classes de substances psychotropes. Ce processus a été exacerbé à la fin des années 1960 avec la formalisation de la batterie de *screening* standard dans le contexte d'une restructuration interne de la firme.

Profilier pour détecter un antidépresseur populaire

Au sein du dispositif d'innovation thérapeutique interne de Geigy, la distinction clinique entre les substances psychoanaleptiques et les substances psycholeptiques, pour reprendre les catégories de Delay, s'est faite plus ténue en raison de l'accent mis sur les segments communs de leur action symptomatique. Dans le groupe des psycholeptiques, ce sont toutefois moins les neuroleptiques que les tranquillisants mineurs, tel que le Valium, qui ont pesé d'un grand poids sur l'organisation des activités de R&D. Du point de vue des responsables de la recherche, l'enjeu crucial, à partir du milieu des années 1960, a en effet été de se positionner sur le marché de la médecine générale. Cet objectif commercial a favorisé un estompage des frontières entre antidépresseurs et tranquillisants mineurs, se traduisant dans la quête d'une substance hybride, un *antidépresseur populaire*.

Ce processus, comme nous allons le voir, était moins lié à l'usage médical des substances psychoactives qu'à l'impact croissant du marketing scientifique, et plus particulièrement des études de marché, sur l'organisation de l'invention pharmaceutique. Après avoir décrit les conditions et les pratiques de marketing scientifique qui ont favorisé son émergence, j'analyse ici ses répercussions sur les activités de criblage. À cette fin, je m'intéresse au système de tri formalisé à la fin des années 1960 par les pharmacologues de Geigy. Je montre que ce système se fondait sur une pratique de profilage comparatif des multiples

effets pharmacologiques des molécules candidates. Mon argument est que le profilage permettait d'adapter la recherche pré-clinique aux nouveaux objectifs de développement, en détectant et caractérisant comme tel des molécules hybrides, c'est-à-dire des molécules combinant des propriétés caractéristiques des différentes classes de psychotropes.

L'Insidon, le premier médicament « parapsychiatrique » de Geigy

Dès le début des années 1960, Geigy avait tenté de se positionner sur le marché très lucratif des tranquillisants, alors dominé par le Valium et le Librium, des benzodiazépines commercialisées par Hoffmann-La Roche⁴³. En 1961, l'entreprise avait introduit l'Insidon sur le marché, en le promouvant comme un produit hybride, combinant les propriétés thérapeutiques des tranquillisants, des antidépresseurs et des neuroleptiques.

L'Insidon avait en particulier été vendu comme le médicament indiqué pour les « patients à problèmes », une catégorie extraite de la littérature médicale américaine. Initialement, cette expression connotait moins un diagnostic que des situations de prise en charge pesantes pour les professionnel·le·s. Elle qualifiait des patient·e·s embarrassant·e·s, qui revenaient fréquemment en consultation avec des plaintes somatiques changeantes, sans cause organique identifiable⁴⁴. À la fin des années 1950, des psychiatres américains et des anthropologues de la médecine avaient redéfini substantiellement cette figure. Sous leurs plumes, le qualificatif perdit sa connotation dévalorisante. Il devint un véhicule notionnel pour attirer l'attention des médecins sur la co-occurrence fréquente de problèmes somatiques et psychologiques dans la patientèle non-institutionnalisée, comme l'a montré l'historien David Herzberg⁴⁵. Geigy s'était approprié cette figure pour cibler un segment supposé important de la patientèle

43 Sur l'histoire des benzodiazépines, voir : Tone 2009 ; Guise-Richardson 2009.

44 Von Mering/Earley 1965, 195 ; Polzien 1965 ; Kaufman/Bernstein 1957.

45 Herzberg 2009, 33.

des médecins généralistes, peu spécifié en termes diagnostiques, à savoir les patient·e·s souffrant de troubles psycho-végétatifs. Toutefois, l'Insidon n'avait pas tenu toutes ses promesses. Au cours des années 1960, le médicament était même devenu le « Sorgenkind » (le souci principal, littéralement « l'enfant à problèmes ») de Geigy. À sa grande déception, la firme n'avait pas réussi à introduire l'Insidon aux États-Unis. Sa demande d'autorisation de mise sur le marché avait été rejetée par la Food and Drug Administration (FDA), l'agence américaine de régulation du médicament⁴⁶. De plus, les chiffres de vente en Europe étaient restés bien en deçà de ceux des autres grands tranquillisants.

Comme le résuma en 1970 un responsable de la recherche, ces difficultés étaient expliquées en interne par le profil médico-marketing indifférencié du produit :

L'INSIDON possède des effets multiples qui pourraient dans l'idéal se compléter les uns les autres mais qui compliquent les pratiques de marketing. [...] Malheureusement [...] nous n'avons pas encore réussi à donner un profil suffisamment clair à ce produit. L'INSIDON se situe [...] quelque part dans ce que l'on pourrait appeler la « zone grise » des médicaments psychotropes. [...] Tandis que cela représente en pratique le potentiel de marché le plus intéressant, il est difficile, du point de vue de la stratégie marketing, et plus encore dans une perspective promotionnelle, de cibler précisément ce marché⁴⁷.

La chimiothérapie psychiatrique au prisme des études de marché

Chez Geigy, la seconde moitié des années 1960 a été marquée par une restructuration interne de la firme, dont l'un des effets indirects a été, pour les responsables de la recherche, de renouer avec le projet de se positionner sur le marché de la médecine générale. À partir de 1966, Geigy a rénové sa structure multidivisionnelle, introduit des techniques de gestion des réseaux

46 « Geigy Pharma – Jahresbericht 1964 », ANFGB, PP130/1, Jahresberichte der Pharmazeut. Abteilung 1960-1966, Spartenbericht Pharmazeutika 1965, 23.

47 Medizinische-pharmazeutische Information, « Präsentation wichtiger Präparate der Linie GEIGY », 21 septembre 1970, Archives de l'entreprise Novartis AG, Fonds Ciba-Geigy, Bâle (ci-après ANFCGB), PH 7-02 Division Pharma Präparate und Information, ZPM, 24-25.

et de planification stratégique, formalisé les essais cliniques et étendu ses activités de marketing scientifique⁴⁸. Le management de Geigy visait, entre autres, une coordination plus étroite de ses divisions fonctionnelles dans la perspective d'une gestion intégrée des différentes étapes du développement pharmaceutique – depuis la sélection des substances actives aux essais cliniques jusqu'à la préparation de la mise sur le marché. Autrement dit, pour reprendre les termes de Gaudillière, Geigy a mis en place « un dispositif élargi de *screening* » ; ce *screening* nouvelle mouture ne se limitait plus « au couplage entre les laboratoires de chimie et de pharmacologie », il incorporait « l'ensemble des étapes d'essais cliniques des molécules » et accordait « un rôle décisif au marketing scientifique »⁴⁹.

Dans cette perspective, un élément critique de la réorganisation a été la consolidation du système de marketing scientifique. Au milieu des années 1960, l'unité de marketing, auparavant rattachée au département des ventes, a été incluse dans le département en charge du développement des produits pharmaceutiques. Cette intégration toujours plus poussée entre les activités de R&D et les opérations de construction de marché s'était accompagnée d'une transformation des dimensions et des tâches du marketing scientifique. Au-delà de l'usage des résultats scientifiques produits par la recherche interne pour concevoir le matériel promotionnel, le marketing a acquis une véritable dimension de recherche⁵⁰. À cette période, Geigy procéda à la création d'une nouvelle unité consacrée aux études de marché. Sa mission : suivre l'évolution de la position des produits Geigy sur le marché pharmaceutique, mais aussi examiner les facteurs socio-économiques qui informaient la prescription et la consommation des médicaments, depuis le profil sociologique des praticien·ne·s, jusqu'à l'attitude du malade, en passant par les canaux d'information médicale⁵¹.

48 Gaudillière 2015a, 173-174.

49 Gaudillière 2015b, 92-93.

50 Sur l'histoire du marketing scientifique, voir Greene 2008 ; Gaudillière/Thoms 2013, 2015.

51 L. Beyeler/A. Fuchs, « Organisation der Pharmamarktforschung », 13 août 1966, ANFGB, PP. 132, Organisations Reglemente der J.R. Geigy AG, 1-3.

Tandis que la restructuration battait son plein, en 1967, Willy G. Stoll (1911-1998), chimiste et directeur de la recherche chez Geigy, prononça une allocution lors de l'assemblée générale de la firme. Il y soulignait toute l'importance de la planification et des études de marché pour la conduite de la recherche en milieu industriel :

Dans l'industrie, la recherche ne peut et ne doit voler de ses propres ailes. Les responsables de la recherche à toutes ses étapes ne doivent pas seulement procéder à des échanges d'informations et d'expériences au sein de la recherche et maintenir un contact avec la « recherche académique ». Il devient également de plus en plus nécessaire de prendre en compte les relations croisées qui s'établissent au sein même de l'entreprise entre toutes les fonctions depuis le développement des produits à la production jusqu'à la vente. Cette dernière exigence n'a en soi rien de nouveau. Déjà au bon vieux temps prospère de l'industrie des peintures à base de goudrons, le vendeur de colorants se laissait accompagner dans ses voyages d'affaires par un chimiste. C'était une manière simple et facile d'extraire directement des informations du marché. Aujourd'hui, cela s'appelle l'étude de marché et est comme autrefois essentiel non seulement pour le département des ventes, mais aussi pour la recherche au sein d'une entreprise chimique⁵².

C'est dans cet esprit que Geigy mit en branle, en 1967, une réévaluation globale des objectifs de la recherche pharmaceutique, y compris dans le domaine des psychotropes. Échelonné sur deux ans, ce processus était supervisé par un département dédié à la coordination des projets⁵³. Il reposait sur la collaboration des directeurs des divisions chimique et pharmacologique, des responsables des services marketing et d'un représentant de la recherche clinique. Il s'agissait pour eux de fixer de nouveaux critères de sélection des molécules candidates, ainsi que d'estimer les besoins en termes matériels, méthodologiques et en

52 « Ansprache von Herrn Dr. Dr. h. c. W. G. Stoll anlässlich der ordentlichen Generalversammlung der J. R. Geigy AG Basel am 30. März 1967 », ANFGB, 7-8.

53 « Quartalsbericht Department Forschung Pharma 1/68. Beilage 1 - Überprüfung der Arbeitsziele der Forschung Pharma », ANFGB, Produktion Pharma, Pharma Forschung Quartalsberichte 1965-1970.

personnel pour atteindre ces nouveaux objectifs⁵⁴. Le but était, entre autres choses, « de faciliter, d'un côté, l'adaptation de la recherche aux souhaits du marketing, d'encourager, de l'autre, une meilleure compréhension pour les possibilités et les problèmes de la recherche »⁵⁵.

Dans le domaine des substances psychotropes, la redéfinition des cibles de l'invention pharmaceutique s'est adossée à une série d'études de marché détaillées qui recoupaient les chiffres de ventes avec les schèmes de prescription par indication⁵⁶. Ces données montraient que, sur le plan commercial, les tranquillisants étaient sans conteste les produits les plus performants. Aux États-Unis, de loin le marché le plus important, les tranquillisants majeurs (neuroleptiques) et mineurs représentaient environ 71,6 % du marché des psychotropes, et avaient généré 262,5 millions de dollars en 1967. La classe des tranquillisants mineurs, massivement prescrits par les généralistes, représentait 65 % des ventes totales de tranquillisants et pas moins de 10,2 % du marché global de la prescription dans ce pays. Par contraste, le marché des antidépresseurs était largement en deçà de ces chiffres, représentant 15 % du volume atteint par les tranquillisants. Les directeurs de la recherche étaient invités à « prêter une attention plus grande aux conditions réelles du marché », et les nouvelles informations médicales faisaient apparaître que « la thérapie des véritables psychoses avait une signification secondaire par rapport à d'autres usages des psychotropes ».

L'ordre des priorités de l'invention pharmaceutique en fut bouleversé : « Les *psychosomatica* [tranquillisants] étant au premier plan des intérêts commerciaux, [ils] doivent être promus

54 E. Schott/G. Weidmann, « Zentralwirksame Substanzen I. Besprechung über Zielsetzungen vom 16. 8. 1968, 14h15-17h45 », 5 novembre 1968, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 2.

55 « Quartalsbericht Department Forschung Pharma 1/68 », ANFGB, Produktion Pharma, Pharma Forschung Quartalsberichte 1965-1970, 9.

56 « Aktennotiz über eine Besprechung über das Sachgebiet Psychopharmaka vom 17. August 1967 », 23 août 1967; Jordan Pollack, « Review of Psychotherapeutic Market for Research/Marketing Liaison Meeting – 14 October 1968, 9 October, 1968 », ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970.

à la première place de nos travaux de recherche [...] ». L'effet le plus marquant des études de marché tenait toutefois moins à cette redistribution générale des priorités. Si l'on considère le détail des nouveaux objectifs fixés dans chaque groupe de psychotropes, on constate deux inflexions dans la compréhension de la chimiothérapie psychiatrique. Premièrement, les différentes classes de substances psychotropes, parce qu'elles étaient tenues pour agir principalement sur des symptômes, ont été désolidarisées de leur champ d'indication originel. Suivant ce raisonnement, la schizophrénie ne devait plus être considérée comme le « domaine d'indication primaire » des neuroleptiques, mais seulement comme un « domaine d'épreuve », tout comme les indications des antidépresseurs pouvaient être élargies au-delà des états dépressifs⁵⁷.

Deuxièmement, les responsables de la recherche ont radicalement bousculé les distinctions déjà fragilisées entre les classes de médicaments psychotropes. Les études de marché avaient en particulier fourni l'impulsion pour une réévaluation interne des rapports entre les tranquillisants mineurs et les antidépresseurs, suggérant que « dans les cas psychiatriques modérés ou psychosomatiques, tels qu'on en rencontre principalement en médecine générale, les indications pour les tranquillisants mineurs et les antidépresseurs pouv[aient] à peine être différenciés »⁵⁸. À partir de là, le management de Geigy a considéré qu'il fallait, pour atteindre ce marché, développer des « “antidépresseurs légers” », « des combinaisons de tranquillisant et d'antidépresseur »⁵⁹. Abordant la chimiothérapie psychiatrique

57 E. Schott/G. Weidmann, « Zentralwirksame Substanzen I. Besprechung über Zielsetzungen vom 16. 8. 1968, 14h15-17h45 », 5 novembre 1968, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 1/3.

58 A. Fuchs, « Der Markt für Psychopharmaka », 3 août 1967, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 2.

59 E. Schott/G. Weidmann, « Zentralwirksame Substanzen I. Besprechung über Zielsetzungen vom 16. 8. 1968, 14h15-17h45 », 5 novembre 1968, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 6/8.

au prisme du marché, les responsables de la recherche ont donc fixé des objectifs de développement qui coupaient au travers des frontières habituelles entre les indications thérapeutiques et les groupes de psychotropes.

Profilier pour trier

Ces objectifs de développement devaient être traduits en pratiques de R&D concrètes. À la fin des années 1960, en pleine restructuration interne, la pharmacologue Morpurgo a formalisé un système de criblage standard⁶⁰. Décrire et analyser ce dispositif permet d'explicitier comment ces chercheur·e·s ont procédé pour détecter et sélectionner des molécules hybrides, combinant des marqueurs pharmacologiques caractéristiques des différentes classes de psychotropes.

Qu'est-ce qu'un système de criblage ? Il s'agit d'un schème d'investigation préclinique standardisé, qui repose sur une succession d'étapes prédéterminées. Chacune de ces étapes permet d'apporter des réponses aux questions toujours plus détaillées que se pose le ou la pharmacologue : Est-ce que la molécule est active ? Quels sont ses effets pharmacologiques principaux et secondaires ? Quelle est la courbe dose-effets ? Quelle est la « toxicité générale et spécifique » de ce composé ? À partir des résultats obtenus lors des différentes étapes de l'évaluation pharmacologique, les pharmacologues décident de poursuivre ou d'interrompre le développement d'un produit, suivant ses effets thérapeutiques et secondaires potentiels et leur adéquation avec les objectifs d'innovation thérapeutique de l'entreprise⁶¹.

Au cœur du dispositif de criblage élaboré chez Geigy, on trouvait une pratique spécifiquement industrielle de profilage comparatif de la gamme d'effets des substances. Le profil est à la fois un mot des beaux-arts, un vocable des sciences psychologiques, et un terme qui appartient aussi, sous sa forme verbale,

60 Entretien avec Alexandra Delini-Stula, 13 juillet 2011.

61 Delini-Stula 1989, 287.

au domaine du management, du marketing et de la police. Le profil en peinture correspond à la « délinéation du visage d'une personne vue par un de ses côtés »⁶² ; on se situe là dans le genre du *portrait* et dans une forme de *représentation* mettant l'accent sur la ligne essentielle caractérisant l'aspect d'un être, plutôt que ses expressions particulières et passagères. Dans les sciences psychologiques, le terme de profil désigne par extension une *représentation graphique et synthétique* des compétences supposées intrinsèques d'une personne, représentation établie d'après les résultats d'une série de tests. Le terme renvoie ici à une *pratique descriptive* qui a été utilisée, entre autres, pour *classer et distinguer* entre elles des personnes selon leurs aptitudes. De là dérive très vraisemblablement les usages du verbe profiler dans le marketing, les ressources humaines et la police. Profiler consiste, en effet, à utiliser les informations caractérisant une personne ou une catégorie d'individus pour *juger et prévoir* une performance, une identité, ou des actes potentiels dans un domaine donné, alternativement pour aider à l'identification de suspects⁶³. Ces différentes connotations se retrouvaient dans l'usage de la notion de profil en psychopharmacologie : le terme y désignait des pratiques à la fois descriptives, classificatoires et prédictives, qui reposaient sur la représentation et la comparaison du spectre d'effets caractérisant les substances testées⁶⁴.

Qu'est-ce que précisément un « profil » de substance ? Le terme servait à désigner une représentation graphique figurant de manière schématique les divers effets d'une substance d'après les résultats obtenus dans un ensemble de tests. Un profil, c'était donc une technologie papier. Il permettait d'abord de garder la trace de la quantité considérable d'informations produites au jour le jour dans un laboratoire industriel. Ainsi que l'a expliqué le médecin et pharmacologue belge Paul A. J. Janssen (1926-2003), fondateur du laboratoire pharmaceutique Janssen Pharmaceutica :

Si l'on analyse 20 molécules par jour, avec disons 20 tests différents, on finit avec tellement de données qu'une technique de symbolisation est

62 « Profil », *Littre* 1873-1874, [en ligne].

63 « Profile », *OED* [en ligne].

64 Janssen 1964, 267 ; Spencer 1976, 5-7.

nécessaire, même si cette symbolisation implique de laisser tomber certains types d'information. C'est là le seul but de nos profils de substance⁶⁵.

Les profils offraient un aperçu synthétique et simplifié de l'ensemble des effets pharmacologiques qui caractérisaient une substance donnée. Une fois dressé le profil d'une nouvelle molécule, le ou la pharmacologue pouvait déterminer son « identité » pharmacologique, par comparaison avec le spectre d'activité de médicaments connus. L'analyse des similitudes et des différences permettait de classer la substance testée, c'est-à-dire de l'affilier à une classe pharmacologique, de faire des prévisions sur son activité clinique, mais aussi de repérer des molécules présentant une activité pharmacologique originale.

Chez Geigy, on avait d'abord dressé le profil des substances prototypes de chaque groupe de psychotropes : le Tofranil pour les antidépresseurs, la chlorpromazine pour les neuroleptiques et le Librium pour les tranquillisants. Le profilage avait ensuite été étendu à d'autres produits commercialisés, toujours par domaine d'indication. Ce travail avait permis d'identifier un ensemble de propriétés pharmacologiques généralement présentes dans chaque groupe, et de constituer, sur cette base, des batteries de tests⁶⁶. Sur cette base, Morpurgo et ses collègues avaient élaboré un système de criblage, reposant sur la mise en série de trois étapes.

Lors de la première phase, toutes les nouvelles molécules étaient évaluées au moyen de six tests. L'objectif était d'opérer une première sélection et d'affilier de manière temporaire les molécules retenues à l'un des trois groupes de psychotropes. Aussi trouvait-on dans cette batterie tous les tests classiques pour chacun de ces groupes : le test d'antagonisme de la réserpine, celui de potentialisation de la narcose artificielle (neuroleptique)

65 Remarques de Janssen dans Steinberg/de Reuck/Knight 1964, 392.

66 W. Schindler/W. Theobald, « Betrifft: Wirkungsbild zentral aktiver Substanzen. Pendenz Chemie und Pharmakologie der Besprechung vom 16.8.68 über Zielsetzungen "Zentralwirksame Substanzen I" », 12 mars 1969, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung, Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970.

ainsi qu'un test d'antagonisme à l'égard des convulsions provoquées par la strychnine, communément utilisé pour détecter des tranquillisants mineurs.

Lors de la seconde étape du criblage, les pharmacologues approfondissaient l'évaluation des molécules par domaine d'indication. Chaque groupe de psychotropes possédait une batterie de criblage propre. À titre d'exemple, celle des tranquillisants comprenait des tests permettant de détecter trois propriétés pharmacologiques : un effet anticonvulsif, un effet myorelaxant et un effet calmant⁶⁷. Par exemple, ce dernier effet pouvait être évalué au moyen du test dit de la « réaction de combat ». On plaçait deux souris dans une boîte expérimentale dont le sol était électrifié. Sous l'effet du choc, les animaux s'attaquaient mutuellement. La capacité d'une molécule à abolir ces assauts était tenue comme un marqueur pharmacologique d'un effet calmant, associé à une action clinique de type anxiolytique. Cette propriété était repérable chez des molécules appartenant aux trois groupes de psychotropes.

Au terme de cette deuxième étape, les pharmacologues comparaient le spectre d'effets des molécules à ceux de médicaments connus et effectuaient une nouvelle sélection. Les molécules qui n'étaient pas suffisamment actives étaient écartées. Il en allait de même pour celles qui présentaient un profil d'activité identique à celui d'un médicament connu ou proche de celui de substances déjà présentes en grand nombre dans des stades de développement plus avancés. L'ultime étape s'approchait d'une pharmacologie générale. Elle consistait à caractériser de manière plus détaillée les effets pharmacologiques mais aussi biochimiques des corps présélectionnés.

En 1969, Theobald et Schindler présentèrent ce dispositif à leurs collaborateurs et collaboratrices. Ils firent remarquer que « la sélection de nouvelles préparations cliniques ne peut se fonder exclusivement sur les effets des substances connues ». Or les tests de psychopharmacologie prévisionnelle avaient tous été

67 Sur la pharmacologie des tranquillisants, voir : Guise-Richardson 2009, 226-253.

développés en référence à des médicaments disponibles. Dans ces conditions, on courait le risque de reproduire du même, c'est-à-dire de sélectionner des molécules à l'activité équivalente à celles qu'on s'était données comme standards. Il y avait là une tendance à la tautologie. La multiplication des tests, associée au profilage, était un moyen de la contourner. Elle permettait de repérer la « présence de déviations par rapport à l'activité de substances commerciales connues », et ainsi « d'augmenter les chances de trouver des préparations radicalement nouvelles et plus efficaces »⁶⁸.

Dans cette perspective, les profils permettaient aux chercheurs de l'industrie de « raisonner par analogie »⁶⁹. Deux profils identiques suggéraient que la molécule testée aurait une action clinique similaire à celle d'une substance de référence donnée. Si la comparaison révélait des différences, on pouvait suspecter que la molécule évaluée présenterait une activité originale et des avantages par rapport aux produits déjà commercialisés. Trois grands cas de figure étaient envisageables : 1) un produit plus actif, lorsque les effets pharmacologiques associés à une action thérapeutique étaient plus intenses ; 2) une substance d'usage plus commode, lorsque le profil trahissait l'absence d'effets pharmacologiques associés à la survenue d'effets secondaires ; 3) un produit innovant, disposant d'un nouveau type d'action, potentiellement valorisable en clinique et sur le marché, lorsque la molécule possédait des effets pharmacologiques absents ou faiblement présents chez les substances prototypes d'une classe de produits psychotropes⁷⁰.

68 W. Schindler/W. Theobald, « Betrifft: Wirkungsbild zentral aktiver Substanzen. Pendenz Chemie und Pharmakologie der Besprechung vom 16.8.68 über Zielsetzungen "Zentralwirksame Substanzen I" », 12 mars 1969, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 2.

69 Remarques de Janssen dans Steinberg/de Reuck/Knight 1964, 397.

70 W. Schindler/W. Theobald, « Betrifft: Wirkungsbild zentral aktiver Substanzen. Pendenz Chemie und Pharmakologie der Besprechung vom 16.8.68 über Zielsetzungen "Zentralwirksame Substanzen I" », 12 mars 1969, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970, 1.

Mon hypothèse est que ce travail de profilage a facilité les allers et les retours entre le marketing et la recherche préclinique. Il permettait, en effet, de chercher des substances « hybrides » : des molécules qui, bien que similaires dans leur activité pharmacologique aux médicaments connus, présentaient un ou plusieurs effets pharmacologiques associés aux autres classes thérapeutiques. Cette stratégie a été opérationnelle, au moins pour présélectionner de nouvelles substances. C'est ce que suggère la nouvelle terminologie utilisée par les pharmacologues lors des conférences de recherche annuelle de la firme au début des années 1970, après la fusion entre Geigy et Ciba. Le terme *bisleptics* fut adopté pour désigner des composés avec un spectre d'activité inédit, « présentant à la fois des propriétés antidépressives et neuroleptiques », tel que le GP 52 718⁷¹. Autre néologisme, apparu dans la littérature interne au cours des années 1970 : les substances dites *bipolaires*, désignant des molécules présentant un motif d'action composite, juxtaposant des propriétés pharmacologiques associées aux anxiolytiques à des effets caractéristiques des antidépresseurs⁷².

Ludiomil : vendre un antidépresseur à large spectre

Après la fusion entre Geigy et Ciba, la maprotiline, un dérivé du dibenzo-bicyclo-octadiène⁷³, a été sélectionnée comme la molécule candidate au statut d'« antidépresseur populaire ». Issu des laboratoires de Ciba et testé dans le dispositif préclinique et clinique de Geigy, ce nouveau produit a été introduit sur le marché

71 « Minutes. Annual Research Conference 1971, held at Hotel Reber au lac Locarno, March 15-19 1971 », ANFCGB, PH 4.02, Division Pharma, Forschung Konzern Research Conference Basel-USA 1971 I, 36.

72 « Second Session, Thursday P.M. Conclusions », ANFCGB, PH 4.02, Division Pharma, Forschung Konzern Research Conference Basel-USA 1975 I, 1.

73 Wilhelm/Schmidt 1969.

suisse en 1972, sous le nom de marque Ludiomil. Il a d'abord été promu auprès des psychiatres, puis, à partir de mai 1973, auprès des généralistes⁷⁴. Cette campagne de lancement portait la marque des deux tendances dont j'ai jusqu'ici traité depuis le point de vue du laboratoire : propension clinique à classer les dépressions d'après la phénoménologie comme socle pour la pharmacothérapie ; inclination industrielle à établir un continuum commercial entre les différentes classes thérapeutiques.

Les spécialistes du marketing de Geigy ont en effet profilé le Ludiomil comme un médicament à large spectre d'action, en vue de valoriser, sur la base d'une approche phénoménologique de la psychopharmacothérapie, un vaste champ d'application. La série de brochures qu'ils et elles ont élaborées diffusait un message publicitaire clé : « Le Ludiomil allie dans ses propriétés celles d'un antidépresseur fiable, d'un sédatif agréable, d'un désinhibant progressif, d'un anxiolytique effectif. » Bref, ses bénéfices embrassaient l'ensemble de la symptomatologie dépressive. Les résultats des essais cliniques comparatifs présentés sous la forme de diagrammes, de tableaux et d'échelles d'évaluation de la dépression, telle l'échelle d'Hamilton, mettaient systématiquement en valeur son large spectre de propriétés thérapeutiques. Son action « couvr[ait] aussi bien la dysthymie dépressive que les phénomènes d'inhibition et d'agitation »⁷⁵, mais encore l'anxiété psychique et les troubles somatiques de nature fonctionnelle⁷⁶. Argument publicitaire connexe : le Ludiomil alliait ces propriétés dans un rapport d'intensité si harmonieux qu'aucune ne prévalait sur les autres⁷⁷. À action comparable sur l'humeur dépressive,

74 Pour une analyse détaillée de la campagne de lancement du Ludiomil, voir : Gaudillière 2015a.

75 « Ludiomil. Médicament des dépressions et des dysthymies de genèse diverse », brochure promotionnelle, août 1973, franz. (Neutral), ANFCGB, Internationale Produktwerbung Pharma Ludiomil (CIBA) Schweiz - deutsch neutral 1980-1984 - franz neutral 1973-1977.

76 « Ludiomil, antidépresseur au caractère équilibré », brochure promotionnelle, février 1973, franz. (Neutral), ANFCGB, Internationale Produktwerbung Pharma Ludiomil (Ciba) Schweiz - deutsch neutral 1980-1984 - franz neutral 1973-1977.

77 *Ibid.*

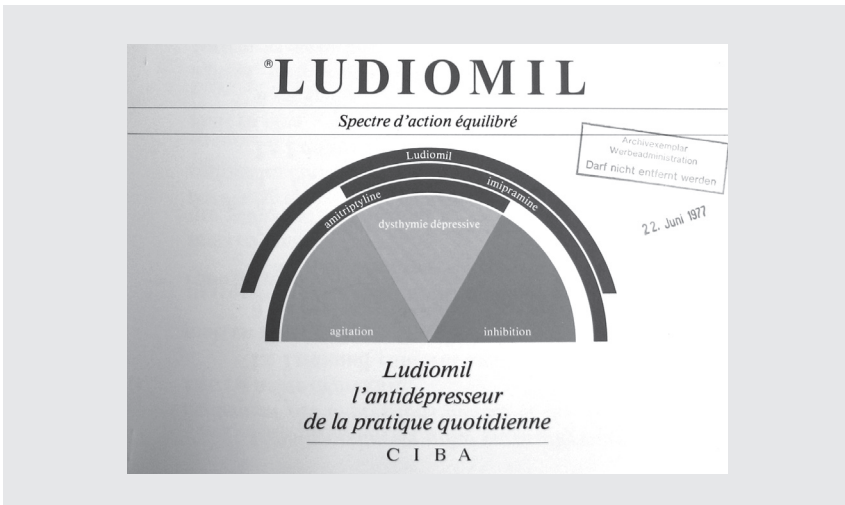


Fig. 6 Le «spectre d'action équilibré» du Ludiomil.

© Archives de l'entreprise Novartis AG

la supériorité alléguée du Ludiomil sur le Tofranil ou l'Elavil découlait de ses effets bénéfiques d'intensité équivalente sur le manque d'initiative et l'agitation.

Un diagramme créé pour la campagne de lancement donnait forme à ce message publicitaire, figurant le profil clinique équilibré du produit.

Ainsi, les brochures mises en circulation par Ciba-Geigy présentaient le médicament comme efficace et sûr dans le traitement de presque toutes les dépressions, quels qu'en soient l'étiologie, le tableau clinique et la sévérité. On n'y manquait jamais de souligner que « les troubles psychosomatiques et somatiques avec arrière-fond dépressif et/ou anxieux »⁷⁸, communément rencontrés en médecine générale et traités avec des tranquillisants,

78 « Ludiomil, l'antidépresseur au spectre d'action équilibré », brochure promotionnelle, août 1973, franz. (Neutral), ANFCGB, Internationale Produktwerbung Pharma Ludiomil (Ciba) Schweiz - deutsch neutral 1980-1984 - franz neutral 1973-1977, 20.

réagissaient également bien au traitement. Le profilage médico-marketing du Ludiomil tendait donc à minimiser l'enjeu du diagnostic différentiel des dépressions, l'enjeu même qui avait initialement motivé l'adoption de la méthode des « symptômes cibles » en clinique. « Le Ludiomil, claironnait un slogan publicitaire datant de 1974, joue sur tous les tableaux. »⁷⁹ À ceci s'ajoutait une tentative plus spécifique de mise en équivalence entre l'action du produit et celle des tranquillisants sur des cibles symptomatiques, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil et les plaintes psychosomatiques, en vue de promouvoir ses usages dans la pratique courante.

Le profilage médico-marketing du Ludiomil illustre le glissement d'un raisonnement nosologique vers un raisonnement phénoménologique, qui a traversé le marketing et la recherche clinique dans le domaine des antidépresseurs au cours des années 1960 et 1970. Mais, comme l'a argumenté Gaudillière, la trajectoire suivie par la promotion du Ludiomil fait apparaître un second déplacement dans les pratiques de construction de marché et d'élaboration du message publicitaire : la promotion simultanée d'un produit et d'une indication pour tenter de diffuser de nouvelles normes de prescription⁸⁰.

La dépression masquée : un concept pour les non-psychiatres

Au milieu des années 1970, Ciba-Geigy s'apprêtait à lancer, en Allemagne, une nouvelle campagne publicitaire pour le Ludiomil. Les supports d'information préparés à destination des visiteurs et visiteuses médicales avertissaient d'un changement de stratégie pour promouvoir le produit auprès des médecins généralistes :

79 « Le Ludiomil joue sur tous les tableaux », brochure promotionnelle, janvier 1974, ANFCGB, Internationale Produktwerbung Pharma Ludiomil (Ciba) - Schweiz (fran.) 1975-1978.

80 Gaudillière 2015a, 181.

Point focal précédent dans le cabinet de consultation : l'indication des troubles psycho-végétatifs.

Nouveau point focal dans le cabinet de consultation : l'indication de la dépression larvée. [...]

Justification : L'indication dépression larvée constitue [une description] plus adéquate du Ludiomil comme un « antidépresseur psychosomatique omnipratico-dirigé » que l'indication connotée « tranquillisant » des troubles psycho-végétatifs. [...]

Argument : lorsqu'il s'agit de promouvoir le Ludiomil auprès des médecins généralistes nous butons le plus souvent sur la concurrence des tranquillisants. [...] [les résultats qui nous ont été transmis par la société de notre groupe en Allemagne] montrent que [le choix effectué] au cours de la première phase de promotion [...], qui a consisté à profiler le LUDIOMIL [...] principalement pour l'indication « syndrome psycho-végétatif », a permis d'entrer sur le marché mais ils ne nous autorisent pas à parler, de quelque façon que ce soit, d'une percée à la hauteur des attentes. Mettre en équivalence le LUDIOMIL et les tranquillisants [...] aux niveaux du profil ou des indications n'est certainement pas la bonne manière de procéder. Le praticien devra être convaincu par des campagnes d'explication qu'un antidépresseur ne constitue pas une alternative aux tranquillisants, mieux encore, que les tranquillisants ne forment pas une alternative pour le traitement des états dépressifs, y compris les états de dépression larvée⁸¹.

Au début des années 1960, la catégorie de dépression larvée ou masquée était parfois employée par les psychiatres pour désigner des états dépressifs difficiles à identifier. Chez ces patient·e·s, les symptômes psychiques étaient comme mis en sourdine, éclipsés par des plaintes somatiques situées à l'avant-plan du tableau clinique. Il était entendu parmi les spécialistes que ces cas se rencontraient surtout en médecine générale : les patient·e·s, qui ne se sentaient pas tristes, consultaient pour des douleurs diffuses, sans substrat organique identifiable, tel que, par exemple, une constriction thoracique ou un état de grande fatigue.

81 « Ludiomil. Supplement zur Marketing-Plattform. Änderung der Werbestrategie in Deutschland », juin 1975, ANFCGB, PH 7.04 Division Pharma, Präparate und Information, Produktinformation für das Marketing, Jan 1974-Dez - 3, 1-2.

Lors de la campagne de lancement du Tofranil, cette catégorie avait déjà été utilisée pour promouvoir le Tofranil auprès des généralistes français·e·s, en attirant leur attention sur les manifestations somatiques des dépressions⁸². Ciba-Geigy a réinvesti cette catégorie peu de temps après la mise sur le marché du Ludiomil. En 1973, le personnel du département de recherche clinique s'est associé à Kielholz pour organiser un colloque international à Saint-Moritz consacré à la dépression larvée⁸³. Comme l'a montré Gaudillière, les grandes figures de la psychiatrie européenne et nord-américaine y ont longuement discuté de la définition de la dépression larvée ou masquée, de sa place dans la nosologie, de sa signification dans le contexte d'une augmentation tenue pour admise du nombre de cas de dépression en médecine générale et d'une prédominance somatique du processus dépressif en population générale. Sans s'accorder sur tous ces points, les spécialistes ont néanmoins reconnu l'intérêt d'un concept non étiologique pour les non-psychiatres, servant à désigner l'ensemble des états dépressifs recouverts par une symptomatologie somatique, indépendamment de leur origine endogène ou psychogène⁸⁴.

La résurgence du concept de dépression masquée s'inscrivait dans le contexte de discussions, datant du début des années 1960, sur l'importance prise par les troubles mentaux en médecine générale. Plusieurs études sur ce thème ont été menées au cours de la décennie, notamment en Angleterre et en Suisse⁸⁵. Leurs résultats ont confirmé l'impression déjà véhiculée par le grand nombre de prescriptions de tranquillisants émanant des cabinets de médecine générale : les praticien·ne·s étaient confronté·e·s à une « forte demande psychiatrique de la clientèle ». Les témoignages des généralistes abondaient en ce sens. En 1972, un médecin français affirmait ainsi que lui et ses confrères et consœurs « assumaient le plus gros de la psychiatrie

82 Gaudillière 2015a, 182-183.

83 Kielholz 1973.

84 Gaudillière 2015a, 183-184.

85 Condrau 1969; Sheperd/Cooper/Brown/Kalton 1966.

française »⁸⁶. Ces discussions, il faut le souligner, participaient de la construction d'une identité professionnelle distincte. Elles offraient, en effet, un bon motif pour tracer les spécificités de la médecine générale⁸⁷. La continuité de la prise en charge, la disponibilité, la connaissance approfondie qu'ont les praticien·ne·s de l'histoire et de la vie quotidienne de la personne ont ainsi été opposées aux modes d'intervention typiques des milieux psychiatriques spécialisés. Les généralistes admettaient néanmoins n'être pas formé·e·s à la pratique psychiatrique, ce qui les exposait à des accusations d'incompétence, ainsi que l'a souligné Ehrenberg⁸⁸. L'élaboration psychiatrique du concept de dépression masquée s'inscrivait dans la continuité de ces débats. Pour les psychiatres réunis à Saint-Moritz, le concept avait essentiellement une valeur didactique. Il permettait d'introduire le soupçon d'un processus dépressif dans l'esprit des praticien·ne·s confronté·e·s à des malades qui se plaignaient uniquement de troubles organiques⁸⁹. Le concept de dépression masquée pouvait faciliter le dépistage précoce des personnes déprimées et, par extension, le recours à un traitement adéquat.

Le colloque de Saint-Moritz a offert à Ciba-Geigy un tremplin pour réviser sa stratégie de promotion du Ludiomil en médecine générale, principalement en Suisse et en Allemagne. À partir de 1975, la firme s'est efforcée d'y établir la dépression larvée comme « une catégorie diagnostique » « associée à des *normes de prescription* », analyse Gaudillière⁹⁰. Tout en instruisant les généralistes du diagnostic des formes masquées de dépression, Ciba-Geigy a en effet préconisé la substitution des antidépresseurs aux tranquillisants. Ainsi, la firme a fait simultanément la promotion d'un produit et d'une indication, en vue de modifier les pratiques prescriptives des généralistes. Saisie au prisme du

86 Jacob 1972, 7649.

87 Baszanger 1979, 99.

88 Ehrenberg 2008, 105-108.

89 Kielholz 1973. Voir aussi « Ludiomil, l'antidépresseur au spectre d'action équilibré », brochure promotionnelle, août 1973, franz. (Neutral), ANFCGB, Internationale Produktwerbung Pharma Ludiomil (Ciba) Schweiz - deutsch neutral 1980-1984 - franz neutral 1973-1977, 6.

90 Gaudillière 2015a, 184.

marketing scientifique, la dépression masquée est devenue un véhicule notionnel pour articuler un discours sur la généralité des états dépressifs à l'impératif médical d'utiliser une médication spécifique.

Dans cette perspective, explique l'historien, le matériel publicitaire développé pour les campagnes de la seconde moitié des années 1970 avait une composante didactique. Il se concentrait en effet sur l'éducation diagnostique et l'accompagnement des généralistes dans le repérage des cas de dépression larvée ou masquée. Des brochures intitulées par exemple « "Derrière la façade", "Dass man daran denkt" [Pensons-y] ou "La dépression larvée dans la pratique courante" incluaient [...] des aides diagnostiques », prenant la forme d'une liste de trois à quatre questions à poser aux patient·e·s⁹¹. La *check-list* visait des configurations variables de symptômes ne relevant pas de la série dépressive classique : les troubles du sommeil, l'anxiété, l'incapacité à éprouver du plaisir, l'apathie.

Le renouvellement de la promotion du Ludiomil a enfin fourni un contexte propice à la réinvention du rôle de l'élite psychiatrique. Depuis la fin des années 1950, les collaborateurs de long terme de la firme avaient assumé un rôle d'experts. Au milieu des années 1970, ils ont endossé le manteau du pédagogue. Dans cet esprit, Kielholz et d'autres psychiatres, tels que Freyhan, Pierre Pichot (1918-2020) ou Hanns Hippus (1925-2021), ont créé en 1975 le Comité international de prophylaxie et de traitement de la dépression (CIPTD), qui a notamment développé des aides diagnostiques, des classifications simplifiées et des recommandations thérapeutiques.

Quelle a été l'incidence de ces nouvelles pratiques à la fois promotionnelles et éducatives sur les dynamiques du marché de la prescription ? Comme l'a souligné Gaudillière, celle-ci est difficile à évaluer. Il cite les données d'IMS Health, une entreprise proposant des études et du conseil dans le domaine de la santé, qui montrent qu'en Allemagne de l'Ouest la consommation des antidépresseurs a connu une croissance plus rapide que

91 *Ibid.*, 186.

celle des tranquillisants à la fin des années 1970. Qui plus est, le « Ludiomil est devenu le second antidépresseur le plus prescrit dans ce pays » au cours de la période⁹². Si l'on s'intéresse plus largement à la notion psychiatrique de dépression, on peut soutenir que les activités de Ciba-Geigy et du CIPTD ont consolidé un discours sur les transformations de la question dépressive, liant l'idée d'une généralité des états dépressifs à leur prise en charge par les médecins généralistes au moyen d'une chimiothérapie adéquate⁹³.

À la fin des années 1950, l'invention clinique du Tofranil a motivé, chez Geigy, une restructuration de ses dispositifs de recherche interne. Il s'agissait pour ses responsables d'organiser une quête méthodique et planifiable de nouveaux psychotropes actifs en clinique et commercialement viables. Pour ce faire, il fallait notamment combler une lacune instrumentale. Entre le laboratoire de chimie organique et les essais cliniques, il manquait les tests animaux nécessaires pour effectuer un premier tri parmi les nombreuses molécules nouvellement synthétisées.

Au cours des années 1960, la retenue avec laquelle les pharmacologues de Geigy avaient abordé leur nouvelle mission a cédé la place à une relative assurance. Au milieu de la décennie, Theobald et ses collègues ont ainsi estimé que :

Les méthodes d'essai disponibles pour le développement de médicaments psychotropes devraient largement suffire pour sélectionner, avec un relativement bon pronostic, des substances comparables en termes d'effet clinique aux principaux médicaments commercialisés⁹⁴.

L'objectif semble avoir été atteint. Le long processus de conception, de sélection et d'agencement de tests en batterie a en tout cas permis d'adopter le criblage comme méthode de recherche de nouveaux médicaments psychotropes. C'est la réussite,

92 *Ibid.*, 187.

93 Gerber/Gaudillière 2016.

94 W. Schindler/H. Schröter/W. Theobald, « Stellungnahme der Arbeitsgruppen ZNS der Ressorts Pharma Chemie und Pharmakologie, zur Zielsetzung in der Bearbeitung von Substanzen mit Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) », 1967?, ANFGB, PP 38, Produktion Pharma, Pharma Forschung. Zielsetzungen Forschungsprojekten D-7 1967-1970.

disons organisationnelle, de la psychopharmacologie animale. Cependant, les nouveaux antidépresseurs mis sur le marché dans les années 1960 par Geigy n'étaient pas directement issus de ce dispositif. Le Pertofran, l'Insidon, l'Anafranil, le médicament successeur du Tofranil introduit en 1966, toutes ces molécules ont circulé dans le « pipeline » de Geigy dès le début de la décennie, quand l'infrastructure psychopharmacologique était encore largement en construction. Par ailleurs, Delini-Stula, responsable du laboratoire de psychopharmacologie de Ciba-Geigy dans les années 1970, se rappelle que nombre des molécules qu'ils et elles avaient présélectionnées pour le système nerveux central, une fois transmises au département médical, n'ont pas abouti. C'est là une déception liée à la psychopharmacologie animale, qui renvoie à une difficulté persistante d'aligner les évaluations précliniques et cliniques de l'originalité d'une substance, la prévision de son profil d'action et son efficacité thérapeutique⁹⁵.

Quel bilan tirer des pratiques d'expérimentation animale qui ont accompagné l'« industrialisation » de l'innovation psychopharmacologique ? Quelle forme a revêtu la modélisation animale chez Geigy ?

On avait là à mon sens une manière proprement industrielle de modéliser, fondée sur un processus de pharmaceuticalisation⁹⁶. J'entends par là la constitution d'une configuration socio-historique de modélisation animale particulière, centrée sur la manipulation et la circulation de molécules-médicaments, qui reliaient – sans solution de continuité – le laboratoire, l'industrie et la clinique. Cette pharmaceuticalisation de la modélisation animale a d'abord été une question de lieux et de modes d'organisation. Ce qu'il y a de fondamentalement industriel dans les pratiques expérimentales que j'ai décrites, n'est pas seulement qu'elles ont pris place dans le laboratoire de recherche interne à la grande industrie pharmaceutique, mais encore qu'elles ont

95 Entretien avec Delini-Stula, 13 juillet 2011.

96 La signification que je donne à ce terme diffère de son sens habituel dans les sciences sociales de la santé, où il sert à désigner un recentrage de la santé publique et de la clinique sur le médicament. Biehl 2007.

été intégrées à son organisation interne et à ses pratiques de construction de marché.

Dans ce chapitre, j'ai restitué le développement de la psychopharmacologie prévisionnelle chez Geigy dans le contexte d'un processus plus large de réorganisation interne du mode d'invention et de promotion des médicaments psychotropes. Tout en adoptant le criblage chimio-pharmacologique comme méthode de recherche de nouveaux produits, l'entreprise a progressivement intégré le marketing scientifique et les essais cliniques dans ses pratiques de planification et de gestion de la découverte. Au cours des années 1960, l'intégration toujours plus poussée de la recherche et des opérations de construction de marché s'est manifestée à travers deux tendances complémentaires : 1) l'adoption des symptômes comme unités de base pour définir les cibles thérapeutiques des médicaments ; 2) l'effritement des distinctions entre les grands groupes de médicaments psychotropes – antidépresseurs, neuroleptiques et tranquillisants.

La fragmentation des conditions cliniques en cibles symptomatiques était liée au processus de modélisation lui-même, illustrant l'impact très concret de la pharmaceuticalisation sur les objets et les pratiques de recherche. Chez Geigy, en effet, le travail des psychopharmacologues était centré sur la molécule-médicament. La psychopharmacologie prévisionnelle s'est développée de manière rétrospective, à partir de molécules déjà commercialisées et validées en clinique. Celles-ci ont été construites et utilisées comme des substances de référence, pour évaluer, par comparaison, l'activité des molécules nouvellement synthétisées. Dans ce cadre, la modélisation animale a pris pour objet l'action thérapeutique des médicaments plutôt que les troubles psychiatriques. C'est par exemple le cas des tests développés par l'équipe de Theobald pour chercher de nouveaux antidépresseurs et mettre en évidence une action dynamisante du Tofranil. À l'instar de l'antagonisme de la réserpine, ces tests modélaient ses effets sur l'inhibition psychomotrice, la perte d'énergie et l'hypofonction du système nerveux sympathique, non pas la normalisation de l'humeur en tant que telle. Parler de pharmaceuticalisation, c'est donc aussi mettre en évidence

le caractère central de la molécule-médicament dans la pratique expérimentale, derrière laquelle se sont effacées et recomposées les conditions cliniques.

Dans ce chapitre, j'ai montré que la décomposition des conditions cliniques en cibles symptomatiques non spécifiques a été exacerbée par des effets de boucles entre la clinique, le marketing scientifique et le laboratoire de psychopharmacologie. Avec la diversification des antidépresseurs disponibles sur le marché, certain-e-s psychiatres ont adopté une approche plus symptomatologique que nosologique et étiologique de la chimiothérapie antidépressive. Les collaborateurs de long terme de Geigy ont commencé à définir le champ d'application des antidépresseurs en se référant aussi aux symptômes situés à l'avant-plan du tableau clinique. L'entreprise a pris acte des évolutions du raisonnement et de la pratique psychiatrique, à leur tour interprétées en termes de contraintes et d'opportunités de marché. Les responsables de la recherche ont redéfini en conséquence les objectifs de développement. Et les pharmacologues ont, à leur tour, adapté leurs pratiques de travail. Ils et elles ont commencé à agencer entre eux les résultats de tests, indépendamment de leur association habituelle à un groupe de psychotropes. À l'échelle expérimentale, le critère de l'action symptomatique a redoublé celui de la classe thérapeutique, conduisant à la mise en place d'une logique et de pratiques de criblage « inter-classes ».

À la fin de la décennie, les études de marché ont contribué à stabiliser, en interne, la notion d'un continuum commercial entre les différents groupes de médicaments psychotropes. À cette période, Geigy a cherché à accroître ses parts de marché et s'est réorienté vers celui de la médecine générale. Dans ce contexte, les responsables de la recherche ont élaboré des objectifs de développement transversaux, se départissant des cloisonnements habituels entre indications thérapeutiques et groupes de psychotropes. Les stratégies de marché changeantes de l'entreprise ont été transposées en pratiques de recherche concrètes, comme le montre l'analyse du système de criblage formalisé à la fin des années 1960. Fondée sur une pratique de profilage, cette méthode de tri permettait de comparer l'activité de nouvelles molécules à celles des substances de référence au

sein d'un domaine d'indication, mais aussi de repérer des effets pharmacologiques isolés traditionnellement associés à d'autres groupes de médicaments.

Chez Geigy, la construction d'un système d'équivalences entre le laboratoire et la clinique est donc passée par la médiation de pratiques de gestion de l'innovation pharmaceutique et de marketing scientifique. L'une des conséquences majeures de l'avènement de cette manière industrielle de modéliser a été de soutenir l'émergence d'une conception des troubles mentaux comme association de symptômes, que l'on pouvait individualiser à des fins d'intervention, de recherche et de vente.

Chapitre 4

La démence au niveau moléculaire. Réductionnisme neurochimique et maladie d'Alzheimer

Dans ce chapitre, nous passons de la dépression à la démence liée à l'âge. La question est de savoir comment, au cours des années 1970 et 1980, la psychopharmacologie et la neurochimie cérébrale ont contribué aux transformations de l'imaginaire et des pratiques de la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer. Dans un contexte scientifique marqué par l'essor des travaux sur la neurochimie synaptique, ces deux disciplines ont fait leur entrée dans un domaine de recherche historiquement dominé par la clinique et l'anatomopathologie. Les objets et les stratégies de la recherche biomédicale sur la démence du sujet âgé, la conceptualisation même de la maladie d'Alzheimer en ont été profondément modifiés. En même temps que les neurochimistes révélaient des altérations fonctionnelles et anatomiques d'un système de neurotransmission central dans le cerveau des patient·e·s, et que les psychopharmacologues fournissaient les clés de lecture pour en déduire des implications fonctionnelles, on a assisté, dans les années 1980, à l'émergence d'une manière neurochimique de penser la démence de type Alzheimer.

Ce processus de molécularisation peut se lire comme le fruit d'une consolidation et d'une extension de savoirs et de savoir-faire apparus avec les médicaments psychotropes. On y retrouve les mêmes éléments clés : usage instrumental de substances pharmaceutiques, expérimentation animale et conception

biochimique de la maladie. Si cette trajectoire prolonge une approche de recherche neurochimique présente en psychiatrie biologique depuis le milieu du 20^e siècle, elle opère aussi un renversement par rapport à cette tradition. Ici, le point de départ du processus de molécularisation ne correspond pas à l'invention de nouveaux médicaments psychotropes. C'est l'inverse : on a d'abord élaboré une hypothèse physiopathologique pour ensuite chercher des médicaments.

Cette histoire à fronts renversés soulève une série de questions. À quelles formes d'expérimentation animale a-t-on eu recours en l'absence de médicament ? Quelle a été la cible de ces nouvelles modélisations animales ? Dans quelle mesure ces pratiques expérimentales ont-elles contribué au processus de molécularisation neurochimique des objets de la recherche biomédicale ?

Après avoir retracé brièvement l'histoire de la maladie d'Alzheimer, depuis son identification au début du 20^e siècle jusqu'à sa transformation en une question de santé publique dans les années 1960 et 1970, je me pencherai sur une série de recherches qui ont débouché sur l'élaboration d'un modèle neurochimique de cette maladie. Je commencerai par étudier un corpus d'expérimentations psychopharmacologiques qui ont posé les fondements de ce modèle en cherchant à identifier dans le cerveau les corrélats chimiques de la mémoire. J'examinerai comment la psychopharmacologie expérimentale, en voie de devenir une discipline moléculaire, a mobilisé les acquis théoriques et méthodologiques de la première génération d'études sur les médicaments psychotropes pour traiter de questions de neurophysiologie générale puis de physiopathologie humaine. Nous verrons que les corrélations établies entre effets comportementaux et biochimiques de substances psychoactives ont conduit à moléculariser les conceptions organiques de la fonction mnésique. Ces expérimentations psychopharmacologiques ont joué un rôle critique pour la recherche neurochimique sur la démence de type Alzheimer en fournissant des clés d'interprétation du rôle fonctionnel de modifications chimiques identifiées post-mortem dans le cerveau des patient·e·s. Entraînant une profonde reconceptualisation de la pathologie, ces travaux ont débouché, à

la fin des années 1970, sur la formulation d'une hypothèse quant aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Des travaux neurobiologiques menés sur l'animal ont contribué à consolider cette hypothèse, stimulant en retour des projets de modélisation animale de la maladie d'Alzheimer dans les années 1980. En tirer des applications thérapeutiques concrètes s'est cependant révélé une tâche difficile. J'exposerai les multiples obstacles auxquels s'est heurtée cette entreprise depuis les premiers essais cliniques jusqu'à la mise sur le marché en 1993 aux États-Unis du premier médicament à avoir été autorisé pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer : la tacrine.

Histoire de la maladie d'Alzheimer

Apparition de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a été identifiée au début du 20^e siècle par des psychiatres et des neuropathologistes allemands qui exerçaient à la Clinique psychiatrique de Munich sous la direction d'Emil Kraepelin¹. Le cas princeps fut décrit par Aloïs Alzheimer (1864-1915) lors d'une conférence à Tübingen en novembre 1906². Dans cette brève communication, Alzheimer présenta le cas d'Auguste D., une femme d'âge moyen qu'il avait commencé à suivre cinq années auparavant, au moment de son admission à l'Asile de Francfort. Son cas lui avait paru très singulier, tant sous le rapport de la symptomatologie que de l'évolution de la maladie, qui ne correspondaient à aucune catégorie nosologique répertoriée³. Les symptômes s'étaient d'abord manifestés par des éclats de jalousie, des troubles de la mémoire et un état de désorientation spatio-temporelle, suivis par un état

1 Beach 1987; Fox 1989, 61-63; Ballenger 2006, 41-47; Engstrom 2007; Gzil 2007, 21-173.

2 Alzheimer A. 1907.

3 Gzil 2007, 29.

d'« aveuglement psychique », une hébétude inquiète, accompagnée d'une hostilité vis-à-vis du personnel soignant, évoluant vers une démence profonde⁴. À la mort de la patiente, une autopsie fut pratiquée et son cerveau envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique de la Clinique universitaire de Munich, où Alzheimer était allé travailler. L'étude cadavérique révéla une atrophie diffuse du cerveau, une importante perte de neurones, une prolifération de la glie fibrillaire, ainsi qu'une modification artérioscléreuse des vaisseaux sanguins cérébraux. Employant une méthode d'imprégnation du tissu nerveux par le nitrate d'argent, Alzheimer constata au microscope une altération particulière des neurofibrilles, ces faisceaux de fibres très fines qui soutiennent le neurone et lui donnent sa forme. Outre cette dégénérescence neurofibrillaire, le neuropathologiste détecta la présence, entre les cellules, de petites masses arrondies, présentes en grand nombre dans les couches supérieures du cortex, comme de petits grains. Ces « foyers miliaires », désormais appelés plaques séniles ou neuritiques, sont aujourd'hui considérés comme la seconde lésion caractéristique de la neuropathologie de type Alzheimer⁵.

Dans les années qui suivirent la conférence de Tübingen, le médecin italien Gaetano Perusini (1879-1915) rapporta trois cas similaires à celui d'Auguste D.⁶ C'est vraisemblablement à partir de cette poignée de cas que Kraepelin individualisa la « maladie d'Alzheimer ». En 1910, dans la huitième édition de son fameux manuel, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Kraepelin concluait :

Les découvertes anatomiques paraissent indiquer que nous avons affaire à une forme particulièrement sévère de démence sénile, mais le fait que l'affection commence parfois dès la fin de la quarantaine contredit d'une certaine manière cette hypothèse. Les cas de ce genre suggèrent aussi un *senium praecox*, mais il s'agit peut-être d'un processus pathologique particulier, plus ou moins indépendant de l'âge⁷.

4 *Ibid.*, 22,24-26 ; Fox 1989, 61 ; Maurer/Volk/Gerbardo 1997.

5 Gzil 2007, 29-30 ; Lock 2013, 32. Sur l'histoire de la notion de démence et son approche par l'anatomo-clinique, voir : Berrios 1985, 1996 ; Lanteri-Laura 1972 ; Binet/Simon 1909.

6 Fox 1989, 61-62.

7 Kraepelin 1910, 2002, cité dans Gzil 2007, 46.

Le philosophe Fabrice Gzil et l'historien Thomas G. Beach ont tous deux souligné le caractère indéterminé de la maladie d'Alzheimer chez Kraepelin : il laissait en suspens la question des rapports entre cette affection, la démence sénile, l'âge et le vieillissement, confiant à la recherche future le soin de trancher ces différentes questions⁸.

La maladie d'Alzheimer : une démence présénile

Si la maladie d'Alzheimer a depuis lors été considérée comme une entité nosologique établie, officiellement intégrée dans les classifications des démences, elle n'a pas réellement retenu l'attention des psychiatres et des spécialistes du cerveau avant les années 1960. Une fois répertoriée par Kraepelin, après une première vague de publications à son propos, elle est pour ainsi dire entrée en « état de dormance »⁹. Ni tout à fait oubliée par celles et ceux qui s'occupaient des malades, ni complètement ignorée de celles et ceux qui étudiaient le substrat organique des troubles mentaux, la maladie d'Alzheimer est demeurée un diagnostic marginal. Dans les deux premiers tiers du 20^e siècle, elle a été considérée comme une affection rare, généralement définie comme une démence présénile.

Depuis 1910, les pathologistes ont chroniquement échoué à trouver, sur le plan histologique, un marqueur spécifique de la maladie d'Alzheimer. Dès le début du siècle, il était admis qu'elle ne présentait pas de lésions propres : on ne trouvait aucune altération dans le cerveau de ces patient-e-s – atrophie cérébrale, plaques séniles, dégénérescences neurofibrillaires et prolifération gliale – qu'on ne pouvait également constater, seule ou en combinaison, dans d'autres affections, y compris les cas de démence sénile ou le cerveau vieillissant. La différence entre maladie d'Alzheimer et démence sénile semblait d'ordre purement quantitatif. Dans la première, les lésions cérébrales,

8 Gzil 2007, 99 ; Beach 1987, 338.

9 Gubrium 1987, cité dans Cohen 1998, 69.

concentrées dans les lobes pariétaux et frontaux plutôt que dans le lobe frontal, étaient manifestement plus sévères. Toutefois, comme le soulignait déjà Alzheimer en 1911, il existait là aussi des recouvrements, car « il y a des cas de démence sénile qui ne se distinguent pas de ces observations pour ce qui est de la sévérité de l'affection »¹⁰. Sur le plan anatomique, les deux pathologies étaient proches, suggérant, pour certain·e·s spécialistes, qu'elles relevaient en fait d'un seul et même processus pathologique¹¹.

La maladie d'Alzheimer et la démence sénile ont néanmoins coexisté jusqu'aux années 1970 et 1980 comme deux entités distinctes. En l'absence d'altérations microscopiques spécifiques, c'est essentiellement sur la base de deux critères cliniques que cette distinction s'est établie et maintenue : l'âge de survenue des troubles et le tableau clinique. Au critère d'âge, les clinicien·ne·s ont attaché l'idée que la maladie d'Alzheimer était une affection présénile, qui survenait presque exclusivement chez des personnes adultes non âgé·e·s, c'est-à-dire avant l'âge d'entrée dans le *senium*. L'importance prise par ce trait pour séparer la maladie d'Alzheimer de la démence sénile tient vraisemblablement à des facteurs empiriques. La très grande majorité des cas recensés au début du siècle, une vingtaine au milieu des années 1910, était âgée de moins de 65 ans au moment de survenue de l'affection, comme l'a fait remarquer Gzil¹². À cela s'ajoutaient deux autres marqueurs cliniques saillants : la détérioration rapide de l'état de la personne malade et la présence précoce de symptômes focaux, éléments dont la conjonction conférait un aspect caractéristique à cette forme de démence.

La distinction historique entre maladie d'Alzheimer et démence sénile s'est également maintenue en raison de considérations sur l'origine de l'affaiblissement mental. Il existait une vieille thèse suivant laquelle l'artériosclérose, le vieillissement des artères, était l'une des principales causes de la démence sénile : avec l'âge, le système vasculaire cérébral s'altérait ; les vaisseaux rétrécissaient, se bouchaient, par suite d'infiltration

10 Alzheimer A. 1911, cité dans Gzil 2007, 103.

11 Ballenger 2006, 52.

12 Gzil 2007, 48.

graisseuse ou calcaire, et le sang venait à manquer¹³. Cette théorie postulait que ce défaut d'irrigation sanguine provoquait, selon diverses voies, la destruction des éléments nerveux.

Mise à l'agenda médical et politique de la maladie d'Alzheimer

Le regain d'intérêt tardif pour la démence sénile s'explique en partie par un renouveau de la recherche neuropathologique. On a d'abord assisté à une réhabilitation de la lecture anatomo-clinique de la démence du sujet âgé. Dans les années 1960, rappellent les historiens Jesse F. Ballenger et Wilson Duncan, les chercheur·e·s ont développé de nouvelles méthodes pour faire évoluer la collecte et le traitement des données cliniques et neuropathologiques vers plus de quantification et de précision statistique. Dans une série d'articles publiés entre 1966 et 1970, le psychiatre britannique Martin Roth (1917-2006) et ses collègues ont rapporté avoir repéré une corrélation très élevée entre la densité de la formation à plaques et la sévérité de la démence, mesurée par une batterie de tests psychométriques. Ce groupe signalait en outre que certains cerveaux de patient·e·s diagnostiqué·e·s avec une démence présentaient des formations à plaques et des dégénérescences neurofibrillaires sans destruction notable du tissu vasculaire cérébral. En parallèle, Michael Kidd (?) en Angleterre et Robert D. Terry (1924-2017) aux États-Unis mirent à profit le microscope électronique pour étudier des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires et décrire le substrat anatomique de la démence au niveau ultra-structural¹⁴. Tandis que les études anatomo-pathologiques portaient un coup à la thèse de l'origine principalement vasculaire de la démence sénile, des études cliniques rapportaient avoir trouvé des symptômes focaux chez de nombreux cas de démence sénile. Ces données ont fait ressurgir un questionnement sur la validité de la distinction entre maladie d'Alzheimer et démence sénile.

13 Beach 1987, 342-344.

14 Ballenger 2006, 81-87; Wilson 2014.

En 1976, le neurologue américain Robert Katzman (1925-2008) signait un éditorial retentissant dans la revue *Archives of Neurology*. Il y avançait deux idées qui ont pesé de tout leur poids dans la « modification de la conception biomédicale de la maladie d'Alzheimer »¹⁵, souligne l'historien Patrick Fox. Il suggérait d'abord que la maladie d'Alzheimer et la démence sénile relevaient d'un même processus, et devaient donc être réunies en une seule entité pathologique :

Le clinicien, les neuropathologistes, le microscopiste électronique ne peuvent établir de distinctions entre ces deux troubles que par l'âge du patient. [...] Le moment nous semble venu d'abandonner [le critère] de distinction arbitraire de l'âge et d'adopter une seule désignation, la maladie d'Alzheimer.

Katzman se livrait ensuite à des projections épidémiologiques à partir d'études conduites en Europe. Extrapolant ces données à la population des États-Unis, il estimait que la « forme sénile de la maladie d'Alzheimer » était « la quatrième ou la cinquième cause de décès » du pays¹⁶.

« En suggérant une identité entre la démence sénile et la maladie d'Alzheimer », Katzman a fait prendre des proportions proprement alarmantes aux « cas potentiels de maladie d'Alzheimer dans la population générale »¹⁷ : s'il avait raison, on était confronté à un grave problème de santé publique, jusque-là inaperçu. Une autre leçon majeure découlait encore de ses analyses : à l'en croire, le déclin mental sévère dans le grand âge n'était pas un phénomène intrinsèque au processus du vieillissement, mais le signe d'une authentique maladie¹⁸.

L'éditorial de Katzman était, pour l'essentiel, un appel aux armes doublé d'un plaidoyer contre l'attitude fataliste de la communauté médico-scientifique et des autorités sanitaires face à des démences séniles traditionnellement envisagées comme des processus chroniques, irréversibles et inévitables

15 Fox 1989, 71.

16 Katzman 1976, 217.

17 Fox 1989, 73.

18 Ballenger 2006, 105.

qui, du fait de leur association au vieillissement inexorable des corps, demeuraient hors de portée de l'intervention humaine. Katzman a investi la maladie d'Alzheimer comme un véhicule notionnel pour promouvoir une attitude proactive face à une vague annoncée de démences séniles. Ses projections épidémiologiques ont posé le fondement d'une métrique qui, une fois articulée « aux estimations sur les coûts à long terme de [la prise en charge] des personnes âgées placées en institution »¹⁹, a constitué un argument puissant pour mobiliser les chercheur·e·s, les politicien·ne·s et le grand public sur cette nouvelle question.

Aux États-Unis, la constitution d'une communauté médico-scientifique autour de la maladie d'Alzheimer a été liée aux initiatives du National Institute on Aging (NIA). En 1974, suite à la ratification par le président Richard Nixon (1913-1994) du Research on Aging Act, le NIA a été officiellement établi au sein des National Institutes of Health (NIH), avec le mandat de promouvoir « la recherche et la formation sur les aspects biomédicaux, sociaux et comportementaux du vieillissement »²⁰. À la fin des années 1970, le NIA, alors dirigé par le psychiatre et gérontologue Robert N. Butler (1927-2010), a fait de la recherche sur la maladie d'Alzheimer son cheval de bataille. S'inspirant de l'approche d'autres instituts des NIH qui se concentraient sur un type de pathologie ou un organe²¹, Butler a opté pour une stratégie de mise en avant d'une maladie phare comme levier pour organiser la recherche sur le vieillissement, défendre dans un même élan son utilité sociale et médicale, et gagner le soutien de la communauté médico-scientifique, des politiques et du grand public. Butler a choisi de se focaliser sur la maladie d'Alzheimer pour promouvoir un effort de recherche biomédicale d'envergure nationale sur la démence dans le grand âge. À cette entreprise, il a rétrospectivement donné le nom de *politique de santé par l'angoisse*, comme l'a raconté Ballenger²².

19 Fox 1989, 73.

20 National Institute on Aging 1976, 2.

21 Fox 1989, 76.

22 Ballenger 2006, 113-151.

Butler s'est associé à Katzman ainsi qu'à d'autres chercheurs afin de regrouper les associations de patients et créer en 1979 la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) sur le modèle des grandes associations américaines de lutte contre le cancer²³. Cette structure proche du milieu biomédical a cherché, avec succès, à peser sur les pouvoirs publics par des actions de levée de fonds, de lobbying et de sensibilisation de l'opinion. Les activités de l'ADRDA ont en retour constitué un soutien important pour le NIA, dont les crédits ont été régulièrement augmentés à partir du début des années 1980.

En bref, les changements majeurs reçus par la catégorie de maladie d'Alzheimer au cours des années 1960 et 1970 ont eu des fondements et des implications indissociablement scientifiques, politiques et sociaux. Dans un contexte marqué par l'inscription du vieillissement de la population à l'agenda politique et sanitaire des États-Unis, la reconceptualisation de la maladie d'Alzheimer a contribué à définir la démence sénile comme un problème de santé publique suivant un modèle théorique qui apparaissait compatible avec l'action. La stratégie a pour l'essentiel consisté à promouvoir un investissement dans la recherche biomédicale, à mettre l'accent sur la recherche de moyens de contrôler, de prévenir et, à la limite, de guérir la démence – ceci plutôt que sur le soutien et la prise en charge des malades²⁴.

Au cours des années 1970 et 1980, comme l'a montré Ballenger, l'essor de ces recherches sur la maladie d'Alzheimer s'est adossé à plusieurs modèles étiologiques et physiopathologiques²⁵. On a exploré, à travers l'observation de formes familiales de la démence de type Alzheimer, la vieille piste des facteurs génétiques en la réexaminant au prisme de la génétique moléculaire. On a émis l'hypothèse d'un virus lent, infectant peu à peu le cerveau comme dans le kuru ou la tremblante du mouton. On a également évoqué une intoxication à l'aluminium, en observant que, chez l'animal de laboratoire, l'injection de sels d'aluminium provoquait des lésions comparables à certains marqueurs pathologiques. Mais,

23 Fox 1989; Pinell 2004.

24 Ballenger 2006, 118-123; Fox 1989, 76-77.

25 Ballenger 2006, 92.

de toutes les hypothèses, celle qui a le plus galvanisé la recherche biomédicale portait sur une déficience de la fonction cholinergique cérébrale. Cette « hypothèse cholinergique » a dominé la recherche sur la maladie d'Alzheimer et contribué à la prééminence des savoirs de la psychopharmacologie et de la neurochimie cérébrale depuis les années 1970 jusqu'au début des années 1990.

L'hypothèse cholinergique a puisé à de multiples sources : d'anciennes observations cliniques sur les effets de substances pharmaceutiques, de nouvelles recherches en psychopharmacologie expérimentale sur la mémoire, des études neurochimiques sur le cerveau de patient·e·s âgé·e·s dément·e·s ainsi que des recherches en neurobiologie sur les systèmes de neurotransmission cérébraux²⁶. Dans les deux sections qui suivent, je retrace la formation de l'hypothèse cholinergique en vue de mieux cerner les dynamiques méthodologiques, instrumentales et disciplinaires qui ont sous-tendu l'élaboration d'un modèle neurochimique de la maladie d'Alzheimer.

L'histoire que je restitue est celle de la formation d'une alliance entre la psychopharmacologie, la neurobiologie, la psychologie et la neurologie autour d'une manière neurochimique de penser le fonctionnement cérébral, la cognition et les maladies neurodégénératives. L'expérimentation animale a, entre autres facteurs, joué un rôle important dans la formation de cette alliance. Mais à quel titre ? Quel rôle a-t-on ici fait jouer aux animaux de laboratoire ? Les modèles animaux que l'on rencontre dans ce contexte n'avaient pas pour vocation première et exclusive de modéliser l'action de médicaments, pas plus qu'ils ne procédaient au départ d'une tentative de reproduire une maladie humaine spécifique. Que modélisaient-ils alors ? Ici, l'animal de laboratoire a initialement été utilisé pour décrire et comprendre, sous divers angles, le système de neurotransmission cholinergique central. Autrement dit, l'organisme expérimental a servi à explorer des propriétés fonctionnelles ou anatomiques élémentaires d'un système neuronal susceptibles d'être généralisées à d'autres catégories d'organismes. Ce type d'usage de

26 Bartus/Dean/Pontecorvo/Flicker 1985, 333.

l'animal d'expérience en psychopharmacologie et en neurobiologie a fourni la pierre angulaire d'une tentative de « réduction neurochimique » de la maladie d'Alzheimer.

Métapsychopharmacologie de la mémoire²⁷

Au terme d'un long processus scientifique de « sécularisation de l'âme » initié au 17^e siècle²⁸, la mémoire a perdu son statut de pure faculté psychologique. Elle est devenue une fonction biologique, inscrite dans le cerveau et les nerfs. Où se situent les *traces mémorielles* de nos apprentissages et de nos expériences ? Quelles sont les bases anatomiques et fonctionnelles des mécanismes de mémorisation et de remémoration ? À ces questions, médecins et savants ont, depuis le 17^e siècle, apporté des réponses variées, liées à divers modèles de la mémoire : statique ou dynamique, passive ou active, uni- ou plurifonctionnelle, à l'activité localisée ou largement distribuée dans le cerveau²⁹.

Au cours des années 1960 et 1970, ces questions ont été revigorées par le développement des sciences biologiques et médicales, ouvrant la voie à une « molécularisation », c'est-à-dire une tentative d'analyser à l'échelle moléculaire le soubassement biologique de la mémoire. L'idée matérialiste ancienne faisant du cerveau l'organe « dépositaire » des expériences passées et le support des expressions mnésiques³⁰ a été relocalisée au niveau des acides nucléiques, des protéines et des neuromédiateurs. Ces grosses et petites molécules sont devenues les objets d'une biochimie de la mémoire dont les animaux de laboratoire ont constitué les principaux sujets.

27 J'emprunte ce néologisme au psychiatre Daniel X. Freedman, qu'il a forgé pour désigner « les "histoires explicatives" au sujet d'événements plausibles mais non observés » produites par la recherche neurophysiologique à l'ère de la psychopharmacologie. Freedman 1987, 25.

28 Hacking 1998.

29 Dupont 2008.

30 Nicolas 1998, 14.

À cet égard, deux ensembles de travaux peuvent être distingués³¹. Actualisant un ancien parallélisme entre hérédité et mémoire³², les recherches inspirées de la génétique moléculaire ont tenté d'identifier des « molécules de la mémoire »³³ responsables du codage chimique d'une information acquise. La seconde grande « tentative de biochimie de la mémoire »³⁴, issue de la psychopharmacologie, a participé de l'essor des recherches sur la neurochimie synaptique, auquel elle a contribué en étudiant le rôle fonctionnel joué par les systèmes de neurotransmission.

La psychopharmacologie de la mémoire s'est basée sur la même heuristique que les études neuropharmacologiques des médicaments psychotropes. Elle se fondait sur des substances psychoactives connues dont les effets sur le système nerveux pouvaient être retracés et mis en rapport avec leurs effets comportementaux. Les corrélations ainsi établies forgeaient une prise indirecte sur le « détail chimique » – invisible – de processus cérébraux fonctionnellement significatifs³⁵. Comme nous allons le voir, ces premières études psychopharmacologiques ont contribué à établir un lien entre un système de neurotransmission particulier – le système cholinergique – et les phénomènes d'apprentissage et de mémoire.

Substances amnésiques et mémoires multiples

Les spéculations sur le rôle joué par le système cholinergique central dans la mémoire ont été rendues possibles par l'articulation de deux domaines scientifiques et de deux types d'outils : d'une part, les substances amnésiques transformées en outils neurobiologiques par la psychopharmacologie expérimentale, d'autre part, les concepts de mémoire issus de la recherche médico-psychologique.

31 Deutsch 1969 ; Chapouthier 1989, 1991.

32 Dupont 2008.

33 Chapouthier 1991, 149

34 *Ibid.*

35 Chapouthier 1989, 17.

Parmi les substances utilisées dans le laboratoire de psychopharmacologie pour bloquer la transmission cholinergique, la scopolamine a occupé une place de choix. Il s'agit d'un alcaloïde présent dans la belladone et d'autres plantes médicinales de la famille des solanacées, connues pour provoquer, à forte dose, des hallucinations et divers troubles, dont une attention réduite et une dégradation apparente de la mémoire. Les propriétés psychotropes de cette substance, synthétisée en 1890, ont été rapidement mobilisées en clinique.

À partir du début du 20^e siècle, comme l'ont raconté les historiennes Alison Winter et Margarete Sandelowski, la scopolamine a été employée en combinaison avec la morphine pour concevoir une nouvelle forme d'anesthésie chimique destinée à soulager la douleur des parturientes. Le « sommeil de l'aube » – c'est ainsi qu'avait été baptisé le phénomène – consistait à provoquer pour la durée de l'accouchement un état de semi-conscience, à composante amnésique. La scopolamine devint fameuse pour sa capacité d'ôter aux accouchées la mémoire de leurs tourments. Pour s'en assurer, un test rudimentaire avait été mis au point. Après l'injection initiale, au moment d'administrer une seconde dose, les obstétricien-ne-s montraient un objet quelconque aux parturientes, et répétaient ensuite l'opération à chaque nouvelle injection. L'anesthésie était considérée comme établie lorsque les femmes ne parvenaient plus à reconnaître l'objet présenté ou à se souvenir du nombre d'injections qu'elles avaient déjà reçues. Comme l'a fait remarquer Sandelowski, la méthode prenait moins pour cible ce que les femmes *ressentaient* pendant l'accouchement, que ce qu'elles *savaient* des sensations de douleur. Le but du traitement était principalement d'altérer leur capacité à s'en souvenir. L'accouchée idéale, souligne l'historienne, n'aurait pas même conscience d'avoir mis au monde un enfant jusqu'à ce qu'il ou elle lui soit présenté³⁶.

Assez curieusement dans les années 1920 et 1930, la scopolamine, jusque-là réputée pour sa capacité à effacer la mémoire, s'est vue attribuer une propriété opposée. La substance

36 Sandelowski 1984, 11-12.

a été le premier « sérum de vérité », capable d'« extraire », contre la volonté d'un individu, des « souvenirs vrais », intacts et « fiables »³⁷. L'histoire états-unienne des usages confessionnels de la scopolamine a été finement retracée par Winter, qui en a explicité les fondements conceptuels, en particulier une représentation simultanément populaire et scientifique de la mémoire comme dispositif enregistreur. À chaque événement passé était ainsi associée une trace matérielle, fixe et presque immuable. Celle-ci pouvait en conséquence être reproduite à l'identique par la suite : on pouvait, par des moyens pharmacologiques, la faire sortir de sa tanière psychique. Il y avait cependant là un paradoxe : comment une « drogue connue pour sa capacité à suspendre le fonctionnement mental et effacer la mémoire pouvait-elle devenir un moyen de forcer l'esprit à produire et communiquer des souvenirs fiables » ?³⁸

L'explication passe par une distinction entre mémoire des faits récents et mémoire des faits lointains. L'inventeur de la technique du sérum de vérité était un médecin obstétricien texan. Il administrait une dose de scopolamine aux sujets à « confesser ». Pour vérifier que la substance avait bien produit ses effets, il les soumettait ensuite au « test de mémoire », le même que celui utilisé pour les accouchées. Toutefois, précise Winter, l'atteinte mnésique était implicitement limitée à la mémoire des faits récents, survenus quelques heures ou jours avant et depuis l'administration de la substance, laissant intacte la mémoire d'un passé plus lointain. Autrement dit, ces usages confessionnels de la scopolamine reposaient de manière implicite sur une conception non unitaire de la mémoire.

Comme l'a montré l'historien Kurt Danziger, l'idée qu'il existe plusieurs formes ou type distincts de mémoire circule au moins depuis le 19^e siècle en philosophie, en physiologie, en psychologie et en médecine³⁹. Le thème des mémoires multiples a été réactivé dans la période d'après-guerre à la faveur de la rencontre entre la neuropsychologie des amnésies organiques

37 Winter 2005, 500-502.

38 *Ibid.*, 521.

39 Danziger 2008, 157, 162-163.

et la psychologie cognitive. Les observations cliniques faites par la neuropsychologue Brenda Milner (née en 1918) sur les séquelles cognitives de personnes cérébro-lésées ont été déterminantes à cet égard. Au cours des années 1950, alors qu'elle travaillait à l'Institut neurologique de Montréal, fondé par le neurochirurgien Wilder Penfield (1891-1976), elle mit en évidence une atteinte mnésique partielle chez des personnes ayant subi une résection chirurgicale des structures temporales internes. Chez un jeune homme connu sous les initiales H. M. qui avait été opéré pour des crises épileptiques, la mémoire dite immédiate était intègre. En revanche, il se montrait incapable de former de nouveaux souvenirs : son amnésie antérograde était presque complète. H. M. présentait également une amnésie rétrograde partielle : il ne parvenait plus à se rappeler les événements survenus quelques années avant son opération, mais les souvenirs de son enfance et les savoir-faire plus anciens étaient relativement bien conservés⁴⁰.

Dans les années 1960 et 1970, les dissociations observées entre fonctions mnésiques préservées et perturbées ont stimulé le développement de recherches sur la mémoire comme « propriété du cerveau »⁴¹, avec une focalisation sur l'hippocampe, une petite structure cérébrale en forme de cheval de mer, enfouie au sein de la région médiane des lobes temporaux. L'étude neuropsychologique de patient·e·s comme H. M. a dans le même temps été reçue comme un puissant argument empirique en faveur d'une conception non unitaire de la mémoire, stimulant les recherches des psychologues cognitivistes en ce sens.

La psychologie cognitive est un courant de pensée qui s'est développé et institutionnalisé au cours des années 1960, d'abord aux États-Unis⁴². Ses protagonistes ont prôné une conception de la psychologie comme science de la cognition, plutôt que du comportement. Dans son acception cognitive, précise le psychologue Marc Richelle, ce terme désignait les structures et les processus mentaux par lesquels « un organisme acquiert

40 Scoville/Milner 1957.

41 Schenk 1992, 234.

42 Mengal 2007, 126.

de l'information » sur son milieu, « la traite, la conserve, l'exploite » lorsqu'il en a besoin⁴³. On avait là affaire à des « entités hypothétiques ou postulées »⁴⁴, dont l'évaluation empirique a continué à reposer sur l'étude du comportement observable des sujets⁴⁵. Toutefois, celle-ci n'avait plus de « valeur psychologique en elle-même »⁴⁶. Elle servait à pratiquer des inférences sur des processus non observables, auxquels ces psychologues tendaient à attribuer un rôle causal dans le comportement.

Les conceptions cognitivistes classiques de la mémoire reposaient sur trois piliers : une représentation de l'activité mnésique comme processus de traitement de l'information symbolique, dérivée de la théorie mathématique de l'information formulée par l'ingénieur Claude E. Shannon (1916-2001) et fondée sur le langage du codage⁴⁷, la métaphore de l'ordinateur empruntée de l'intelligence artificielle qui permettait de décrire l'organisation et le fonctionnement de la mémoire humaine par analogie⁴⁸, et une version particulière de l'idée de la multiplicité des mémoires.

Dans les premiers modèles cognitivistes, les formes de mémoire correspondaient à des modules de traitement spécialisés de l'information. Elles renvoyaient à des mécanismes mnésiques différents, porteurs de principes opératoires propres. À la fin des années 1960, les psychologues Richard C. Atkinson (né en 1929) et Richard M. Shiffrin (né en 1942) ont ainsi distingué une mémoire à court terme et une mémoire à long terme à partir d'un nouveau critère. À l'« âge relatif du souvenir »⁴⁹, ils ont préféré un autre critère objectif, celui de la capacité de stockage de l'information. La mémoire à court terme, à capacité limitée, caractérisait la rétention pendant quelques secondes d'une petite quantité de matériel. La trace mnésique, estimaient-ils, y était fragile, sujette à un oubli rapide. Par contraste, la mémoire à long

43 Richelle 2007, 125.

44 Legrand 1990, 252.

45 Greenwood 1999.

46 Tilquin 1942, 53.

47 Delacour 1987.

48 Tiberghien 1989, 38-40.

49 Danziger 2008, 162.

terme, à capacité presque illimitée, était associée à un codage plus sophistiqué, censé assurer la rétention durable d'une grande quantité d'information⁵⁰.

Les rats ont la mémoire courte

La psychopharmacologie de la mémoire s'est elle aussi fondée sur une conception non unitaire de son objet. À partir des années 1960, la scopolamine, désormais connue pour interférer avec la neurotransmission cholinergique, a de nouveau été employée pour provoquer des amnésies expérimentales. Dans ces travaux, les concepts de mémoire, associés par des tests à des tâches concrètes, ont joué un rôle heuristique pour mettre en regard les niveaux de performances observés et les manipulations de la neurotransmission cérébrale. Ces amnésies pharmacogéniques ont ainsi été caractérisées comme partielles, affectant certains processus mais en épargnant d'autres. En étudiant les effets de la scopolamine et d'autres substances apparentées, les psychopharmacologues ont fait le lien entre les phénomènes mnésiques et une population de neurones caractérisée par leur usage commun d'un neuromédiateur, l'acétylcholine.

La présence d'acétylcholine dans le cerveau a été identifiée dès les années 1930. Son rôle dans la transmission de l'influx nerveux a d'abord été établi au niveau du système nerveux périphérique. Au cours des années 1950 et 1960, l'hypothèse d'une action à l'échelle du système nerveux central a notamment été consolidée par les études histochimiques sur l'organisation anatomique du système cholinergique central. L'existence d'un réseau de neurones et de fibres cholinergiques suggérait que leur activation s'accompagnait de libération d'acétylcholine, renforçant ainsi la présomption d'un rôle neuromédiateur de l'amine. Parallèlement, d'autres scientifiques ont documenté une propriété stimulante de l'acétylcholine lorsqu'elle était appliquée sur des neurones néocorticaux et hippocampiques. De nouvelles

50 Atkinson/Shiffrin 1968.

investigations ont par la suite identifié des récepteurs de l'acétylcholine aux propriétés pharmacologiques similaires à ceux présents dans le système périphérique⁵¹. Cette extension centrale s'est accompagnée de l'implication de l'acétylcholine dans divers systèmes fonctionnels comportementaux, dont le contrôle du mouvement volontaire, la vigilance et le sommeil et, à partir des années 1960, la mémoire.

Pour spécifier les effets comportementaux des substances anticholinergiques, les psychopharmacologues ont eu recours aux techniques de la psychologie expérimentale. Quelle qu'ait été la classe de phénomènes visés – tonus musculaire, vigilance ou motivation – ces tests impliquaient l'acquisition d'un nouveau comportement par les cobayes. Or les pharmacologues butèrent sur une difficulté qui tenait aux effets de la scopolamine et de l'atropine sur l'apprentissage : lorsque les animaux étaient traités avec des anticholinergiques pendant la période d'entraînement, ils apprenaient souvent moins bien que leurs congénères non drogués. Plus précisément, ces substances perturbaient l'acquisition, mais non la rétention des comportements appris. C'était en tout cas la position du neuropharmacologue allemand Albert Herz (1921-2018) qui fut parmi les premiers, en 1960, à évoquer un effet dichotomique des substances anticholinergiques, qu'il expliqua par une dégradation sélective de la « mémoire récente »⁵².

En 1964, le psychologue américain Barton Meyers (1936-2013) et ses collègues du département de pharmacologie de l'Université du Michigan firent une série d'expériences destinée à éprouver cette hypothèse. Après avoir reçu une injection de substances anticholinergiques, des rats étaient entraînés à sauter sur une tige métallique de sorte à éviter un choc électrique annoncé par un signal sonore. Les rats ayant reçu une faible dose de scopolamine mettaient beaucoup plus de temps que les animaux témoins à maîtriser la tâche. Tout se passait comme s'ils « découvraient la réponse correcte, l'oubliaient, puis la redécouvraient,

51 Pepeu/Giovannini 2004.

52 Hertz 1960, cité dans Meyers 1965, 8.

et ainsi de suite »⁵³. Quant à ceux traités avec une forte dose de scopolamine, aucun d'entre eux ne parvenait à satisfaire le critère de réussite. Cette performance médiocre suggérait une altération pharmacologique de la capacité d'apprentissage. Cette atteinte était-elle sélective ? Concernait-elle seulement l'acquisition de la réponse apprise, ou bien aussi sa conservation en mémoire après apprentissage ?

Pour répondre à ces questions, l'équipe de Meyers conçut une seconde expérience. On commençait à entraîner des rats pendant trois jours dans des conditions expérimentales identiques, sans injection de drogues. Le quatrième jour, la réponse d'évitement était considérée comme durablement acquise et la trace mémorielle stabilisée. On injectait alors les substances chimiques à un groupe test. Les rats du groupe contrôle produisaient certes plus de réponses d'évitement que les animaux drogués avec une dose forte de scopolamine, mais les temps de latence étaient similaires⁵⁴. Meyers en concluait que la scopolamine n'altérait pas le processus de conservation des comportements appris et que la capacité de rétention des rats demeurait fondamentalement intacte.

Ces scientifiques pensaient avoir ainsi mis en évidence un effet sélectif des drogues anticholinergiques. La scopolamine altérait, selon eux, l'acquisition et non la rétention de nouveaux comportements. Cet effet était attribué à une *dégradation de la mémoire récente* :

Lors de l'acquisition, l'animal doit, d'un essai à un autre, se souvenir des réponses appropriées et de celles qui ne le sont pas. À l'inverse, on peut supposer que l'animal possède, lors de la rétention, une trace mnésique bien consolidée, acquise dans le passé et indépendante de la mémoire récente⁵⁵.

53 Meyers/Roberts/Riciputi/Domino 1964, 298.

54 Cette dernière mesure était jugée plus représentative de l'état de la conservation en mémoire des apprentissages, car un temps de latence court témoignait, selon les scientifiques, d'un certain « degré de rétention » des expériences passées. *Ibid.*, 293.

55 *Ibid.*, 297.

Une fois ces principes admis, les déficits comportementaux constatés dans la première expérience pouvaient être interprétés comme signes d'une perturbation temporaire de la mémoire *récente* par traitement pharmacologique. Par extension, Meyers et ses collaborateurs indiquèrent une implication possible des systèmes cholinergiques dans le processus de la mémoire récente.

D'autres hypothèses étaient disponibles pour expliquer les effets comportementaux des substances anticholinergiques. L'une d'entre elles postulait que les systèmes cholinergiques exerçaient une action inhibitrice générale au sein du système nerveux. Dans cette conception, les substances anticholinergiques provoquaient un relâchement des mécanismes de contrôle centraux pouvant expliquer les difficultés des animaux à acquérir de nouvelles réponses, soumis qu'ils étaient à un flux constant de comportements non contrôlés⁵⁶. Cette hypothèse était d'autant plus crédible que l'élargissement des recherches sur les effets comportementaux des anticholinergiques a généré son lot de résultats contradictoires. En faisant varier les tâches d'apprentissage, les chercheurs ont constaté que l'effet perturbateur de la scopolamine ne se bornait pas toujours au début de l'apprentissage. Dans certaines conditions expérimentales, la substance pouvait également perturber les performances de rats bien entraînés. Ces résultats illustraient toute la difficulté d'assigner un rôle déterminé à certaines molécules dans les fonctions psychologiques et dans les conduites⁵⁷.

Amnésie partielle

Les explications alternatives ont été partiellement éclipsées dans la seconde moitié des années 1960, quand le psychophysiologiste J. Anthony Deutsch (1927-2016) de l'Université de Californie a publié ses travaux sur les effets comportementaux de substances interférant avec l'acétylcholine. Ses recherches reposaient sur

56 Carlton 1963.

57 Meyers 1965; Berger/Stein 1969.

une classe particulière de substances cholinergiques, les inhibiteurs de cholinestérases (physostigmine et diisopropylfluorophosphate). Ces substances étaient connues pour leur capacité à inactiver les cholinestérases, une famille d'enzymes qui catalyse la destruction de l'acétylcholine dans le sang et les tissus. Leur effet était d'augmenter la durée de vie de l'acétylcholine émise dans la fente synaptique et d'accroître la concentration locale du neuromédiateur. Il paraissait dès lors raisonnable de penser que les anticholinestérasiques auraient sur l'apprentissage un effet inverse à celui des agents qui bloquent la transmission cholinergique, comme l'ont souligné les neurobiologistes Georges Ungar et Georges Chapouthier⁵⁸. Ces substances devaient en toute logique faciliter les processus qui permettent aux animaux d'apprendre et de se souvenir. Deutsch et ses collègues mirent en évidence des interactions bien plus complexes entre les anticholinestérasiques et la « mémoire »⁵⁹. Les inhibiteurs des cholinestérases perturbaient la rétention ultérieure d'un apprentissage lorsque celui-ci était bien stabilisé, mais ils produisaient l'effet inverse lorsque l'apprentissage était instable.

Dans une expérience, des rats avaient été entraînés à fuir un choc électrique en se réfugiant dans le bras illuminé d'un labyrinthe en Y. Dès que les rats avaient atteint le critère d'apprentissage, ils furent répartis en plusieurs groupes. Les scientifiques injectèrent, à différents moments après l'apprentissage initial, une dose de diisopropylfluorophosphate (DFP) dans la structure hippocampique de leurs sujets. Quatre groupes expérimentaux avaient été constitués ; les rats du premier groupe avaient été drogués trente minutes à peine après avoir été entraînés, les trois autres groupes expérimentaux avaient respectivement été traités trois, cinq et quatorze jours après l'apprentissage. Tous les groupes d'animaux furent à nouveau testés vingt-quatre heures après l'injection de la substance, de sorte qu'une différence de performance pouvait être raisonnablement attribuée au temps écoulé entre la fin de l'entraînement et l'injection de DFP. La seconde étape consistait en un test

58 Ungar/Chapouthier 1971, 162.

59 Deutsch 1971.

de réapprentissage. Deutsch et ses collègues y mesuraient la rétention de la conduite apprise en fonction du nombre d'essais nécessaires pour la réapprendre⁶⁰.

Le psychophysiologiste retint de ces expériences que l'effet inhibiteur du DFP sur la rétention d'un apprentissage semblait augmenter avec l'ancienneté des habitudes. Avec une dose identique de la substance, des habitudes relativement anciennes, réputées être bien consolidées, se révélaient vulnérables, mais une habitude plus récente, formée un à trois jours avant l'injection, paraissait comme *immunisée* contre cette action amnésique. Dans une expérience complémentaire, Deutsch crut avoir montré que le DFP pouvait aussi, dans certaines conditions, renverser le processus normal d'oubli. La substance facilitait le rappel d'habitudes apprises antérieurement, c'est-à-dire la rétention, alors que celles-ci étaient peu fixées, car presque oubliées, c'est-à-dire imparfaitement retenues par un groupe contrôle.

Comment expliquer les effets mnémoniques contradictoires de l'anticholinestérasique, facilitant le rappel d'une habitude presque éteinte, mais bloquant au contraire le rappel d'une réponse autrement bien retenue ? Deutsch formula l'hypothèse d'une dépendance directe des phénomènes de mémoire aux changements graduels de l'efficacité de la neurotransmission synaptique pendant et après l'apprentissage.

La synapse était pour lui le « site de la mémoire ». Elle était « labile » et « interconnect[ait] les composantes du système nerveux », ce qui en faisait à ses yeux le support physique le plus probable des changements fonctionnels dont dépend la plasticité des conduites animales et humaines⁶¹. Selon lui, des modifications neurochimiques de la conduction synaptique sous-tendaient les phénomènes d'apprentissage et de mémoire. Par ailleurs, ces modifications de l'activité synaptique ne pouvaient être abruptes, absolues, se fonder sur le principe du tout ou rien. Elles devaient au contraire être progressives, « mesurables en heures, en jours et même en mois »⁶².

60 Deutsch/Hamburg/Dahl 1966.

61 Deutsch/Rogers 1979, 175.

62 Deutsch 1971, 788.

Cette appréhension dynamique des « substrats de la mémoire », Deutsch la tirait principalement d'anciennes connaissances cliniques, qui avaient été formalisées par le psychologue et philosophe Théodule Ribot (1839-1916) dans sa « loi de progression de l'amnésie ». Cette loi posait l'existence d'un gradient temporel dans les syndromes d'amnésie rétrograde⁶³. Après qu'un individu a subi un coup à la tête, les souvenirs récents, moins stables, seraient plus susceptibles d'être oubliés que les souvenirs des faits plus anciens. De même, la récupération des souvenirs perdus irait du plus ancien au plus récent⁶⁴. Si les souvenirs lointains résistaient mieux à l'amnésie rétrograde que les souvenirs récents, il devait exister, dans la mémoire normale, quelques processus progressifs permettant d'organiser et de stabiliser les nouvelles expériences, et de leur conférer, à terme, un caractère de relative permanence. On pouvait, par extension, penser que des processus physiologiques également progressifs servaient d'appui à ce phénomène dit de *consolidation*. L'originalité des interprétations de Deutsch tenait moins à ces idées, anciennes, qu'à leur élaboration neurochimique.

Lorsqu'un organisme apprend, spéculait Deutsch, on peut raisonnablement penser qu'il se produit une modification graduelle de l'efficacité de la neurotransmission synaptique. Il suggérait que l'un des effets neurophysiologiques principaux de l'apprentissage était de modifier l'activité des synapses en augmentant graduellement leur capacité à émettre de l'acétylcholine. Au début de l'apprentissage, le taux d'émission d'acétylcholine devait être relativement faible, augmentant progressivement au cours du processus d'*organisation* et de *fixation* temporaire d'une habitude. Au bout d'un certain temps, quand l'apprentissage avait atteint son paroxysme, qu'il était parfaitement retenu, le taux d'émission du neuromédiateur et sa concentration locale au niveau de la fente synaptique se stabilisaient. Pour Deutsch, la consolidation d'un apprentissage était une affaire de seuil, et les phénomènes de mémoire une question d'équilibre. La mémoire, associée qu'elle était par lui à l'efficiencia de la neurotransmission synaptique, exigeait

63 Nicolas 1998.

64 Deutsch/Rogers 1979, 176.

pour son fonctionnement « optimal » une juste concentration d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique⁶⁵. Lorsque cette concentration était trop faible ou au contraire surabondante, la capacité de rétention d'un apprentissage antérieur en pâtissait, soit parce que la neurotransmission fonctionnait pour ainsi dire en sous-régime, comme ce devait être le cas au début d'un apprentissage ou dans les premiers stades de l'oubli, soit parce qu'elle était bloquée en raison d'une quantité excessive d'acétylcholine.

Cette dépendance postulée des phénomènes de mémoire à des changements synaptiques progressifs lui permettait de mettre les effets biochimiques des anticholinestérasiques en rapport avec leurs effets sur le comportement des animaux. Les agents tel que le DFP inactivaient partiellement les cholinestérasiques, avec pour conséquence indirecte de ralentir la destruction d'acétylcholine. Dans ces conditions, la durée de vie d'acétylcholine émise au niveau de la fente synaptique devait augmenter, tout comme la concentration locale du neuromédiateur au niveau de la fente synaptique. Les effets des anticholinestérasiques sur la neurotransmission chimique, expliquait Deutsch, étaient variables, dépendant de la quantité d'acétylcholine présente au moment de l'injection. Quand cette quantité était faible, comme dans des synapses récemment modifiées par un apprentissage, les anticholinestérasiques, en augmentant la concentration d'acétylcholine, devaient accroître la neurotransmission synaptique. L'effet postulé était une facilitation des processus de stockage et de rappel des comportements appris. Dans cette conception, un apprentissage plus ancien et stable était associé à une modification plus précoce des synapses, et donc à une quantité d'acétylcholine plus importante pendant la neurotransmission. Dans ce cas, toute nouvelle augmentation de la concentration locale d'acétylcholine, passée un certain seuil, pouvait potentiellement provoquer un « blocage synaptique »⁶⁶.

Cela revenait à dire que des synapses récemment modifiées devraient être moins affectées que celles qui l'avaient été depuis plus longtemps. Deutsch spéculait qu'une baisse de la

65 Ungar/Chapouthier 1971, 162.

66 Deutsch 1971, 788.

cholinestérase entraînait une accumulation plus rapide d'acétylcholine au niveau des synapses, où la quantité de cette molécule était élevée pendant la neurotransmission. Ce phénomène permettait d'expliquer pourquoi des habitudes vieilles de quatorze jours étaient vulnérables à une certaine dose de DFP, alors même que des habitudes vieilles de trois jours résistaient à la drogue.

Au milieu des années 1970, les travaux expérimentaux de Deutsch impliquant les neurones cérébraux cholinergiques dans la mémoire attirèrent l'attention des chercheur·e·s qui s'intéressaient aux troubles mnésiques liés à l'âge. Jusqu'alors l'étude de la mémoire humaine « comme propriété du cerveau » se concentrait sur les amnésies causées par des lésions cérébrales localisées⁶⁷. La perspective était anatomo-localisatrice plutôt que neurophysiologique. Les méthodes expérimentales étaient d'ordre neurochirurgical plutôt que psychopharmacologique. Les travaux de Deutsch valaient surtout en ce qu'ils illustraient l'usage heuristique que l'on pouvait faire de substances pharmaceutiques pour articuler le comportement et le cerveau, l'analyse psychologique des fonctions de la mémoire à l'étude biologique des fonctions des systèmes neuronaux. C'est sur cette base méthodologique que l'expérimentation à base de substances anticholinergiques a été étendue à l'étude du vieillissement cognitif.

Un modèle neurochimique de la maladie d'Alzheimer

Mimesis pharmacologique

Au milieu des années 1970, plusieurs chercheur·e·s états-unien·ne·s ont dressé des parallèles entre les effets de la scopolamine et de l'âge sur les processus cognitifs et mnésiques. En 1974, le neurologue David A. Drachman (1932-2016) et sa collaboratrice

67 Schenk 1992, 234.

Janet Leavitt (?) de la Northwestern University Medical School, à Chicago, rapportèrent que des jeunes volontaires traité·e·s à la scopolamine présentaient un profil d'atteinte cognitive similaire à celui observé chez des personnes âgées. Schématiquement, la substance avait affecté leur capacité à retenir de nouvelles informations et potentiellement à recouvrer celles déjà stockées en mémoire, tout en épargnant leur mémoire immédiate, correspondant à la rétention pendant quelques secondes d'une petite quantité d'information⁶⁸. Dans les laboratoires de recherche de l'entreprise pharmaceutique Parke-Davis, le psychopharmacologue Raymond T. Bartus (?) et ses collègues observèrent, chez le singe, une correspondance similaire entre les troubles de la mémoire provoqués par la scopolamine et ceux liés à l'âge.

Ces expérimentations psychopharmacologiques reprenaient une conception non unitaire de la mémoire, transposée dans les différents tests destinés à évaluer l'atteinte mnésique. La traduction des concepts de mémoire en mesures opérationnelles permettait de comparer les performances de sujets âgés avec celles de sujets traités à la scopolamine, humains comme animaux. Ces concepts étaient par ailleurs une quête de spécificité, tendue par la mise en évidence d'un rôle spécifique du système cholinergique dans les processus mnésiques et cognitifs⁶⁹, voire dans une forme de mémoire particulière. Bartus s'était ainsi efforcé de démontrer que ce système de neurotransmission jouait un rôle dans la mémoire à court terme, qu'il assimilait à la mémoire récente⁷⁰, laquelle s'affaiblissait communément chez les personnes âgées.

Pour produire, mesurer et détecter des comportements correspondants aux propriétés assignées à la mémoire à court terme, Bartus s'était notamment servi d'une tâche à réponse différée. Celle-ci consistait à placer le singe face à un panneau composé d'un ensemble de boutons. Un bouton s'illuminait. Après un délai variable (de 0 à 10 secondes), la vitre séparant l'animal du panneau s'ouvrait. Le singe était récompensé pour avoir pressé, parmi l'ensemble de boutons, celui qu'il avait vu illuminé

68 Drachman/Leavitt 1974.

69 Drachman 1978.

70 Bartus/Johnson 1976, 45.

précédemment⁷¹. Ces essais prenaient place dans un appareillage spécial, totalement automatisé, appelé AGED (Automated General Experimental Device), qui avait été « développé pour contrôler les nombreuses variables non liées à la mémoire *per se*, mais connues pour affecter la performance des sujets drogués et âgés »⁷², telles que l'acuité visuelle, l'habileté psychomotrice ou la motivation.

Bartus et ses collègues observèrent que le déficit de la performance des singes traités à la scopolamine était proportionnel au délai de rétention de l'information. Plus le délai était long et plus la performance était mauvaise, tandis que la substance avait peu ou pas d'effets mesurables dans les situations de rétention immédiate (délai de 0 seconde). Dans d'autres expériences, Bartus rapporta avoir observé que des substances connues pour interférer avec les systèmes de neurotransmission dopaminergique et adrénergique ne provoquaient pas un déficit qualitativement similaire de la performance⁷³. Utilisant le même appareillage et les mêmes tâches expérimentales, ces psychopharmacologues conclurent de même à l'existence d'une atteinte de la mémoire à court terme chez des singes âgés⁷⁴. Bartus affirma pour finir que le déficit observé chez les singes vieux et drogués était conceptuellement et opérationnellement similaire à celui trouvée chez les personnes âgées, caractérisé par une atteinte de la mémoire des faits récents⁷⁵.

Pris en bloc, les résultats de ces expérimentations suggéraient que les troubles mnésiques survenant au cours du vieillissement pouvaient être liés à un dysfonctionnement de la neurotransmission cholinergique, que l'on pouvait reproduire par des expédients pharmacologiques. Ce faisant, ces chercheurs ont posé un chaînon décisif entre l'étude des bases biochimiques de la mémoire et son altération dans la maladie d'Alzheimer.

71 Bartus/Johnson 1976, 42-44 ; Dunnett/Barth 1991, 375.

72 Bartus 1979, 1088.

73 Bartus 1978.

74 Bartus/Fleming/Johnson 1978.

75 Bartus 1979, 1087.

La neurochimie du cerveau dément

Au cours des années 1970, parallèlement à ces recherches psychopharmacologiques, la neurochimie a étendu l'analyse de la pathologie démentielle des symptômes et des stigmates histopathologiques aux modifications chimiques du cerveau de patient·e·s. La neurochimie cérébrale était une discipline relativement nouvelle qui, comme l'a expliqué l'historien Ballenger, avait à résoudre diverses difficultés méthodologiques qui obéiraient alors la crédibilité de ses résultats. Certaines substances ne pouvant « être détectées de manière directe dans les [...] tissus », l'activité cérébrale d'un neurotransmetteur « devait être inférée de la mesure de l'activité d'enzymes » impliquées dans son métabolisme. Or certaines de ces enzymes n'étaient pas des marqueurs spécifiques de l'activité d'un système de neurotransmission donné. S'ajoutaient à cela les difficultés liées à la collecte, à la conservation et au stockage des échantillons organiques. Par exemple, dans les échantillons de tissus *post mortem*, l'activité des enzymes était susceptible d'être affectée par de multiples facteurs susceptibles d'en fausser l'interprétation (cause immédiate du décès, intervalle entre le décès et la réfrigération du corps, etc.)⁷⁶. La route qui menait des molécules à la nature de l'esprit était, décidément, longue et semée d'embûches.

Si les difficultés s'accumulaient autour de cette nouvelle discipline, la neurochimie des maladies du cerveau pouvait néanmoins faire valoir les succès éclatants obtenus par la recherche sur la maladie de Parkinson. Dans les années 1950 et 1960, le développement conjoint de la neuropsychopharmacologie et de la neurochimie cérébrale permit d'établir qu'un déficit en dopamine était effectivement associé à une perte neuronale massive dans une région du cerveau de patient·e·s décédé·e·s des suites de la maladie de Parkinson, et que ce déficit était responsable des aspects moteurs de la maladie⁷⁷. Pour la première fois, la neurologie définissait une maladie neurodégénérative par ses troubles biochimiques, et non plus uniquement par ses

76 Ballenger 2006, 94-95.

77 Carlsson 2003; Ehringer/Hornykiewicz 1960.

symptômes ou son anatomie pathologique. Ce résultat stimula le développement d'essais cliniques avec la L-DOPA, un précurseur des catécholamines. Les succès de la dopathérapie, qui s'imposa progressivement comme le traitement de référence pour les troubles moteurs chez les malades de Parkinson, servirent alors d'aiguillon pour l'analyse neurochimique d'autres maladies neurodégénératives, dont la démence sénile de type Alzheimer. C'est sur la recherche, chez des populations spécifiques, d'une perte sélective de neurones caractérisés par leur usage commun d'un neurotransmetteur que reposait dès lors l'espoir d'une meilleure compréhension de la pathophysiologie, avec pour horizon la découverte de traitements symptomatiques efficaces.

Dès le milieu des années 1960, le neuropathologiste états-unien Alfred Pope (1915-2009) avait signalé une réduction de l'activité de l'acétylcholinestérase (une enzyme impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique) chez des cas préséniles de démence dégénérative⁷⁸. En 1977, trois neurochimistes affiliés à différents laboratoires britanniques publièrent presque simultanément les résultats de leurs recherches sur les systèmes de neurotransmission centraux dans la démence sénile. Tous convergeaient et semblaient corroborer un déficit cholinergique dans la maladie d'Alzheimer.

En 1976, David M. Bowen (1940-2011) et ses collègues du département de neurochimie de l'Hôpital Queen Square, à Londres publièrent les premiers résultats d'une recherche au long cours. Ils avaient étudié diverses protéines et enzymes associées à des neurotransmetteurs, dans 56 cerveaux *post mortem*, incluant plusieurs catégories de démences et diverses maladies psychiatriques et neurologiques. Dans les cas de démence sénile, l'équipe rapporta avoir trouvé une baisse de l'activité du glutamate décarboxylase, un marqueur du neurotransmetteur GABA, et de la choline acétyltransférase, une enzyme impliquée dans la synthèse de l'acétylcholine. Les modifications les plus

78 Toutefois, comme l'a fait remarquer Ballenger, ces premières observations neurochimiques n'ont pas eu grand écho dans la recherche médicale ; il manquait, selon lui, « un cadre conceptuel pour apprécier [leur] signification ». Ballenger 2006, 94.

importantes se situaient dans le cortex, et la baisse de l'activité de ces marqueurs biochimiques semblait être corrélée à la sévérité des altérations histologiques observées dans le tissu cérébral. La baisse de l'activité corticale de la choline acétyltransférase semblait indiquer un trouble du système cholinergique dans la démence sénile. Mais, prudents, Bowen et ses collègues s'empressèrent d'ajouter qu'il ne s'agissait là que d'une « *constatation préliminaire* »⁷⁹.

À peu près au même moment, Peter Davies (1948-2020), alors post-doctorant dans une unité de recherche sur le métabolisme cérébral du Medical Research Council à Édimbourg, commença à étudier des cerveaux de personnes décédées avec une maladie d'Alzheimer. Dans les trois premiers cas qu'il examina, il trouva une « baisse spectaculaire » de l'activité de l'acétylcholinestérase et de la choline acétyltransférase dans le cortex et la région temporale médiane. Il était d'autant plus stupéfait que le déficit cholinergique semblait être relativement spécifique puisque l'activité des marqueurs des autres neurotransmetteurs étudiés – noradrénaline, sérotonine et dopamine – était par ailleurs dans les limites de la norme. Surtout, à la différence de Bowen, Davies n'observa pas de baisse massive de l'activité du marqueur présynaptique de la GABA. Il formula clairement les implications de cette observation pour la théorie médicale. Alors que la maladie d'Alzheimer était communément comprise comme une maladie neurodégénérative diffuse, affectant indistinctement divers types de neurones, Davies formula, en 1976, l'hypothèse d'une « destruction sélective » des neurones cholinergiques corticaux⁸⁰.

Quelques mois plus tard, en 1977, Elaine K. Perry (?) et ses collègues du département de pathologie de l'Hôpital de Newcastle upon Tyne confirmèrent un déficit cholinergique dans une série plus large de 28 cas séniles de maladie d'Alzheimer, et en explicitèrent les implications thérapeutiques :

De nombreuses expériences menées sur l'animal sur les effets de drogues cholinergiques sélectives ont impliqué l'acétylcholine dans le comportement d'apprentissage. Dans la démence sénile, l'un des premiers

79 Bowen/Smith/White/Davison 1976, 492.

80 Davies/Maloney 1976, 1403.

traits cliniques de la maladie est un déclin de la mémoire à court terme. De telles preuves indirectes, ainsi que ces premiers résultats issus de l'investigation directe de la biochimie cérébrale, devraient encourager de nouvelles recherches sur le système cholinergique dans la démence sénile et pourraient servir de fondement pour des régimes thérapeutiques agissant sélectivement sur le système cholinergique⁸¹.

Dans un article de suivi, publié en 1978, l'équipe de Newcastle rapporta avoir trouvé, chez 18 cas de démence sénile de type Alzheimer, une corrélation significative entre la baisse de l'activité de la choline acétyltransférase, l'intensité des lésions neuropathologiques documentée par comptage des plaques séniles, et la sévérité de l'affaiblissement intellectuel mesurée au moyen d'une échelle d'évaluation globale des capacités cognitives portant sur la mémoire, la concentration et l'orientation⁸². Ces observations inspirèrent à ces chercheurs « une “hypothèse cholinergique” de la DSTA [démence sénile de type Alzheimer] associant les anomalies fonctionnelles à une neurotransmission cholinergique défectueuse »⁸³.

Comme une pièce à tiroirs, la première formulation de l'hypothèse cholinergique ouvrait une série d'interrogations secondaires⁸⁴. À supposer que la baisse de la fonction cholinergique soit impliquée dans la perte mnésique associée à la maladie d'Alzheimer, quels composants et processus de la neurotransmission étaient endommagés ? Les neurones cholinergiques n'étaient-ils plus capables de produire une quantité suffisante de ces enzymes ? La perte de ces marqueurs neurochimiques signalait-elle quelque anomalie dans le transport de ces enzymes des corps cellulaires aux terminaisons synaptiques ? Cette baisse reflétait-elle plus fondamentalement une destruction des neurones cholinergiques ? Comment interpréter la corrélation établie entre ce trouble neurochimique synaptique et la neuropathologie de type Alzheimer ?

Au début des années 1980, une équipe de neuroscientifiques et de cliniciens de l'Université Johns Hopkins peaufina

81 Perry/Perry/Blessed/Tomlinson 1977, 189.

82 Perry/Tomlinson/Blessed/Bergman/Gibson/Perry 1978.

83 *Ibid.*, 1459 ; Ballenger 2006, 96.

84 Entretien avec Peter Davies dans Katzman/Bick 2000, 199-210.

l'hypothèse cholinergique. Ils lui donnèrent du crédit en proposant un possible substrat anatomique pour l'anomalie neurochimique documentée dans la maladie d'Alzheimer. Dans des études cadavériques, le neurologue Peter J. Whitehouse (?) et ses collègues mirent en évidence une perte neuronale sévère dans une petite structure du cerveau, le noyau basal de Meynert, qu'ils rendirent responsable de la baisse de l'activité cholinergique dans le cortex des personnes démentes.

L'incrimination du noyau basal dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer s'adossait à des recherches expérimentales sur l'anatomie du système cholinergique. À la fin des années 1970, le psychiatre Joseph T. Coyle (né en 1943) et ses collègues de la Hopkins avaient tenté de produire des modèles animaux de troubles congénitaux associés à un retard mental. Dans ce cadre, ils avaient cherché à déterminer, chez le rat, quels troubles de la neurotransmission centrale accompagnaient un arrêt du développement du cerveau au stade fœtal. Certains des résultats obtenus suggéraient que le cortex était innervé par des fibres cholinergiques provenant de neurones localisés en particulier dans le cerveau antérieur basal⁸⁵. Coyle et ses collègues avaient dès lors tenté de déterminer plus précisément la source de l'innervation cholinergique corticale.

S'il existait toute une série d'arguments expérimentaux en faveur de l'existence de fibres cholinergiques innervant le cortex depuis des neurones localisés dans des régions sous-corticales⁸⁶, d'autres résultats suggéraient que des neurones intrinsèques au cortex constituaient la source principale d'acétylcholine corticale. La question était difficile à trancher en raison de l'absence de spécificité des méthodes histologiques employées pour cartographier la distribution cérébrale des neurones cholinergiques et de leurs projections⁸⁷.

À la fin des années 1970, l'équipe de la Hopkins reprit ces travaux cartographiques, en combinant techniques lésionnelles et méthodes neurochimiques. L'approche générale était simple.

85 Johnston/Coyle 1979; Coyle/Singer/McKinney/Price 1984, 503.

86 Hebb/Krnjević/Silver 1963.

87 Johnston/McKinney/Coyle 1979, 5392.

Elle consistait à détruire, chez l'animal de laboratoire, certaines régions du cerveau pour ensuite en évaluer les répercussions sur des marqueurs neurochimiques du système cholinergique dans le cortex. À défaut d'être nouvelle, la technique lésionnelle employée avait néanmoins ceci de spécifique qu'elle reposait sur l'usage de substances neurotoxiques. À titre d'exemple, l'acide kainique permettait de produire une destruction du corps des neurones situés à proximité du site d'injection tout en épargnant leurs longs prolongements fibreux, en charge de la conduction de l'influx nerveux. À supposer que les corps cellulaires détruits dans une région du cerveau soient une source de l'innervation cholinergique dans le cortex, les marqueurs des boutons terminaux de neurones cholinergiques y subiraient une perte⁸⁸.

Coyle et ses collègues injectèrent des agents neurodégénératifs dans différentes structures sous-corticales du cerveau du rat. Seule la lésion du pallidum ventral avait eu une répercussion sur l'activité cholinergique corticale. Le pallidum ventral, qui fait partie du prosencéphale basal, contient, chez le rat, une structure nerveuse particulière, le noyau basal magnocellulaire. Comme son nom l'indique, elle est composée de neurones disposant d'un corps cellulaire large, et ceux-ci sont positifs à la coloration à l'acétylcholinestérase. Or cette population dispersée de neurones avait été récemment considérée, sur des bases immunohistochimiques et morphologiques, comme équivalente au noyau basal de Meynert chez le primate, et la lésion du pallidum ventral avait occasionné une baisse apparemment sélective des marqueurs présynaptiques de la neurotransmission cholinergique au niveau du cortex⁸⁹. Qui plus est, lorsque Coyle et ses collègues injectaient directement les substances neurotoxiques dans le cortex des rats, ils n'observaient qu'une baisse modeste de l'activité corticale de la choline acétyltransférase. Ces résultats suggéraient que les neurones magnocellulaires du prosencéphale basal constituaient la principale source d'innervation cholinergique corticale chez le rat.

88 Coyle/Price/DeLong 1983, 1186.

89 *Ibid.*

L'équipe de la Hopkins fit le rapprochement entre le déficit cholinergique cortical exhibé par les rats cérébro-lésés et l'anomalie neurochimique associée à la maladie d'Alzheimer. Ils suspectèrent que, chez l'humain aussi, l'innervation cholinergique du cortex dérivait principalement de neurones localisés dans le prosencéphale basal. Des études *post mortem* furent dès lors entreprises pour déterminer l'intégrité de cette population neuronale dans le cerveau de six patient·e·s. Les résultats dépassèrent leurs attentes. L'examen histologique révéla une perte neuronale profonde et relativement sélective dans le noyau basal. La disparition de ces neurones était d'emblée visible ; du fond des coupes histologiques ne se détachaient plus que quelques mouches bleutées, éparses, séparées par de grands vides. Aux images s'ajoutait un chiffre, qui venait lester l'impression de désolation : la réduction absolue du nombre de neurones dans cette région était, chez les six patient·e·s, d'environ 75 %⁹⁰. L'intensité de cette perte cellulaire correspondait par ailleurs « au pourcentage de réduction de la concentration des marqueurs cholinergiques présynaptiques » dans le cortex de cas préséniles et séniles de maladie d'Alzheimer⁹¹. D'où l'hypothèse, formulée par l'équipe de la Johns Hopkins, que le déficit cholinergique cortical reflétait une dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau basal.

L'hypothèse cholinergique

Au début des années 1980, le monde de la recherche médicale commençait à faire le lien entre plusieurs séries d'études biochimiques et se mettait, à partir de ces sources dispersées, à produire un récit unifié, une « histoire scientifique de la pathogenèse » des troubles cognitifs caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Cette histoire, Zaven Khachaturian du NIA, la conta aux membres d'un sous-comité du Comité des sciences

90 Whitehouse/Price/Clark/Coyle/Delong 1981; Whitehouse/Price/Struble/Clark/Coyle/Delong 1982.

91 Whitehouse/Price/Struble/Clark/Coyle/Delong 1982, 1238.

et des technologies de la Chambre des représentants des États-Unis en 1984. Elle prenait place dans le cerveau, et avait pour personnages principaux des neurones jouant des rôles déterminés, à commencer par la spécialisation chimique requise pour la neurotransmission et leur localisation régionale. En temps normal, ces neurones dialoguaient à l'aide d'un « ensemble de processus interdépendants » et participaient, par les messages qu'ils transmettaient et recevaient, au bon fonctionnement de l'ensemble. Or divers facteurs, dont la maladie, étaient susceptibles de bouleverser la situation initiale, de détraquer « ce système vital de communication » intercellulaire⁹².

Dans la maladie d'Alzheimer, le syndrome démentiel semblait lié à un dysfonctionnement de cette sorte, non pas, comme on l'admettait auparavant, parce que tous les types de neurones corticaux dégénéraient confusément, mais parce qu'une population spécifique de neurones, caractérisée par leur usage commun d'un neurotransmetteur, était particulièrement vulnérable. Cette « histoire scientifique » ne disait rien des causes premières de la maladie d'Alzheimer. Elle se situait à un autre niveau, physiopathologique, plutôt qu'étiologique, et ses visées explicatives étaient plus modestes. Elle se contentait de proposer une explication des mécanismes sous-jacents à la symptomatologie cognitive, tout spécialement la perte mnésique, en la rattachant à une dégénérescence des neurones cholinergiques dans le noyau basal et à la perturbation corrélative de la neurotransmission dans le cortex et d'autres structures cérébrales. De fait, les formulations les plus précises, les plus prudentes, de l'hypothèse ne mettaient pas en relation le déficit cholinergique avec d'autres symptômes cognitifs, tels que l'apraxie, l'agnosie et l'aphasie ; et son champ d'explication ne s'étendait clairement pas aux symptômes non cognitifs – modifications de la vie affective et troubles du comportement – qui accompagnent la maladie d'Alzheimer.

De prime abord, l'étendue explicative de l'hypothèse était limitée ; elle était bornée par la quête de spécificité qui avait

92 Khachaturian 1985, 57-58.

animé la recherche psychopharmacologique sur les effets des substances cholinergiques. Or ces travaux avaient fourni les arguments expérimentaux indispensables pour interpréter les déficits observés dans le cerveau de patient·e·s dément·e·s. Dans ces circonstances, l'hypothèse cholinergique ne pouvait qu'extraire du syndrome démentiel l'atteinte mnésique pour la considérer isolément, indépendamment des autres symptômes qui composaient le tableau clinique. L'une des premières formulations systématiques de l'hypothèse, l'une des plus citées, celle publiée par Bartus en 1982 dans la revue *Science*, illustre parfaitement cette logique⁹³. Sous la plume du psychopharmacologue, l'hypothèse tentait d'expliquer les événements immédiatement responsables des troubles mnésiques observés chez les personnes âgées, qu'elles soient ou non démentes.

Il existait néanmoins des versions plus vagues de cette hypothèse. Comme l'a fait remarquer Ballenger, la ligne de démarcation entre la « perte de mémoire » et « le déclin cognitif global associé à la démence » n'était pas toujours bien nette dans « la littérature sur l'hypothèse cholinergique »⁹⁴. Les versions plus inclusives, celles qui englobaient tacitement d'autres déficiences cognitives s'adossaient à une lecture temporelle du syndrome démentiel. De fait, la perte de la mémoire des faits récents était régulièrement présentée comme l'une des premières manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer, supposée précéder et annoncer une détérioration cognitive plus profonde. Dans cette perspective, et par concaténation, le déficit cholinergique pouvait être rattaché à l'atteinte cognitive globale associée au syndrome démentiel.

Cette « histoire scientifique » redimensionnait la maladie d'Alzheimer comme un problème médical a priori accessible à la recherche pathologique. Autrement dit, l'hypothèse cholinergique permettait aux chercheur·e·s de sélectionner et de hiérarchiser parmi la kyrielle d'altérations cérébrales qui lui étaient associées un sous-ensemble particulier de cibles pathologiques. En articulant les conséquences fonctionnelles de modifications

93 Bartus/Dean/Beer/Lippa 1982.

94 Ballenger 2006, 98.

pathologiques sur la cognition, elle a par ailleurs offert, quoiqu'au prix d'une nouvelle réduction, un point de convergence possible entre la recherche pathologique et la recherche clinique. Enfin et surtout, son succès devait beaucoup à ses implications thérapeutiques. L'exemple de la dopathérapie dans la maladie de Parkinson offrait une trame et un élément de résolution, non pas pour guérir la maladie d'Alzheimer, mais pour améliorer les troubles cognitifs des patient·e·s en compensant, par des moyens pharmacologiques, le déficit cholinergique que l'on suspectait. Les espoirs thérapeutiques qu'a suscités cette hypothèse ont en retour fait converger, de manière temporaire, les mondes de la clinique, de la recherche neurobiologique, de l'industrie pharmaceutique, de l'administration, et des associations de malades⁹⁵.

Modèles lésionnels de la démence de type Alzheimer

De l'hypothèse cholinergique, la recherche biomédicale a notamment dérivé des modèles animaux de la démence de type Alzheimer. Les premières tentatives de modélisation s'étaient développées dans les années 1970, sous l'égide d'un savoir de la maladie dominé par l'anatomo-pathologie. On avait d'abord cherché à identifier, dans le cerveau *post mortem* d'animaux âgés, un analogue spontané de la neuropathologie de type Alzheimer, puis à en reproduire les traits par des voies artificielles. L'avènement d'un modèle neurochimique a entraîné une recomposition du processus de hiérarchisation et de sélection des paramètres de la maladie humaine.

Au cours des années 1980, les chercheur·e·s ont tenté d'intégrer dans leurs modèles animaux deux niveaux de représentation – physiopathologique et comportemental – de la démence de type Alzheimer. À partir de la perte cellulaire mise en évidence dans le noyau basal des patient·e·s, il s'agissait de produire, principalement par injection de substances neurotoxiques, des lésions dans les systèmes anatomiques analogues de l'animal. Il

95 Moreira/May/Bond 2009, 669.

était entendu que la destruction du noyau basal magnocellulaire chez le rat n'induirait pas des lésions similaires aux plaques séniles ou aux dégénérescences neurofibrillaires. Les chercheur·e·s espéraient plutôt reproduire la dégénérescence des neurones cholinergiques dans le prosencéphale basal et la baisse de l'activité corticale de l'acétylcholinestérase⁹⁶. L'entreprise s'est redoublée, sur le plan comportemental, par la modélisation de fonctions psychologiques⁹⁷. Via la juxtaposition de ces deux niveaux de représentation, l'objectif était en effet de tester l'hypothèse d'un lien causal entre les altérations du système cholinergique ascendant et la perte mnésique.

L'interprétation des effets des lésions neurotoxiques sur le comportement animal s'est d'emblée heurtée à des difficultés. Sur le plan physiopathologique, les substances neurotoxiques utilisées pour léser le noyau basal magnocellulaire n'étaient pas spécifiques des neurones cholinergiques⁹⁸. Tous les types de neurones situés à proximité du site d'injection pouvaient être détruits. Une baisse de la performance comportementale consécutive aux lésions ne résultait donc pas nécessairement de l'altération des neurones cholinergiques⁹⁹. Mais les scientifiques ont derechef été confronté·e·s à un problème similaire sur le plan du comportement. En effet, tous les tests comportementaux sollicitaient potentiellement de multiples processus psychologiques : « sensation, perception, motivation, apprentissage, mémoire, coordination motrice, etc. »¹⁰⁰ Les chercheur·e·s étaient donc mis·e·s au défi d'isoler un hypothétique trouble de la mémoire de la myriade de perturbations psychologiques connexes susceptibles d'expliquer la baisse de la performance mesurée chez l'animal lésé.

Au milieu des années 1980, une vingtaine d'articles documentaient les effets des lésions sous-corticales pratiquées sur des animaux de laboratoire, principalement des rats. L'intervention produisait une baisse, d'intensité très variable selon les études,

96 Bartus/Dean/Pontecorvo/Flicker 1985, 345; Olton/Wenk 1987, 941, 943.

97 Olton/Wenk 1987, 942, 948.

98 Wenk 1990, 221.

99 Dunnett/Barth 1991, 388.

100 Olton/Wenk 1987, 948.

de divers marqueurs biochimiques du système cholinergique. Sur le plan du comportement, les rats lésés présentaient de multiples perturbations les premiers jours qui suivaient l'opération. La performance était globalement dégradée. Au bout de quelques semaines, les séquelles semblaient évoluer vers plus de sélectivité :

À défaut d'être normaux, les mécanismes sensoriels, moteurs et motivationnels étaient au moins suffisants pour soutenir le comportement dans un environnement de laboratoire typique.¹⁰¹

Autrement dit, les premières études lésionnelles n'avaient pas trouvé un déficit majeur dans des tests de sensibilité au choc ou dans des tâches psychomotrices destinées à mesurer le tonus musculaire ou la coordination motrice. Par élimination d'hypothèses alternatives, on pouvait supposer que les déficits observés dans des tâches d'apprentissage et de mémoire reflétaient bien une atteinte cognitive. On retrouve l'équipe de Bartus sur ce front de modélisation animale. Ces psychopharmacologues ont cru observer chez le rat lésé des perturbations de la « mémoire récente » similaires à celles documentées chez le singe traité à la scopolamine et comparables à la perte mnésique présentée par les patient·e·s atteint·e·s d'une maladie d'Alzheimer débutante. À leurs yeux, ces résultats expérimentaux appuyaient la thèse selon laquelle la perte cellulaire dans le noyau basal jouait un rôle dans la perte de mémoire associée à cette maladie¹⁰².

À mesure que progressaient les expériences avec ces animaux, de nouvelles observations ont cependant invité les chercheur·e·s à davantage de prudence : les rats lésés recouvraient la mémoire ! Prenons l'exemple des rats de Bartus. Soumis à un régime d'expérimentation continu, ils avaient progressivement amélioré leur performance dans une tâche de rétention à court terme. Au bout de plusieurs mois de tests permanents, ces animaux avaient obtenu des scores indiscernables de ceux des sujets contrôle. Après sacrifice de ces animaux, l'équipe de Bartus ne parvint pas à remonter aux sources biologiques du recouvrement de la « mémoire » observée chez eux : il n'y avait pas eu

101 Wenk/Olton 1987, 85.

102 Bartus/Dean/Pontecorvo/Flicker 1985, 346.

une augmentation parallèle de l'activité corticale des marqueurs biochimiques du système cholinergique¹⁰³. Ce phénomène détonnait par rapport à l'aggravation progressive des troubles de la mémoire observée dans la maladie d'Alzheimer¹⁰⁴.

Ces observations ont, avec d'autres résultats expérimentaux¹⁰⁵, nourri des interrogations sur les conditions d'usage et le statut de ces modèles animaux. Les chercheurs se sont notamment interrogés sur le choix du cobaye. La grande majorité des études lésionnelles avaient utilisé des rats jeunes comme organismes expérimentaux, ce qui pouvait compliquer les comparaisons interspécifiques. S'ajoutait à cela la question des différences neuroanatomiques, neurochimiques ou cognitives entre espèces. Pour ne citer qu'un exemple, le noyau basal magnocellulaire avait certes été récemment défini comme une structure nerveuse analogue au noyau basal de Meynert chez les primates. Toutefois, les caractéristiques de cette structure chez le rat étaient encore mal connues. Il était en conséquence possible que, d'une espèce à l'autre, cette région du cerveau présentât des « différences dans les projections topographiques et la distribution cellulaire »¹⁰⁶. Les manipulations expérimentales elles-mêmes ont été critiquées comme peu représentatives de la cible pathologique : un déficit de la « mémoire » provoqué par manipulation expérimentale du système cholinergique ne constituait pas une représentation adéquate du caractère global des modifications cliniques et neuropathologiques associées à la maladie d'Alzheimer¹⁰⁷. Autrement dit, un symptôme isolé et molécularisé que l'on tente de reproduire, avec plus ou moins de succès, chez l'animal constitue-t-il un modèle viable de la démence de type Alzheimer ?

103 *Ibid.*, 347.

104 Wenk 1990, 220.

105 Au milieu des années 1980, des substances pharmaceutiques agissant sur le système cholinergique ont été testées en parallèle chez les modèles animaux lésionnels et l'humain. Or ces substances semblaient efficaces chez les rats lésés, mais donnaient des résultats modestes et irréguliers chez des patients diagnostiqués avec une probable maladie d'Alzheimer, comme nous allons le voir dans la prochaine section. Olton/Wenk 1987, 949.

106 Bartus/Dean/Pontecorvo/Flicker 1985, 349.

107 Bartus 1988, 449 ; Altman/Gershon/Normile 1991, 440-441

Dans la dernière section de ce chapitre, nous allons voir que les autres grands produits issus de l'hypothèse cholinergique – les médicaments anticholinestérasiques – ont été en butte à une interrogation similaire. J'y reconstitue la trajectoire de la tacrine, en me concentrant sur les débats qui ont accompagné l'avènement, aux États-Unis, du premier médicament à avoir été autorisé pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

De l'hypothèse aux médicaments antidémementiels

Au commencement de la psychopharmacologie, les chercheur·e·s s'étaient appuyé·e·s sur des médicaments déjà utilisés en clinique pour rechercher de manière rétrospective les mécanismes biochimiques à travers lesquels ils exerçaient leurs effets thérapeutiques. La stratégie de recherche de nouveaux médicaments antidémementiels procédait d'une logique inverse. Chercheur·e·s et clinicien·ne·s sont parti·e·s d'une cible biologique potentielle, pour définir ensuite des cibles pharmacologiques, c'est-à-dire des processus moléculaires sur lesquels ils et elles souhaitaient intervenir afin de moduler le système cholinergique central.

Trois grandes approches étaient a priori envisageables : 1) l'apport de choline, précurseur chimique de l'acétylcholine, en vue d'augmenter la synthèse et la libération du neurotransmetteur au niveau des terminaisons nerveuses ; 2) l'utilisation de substances inhibant l'enzyme impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique, dans l'intention d'augmenter la durée d'action du neurotransmetteur dans le cerveau ; 3) l'utilisation, enfin, d'agonistes cholinergiques, molécules qui se lient directement aux récepteurs cérébraux de l'acétylcholine et les activent¹⁰⁸.

Au tournant des années 1970 et 1980, les clinicien·ne·s ont pu puiser dans un vieil arsenal chimique de molécules connues

108 Bartus/Dean/Pontecorvo/Flicker 1985, 341-342 ; Schenk/Leuba/Büla 2004, 267-270.

pour agir sur l'une ou l'autre des cibles identifiées. Il n'en a pas moins été difficile de transposer l'hypothèse cholinergique initialement générée en laboratoire en proposition thérapeutique concrète. De fait, comme l'a fait remarquer le sociologue Tiago Moreira, il a été particulièrement ardu de trouver une molécule qui non seulement améliore le fonctionnement cognitif des patient·e·s atteint·e·s d'une probable maladie d'Alzheimer, mais qui présente encore une longue durée d'action sans pour autant poser de sérieux problèmes de tolérance¹⁰⁹.

Au milieu des années 1980, une vingtaine d'études cliniques sur les effets d'agents cholinergiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer avaient été publiées¹¹⁰. Les résultats obtenus avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la classe de substances la plus étudiée, avaient été modestes, sans commune mesure avec l'efficacité démontrée par la lévodopa dans le traitement symptomatique de patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson. La stupéfaction fut d'autant plus grande quand le prestigieux *New England Journal of Medicine* publia, en 1986, les résultats très positifs d'un essai clinique de la tacrine, un inhibiteur, chez des personnes diagnostiquées avec une maladie d'Alzheimer.

« Un triomphe pour la méthode scientifique »

La tacrine faisait partie d'une série de dérivés de l'acridine qui avaient été synthétisés par un chimiste médicinal australien à la fin de la Seconde Guerre mondiale, dans l'intention de développer, sans succès, un nouvel agent antiseptique. La molécule avait néanmoins connu de multiples vies expérimentales, au carrefour de l'anesthésiologie, de la psychopathologie expérimentale et de la science des armes chimiques¹¹¹. Substance analeptique,

109 Moreira 2009, 215.

110 Voir par exemple : Peters/Levin 1978 ; Davis K. L/Mohs/Tinlenberg 1979 ; Drachman/Glosser/Fleming/Longenecker 1982 ; Thal/Fuld/Masur/Sharpless 1983.

111 Shaw/Bentley 1952, 1953 ; Gershon 1960, 1965, 2015.

anticholinestérasique, antagoniste très actif de substances anticholinergiques hallucinogènes, connues pour provoquer, chez l'humain, des états de délire, avec confusion et désorientation ; au début des années 1980, les propriétés conférées à la tacrine par des chercheurs de l'Université de Melbourne retinrent l'attention du psychiatre états-unien William K. Summers (né en 1944).

Confronté à un patient délirant, Summers avait diagnostiqué un syndrome anticholinergique qu'il avait traité avec de la physostigmine. Insatisfait des effets secondaires de la substance, il se mit en quête d'un inhibiteur anticholinestérasique qui serait mieux toléré¹¹². À l'issue d'une plongée bibliographique dans les archives pharmacologiques, Summers se procura la tacrine auprès de son unique fabricant américain, Aldrich Chemical, et la testa pour le traitement des comas dus à une overdose¹¹³. Lorsque l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer a pris forme, il avait tous les éléments en main pour faire le lien avec l'action biochimique et les propriétés pharmacologiques et cliniques de la tacrine. Après un premier essai encourageant, Summers, installé depuis peu en libéral, s'associa en 1984 à des chercheurs universitaires et hospitaliers pour conduire une étude clinique de la tacrine dans le traitement à long terme de la démence de type Alzheimer¹¹⁴.

Ses résultats, publiés par le *New England Journal of Medicine* en 1986, étaient bien meilleurs que ce que les essais antérieurs avec ce genre de substance ne laissaient espérer. Chez 14 des 15 personnes qui avaient accédé à la phase contrôlée randomisée et en double aveugle de l'étude, le traitement à la tacrine « produisait des résultats significativement meilleurs que le placebo »¹¹⁵, tels qu'apprécié dans des tests psychométriques, une échelle d'évaluation de la sévérité de la maladie d'Alzheimer et une évaluation globale de l'état des patient-e-s. À l'issue de l'étude contrôlée, notaient Summers et ses collaborateurs, chez

112 Summers 2000.

113 Summers/Kaufman/Altman/Fischer 1980.

114 Summers/Viesselman/Marsh/Candelora 1981.

115 Summers/Majovski/Marsh/Tachiki/Kling 1986, 1241.

les 12 personnes qui avaient été maintenues sous tacrine pendant environ un an :

[L]e degré d'amélioration a souvent été impressionnant. Un sujet a pu reprendre la plupart de ses tâches ménagères, un autre a été en mesure de reprendre un emploi à temps partiel, et un sujet retraité parcourait à nouveau quotidiennement les terrains de golf¹¹⁶.

Ces chercheurs recommandaient cependant la prudence dans l'évaluation de leurs résultats. L'action clinique de la tacrine, supposée agir sur la cognition et le fonctionnement des patient-es en bloquant la dégradation d'acétylcholine, dépendait vraisemblablement de l'intégrité relative des éléments anatomiques du système cholinergique. Ils soulignaient que :

La THA [tacrine] n'est pas plus une cure pour la maladie d'Alzheimer que la lévodopa n'est une cure pour la maladie de Parkinson. Tout comme la lévodopa cesse de produire ses effets chez les patients dans les derniers stades de la maladie de Parkinson, nous anticipons que la forme orale de la THA cessera de produire ses effets à mesure que la maladie d'Alzheimer progresse¹¹⁷.

Sous des dehors modestes, cette conclusion était résolument optimiste, comme l'a fait remarquer Ballenger. Comparer ainsi la lévodopa et la tacrine pour souligner que leur action était symptomatique, et non pas curative, c'était aussi suggérer un bénéfice thérapeutique équivalent, ou du moins de même ordre¹¹⁸.

L'article était accompagné d'un éditorial signé par Kenneth L. Davis (né en 1947) et Richard C. Mohs (?), deux figures de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer. Ils y passaient en revue les facteurs susceptibles d'avoir contribué à ce succès surprenant. Ils évoquèrent tour à tour la pharmacocinétique de la tacrine, la calibration individuelle de la dose optimale avant l'accès à l'étude contrôlée, mais aussi le profil des patient-es. Nombre de questions restaient en suspens pour expliquer le décalage avec les résultats obtenus précédemment avec des inhibiteurs dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'éditorial

116 *Ibid.*, 1243.

117 *Ibid.*, 1244.

118 Ballenger 2009, 202-203.

n'en était pas moins laudateur, décrivant les résultats comme un « triomphe pour la méthode scientifique », le point d'aboutissement d'un processus rationalisé de développement de nouveaux médicaments psychotropes¹¹⁹.

L'étude NIA-ADRDA-Warner-Lambert

Le 14 novembre 1986, le milieu des affaires découvrit l'existence de l'étude de Summers via un article polémique du *Wall Street Journal*¹²⁰. Ses résultats impressionnants y étaient mobilisés pour lancer une charge contre la régulation étatique du marché des médicaments. Sa cible : les réformes législatives qui avaient graduellement élargi les pouvoirs de la FDA. En 1962, le Federal Food Drug and Cosmetic Act, la loi fédérale fixant le cadre de la régulation sanitaire, avait été amendée, autorisant la FDA à statuer sur la toxicité et l'efficacité thérapeutique des nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché¹²¹. L'amendement Kefauver-Harris avait en particulier imposé « la norme des “essais [cliniques] contrôlés et randomisés” dans les évaluations administratives des médicaments », en exigeant des entreprises pharmaceutiques qu'elles appliquent cette méthodologie pour démontrer l'efficacité d'un produit¹²². Le système d'évaluation administrative des médicaments, fulminait l'article, était devenu chronophage : il s'écoulerait des années avant que la communauté médico-scientifique parvienne à réunir les données exigées par l'agence pour évaluer l'efficacité et la toxicité de la tacrine. Les images saisissantes de malades redevenus autonomes et productifs sous l'effet du produit étaient évoquées pour encourager la FDA à court-circuiter le processus d'évaluation des nouveaux médicaments.

119 Davis K. L./Mohs 1986, 1287.

120 Auteur inconnu, « Alzheimer's Dilemma », *Wall Street Journal*, 14 novembre 1986, 30, Archives propres du National Institute on Aging, Division of Extramural Activities, fonds de documents d'archives relatifs à la Tacrine, Bethesda (ci-après FTB), boîte n° 4.

121 Marks 1999.

122 Gaudillière 2006, 90.

La communauté biomédicale et ses institutions n'étaient pas prêtes à recommander sans autre forme de procès un usage élargi de cette substance. Elles ont néanmoins fait preuve d'une attitude proactive face à l'étude de Summers. Avant même que paraisse l'article du *New England Journal of Medicine*, et que s'ensuive une pression médiatique, les responsables du NIA et de la ADRDA avaient indépendamment formé le projet de reproduire ses résultats dans un essai clinique contrôlé plus vaste.

À la fin du mois de novembre 1986, la décision fut prise d'organiser conjointement un essai clinique multicentrique de l'efficacité de la tacrine dans la maladie d'Alzheimer¹²³. À cette fin, les deux institutions formèrent un consortium de 16 sites dispersés dans l'ensemble du pays. Au début de l'année 1987, le partenariat fut élargi à la firme pharmaceutique américaine Warner-Lambert. Dans les mois qui suivirent, l'ADRDA créa un fonds spécial pour aider à couvrir les coûts de démarrage de l'étude. En moins d'un an, l'association récolta et promit 250 000 dollars de dons¹²⁴. L'ADRDA mobilisa également des membres du Congrès et du Sénat sensibles à sa cause. Au printemps 1987, tandis que le grand public apprit à travers les journaux le décès de Rita Hayworth (1918-1987), icône hollywoodienne diagnostiquée avec une maladie d'Alzheimer, un projet de loi fut déposé pour soutenir le financement de l'essai grâce à une enveloppe budgétaire supplémentaire de 2 millions de dollars par an pendant trois ans¹²⁵. En juin 1987, un comité ad hoc fut réuni par le NIA pour évaluer le mérite scientifique du projet. Il donna rapidement son approbation, estimant que le fondement, la conception et l'organisation de l'étude étaient convaincants¹²⁶.

123 Communiqué de presse de l'ADRDA, « Alzheimer's Disease and Related Disorders Association to work with National Institute on Aging on THA replication studies », 21 novembre 1986, FTB, boîte n° 1.

124 *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Newsletter* 7:3 (automne 1987), FTB, boîte n° 2, 1.

125 Michael Waldholz, « Medical Move. A Psychiatrist's Work Leads to a U.S. Study of Alzheimer's Drug », *Wall Street Journal*, 4 août 1987, FTB, boîte n° 2.

126 Ad-Hoc Review Committee Application No. 3 P50 AG05138-04SI, « Summary Statement », s. d. (29 juin 1987), FTB, boîte n° 3, 1.

La FDA œuvra également à faciliter un démarrage rapide de l'essai. La tacrine appartenait à une classe de substances chimiques potentiellement carcinogènes et associées plus généralement à un risque de troubles hépatiques et neurologiques, mais, comme l'a souligné le médecin Jason Karlawish, les améliorations fonctionnelles rapportées par Summers étaient si impressionnantes, que les bénéfices de la tacrine semblaient pouvoir contrebalancer ses effets secondaires et ses risques potentiels, surtout pour des patient·e·s dont l'espérance de vie était tenue pour relativement faible¹²⁷. Dans ces circonstances, la FDA, qui ne disposait pas de données précliniques valables sur la toxicité chronique pour cette substance, était prête à permettre que ces études soient menées chez l'animal en même temps que l'essai¹²⁸.

À sa manière, le protocole de l'essai témoignait également du sentiment d'urgence qui s'était emparé du monde de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Davis, l'investigateur principal, avait conçu un essai randomisé – contrôlé contre placebo – de six semaines, avec des patient·e·s sélectionné·e·s dans une première phase pour leur susceptibilité de répondre au traitement à la tacrine¹²⁹. Cette façon de procéder permettait de maximiser les conditions de l'essai en vue d'obtenir rapidement une réponse à la question du profil avantages/inconvénients de la substance.

Le protocole prévoyait par ailleurs d'évaluer l'efficacité de la tacrine à partir de deux critères principaux. Il fallait démontrer une amélioration significative pour le groupe expérimental, par rapport au groupe contrôle, des résultats à une épreuve d'évaluation générale de la cognition, ainsi qu'à une échelle d'impression clinique de l'amélioration globale du patient consécutive au traitement. À cette fin, le consortium avait sélectionné la portion cognitive de la « Alzheimer's Disease Assessment Scale » (ADAS), qui venait d'être mise au point par Davis et ses collègues sur le

127 Karlawish 2002, 42.

128 Acting Associate Director, NNA, NIA, « Memorandum, Subject: Meeting to discuss clinical trial for THA », 21 janvier 1987, FTB, boîte n° 1, 2.

129 Ad-Hoc Review Committee Application No. 3 P50 AG05138-04S1, « Summary Statement », s. d. (29 juin 1987), FTB, boîte n° 3, 3-4.

modèle de l'échelle de Hamilton dans la recherche sur la dépression¹³⁰. Il s'agissait d'une échelle très formalisée, comportant une série d'items à évaluer au moyen de tests psychométriques simples. La somme de la cotation donnait un score indiquant le degré de gravité de la perte cognitive. Davis et ses collègues avaient intégré dans cet instrument de mesure le point de vue suivant lequel le déficit mnésique constitue « probablement le symptôme le plus important » de la démence de type Alzheimer¹³¹. Parmi les troubles cognitifs évalués, c'était en effet la cotation de la reconnaissance des mots qui donnait le plus de points sur l'échelle globale, car cet item était considéré comme un indicateur de l'état de la mémoire des patient·e·s.

L'autre instrument de mesure retenu était la « Clinical Global Impressions of Change » (CGIC), qui avait initialement été développée dans le cadre d'essais cliniques collaboratifs dirigés par le NIMH sur le traitement médicamenteux de la schizophrénie. Cette échelle permettait de quantifier le sentiment obtenu en clinique sur l'état du malade avant et après traitement. Elle comportait sept degrés pour déterminer si son état était meilleur, bien meilleur ou pire qu'à son admission dans l'étude¹³². Cependant, l'échelle ne spécifiait pas quels aspects du comportement ou de l'apparence du malade devaient être pris en compte, ni comment les apprécier, ni comment juger de leur importance relative dans l'évaluation globale¹³³.

La planification accélérée d'un grand essai contrôlé de la tacrine fut officiellement justifiée par la nécessité d'apporter rapidement des réponses aux interrogations des familles de malades. On peut raisonnablement se demander si le NIA et l'ADRDA n'ont pas contribué à entretenir la vague d'enthousiasme qu'elles anticipaient. Pour leurs responsables, la tacrine a aussi représenté une occasion en or pour mobiliser l'élite de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer, construire, autour de leurs

130 Rosen/Mohs/K. L. Davis 1984.

131 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee 15 mars 1991, 424.

132 William 1976, 219-220.

133 Leber 1990, 26 ; Karlawish 2002, 45.

centres, une infrastructure d'évaluation thérapeutique, et tester des méthodes pour établir rapidement l'efficacité de substances candidates.

En dépit des promesses initiales, l'évaluation de la tacrine s'est étirée dans le temps. L'essai NIA-Warner-Lambert avait à peine commencé qu'il fut interrompu par la FDA en octobre 1987 : un quart des premier·e·s patient·e·s traité·e·s avec des doses quotidiennes de 120 mg et 160 mg de tacrine présentait un taux anormalement élevé d'enzymes hépatiques dans le sang¹³⁴. La FDA autorisa finalement la reprise de l'essai, en janvier 1988, avec un programme modifié, limité à l'évaluation de doses environ deux fois moins fortes que celles administrées dans l'étude de Summers. D'autres problèmes surgirent, certains totalement inattendus, comme, par exemple, la difficulté à recruter les 300 patient·e·s initialement prévu·e·s pour constituer la population de l'essai. Au final, ce n'est pas avant décembre 1990 que Warner-Lambert compléta sa demande d'autorisation de mise sur le marché.

Qu'est-ce qu'un médicament antidéméntiel ?

Le projet d'essai clinique multicentrique de la tacrine n'a pas fait l'unanimité parmi les spécialistes de la maladie d'Alzheimer. Des doutes ont tôt été émis sur la crédibilité des résultats spectaculaires rapportés par Summers. Il se pouvait que la tacrine ne tienne pas ses promesses initiales, qu'elle se révèle peu ou pas efficace. Or l'essai NIA-ADRDA-Warner-Lambert allait se dérouler dans des circonstances délicates. Face aux attentes élevées du public, il serait potentiellement plus difficile de rendre compte de piètres résultats et de recommander ou non son usage.

En mai 1987, quatre mois avant le lancement du nouvel essai clinique, l'étude de Summers fut mise publiquement en cause avec la publication par le *New England Journal of Medicine* de

134 FDA talk paper, « THA tests on hold while elevated enzymes are checked », 28 octobre 1987, FTB, boîte n° 2.

cinq lettres pointant diverses lacunes dans la méthode employée pour collecter et restituer les données. On faisait remarquer que les tests psychométriques employés n'avaient pas de validité établie pour ce qui est de la maladie d'Alzheimer. Certains regrettaient que les expérimentateurs aient, dans la dernière phase de l'étude, privilégié leurs impressions subjectives sur l'évolution de l'état des patient·e·s plutôt que de recourir à des mesures objectives de la réponse thérapeutique. Pour d'autres, l'évaluation du fonctionnement était, au contraire, indispensable, car elle fournissait vraisemblablement « l'indicateur le plus sensible de l'amélioration »¹³⁵.

Ces critiques méthodologiques pointaient un problème plus vaste. Comme l'a souligné Karlawish, elles mettaient en lumière l'absence de consensus sur la définition d'une réponse antidéméntielle, ainsi que sur la façon de démontrer son existence¹³⁶. Ainsi que l'expliquaient deux spécialistes :

Il n'existe pas de mesures des résultats standardisées dans les essais neuropharmacologiques de la maladie d'Alzheimer. Interpréter de nouvelles données, conseiller les patients et les familles sur l'efficacité des traitements et comparer les études, tout cela est donc extrêmement difficile¹³⁷.

Les directives de la FDA

En 1988 et 1989, Paul Leber (?), alors directeur de la division des médicaments neuropharmacologiques de la FDA, prépara des directives fixant les normes de preuves pour décider d'autoriser la mise sur le marché de futurs médicaments antidéméntiels. Il s'agissait ainsi d'élaborer un régime de preuves permettant d'attester d'une action antidéméntielle de type « symptomatique ». Cela impliquait de répondre à une double question : quels changements devaient être observés chez un·e patient·e pour déclarer une substance efficace ? Et comment mesurer ces changements de sorte à établir la présence des effets recherchés ?¹³⁸

135 Correspondence NEJM 1987.

136 Karlawish 2002.

137 Correspondence NEJM 1987, 1604.

138 Leber 2002, 379.

Définir une action antidémentielle impliquait de définir les « phénomènes “essentiels” » de la démence de type Alzheimer¹³⁹. Comme l’a souligné le sociologue Moreira, l’esprit des directives était on ne peut plus clair sur ce point : la démence était tenue pour une atteinte de la cognition, dominée en son cœur par des troubles de la mémoire et de l’apprentissage¹⁴⁰. Dans leur première mouture, ces directives affirmaient que :

[...] un traitement ne saurait être considéré comme exerçant une action antidémentielle que s’il agit de manière bénéfique sur la capacité d’un patient dément à apprendre de nouvelles informations ou à récupérer des informations anciennes, acquises¹⁴¹.

Un effet sur ces symptômes était la condition *sine qua non* pour accorder à un médicament une indication « anti-démence ».

Cette co-définition du syndrome et de son traitement était de toute évidence adaptée à la tâche qui s’annonçait imminente pour la FDA : évaluer les produits dérivés de l’hypothèse cholinergique de la maladie d’Alzheimer¹⁴². Son caractère restrictif a été souligné par certains des acteurs appelés à commenter les directives. Ce sont les développeurs et producteurs de médicaments, plutôt que les chercheurs·e·s clinicien·ne·s, qui ont émis les plus sérieuses réserves. L’association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques faisait remarquer que « les signes essentiels de la démence comprennent la capacité du patient à acquérir et récupérer de l’information, mais le spectre est beaucoup plus large, comme le sont les aires d’amélioration potentielles spécifiques à la démence »¹⁴³. Elle préconisait d’adopter une définition plus extensive de la démence, proche de ses descriptions cliniques classiques, incluant les pertes subies par d’autres fonctions cognitives – linguistiques, attentionnelles et praxiques – et les troubles de l’adaptation

139 Leber 1990, 6.

140 Moreira 2009, 215-216.

141 Leber 1990, 6.

142 Vos 2009, 152-154.

143 Lettre d’un représentant de la Pharmaceutical Manufacturers Association, 3 juin 1991, FTB, boîte n°3, 3.

psycho-sociale. L'objectif était d'encourager la FDA à élargir ses critères d'admissibilité.

Les responsables de la FDA avaient articulé une conception cognitivo-centrée – on pourrait même dire mnémo-centrée – de ce que devait être un médicament antidéméntiel, paraissant ainsi s'aligner sur la version la plus rigoureuse de l'hypothèse cholinergique. Toutefois, ses directives n'évacuaient pas totalement la question du fonctionnement global des patient·e·s. Elles contenaient une petite subtilité, comme l'a noté Moreira¹⁴⁴. Sur le modèle de l'essai NIA-Warner-Lambert, elles préconisaient d'évaluer l'efficacité des médicaments antidéméntiels à partir de l'usage combiné de deux différents types d'indicateurs : « un test de performance objectif fournissant une évaluation complète des fonctions cognitives », mais aussi « une évaluation globale réalisée par un clinicien expérimenté ». Quand le premier instrument devait permettre de s'assurer que la substance testée agissait bien sur les « phénomènes “essentiels” de la démence », l'évaluation globale était censée garantir que « les effets détectés » étaient « cliniquement significatifs ». Les responsables voulaient ainsi éviter de mettre sur le marché des substances, qui, « en raison de leur activité pharmacologique, produirait des changements détectables dans la performance du patient dans des tests objectifs », mais dont la « pertinence clinique » serait « incertaine »¹⁴⁵.

Les directives de la FDA ont été rédigées à un moment où les attentes vis-à-vis des cholinomimétiques avaient été révisées à la baisse. L'essai clinique de Summers avait depuis été brûlé au bûcher de la méthodologie, par ses pairs et par une inspection de la FDA¹⁴⁶. Après consommation, demeurait l'hypothèse cholinergique, qui apportait des raisons théoriques pour poursuivre, malgré tout, les études cliniques avec ces substances. Toutefois, comme le souligne Moreira, la « réduction neurochimique »

144 Moreira 2009, 216.

145 Leber 1990, 24.

146 Une enquête de la FDA sur les conditions de mise en œuvre de l'essai de Summers, publiée en 1991, avait conclu que les « éléments de preuves » apportés étaient « équivalents à de l'information clinique non contrôlée, d'ordre anecdotique ». Division of Neuropharmacological Drug Products, and Office of New Drug Evaluation (I) Center for Drug Evaluation and Review 1991, 351.

simple des troubles cognitifs dans la démence avait entre-temps cédé la place à des hypothèses plus nuancées, impliquant plusieurs systèmes de neurotransmission¹⁴⁷. La maladie d'Alzheimer était dorénavant conçue comme un « trouble multi-système » par les chercheur·e·s qui avaient contribué à formuler l'hypothèse cholinergique¹⁴⁸. La distinction prudente établie dans les directives de la FDA entre effet pharmaceutique et efficacité thérapeutique reflétait vraisemblablement le faible niveau d'attente de la communauté médico-scientifique vis-à-vis des cholinomimétiques.

Quelle était l'importance de l'effet thérapeutique de la tacrine ? Et pour qui ?

C'est dans ce contexte que les résultats de l'essai NIA-Warner-Lambert ont été soumis pour évaluation au comité consultatif de la FDA sur les médicaments du système nerveux périphérique et central. Composé d'expert·e·s externes à l'agence, le comité s'est réuni à sa demande le 15 mars 1991. Dans une salle bondée du Holiday Inn Crown Plaza, à Rockville, les membres du comité assistèrent à une double présentation des données fournies à l'appui de la demande, l'une de la part de Warner-Lambert, l'autre de la FDA. Tous deux s'accordaient sur un point factuel : l'étude clinique menée en collaboration par l'entreprise pharmaceutique et le NIA avait fourni des résultats en demi-teinte. À l'issue de la phase contrôlée en double aveugle, on avait établi une différence de 2,4 points entre les scores moyens obtenus par le groupe expérimental et le groupe contrôle sur la portion cognitive de l'ADAS¹⁴⁹. Ce résultat n'était certes pas spectaculaire, mais la différence était statistiquement significative. Avec l'échelle globale, cependant, les clinicien·nes soit n'avaient observé « aucune amélioration », soit n'avaient noté qu'une « amélioration minimale » ou une « aggravation minimale » de l'état des malades¹⁵⁰.

147 Moreira 2009, 215.

148 Price/Struble/Whitehouse/Kitt/Cork/Walker/Casanova 1986 ; Whitehouse 1987.

149 Davis K. L./Thal/Gamzu/C. S. Davis/Woolson/Gracon/Drachman *et al.* 1992, 1255.

150 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee 15 mars 1991, 95.

En bref, seul l'un des deux critères d'évaluation sélectionnés pour déterminer l'efficacité de la tacrine avait été satisfait. Si l'on s'en tenait au protocole, l'essai était « clairement négatif »¹⁵¹. Seulement voilà, l'entreprise Warner-Lambert contestait cette conclusion, arguant que ce protocole avait été construit autour de la portion cognitive de l'ADAS, et que les résultats obtenus étaient indubitablement positifs. Comme l'a noté Karlawish, l'entreprise tentait ainsi de suggérer que l'effet mesuré dans la composante cognitive de l'ADAS constituerait à lui seul une preuve suffisante de l'efficacité thérapeutique de la tacrine¹⁵².

Après plus de onze heures de discussion – un record – le comité s'est, par un vote unanime, déclaré incapable de recommander l'autorisation de mise sur le marché de la tacrine sans preuves supplémentaires de son efficacité. La transcription de cette réunion marathon se lit comme une pièce de théâtre. Son genre : un drame de l'évaluation, dominé par une question méthodologique, celle du « choix et de l'interprétation des mesures du bénéfice thérapeutique », précise Karlawish¹⁵³. Les participant-e-s s'accordaient globalement sur la validité de l'ADAS. Personne, ou presque, ne contestait que l'échelle eût détecté un effet statistiquement significatif de la tacrine sur le statut cognitif des patient-e-s. L'ampleur de l'effet, toutefois, était moins importante qu'escomptée, et là commençaient les problèmes. L'effet statistiquement significatif de la tacrine suffisait-il à donner la preuve de son efficacité ? Était-il bien légitime d'assimiler la réponse cognitive mesurée à une action antidémentielle ? Quel était le sens clinique de ce résultat ?

Les débats se sont largement concentrés sur les limites des instruments d'évaluation globale utilisés pour établir la signification clinique des résultats¹⁵⁴. Pour plaider leur cause, les représentants de Warner-Lambert ont émis des doutes sur les qualités métrologiques de l'échelle GCIC, tout particulièrement sa fiabilité. Son usage était fortement tributaire des idiosyncrasies

151 *Ibid.*, 63.

152 Karlawish 2002, 44.

153 *Ibid.*

154 *Ibid.* ; Leber 2002, 382-384.

individuelles des chercheur·e·s, de leur formation, expérience clinique et impressions subjectives. Les clinicien·ne·s ne s'accordaient pas nécessairement sur la manière d'évaluer ce qui, dans la maladie d'Alzheimer, représentait une aggravation ou une amélioration modérée. L'un des représentants de Warner-Lambert a pour cette raison suggéré de rebaptiser l'échelle « Clinical Global Impression of Conflict »¹⁵⁵.

Cependant, comme l'a indiqué plus tard Leber, ces échelles ne pouvaient être écartées au seul motif qu'elles ne garantis-
saient pas, à la manière de l'ADAS, que les clinicien·ne·s éva-
luent, à chaque fois, de « manière cohérente et uniforme », les
mêmes aspects du syndrome « chez chacun des sujets ». Leur
valeur comme instrument d'évaluation ne résidait pas dans leur
capacité à détecter de manière fiable et sensible un changement
spécifique dans un domaine clinique particulier. Leur fonction
était autre : apprécier, au moyen d'une évaluation « holiste » de
l'état général du malade, l'importance de l'effet thérapeutique, et
démontrer ainsi l'existence d'un corrélât fonctionnel aux chan-
gements psychométriques mesurés¹⁵⁶.

L'autre objet de controverse, comme l'a montré Karlawish, concernait « les sources des informations »¹⁵⁷ utilisées par les clinicien·ne·s pour pratiquer une évaluation globale. Lors de l'essai NIA-Warner-Lambert, cette échelle avait fait appel exclusivement au jugement des professionnel·le·s, qui devaient, au terme d'un entretien d'environ dix minutes, apprécier les changements survenus chez un·e patient·e depuis la première entrevue, sans pouvoir parler avec les soignant·e·s et la famille, et avoir ainsi accès aux éventuels changements survenus dans la « vraie vie ». Ces conditions strictes étaient censées garantir que l'évaluation globale constituait « une mesure de l'efficacité indépendante ». Elles avaient cependant privé les clinicien·ne·s d'informations d'habitude facilement accessibles pour elles et eux. Comme témoignait une clinicienne ayant participé à cet essai :

155 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee
15 mars 1991, 94.

156 Leber 2002, 383.

157 Karlawish 2002, 45.

En réalité, je ne pense pas vraiment avoir pratiqué une évaluation globale [...]. Je fais en permanence des évaluations globales dans la maladie d'Alzheimer. C'est mon boulot. [...] Je ne le fais [toutefois] pas en l'absence d'informations globales¹⁵⁸.

Dans ces conditions, souligne Karlawish, « l'évaluation globale » se réduisait tendanciellement à une « évaluation globale du fonctionnement cognitif du patient »¹⁵⁹, qui ne permettait plus d'établir de corrélats fonctionnels aux changements constatés dans la performance psychométrique.

La décision d'inclure ou d'exclure de l'évaluation globale les informations fournies par les soignant·e·s et la famille soulevait une autre question : pour qui les effets des médicaments avaient-ils de l'importance ? « Un traitement doit-il être significatif pour le clinicien, demandait un chercheur participant à l'essai, ou bien est-il tout aussi important que la signification clinique soit considérée du point de vue du soignant ou de la famille du patient ? » Aux yeux de ce chercheur, la réponse à cette question ne pouvait être tranchée uniquement sur la base d'arguments scientifiques sur les qualités métrologiques des instruments d'évaluation ; elle « [était] fondée sur un ensemble de valeurs »¹⁶⁰.

Compte tenu des conditions sociales et culturelles de la prise en charge d'une maladie, quels sont les symptômes qui affectent la vie des patient·e·s et de leur entourage ? Quelles améliorations sont significatives pour elles et eux ? Les débats se sont concentrés sur les rapports entre cognition et fonctionnement, perte mnésique et perturbations des activités journalières, à l'exclusion d'autres catégories de symptômes : agitation, déambulations, dysphorie et troubles de la personnalité. Historiquement intégrés dans la définition psychiatrique de la démence de type Alzheimer¹⁶¹, les troubles de l'affect et du comportement avaient été évacués du champ de la visibilité médico-scientifique.

158 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee 15 mars 1991, 109-110.

159 Karlawish 2002, 46.

160 Lettre d'un chercheur clinicien, le 21 décembre 1990, FTB, boîte n°3, 2.

161 Liebing 2009, 77-78.

Ces débats ont conduit les responsables de la FDA à réviser, vers plus de souplesse, les conditions de l'évaluation administrative des substances candidates au statut de médicament antidéméntiel¹⁶². En 1992, le comité consultatif de l'agence a recommandé le maintien d'une stratégie d'évaluation fondée sur l'usage combiné de deux types d'indicateurs, tout en admettant que l'évaluation globale pouvait se fonder sur des informations collectées auprès des proches et des soignant·e·s, et en prônant comme alternative le développement d'un outil d'évaluation des activités de la vie quotidienne¹⁶³.

La tacrine est autorisée

L'agence fut vivement critiquée en 1991 suite au rejet de la première demande d'agrément déposée par Warner-Lambert¹⁶⁴. Toutefois, il n'y eut aucun mouvement collectif de révolte contre l'administration. L'ADRDA, qui possédait de loin le plus fort potentiel de mobilisation, réaffirma son soutien aux procédures précautionneuses de l'agence. La décision du comité ne divisa pas non plus l'élite de la recherche médico-scientifique. La contestation publique fut de papier ; une minorité de proches de malades, d'activistes pro-tacrine et de journalistes antirégulationnistes exprima son incompréhension et son mécontentement par voie de presse. C'est moins l'ampleur et la forme prise par la contestation que la nature des critiques adressées à l'agence qui a pu peser sur la manière dont elle a géré cet épisode.

Deux traits saillants ressortent de ce corpus d'articles de journaux. Premièrement, c'est la FDA qui a été rendue directement responsable de la décision de son comité de ne pas recommander la mise sur le marché de la tacrine. Deuxièmement, celle-ci était présentée comme problématique car elle introduirait un délai de plusieurs années dans le processus d'évaluation de l'unique candidat tangible au statut de médicament antidéméntiel. Comme l'a montré l'historien Daniel Carpenter, la forme

162 Leber 2002, 384.

163 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee 2 November 1992, 12-14.

164 Ballenger 2009.

prise par la critique n'était pas nouvelle pour la FDA. Depuis que l'amendement de 1962 avait élargi son pouvoir, l'agence avait été régulièrement attaquée pour être responsable d'un ralentissement du développement et de la commercialisation de nouvelles molécules. À ce titre, on retrouvait ici une mise en cause classique des « aspects comportementaux de l'agence »¹⁶⁵, tout particulièrement son excès de prudence, son manque de courage et son fétichisme supposé des procédures¹⁶⁶. Il était plus spécifiquement reproché à la FDA d'avoir fait preuve d'incompétence, d'avoir contribué à l'élaboration d'un protocole d'essai clinique inadapté, utilisant en particulier des doses plus faibles que celles préconisées par Summers. On reprochait par ailleurs à la FDA d'avoir agi de manière « cruelle », « inhumaine », en laissant des « millions de personnes souffrir » alors qu'un traitement palliatif semblait être à portée de main¹⁶⁷. À l'appui de cette accusation : des témoignages de proches de patient·e·s traité·e·s avec la tacrine, qui avait parfois été introduite de manière illégale aux États-Unis ou obtenue dans des cliniques à l'étranger, aux Bahamas notamment. La tacrine y était rarement présentée comme un médicament à l'« effet Lazare, capable de redonner vie aux êtres chers qui [étaient en train de perdre] la maîtrise sur leur esprit et sur leur corps »¹⁶⁸ ; elle apparaissait cependant comme une substance ayant permis d'adoucir la détresse de l'expérience de la maladie, en rendant la vie quotidienne un peu moins difficile, les personnes malades un peu plus gérables, car moins agressives, plus coopératives, et moins sujettes aux troubles du sommeil. On pourra remarquer au passage que nombre de ces témoignages situaient les effets bénéfiques de la tacrine en dehors

165 Carpenter 2010, 380.

166 Lettres de Arthur C. Walsh et d'Alicia George, « Videotape the drama of Alzheimer's », *The Wall Street Journal*, s. d., FTB, boîte n° 2, dossier « THA hearing, July 15, 1991 ».

167 Lettres de membres de la famille de patient·e·s, « An Alzheimer's demonstration », *The Wall Street Journal*, 30 avril 1991 ; Joe Graedon/Teresa Graedon, « FDA's rejection of Alzheimer's drug lets millions suffer », *Roanoke Times & World News*, 7 avril 1991, FTB, boîte n° 2, dossier « THA hearing, July 15, 1991 ».

168 Anastasia Toufexis, « Still no relief from Alzheimer's », *Time*, 29 juillet 1991, boîte n° 2, FTB, dossier « THA hearing, July 15, 1991 ».

de la sphère cognitive. Pour reprendre les catégories d'analyse de Carpenter, les détracteurs de l'agence ont donc pris pour cible sa « réputation technique et morale »¹⁶⁹.

Dans ce contexte, les responsables de la FDA encouragèrent la conception d'un nouveau programme d'essais cliniques de la tacrine, qui permettrait tout à la fois d'élargir sa mise à disposition et de collecter rapidement de nouvelles données¹⁷⁰. Après une première demande retoquée par les membres du comité consultatif de la FDA, l'agence accorda à Warner-Lambert, en décembre 1991, une autorisation pour élargir la distribution de la tacrine à 3 000 patient·e·s. Ses responsables s'étaient déjà résignés à conduire de nouveaux essais cliniques sur l'efficacité de la tacrine, et non seulement sur son innocuité avec des doses plus élevées allant jusqu'à 160 mg par jour¹⁷¹. En mars 1993, une nouvelle réunion du comité consultatif fut convoquée pour évaluer les résultats de ces essais¹⁷². Les patient·e·s sous tacrine avaient présenté une amélioration modeste mais statistiquement significative dans la portion cognitive de l'ADAS ainsi que dans l'évaluation clinique globale du fonctionnement¹⁷³. Les membres du comité ont à nouveau débattu de la sélection des paramètres et des instruments de mesure, de la taille des effets mesurés et de leur possible signification pour la pratique médicale courante. Ils n'en ont pas moins recommandé à l'unanimité l'approbation de la tacrine.

En septembre 1993, sous le nom commercial de Cognex, la tacrine devint finalement le premier médicament spécifiquement autorisé par la FDA pour le traitement symptomatique de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Les ventes

169 Carpenter 2010.

170 F.D.C. Reports, Inc. « *Cognex* expanded access proposed by FDA as part of “program of further study” ; Warner-Lambert will support NDA studies with other data by April 1 », 25 mars 1991, FTB, boîte n° 2, 4.

171 Warner-Lambert News, « Warner-Lambert issues statement following FDA authorization of expanded access for Alzheimer's drug Cognex », 3 décembre 1991, FTB, boîte n° 2, 2.

172 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee, 18 mars 1993.

173 Communiqué de presse FDA, 9 septembre 1993, FTB, boîte n° 3.

ont démarré lentement et sont restées largement en dessous des attentes, 50 millions pour l'année 1994, au lieu des 100 millions anticipés¹⁷⁴. Dans les années qui suivirent, de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase – le donépézil (Aricept), la rivastigmine (Exelon) et la galantamine (Reminyl) – obtinrent des autorisations de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe, s'imposant rapidement devant la tacrine. Comme l'ont montré Moreira et l'anthropologue Annette Liebing, les spécialistes sont cependant resté·e·s divisé·e·s sur leur intérêt médical. Ils et elles ont continué à débattre des cibles d'intervention, proposé de nouveaux découpages symptomatiques dans le tableau clinique de la démence, promu en conséquence le recours à de nouveaux indicateurs et outils de mesure d'une action antidémentielle, et posé la question du rapport coût-efficacité de ces médicaments¹⁷⁵.

Non sans ironie, la mise sur le marché de la tacrine a coïncidé avec un moment de bascule dans les formes de savoirs régissant l'étude de la maladie d'Alzheimer. Au début des années 1990, l'approche neurochimique a cédé sous la poussée de la biologie moléculaire. La communauté biomédicale a reporté son attention sur les gènes, leurs produits d'expression et la synthèse des protéines qui composaient les plaques séniles et les neurodégénérescence fibrillaires. L'élaboration au cours de cette période d'une nouvelle hypothèse physiopathologique – l'hypothèse de la cascade amyloïde – a impliqué l'élaboration d'une nouvelle hiérarchie entre les processus moléculaires, la neuropathologie classique, les altérations de la neurotransmission et les symptômes cognitifs¹⁷⁶, dont un marqueur a été la lente et difficile élaboration de modèles murins transgéniques de la maladie d'Alzheimer.

L'histoire de la recherche biomédicale sur la démence de type Alzheimer constitue un terrain privilégié pour suivre le développement de stratégies de recherche neurochimiques en neurobiologie et en médecine. La mise à l'agenda médical et

174 *The Pharmaletter*, 1995; *The Pink Sheet* 1993.

175 Moreira 2009, 2014; Liebing 2009.

176 Hardy/Higgins 1992.

politique de cette maladie dans les années 1970 aux États-Unis coïncidait avec le développement des recherches fondamentales sur la neurochimie synaptique cérébrale. En l'espace d'une décennie, la psychopharmacologie et la neurochimie se sont imposées devant la clinique et l'anatomopathologie, au point de devenir les formes de savoir prédominantes dans ce domaine. Cependant, la « molécularisation » de la maladie d'Alzheimer n'a pas pris pour point de départ la découverte de nouveaux médicaments. On observe sur ce terrain une inversion du processus. La molécule change en quelque sorte de camp : on a d'abord élaboré une hypothèse sur les mécanismes moléculaires sous-jacents aux symptômes, pour chercher par après des médicaments « antidémence ».

D'autres éléments de discontinuités et de continuités émergent de la confrontation des trajectoires d'expérimentation animale analysées dans les champs de la dépression et de la maladie d'Alzheimer. Une différence évidente tient au fait que l'expérimentation animale est ici intervenue en amont de la recherche et du développement de nouveaux médicaments, dans le contexte d'une recherche et d'un monde social principalement académiques. Au départ, l'objet de la modélisation n'était pas l'action des médicaments ni la maladie humaine, mais la neurotransmission synaptique cérébrale. Les psychopharmacologues et les neurobiologistes ont initialement utilisé des animaux pour étudier, aux plans anatomiques et fonctionnels, des propriétés générales d'un système de neurotransmission. L'histoire de l'élaboration de l'hypothèse cholinergique fait cependant apparaître les frontières poreuses entre « physiologie expérimentale et physiopathologie expérimentale », entre neuroanatomie et neuropathologie¹⁷⁷. Nous avons vu que l'étude du fonctionnement et de l'organisation « normale » du système cholinergique s'est progressivement fondue avec l'étude des troubles cognitifs et neurodégénératifs liés à l'âge, conduisant, avec d'autres facteurs, à l'élaboration d'un modèle neurochimique de la maladie d'Alzheimer.

177 Bynum 1990, 400.

En me concentrant sur les études psychopharmacologiques sur la mémoire et l'apprentissage, j'ai montré qu'il existait également des éléments de continuité avec les travaux expérimentaux menés par les pharmacologues industriels et universitaires sur les médicaments de l'esprit. On y retrouvait une méthode caractéristique, consistant à utiliser des substances pharmaceutiques connues pour établir des corrélations entre leurs effets comportementaux et biochimiques. La scopolamine et ses congénères n'étaient cependant pas des traitements médicamenteux des troubles pathologiques de la mémoire. Qui plus est, les substances pharmaceutiques n'étaient plus tant l'objet que l'outil de la recherche. Les psychopharmacologues se sont servis de ces molécules en tant qu'outils neurobiologiques pour explorer le rôle joué par le système cholinergique dans des systèmes fonctionnels psychologiques, puis, plus tard, dans les troubles cognitifs liés à l'âge.

On retrouvait également dans ces études psychopharmacologiques un raisonnement symptomatologique, étendu à la recherche des bases neurobiologiques d'aspects isolés de la cognition perturbée dans le grand âge et la démence. La moléculisation a renforcé la tendance à isoler au sein du tableau clinique une catégorie donnée de symptômes, voire un symptôme spécifique, tel que le déficit de la mémoire récente. On en trouve une excellente illustration dans le profilage cognitif toujours plus sophistiqué des effets de la scopolamine sur le comportement des animaux de laboratoire. Cette tendance trouvait son expression concentrée dans l'hypothèse cholinergique. Dans ses versions les plus rigoureuses, celle-ci proposait une explication des mécanismes moléculaires impliqués dans la perte mnésique de la personne âgée ou démente, prise isolément.

La « réduction neurochimique » simple de problèmes médico-sociaux est à l'origine de nombreuses tensions, comme en atteste la trajectoire suivie par les deux principaux « produits » de l'hypothèse cholinergique : les modèles animaux lésionnels de la maladie d'Alzheimer et les médicaments anticholinestérasiques. Les débats relatifs aux usages et à l'évaluation de ces outils expérimentaux ou thérapeutiques ont fait surgir des questions somme toute similaires : Est-ce qu'il suffit de reproduire

chez l'animal un symptôme isolé et molécularisé pour pouvoir parler d'un modèle de la démence de type Alzheimer ? Peut-on se contenter, comme dans une sorte de raisonnement psychopharmacologique raréfié, d'augmenter la performance cognitive des patient·e·s pour parler d'un traitement antidéméntiel ?

Enfin, la confrontation avec la trajectoire suivie par l'expérimentation animale dans le domaine de la dépression fait ressortir un dernier élément de discontinuité : l'absence de substance de référence. Certes l'histoire de la psychopharmacologie gériatrique était relativement ancienne, comme en atteste l'utilisation de psychostimulants et de vasodilatateurs contre la sénilité¹⁷⁸. Mais, avec l'attribution de la majorité des cas de démence sénile à la maladie d'Alzheimer dans les années 1970 et 1980, et l'effort ainsi fait pour démarquer le processus normal du vieillissement des pathologies qui l'accompagnent¹⁷⁹, il s'est creusé un décalage entre l'état des savoirs biomédicaux et l'offre thérapeutique. Au commencement des années 1990, il n'existait donc pas de « bonnes substances de référence » pour le traitement de la démence de type Alzheimer, comparable à l'imipramine pour la dépression¹⁸⁰. Dans ces circonstances, il était difficile pour l'industrie pharmaceutique de développer, sélectionner et valider des modèles pour la recherche de nouveaux médicaments antidéméntiels. On peut suggérer que ce domaine se trouvait encore dans une phase de *pré-screening*, comparable à celle observée chez Geigy à la fin des années 1950, ce qui permet notamment de rendre compte de la centralité de la pharmacologie clinique.

178 Healy 2009, 25-28 ; Ballenger 2009, 196.

179 Ballenger 2006, 56-80.

180 Salamone 1991, 419.

Comment la dépression vint aux singes. La psychopathologie expérimentale d'Harry F. Harlow

Le « puits de désespoir », tel était le nom d'un dispositif expérimental conçu à la fin des années 1960 par le psychologue Harry F. Harlow dans son laboratoire de l'Université du Wisconsin¹. Il y plaçait de jeunes singes, des macaques rhésus. C'était une construction architecturale sommaire, une « chambre verticale », dont les parois pentues convergeaient en se rétrécissant jusqu'à former à la base un fond étroit et légèrement incurvé. Enfermé pour une longue période – jusqu'à un mois – dans les limites étroites de cette cavité en acier inoxydable, le jeune singe adoptait typiquement, une fois passée une première phase d'agitation qui durait quelques jours, « une posture de recroquevillement »². Il demeurait inactif, blotti en boule au fond de l'appareil.

Si cette forme d'« incarcération » évoquait les rigueurs de l'isolement cellulaire et finissait effectivement par briser les animaux qui y étaient confinés, elle ne procédait cependant pas d'une volonté de punir ces sujets expérimentaux. Au cours des

1 Ce chapitre reprend et développe un article publié dans la revue *Terrain – Anthropologie & sciences humaines* (76, printemps 2022, coord. Christine Langlois/Baptiste Moutaud, p.24-43).

2 Harlow H. F./Suomi 1971, 253.

années 1970, Harlow et ses collaborateurs, le psychologue Stephen J. Suomi (né en 1945) et le psychiatre William T. McKinney Jr. (?) se servaient du confinement solitaire comme une technique parmi d'autres afin d'induire chez le macaque rhésus une « dépression expérimentale »³. Les personnes déprimées, notaient-ils, se trouvent pour ainsi dire « plongées au fond d'un puits de solitude et de désespoir »⁴. Ils prenaient la métaphore à la lettre. De fait, la « chambre verticale avait été conçue de manière intuitive pour reproduire un tel puits psychologique pour les sujets primates »⁵. En tentant ainsi de les plonger dans un état « d'impuissance et de désespoir » ressemblant à celui des personnes déprimées⁶, il s'agissait de produire des troubles expérimentaux du comportement, qui soient « profonds, persistants et aussi proches que possible des symptômes de la dépression humaine »⁷.

Comme nous l'avons vu, les tentatives de modélisation animale n'étaient pas tout à fait nouvelles dans la recherche médicale sur la dépression. Mais ces pratiques expérimentales avaient jusqu'alors été une affaire de psychopharmacologues de l'industrie et de biochimistes universitaires. La molécule-médicament en constituait, à bien des égards, le centre de gravité : en tant qu'objet, d'abord, car c'est principalement l'action des antidépresseurs connus que l'on cherchait à représenter par l'intermédiaire du modèle ; en tant qu'outil, ensuite, puisque l'on provoquait chez l'animal un syndrome pharmacogène ; en tant que facteur explicatif enfin, puisque l'on a progressivement interprété les modifications fonctionnelles et troubles du comportement animal comme les signes d'une modification sous-jacente des

3 Harry F. Harlow, « Experimental depression induced in infant monkeys », 19 mai 1969, demande de subvention de recherche, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n°1982.073 M24F3, Boîte n° 4.

4 Suomi/Harlow H. F. 1969, 247.

5 Harlow H. F./Suomi 1971, 247.

6 *Ibid.*

7 Harry F. Harlow, « Experimental depression induced in infant monkeys », 19 mai 1969, demande de subvention de recherche, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n°1982.073 M24F3, Boîte n° 4, 7.

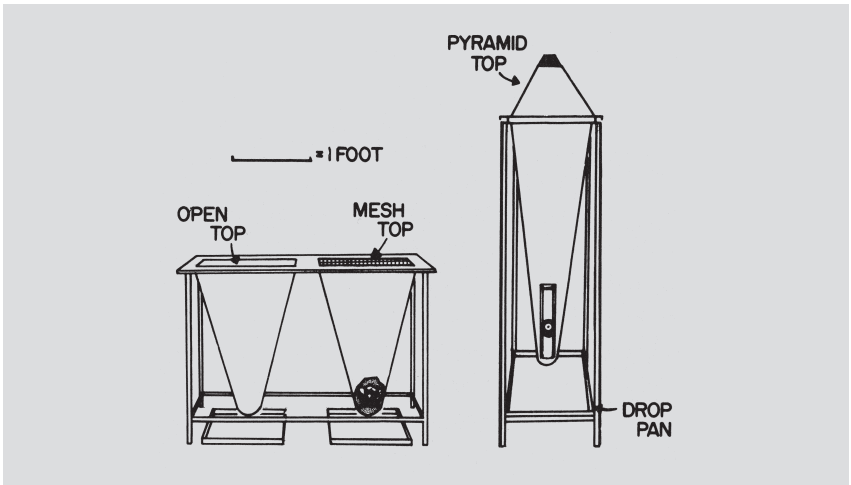


Fig. 7 Deux versions de la chambre verticale.

systèmes cérébraux de neurotransmission – ce qui permettait d'établir une ressemblance avec la dépression.

Par contraste, c'est en se concentrant sur des analogies de forme et de causes qu'Harlow et d'autres scientifiques américains, comme le psychiatre Edward C. Senay (1927-2014) et le psychologue Martin E. P. Seligman (né en 1942), ont cherché à simuler la dépression chez l'animal⁸. Leurs modèles animaux n'avaient pas pour vocation première de servir à sélectionner de nouveaux psychotropes, mais étaient développés avec l'ambition d'étudier le trouble mental lui-même, tout spécialement ses facteurs étiologiques et ses mécanismes sous-jacents. Ces psychologues et psychiatres se sont notamment efforcés d'élargir le périmètre des modélisations animales au-delà des hypothétiques dimensions neurobiologiques des dépressions pour inclure leurs facteurs psychologiques. Ce mouvement vers la psychopathologie expérimentale, par-delà la psychopharmacologie prévisionnelle et la neurochimie cérébrale, a inévitablement déplacé le centre

8 Senay 1966 ; Miller/Rosellini/Seligman 1977.

de gravité des pratiques de modélisation animale. Les phénomènes psychopathologiques se sont ici imposés comme l'objet premier de la modélisation, devant la réactivité au traitement ou les mécanismes d'action des médicaments.

Si je me concentre sur les travaux de Harlow et de ses proches collaborateurs, c'est parce que ce sont eux qui ont poussé le plus loin la tentative d'élargir le champ de la modélisation animale. Au cours des années 1970, ils ont en effet tenté de simuler la dépression chez le singe comme un trouble motivé par des chocs affectifs et se manifestant par de graves perturbations du lien vital que les individus entretiennent avec leur environnement physique et social. Comment ces chercheurs en sont-ils venus à proposer un modèle « social » de la dépression chez le singe ? Quels dispositifs et procédés expérimentaux ont été conçus pour élargir le champ de l'expérimentation par la prise en compte de facteurs communément ignorés ou exclus de la recherche biomédicale ? À quelles difficultés la modélisation animale fait-elle face dès lors qu'elle se donne pour but explicite de simuler un trouble mental ?

Genèse d'un projet de psychopathologie expérimentale

Quelle est la cause des dépressions ?

Le projet de psychopathologie expérimentale d'Harlow s'inscrivait dans le contexte du renouveau de la psychiatrie biologique aux États-Unis, dont les espoirs déçus ont paradoxalement ouvert une brèche pour la recherche psychologique sur la dépression.

Au cours des années 1960, des travaux toujours plus nombreux ont été entrepris en vue d'identifier les substrats neurobiologiques des troubles mentaux et de percer le secret de leur étiologie. Dans le domaine de la dépression, c'est la théorie monoaminergique qui a donné l'impulsion décisive. Pour rappel,

cette théorie, fondée sur des indications indirectes provenant d'études pharmacologiques et neurochimiques faites avec des psychotropes, proposait de lier les troubles affectifs à un déséquilibre ou déficit de la neurotransmission centrale.

En vue d'objectiver ces hypothétiques troubles de la neurotransmission, les chercheur·e·s ont commencé par effectuer des dosages des métabolites urinaires des monoamines cérébrales. Ces composés organiques issus du métabolisme étaient envisagés comme des indices périphériques de l'activité centrale des systèmes de neurotransmission. Interpréter les données collectées n'avait cependant rien d'évident : plusieurs des métabolites considérés franchissaient mal la barrière hémato-encéphalique. Il était en conséquence possible que les variations des taux de métabolites urinaires reflètent l'activité périphérique, plutôt que centrale, des neurotransmetteurs. Pour contourner ces difficultés interprétatives, il a semblé judicieux « d'étudier des spécimens biologiques plus étroitement liés au système nerveux central », tels que le liquide cérébro-spinal ou des tissus provenant d'autopsie⁹.

Ces études avaient produit des résultats contradictoires. Si divers·e·s chercheur·e·s avaient rapporté avoir mesuré une baisse des taux d'un métabolite de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien de personnes déprimées, comparés à des groupes contrôle, d'autres équipes n'avaient pas trouvé de différences significatives. De même, certain·e·s chercheur·e·s avaient observé des taux d'un métabolite de la noradrénaline moins élevés chez des patient·e·s déprimé·e·s que chez les sujets utilisés comme contrôles, tandis que d'autres n'avaient pas relevé de différences¹⁰.

Ces travaux, combinés aux résultats obtenus par la recherche sur d'autres systèmes physiologiques, comme les systèmes endocriniens, venaient en partie confirmer la mise en garde faite par le psychiatre Schildkraut qui, dans son article de 1965 sur « l'hypothèse catécholaminergique des troubles affectifs »,

9 Secunda/Katz/Friedman/Schuyler 1973, 13.

10 Pour une synthèse des résultats de ces travaux, voir : Goodwin/Murphy 1974, 21.

annonçait qu'elle était « au mieux une simplification excessive et réductionniste d'un état biologique très complexe »¹¹. De fait, ces nouvelles recherches tendaient à dresser un portrait embrouillé de la biologie de la dépression, éclaté en de multiples pans de savoirs portant sur des systèmes biochimiques et physiologiques variés – sans oublier l'hérédité, dont les interactions réciproques et la valeur fonctionnelle n'étaient pas encore bien comprises¹². Comme l'a suggéré le sociologue Robert Castel à propos du renouveau des « approches objectivistes » des troubles psychiques au cours de cette période, derrière ces travaux, « se profil[ait] une totalité nouvelle », une autre figure du sujet malade, « qui ne serait plus que la sommation d'autant de points de vue sur l'homme qu'il peut exister de savoirs positifs qui la parcellisent »¹³.

Dans l'immédiat, cette complexité obligeait surtout à repousser la réduction biologique simple des pathologies mentales. Non sans ironie, le retour à la recherche biologique a aussi conduit, du fait de l'espérance déçue suscitée par une hypothèse au réductionnisme héroïque, à réaffirmer un modèle multifactoriel des dépressions. En 1973, dans un rapport spécial sur les troubles dépressifs préparé par des chercheurs du NIMH, on pouvait lire :

Lorsqu'une recherche est entreprise pour découvrir l'étiologie d'une maladie, on suppose communément qu'il existe une anomalie particulière – physiologique ou psychologique – dans l'organisme, et l'on espère que la compréhension de ce défaut ou de ce déficit permettra de soigner ou de prévenir la maladie. Parmi les troubles mentaux, la paralysie générale (la syphilis du système nerveux central) fait figure d'exemple classique de l'efficacité de ce type de raisonnement. Une fois le spirochète identifié comme l'agent étiologique de la syphilis, un traitement préventif spécifique sous la forme d'un antibiotique a finalement été découvert. Toutefois la dépression est un phénomène très répandu qui provient de sources aussi nombreuses que variées. Il convient donc de comprendre que lorsque l'on tente de parler de l'étiologie des dépressions, on décrit, en fait, le résultat de l'interaction de forces nombreuses : génétiques, biologiques, psychologiques et socioculturelles¹⁴.

11 Schildkraut 1965, 517.

12 Secunda/Katz/Friedman/Schuyler 1973, 23.

13 Castel R. 2011, 113.

14 Secunda/Katz/Friedman/Schuyler 1973, 10.

Il était donc vain de chercher « la » cause des dépressions. Ce commentaire suggérait que les résultats obtenus sur le front de la recherche biologique n'apporteraient qu'un éclairage partiel sur les causes et les processus dépressifs. Le renouveau de la recherche neurobiologique n'a pas fait disparaître la question de l'inscription de la personne dans son milieu de vie, ni celle des événements susceptibles de déclencher un état dépressif, ou celle des dépressions motivées par des causes psychologiques.

L'essor de la psychiatrie biologique a même créé, aux États-Unis, les conditions pour que les agences sanitaires nationales s'attellent à promouvoir la recherche psychologique. À l'issue de la première conférence nationale sur l'état de la recherche sur la dépression organisée en 1969 par le NIMH, les responsables de sa division de recherche clinique se sont alarmés « du manque de recherche sur la "psychologie de la dépression" ». Ce constat leur semblait être d'autant plus préoccupant que « la charge de la thérapie pour la grande partie des troubles dépressifs [...] incombait sans équivoque aux modalités de traitements psychosociales »¹⁵. Notons avec Herzberg que ces années coïncidaient, aux États-Unis, avec une forte augmentation du nombre de diagnostics de dépression modérée, souvent conçue comme psychogène, qui dépassèrent ceux de psychoses en 1965, et ceux d'anxiété en 1975, atteignant alors les 18 millions¹⁶. Ayant identifié une « impasse dans un domaine de recherche critique »¹⁷, les responsables du NIMH ont pris diverses mesures pour la revitaliser, parmi lesquelles l'organisation d'un atelier rassemblant des spécialistes en 1971 et l'octroi de financement à des travaux sur la pensée ou le comportement des personnes déprimées, dont ceux du psychiatre cognitiviste Aaron T. Beck (1921-2021), du psychologue comportementaliste Peter M. Lewinsohn (né en 1930) et du médecin psychosomaticien George L. Engel (1913-1999). L'attention des chercheurs du NIMH s'est également portée sur le potentiel heuristique des modèles animaux dans la recherche sur « les causes et la nature de la dépression »¹⁸.

15 *Ibid.*, 2.

16 Herzberg 2009, 344. Voir aussi : Horwitz 2010.

17 Secunda/Katz/Friedman/Schuyler 1973, 2.

18 *Ibid.*, 42.

Vers un nouveau type de modèle animal de la dépression

On trouve un bon indicateur de l'émergence d'un intérêt médico-scientifique pour la modélisation animale de la dépression dans un article publié en août 1969 par la revue *Archives of General Psychiatry*. Signé par les psychiatres McKinney et Bunney du NIMH, il fournit l'une des toutes premières réflexions détaillées justifiant la nécessité de créer un nouveau type de modèle animal pour faire progresser la réflexion psychopathologique sur un concept clinique.

Ils faisaient, à dix ans d'écart, le même constat que le psychiatre Lehmann : il n'existait encore aucun modèle expérimental des états dépressifs chez les animaux. Quid du rat sous résépine ? Bunney et McKinney admettaient que ce modèle avait joué un rôle heuristique pour la psychiatrie biologique, contribuant à établir la théorie monoaminergique. Son tort, c'était d'être un « modèle pharmacologique », qui « représentait », sur le plan du comportement, « une sédation induite par des voies pharmacologiques, rien de semblable à la dépression humaine »¹⁹. Autrement dit, on avait ici affaire à un type de modèle de la dépression entièrement fondé sur des concepts neurochimiques ; les modifications du comportement animal associées à l'administration de la résépine résultaient peut-être d'une altération de la neurotransmission centrale, mais elles ne constituaient pas selon eux un modèle comportemental crédible du syndrome dépressif. En bref, personne ne pouvait décemment croire que ces rats étaient déprimés.

Soulignons que la critique portait en fait sur deux aspects différents. Le premier concernait la forme prise par les perturbations du comportement animal. Le phénomène expérimental ne présentait pas une grande ressemblance avec les composantes objectives du tableau clinique, ce qu'ils appelaient les « symptômes secondaires » des dépressions, tels que « le retrait social, la retardation psychomotrice, l'anorexie, la perte de poids et les troubles du sommeil »²⁰. Cette opinion était partagée par d'autres psychiatres. Ainsi, pour Gerald L. Klerman (1928-1992), « les

19 McKinney/Bunney 1969, 241.

20 *Ibid.*, 240.

phénomènes comportementaux » observés dans les modèles déplétés en amines « sont très loin des préoccupations réelles du psychiatre clinicien et ne permettent pas une interprétation significative du rôle biologique que les états affectifs, tels que la dépression, peuvent jouer dans le fonctionnement de l'organisme »²¹. Le deuxième aspect de la critique portée à cette catégorie de modèles concernait le degré de proximité étiologique entre le phénomène expérimental et le trouble humain modélisé. Abstraction faite des cas de dépression pharmacogène, l'administration d'une substance pharmaceutique à l'animal était sans grand rapport avec les facteurs que l'on pensait être à l'origine du trouble humain. Pour disposer d'un modèle animal digne de ce nom, il fallait donc selon McKinney et Bunney remplir deux conditions. Il ne suffisait pas de provoquer des syndromes animaux qui ressemblaient d'une manière ou d'une autre à certaines manifestations objectives de la dépression. Il était tout aussi important d'utiliser des techniques et des situations expérimentales entretenant un rapport avec des facteurs supposés intervenir dans la genèse et le développement des dépressions :

Nous avons besoin d'un système expérimental dans lequel les variables sociales et interactionnelles considérées comme importantes dans la dépression puissent être systématiquement manipulées et leurs relations avec la dépression précisées²².

Harry F. Harlow, de l'amour vers la dépression

C'est dans ce contexte très favorable que Harlow déposa, en mai 1969, une demande de financement pour un nouveau projet de recherche intitulé « Dépression expérimentale induite chez des jeunes singes »²³.

21 Klerman 1973, 84.

22 McKinney/ Bunney 1969, 240.

23 Harry F. Harlow, « Experimental depression induced in infant monkeys », 19 mai 1969, demande de subvention de recherche, Archives de l'Université

Alors âgé de 64 ans, il était au soir d'une longue et prolifique carrière. Couvert de responsabilités et d'honneurs, Harlow dirigeait depuis les années 1950 le laboratoire « Primates » du département de psychologie de l'Université du Wisconsin. Il était également à la tête du Wisconsin Regional Primate Research Center, l'un des sept centres régionaux établis dans les années 1960 à l'initiative des NIH²⁴. Élu à l'Académie nationale des sciences en 1951, il avait ensuite présidé l'Association américaine de psychologie en 1958, avant de recevoir, en 1967, la Médaille nationale pour la science.

À la base de son ascension institutionnelle et scientifique, il y avait trois décennies de recherches en psychologie expérimentale et comparée sur l'apprentissage, la motivation et l'importance des relations affectives et sociales dans le développement psychologique sain chez le macaque rhésus. Sa contribution la plus célèbre, celle qui lui avait valu de recevoir la plus haute distinction accordée à un·e scientifique par le gouvernement des États-Unis, explorait l'« amour » du jeune singe pour sa mère au moyen de poupées, de substituts maternels inanimés, faits de fil de fer ou de tissu-éponge. Séparés de leur mère, les singes préféraient s'agripper à la poupée recouverte d'étoffe plutôt qu'à celle au corps grillagé, quand bien même celle-là ne prodiguait pas de nourriture. De ces observations, Harlow avait conclu, contre certaines hypothèses psychanalytiques, que le sentiment de sécurité prodigué par un contact corporel agréable primait sur l'alimentation dans la formation du lien d'affection du jeune à sa mère²⁵.

Comment Harlow était-il passé de la psychologie « normale » à la psychopathologie ? Dans le récit qu'il en faisait, ce changement de perspective s'était produit comme par « connotation », souligne l'historienne des sciences Donna Haraway²⁶. Son précédent projet s'était engrené dans le suivant :

du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n° 1982.073 M24F3, Boîte n° 4.

24 Auteur inconnu, « Primate Research at the University of Wisconsin » 1970, 5.

25 Haraway 1989, 238-240.

26 *Ibid.*, 233.

[T]andis que nous orientions nos efforts sur les variables qui entrent en jeu dans l'amour maternel, nous avons déjà produit par inadvertance une dépression chez le nouveau-né rhésus²⁷.

En somme, il suffisait de faire glisser ces désordres du comportement animal pour les ramener de la périphérie vers le centre du travail expérimental. La section qui suit retrace l'itinéraire qui a conduit Harlow, dans sa trajectoire de recherche, de l'amour à la dépression – ceci au gré des imprévus de l'expérimentation.

Le macaque rhésus et les machines

Training Experimenters

*There is a man behind the glass
I think he is a stupid ass
I've trained him when I press the bar
To give me food six times an hour.*

*Six pellets are not very much
But I can go along with such
For after all is said and done
Just pushing lever is good fun²⁸.*

Membre de l'Université du Wisconsin depuis 1930, Harlow y avait très tôt pris ses distances avec ce qu'il a appelé la « rongeuologie »²⁹. Pour des raisons largement contingentes, il se détourna du rat, alors l'organisme de choix de la psychologie expérimentale américaine, pour « opérer électivement » sur des primates non humains³⁰.

27 Harry F. Harlow/Melinda Novak, « Psychopathological perspectives », s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects N-SI, n° 1982.073 N-Si M34F3, Boîte n° 5, 18.

28 Harry F. Harlow, Sans titre [Zeigler Chapter], s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects A-C, n° 1982.073 Loz B4-5, Boîte n° 1, Dossier « Chapters in books ».

29 Harlow H. F. 1953, 23.

30 Canguilhem 2009c, 32. Sur la sélection des organismes expérimentaux, voir aussi : Burian 1993.

À son arrivée, le laboratoire qui lui avait été promis pour ses recherches venait d'être démantelé. Sa tentative d'installer un élevage dans une pièce située juste en dessous du bureau du doyen tourna court : « les mauvaises odeurs des rongeurs » avaient la fâcheuse tendance de remonter à l'étage supérieur...³¹. Sur la suggestion de l'épouse du directeur du département de psychologie, avec laquelle il jouait au bridge, Harlow se rendit au zoo de Madison, où il effectua ses premiers travaux sur l'apprentissage chez des primates, avant de s'établir dans un bâtiment qui venait de se libérer sur le campus de l'Université. Suite à une épizootie qui décima la petite colonie de singes qu'il y avait établie, une autre décision importante fut prise : il allait se spécialiser sur le macaque rhésus. Ce choix était pour partie motivé par l'exiguïté de son premier laboratoire qui le contraignait à loger certains de ses sujets expérimentaux dans des cages en extérieur. Peu de primates étaient capables de survivre aux longs et rigoureux hivers que traversait le Wisconsin³². Or le macaque rhésus, qui était alors aisément importable aux États-Unis depuis les pays asiatiques, et largement utilisé dans les laboratoires de recherche biomédicale, était de ceux-là.

En optant pour cette espèce, Harlow s'efforçait aussi de concilier sa volonté de travailler sur des primates avec les tendances méthodologiques qui se dessinaient au sein de sa discipline. Au cours des années 1930 et 1940, aux États-Unis, la psychologie comparée tendait à privilégier un style d'expérimentation assez formalisé, susceptible de fournir des résultats se prêtant à la quantification et à l'analyse statistique³³. Or le macaque rhésus permettait selon lui d'obtenir des résultats expérimentaux susceptibles de satisfaire à ces exigences :

La plupart des jeunes singes rhésus se laissent aisément apprivoiser. En quelques semaines, ils peuvent être utilisés comme des animaux d'expérience et en quelques mois seulement ils deviennent d'ordinaire des sujets stables et fiables. Un rhésus bien adapté peut être utilisé dans

31 Harlow H. F., 1977, 138.

32 Harlow H. F., Sans titre, s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n° 1982.073 M24F3, Boîte n° 4, dossier « Manuscripts », 8.

33 *Ibid.*, 8-9.

une expérimentation dont le protocole exige la réalisation de 50 à 100 essais par jour, et certains animaux exceptionnels peuvent être testés pendant des séquences beaucoup plus longues. Un rhésus parfaitement apprivoisé supportera d'importantes distractions sans que cela ne provoque une baisse sérieuse de la performance, et il acceptera erreurs fréquentes et frustrations sans abandonner le problème qui lui est soumis. [...] Un macaque rhésus peut devenir un robot plus fin que ce qu'un ingénieur en génie électrique ne pourra jamais concevoir – volontaire, prêt et relativement capable. De plus, le macaque rhésus peut PENSER [THINK] et, quoiqu'en dise le slogan d'IBM, ceci constitue un objectif que les machines ne peuvent pas encore réaliser³⁴.

Des machines qui pensent : voilà, synthétisée en une formule, la vision que Harlow avait élaborée de ses sujets expérimentaux au long de sa carrière, en droite ligne de sa vocation de psychologue inventeur. Son approche et sa pratique de la psychologie pivotaient autour de la conception de procédés expérimentaux et d'appareillages – ce qu'a superbement analysé Haraway³⁵. S'il se rapprochait en cela de behavioristes comme Watson et Skinner, il s'en démarquait par ses modèles de l'apprentissage. Au cours de ses travaux, il en était venu, via l'exploitation de nouveaux instruments, à dresser un portrait relativement complexe de la vie mentale de ses sujets expérimentaux. Munis du « Wisconsin General Test Apparatus », un dispositif mis au point dans les années 1930 pour tester les capacités d'apprentissage primate, Harlow et ses collaborateurs ont ainsi attribué aux singes une capacité d'abstraction relative³⁶. Ils ont montré que leurs sujets « apprenaient à apprendre » : ils « élaboraient des stratégies pour résoudre des problèmes similaires à ceux qu'ils savaient déjà résoudre », résume Haraway³⁷. D'où aussi la métaphore de la machine pensante : les singes, « machines à résoudre des problèmes », n'étaient pas *mindless*, dépourvus d'esprit, stupides.

De même, le rôle essentiel de l'« amour » dans le développement des jeunes singes a fait l'objet d'une démonstration expérimentale, impliquant l'invention de nouvelles techniques

34 *Ibid.*, 13-14.

35 Haraway 1989. Voir aussi Harlow 1958a, 4-7.

36 Harlow H. F./Bromer 1938 ; Harlow H. F. 1959.

37 Haraway 1989, 237.

qui ont constitué la matrice du projet ultérieur de modélisation sociale de la dépression chez cette espèce.

Comment élever un singe normal ?

Au début des années 1950, le laboratoire de Harlow fut relocalisé dans une ancienne usine fromagère. En 1955, une nouvelle extension permit de doubler l'espace disponible. Le psychologue saisit l'occasion pour y établir une véritable colonie d'élevage de macaques rhésus, l'une des toutes premières sur le sol américain. Les jeunes singes étaient élevés dans des conditions très strictes afin notamment de contenir la propagation des épizooties. Peu de temps après la naissance, ils étaient arrachés à leur mère et placés dans des cages grillagées mitoyennes. Ils pouvaient ainsi voir et entendre leurs congénères, mais grandissaient privés de tout contact physique avec les membres de leur espèce. Or on s'aperçut que ce mode d'élevage – plus tard rebaptisé « isolement social partiel » – engendrait chez les singes un ensemble de comportements étranges.

Les technicien-ne-s de l'animalerie avaient remarqué que les jeunes singes « montraient un fort attachement » à la gaze qui recouvrait le plancher de leur cage, faisant office de litière³⁸. Lorsqu'elle leur était retirée à des fins de nettoyage, ils se montraient extrêmement perturbés, et, s'ils étaient trop longtemps privés de cette gaze, ils dépérissaient. On observait par ailleurs des comportements de succion compulsifs non nutritifs, ainsi que des gestes d'auto-agrippements et des secousses convulsives. Ces bizarreries comportementales allèrent en s'aggravant. Elles firent place, chez certains animaux, à des comportements stéréotypés et répétitifs, dont une hostilité dirigée contre leurs congénères ou leur propre corps, ainsi que des anomalies du développement, dont l'indifférence à toute interaction sexuelle³⁹.

À la fin des années 1950, Harlow avait tiré parti de ces observations fortuites pour développer un nouveau programme

38 Harlow 1958b, 675.

39 Harlow H. F./Dodsworth/Harlow M. 1965, 90.

de recherche appelé à durer dix ans portant sur « l'amour ou l'affection » chez le singe. Comme l'a résumé l'historienne Marga Vicedo, il se proposait d'analyser les variables impliquées dans la formation des liens affectifs du jeune singe avec sa mère, puis avec ses pairs du même âge ainsi qu'avec ses partenaires sexuels et, enfin, avec son père⁴⁰. Selon le psychologue et son épouse et collaboratrice Margaret K. Harlow (1918-1971), ces différents « systèmes affectifs » exerçaient des fonctions de socialisation : ils contrôlaient et suscitaient chez les individus des réponses affectives, telles que l'acceptation du contact social ou l'inhibition de l'agressivité, jugées nécessaires pour la formation de relations sociales entre individus d'une même espèce.

Afin d'étudier expérimentalement ces différents « systèmes affectifs », les psychologues entreprirent de faire varier de manière systématique les conditions physiques et sociales du milieu d'élevage. Ces manipulations avaient désormais pour but explicite de perturber la formation de liens entre les primates. On entendait provoquer des anomalies du comportement afin de déterminer quelles variables et séquences développementales sous-tendaient l'organisation du comportement des jeunes singes⁴¹. En bref, c'était comme pratiquer une *dissection affective* du développement « normal » des jeunes primates.

Privation et déprivation sociales

À cette fin, les psychologues de l'Université du Wisconsin développèrent deux grands procédés d'isolement – la « privation sociale » et la « déprivation sociale » – qui ont constitué plus tard, à la fin des années 1960, la matrice technique de leur entreprise de modélisation de la dépression⁴².

Les expériences dites de privation consistaient à radicaliser le phénomène déjà observé spontanément dans la colonie

40 Vicedo 2010.

41 Harlow 1962, 209

42 Harry F. Harlow/Melinda Novak, « Psychopathological perspectives », s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects N-SI, n° 1982.073 N-Si M34F3, Boîte n° 5, 7-15.

d'élevage. On inventa un nouvel appareil : la chambre d'isolement social total. Ce dispositif configurait, pour l'animal nouveau-né qui y était placé, un milieu misérable, constant et simple, un espace réduit, hermétique au monde extérieur et aux êtres qui le peuplent. La seule et unique présence animée rencontrée par le petit singe au cours de son incarcération était une paire de bras et de mains qui l'assistait pour se nourrir durant les quinze premiers jours. Une glace sans tain permettait aux psychologues de voir l'animal sans être vus⁴³.

Comme l'a très justement fait remarquer Haraway, la chambre d'isolement social total matérialisait un fantasme scientifique, celui de créer des « sujets contrôles » idéaux⁴⁴. À l'origine, cette chambre avait été conçue pour étudier l'ontogenèse « pure » de l'apprentissage. Au cours des années 1960, la force destructive de la réclusion solitaire fut aussi mise à profit pour faire en sorte que la « personnalité » du jeune singe soit forgée par un « facteur unique », un facteur « socialement sans âme » – ce que ces psychologues appelaient « les forces de maturation »⁴⁵. Sous la plume d'Harlow, comme l'a signalé Vicedo, ce dernier terme désignait généralement « les aspects développementaux internes des émotions et du comportement »⁴⁶. Après avoir été soumis plus de six mois à ce régime, l'isolé présentait des comportements stéréotypés envahissants et persistants. Recroquevillé sur lui-même, il se balançait en s'enlaçant le corps, ce qui interférait avec sa capacité à réagir et interagir avec son milieu. Il se montrait durablement inapte à interagir de manière appropriée avec ses congénères, que ce soit pour jouer, se reproduire, ou se défendre face aux agressions.

La différence essentielle entre les expériences de privation et celles de déprivation tenait au degré de socialisation antérieur des sujets. Les premières étaient commandées par un principe de *carence*, l'absence d'une chose nécessaire qui d'emblée fait

43 Harlow H. F./Dodsworth/Harlow M. 1965, 90.

44 Haraway 1989, 242.

45 Harry F. Harlow/Melinda Novak, « Psychopathological perspectives », s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects N-SI, n° 1982.073 N-Si M34F3, Boîte n° 5, 8.

46 Vicedo 2010, 200.

défaut. Les secondes se fondaient sur un principe de *perte*, la confiscation d'une chose à laquelle les singes avaient eu accès auparavant. Dans la déprivation, l'expérience d'être soudainement privé de ses « partenaires sociaux [...] deven[ait] le principal facteur altérant la personnalité émergente »⁴⁷. L'une des toutes premières études de ce type, publiée en 1962, consistait en une expérience de séparation entre le jeune singe et sa mère. À la fin de la décennie, c'est cette technique expérimentale en particulier qui fournira, à travers une réinterprétation de la signification de ses effets, le point de départ de leur projet de psychopathologie comparée.

Pour mettre au point ces expériences de déprivation, Harlow s'était inspiré des travaux théoriques du psychanalyste et psychiatre britannique John Bowlby (1907-1990) sur la « nature du lien de l'enfant à sa mère »⁴⁸. Bowlby était l'un des fondateurs de la théorie de l'attachement. Ses travaux puisaient à la fois au corpus psychanalytique, aux sciences de l'évolution et à l'éthologie, comme l'a expliqué Vicedo. Dans une série d'articles publiés entre la fin des années 1950 et le début des années 1960, il avait inscrit la formation du lien de l'enfant à sa mère dans la biologie, en l'interprétant comme un besoin naturel primaire. Il postulait que l'enfant humain disposait d'un ensemble de comportements innés, instinctifs, tels que le fait de pleurer ou de sourire, qui avaient pour fonction de maintenir la proximité et établir un lien avec sa mère, favorisant sa survie⁴⁹. Bowlby appartenait à un mouvement psychanalytique qui s'était tout particulièrement intéressé aux effets de la séparation ou de la perte parentale, typiquement chez de jeunes enfants placé·e·s en institution ou hospitalisé·e·s⁵⁰. En 1952, Bowlby et son collaborateur, le travailleur social et psychanalyste James Robertson (1911-1988), avaient avancé l'idée qu'une séparation prolongée d'avec la mère entraînait une réaction en trois phases : d'abord protestation

47 Harry F. Harlow/Melinda Novak, « Psychopathological perspectives », s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects N-SI, n° 1982.073 N-SI M34F3, Boîte n° 5, 9.

48 Bowlby 1958.

49 Vicedo 2013, 84-88.

50 *Ibid.*, 21-42.

active ; ensuite désespoir – l'enfant devient apathique et se renferme sur lui-même ; enfin, détachement – l'enfant se montre indifférent à l'égard de la mère, même après les retrouvailles, et se cherche de nouvelles relations⁵¹. Cette séquence reflétait à ses yeux l'angoisse primaire qui survenait lorsque les réponses instinctives étaient activées à vide, sans pouvoir être satisfaites⁵².

Dès lors que ce phénomène avait des racines instinctives, raisonnaient Harlow et ses étudiants Billy Seay (?) et Ernst Hansen (?), une réaction similaire pouvait être provoquée chez les primates non humains. Pour tester cette hypothèse, ils isolèrent de leurs mères quatre jeunes singes pendant trois semaines au moyen d'un « appareil de privation ». Il s'agissait d'un espace de jeu central bordé par deux cages. En se faufilant à travers une porte, trop étroite pour que les mères puissent l'emprunter, les jeunes singes pouvaient rejoindre l'espace de jeu. Au début de l'expérience, les expérimentateurs coupaient l'accès aux cages avec des panneaux en plexiglas. Les jeunes singes pouvaient donc interagir entre eux, voir, entendre et sentir leurs mères, mais ils étaient privés de contact physique avec elles.

Les résultats de l'expérience leur semblaient corroborer le modèle de la séparation mère-enfant de Bowlby. Suite à une phase initiale de « protestation violente », au cours de laquelle les jeunes singes avaient poussé des hurlements perçants et tenté en vain de passer à travers la barrière de plexiglas, ils avaient sombré dans un état de « désespoir »⁵³. Cet état se caractérisait par une absence quasi complète de jeux et d'activités sociales. Après les retrouvailles, cependant, ces troubles du comportement s'étaient rapidement dissipés, et l'affection réciproque que se manifestaient les jeunes singes et leur mère avait paru plus forte encore qu'avant la séparation. On ne trouvait donc pas trace d'un analogue animal de la troisième phase, dite de détachement.

51 Robertson/Bowlby 1952.

52 Bowlby 1960.

53 Seay/Hansen/Harlow H. F. 1962, 130.

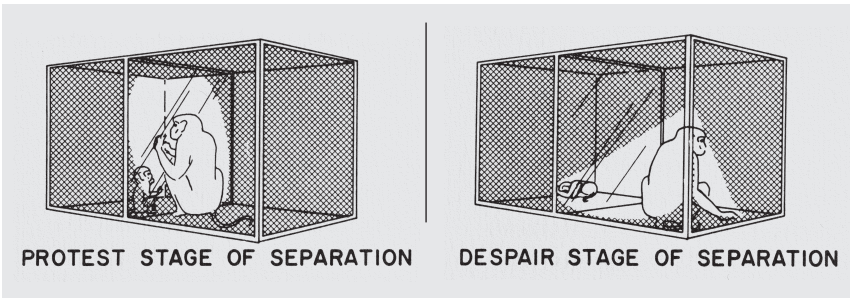


Fig. 8 Réaction en deux phases - « protestation » puis « désespoir » - à la séparation maternelle.

Séparation et dépression

Au milieu des années 1960, dans ses publications, Harlow n'avait pas encore qualifié les désordres du comportement observés chez les jeunes singes séparés de leur mère de dépression. Il revint à d'autres primatologues d'avoir explicitement identifié ces phénomènes expérimentaux à un état affectif de type dépressif.

En 1967, le médecin Charles I. Kaufman (?) et Leonard L. Rosenblum (?), du département de psychiatrie du Downstate Medical Center, à New York, ont rapporté avoir observé chez des macaques à queue-de-cochon privés de leur mère une réaction en trois phases, comparable à celles décrite par Harlow. Ils utilisaient toutefois des termes différents pour nommer les étapes de cette séquence. À une première phase d'« agitation », faisait suite une phase de « dépression », qui évoluait vers une phase de « rétablissement ». Ils décrivent par le menu, dans un langage qualitatif, photos poignantes à l'appui, les attitudes du jeune singe. Au cours de la phase de « dépression », il restait « assis, voûté, le corps enroulé presque comme une boule, avec sa tête souvent plongée entre ses jambes ». Lorsque les chercheurs pouvaient apercevoir son visage, il leur semblait que « les muscles faciaux s'étaient affaiblis, ce qui, avec la configuration prise par le front et la bouche, créait la même apparence de découragement et de tristesse que Darwin a décrite et croyait "être universellement et

instantanément reconnaissable comme celle du deuil” ». Le jeune singe était comme « au ralenti », et « désengagé de l’environnement », ne répondant que rarement aux sollicitations sociales⁵⁴.

Pour quelles raisons Kaufman et Rosenblum ont-ils choisi le terme de dépression pour nommer cette seconde phase ? Ils se sont appuyés sur deux ensembles de travaux, combinant deux registres de justification. Ils ont d’abord supposé que la réaction observée chez les singes présentait d’importants parallèles avec la « dépression anaclitique » – une catégorie que le psychiatre et psychanalyste René A. Spitz (1887-1974) et la psychologue Katherine M. Wolf (1907-1957) avaient forgée en 1946 pour désigner une réaction à la séparation prolongée du nourrisson d’avec sa mère. Cette réaction se manifestait par un état de stupeur, avec rejet de l’environnement, retard du développement moteur et perte d’appétit. À ces symptômes, s’ajoutait une « expression physionomique dans [les] cas [observés], qui [était] difficile à décrire [et qui] serait, chez un adulte, décrite comme de la dépression »⁵⁵. À cette analogie de forme s’ajoutait un argument plus théorique sur les bases biologiques de l’affect dépressif, fondé sur la notion de réponse de « conservation-retrait », élaborée par le médecin Engel de l’Université de Rochester.

Engel est aujourd’hui connu comme l’un des initiateurs de la médecine psychosomatique moderne et du modèle biopsychosocial. Depuis le milieu des années 1940, ses recherches cliniques portaient sur le contexte psychologique et relationnel dans lequel survenaient des maladies somatiques. La notion de réponse de « conservation-retrait » a pour source des observations faites par Engel et Franz Reichsman (?) sur un nourrisson hospitalisé, Monica, née avec une atrésie de l’œsophage et porteuse d’une fistule gastrique. En 1956, ils ont décrit comment l’enfant, en réponse à une personne étrangère, se repliait sur soi et s’endormait, en même temps que ses sécrétions gastriques diminuaient⁵⁶. Appelée d’abord « repli dépressif », cette réaction a été définie par eux comme un « procédé primaire de régulation biologique de

54 Kaufman/Rosenblum 1967a, 654-656, 1967b.

55 Spitz/Wolf 1946, 316

56 Engel/Reichsman/Segal 1956 ; Engel/Reichsman 1956.

l'homéostasie de l'organisme»⁵⁷. Engel a postulé, en 1962, que le système nerveux central est organisé pour assurer la médiation de deux types de réponses à une nécessité impérieuse. On aurait, d'un côté, la réponse de « fuite-combat » – un mécanisme biologique qui pousserait l'organisme à une dépense d'énergie et à un engagement actif avec son milieu pour éviter le danger et pour trouver des sources d'approvisionnement – et, de l'autre, la réponse de « conservation-retrait » – une réaction défensive de l'organisme survenant lorsqu'il se trouve dans une situation critique, impliquant un retrait hors de l'environnement et une baisse de l'activité lui permettant d'économiser de l'énergie. Point important, Engel considérait ces deux systèmes de réponses comme les fondements biologiques de « deux affects primitifs de déplaisir »⁵⁸ : l'anxiété et le retrait dépressif. Au cours des années 1970, comme nous allons le voir, Engel et son confrère Arthur H. Schmale (1924-1993) allaient développer sur cette base une théorie de la dépression comme réaction de « conservation-retrait » suscitée par les sentiments d'impuissance et de désespoir.

Intégrant leurs observations à celles de Spitz et à la théorie d'Engel, Kaufman et Rosenblum ont supposé que les étapes de la réaction des « enfants singes » séparés représentaient « des efforts successifs d'adaptation » à une situation de danger, fondés sur des systèmes préprogrammés de réponses biologiques, dotées d'une valeur de survie. « Les aspects émotionnels de ces réponses, poursuivaient-ils, semblent être liés, tant sur le plan phénoménologique que dans leurs effets communicatifs sur les observateurs humains, à l'anxiété et à la dépression. »⁵⁹

Les travaux de Kaufman et Rosenblum sont révélateurs d'un changement dans la conceptualisation de la réaction des singes à la séparation maternelle. En se rapportant à Spitz plutôt qu'à Bowlby, ils fixèrent leur attention sur la seconde phase de cette réaction, tout en l'articulant à un état affectif de type dépressif. En se référant aux travaux d'Engel, ils ont par ailleurs situé cette réaction au point de jonction exact entre les études

57 Siksou 2008, 55.

58 Engel 1962.

59 Kaufman/Rosenblum 1967a, 672.

d'inspiration psychanalytique sur les perturbations des relations d'objet et la psychopathologie de la dépression, contribuant, avec d'autres équipes de recherche clinique et expérimentale, à l'élaboration de l'« hypothèse séparation-dépression »⁶⁰. On peut raisonnablement penser que leurs réflexions ont contribué à la transition opérée par Harlow de la psychologie du développement vers la psychopathologie expérimentale. C'est en tout cas au début des années 1970 qu'il a commencé à tracer des parallèles phénoménologiques entre le syndrome de déprivation maternelle chez le singe et la dépression anaclitique, en admettant que celle-ci correspondait à la phase de « désespoir » décrite par Bowlby⁶¹. Ces analogies de forme ont fourni le point de départ pour son entreprise de modélisation de la dépression chez le singe.

Dans la section qui suit, je reconstitue les tours et détours empruntés par ce programme de recherche au cours des années 1970, en me concentrant sur la construction d'un système d'équivalences entre états dépressifs repérés par le savoir clinique et phénomènes artificiellement induits chez des cobayes. Comment diagnostiquer la dépression chez le singe ? Quels problèmes pratiques et théoriques ont stimulé le développement de nouvelles techniques dépressogènes ? À quelles difficultés s'est heurtée l'évaluation de ces troubles comme modèles de la dépression ?

Induire une dépression expérimentale chez le singe

État des lieux technique

Lors du lancement de ce projet de psychopathologie expérimentale comparée, au tournant des années 1960 et 1970, Harlow et ses proches collaborateurs ont espéré et promis beaucoup. Ils

60 Scott/Senay 1973.

61 Harlow H. F./Suomi/McKinney 1970 ; Suomi/Harlow H. F./Domek 1970.

ont annoncé la venue de modèles qui permettraient tout à la fois d'éprouver la validité de diverses hypothèses étiopathogéniques, de soumettre des facteurs étiologiques d'ordre « social » à la discipline du laboratoire, d'en faire l'analyse⁶², d'en étudier aussi les effets neurophysiologiques et neurochimiques⁶³, et enfin d'explorer également les effets combinés de variables biologiques et sociales sur le comportement des animaux. À les lire, la production d'une dépression expérimentale chez le singe ouvrait de vastes possibilités pour la recherche sur les causes, les mécanismes et, à la limite, le traitement de la dépression. Dans l'immédiat, ils faisaient dépendre toutes ces perspectives d'un grand préalable : le développement de nouvelles techniques expérimentales.

Dans sa demande de financement, Harlow avait écrit :

L'isolement social, partiel ou total produit communément, pendant les deux premières années de la vie, des symptômes de types névrotiques ou psychotiques sévères et persistants, incluant une attitude autistique, des mouvements stéréotypés, des dissociations corporelles, comme le phénomène du « bras flottant », et une auto-agression violente.

Il n'était pas évident que ces phénomènes expérimentaux puissent être ramenés à des états de dépression, que ce soit quant à leur forme ou à leurs causes supposées, mais Harlow, qui ne s'embarrassait pas de scrupules à ce sujet, était surtout confronté à des problèmes pratiques en série. Cette procédure, d'abord, était chronophage puisque six mois d'incarcération étaient nécessaires pour générer durablement des troubles du comportement profonds. Ceux-ci, ensuite, se révélaient moins tenaces qu'on ne le croyait. Ainsi, dans le cas de la séparation maternelle, « le syndrome n'était pas persistant puisque la plupart des sujets montraient des signes rapides de rémission, dans un délai d'un mois après la séparation de la mère »⁶⁴. Ce modèle, enfin, présentait des limites théoriques évidentes en tant que paradigme pour

62 McKinney/Suomi/Harlow H. F. 1973, 54-55.

63 McKinney/Suomi/Harlow 1971, 1319.

64 Harry F. Harlow, « Experimental depression induced in infant monkeys », 19 mai 1969, demande de subvention de recherche, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M Series, 1982.073 M24F3, Boîte n° 4, 7.

les états dépressifs en général, dont ceux qui surviennent après la petite enfance et dans d'autres configurations relationnelles. « La dépression anaclitique n'est pas le seul type de dépression observée chez les patients humains »⁶⁵, faisait remarquer un peu ingénument Suomi, principal collaborateur de Harlow sur son nouveau projet de recherche.

Séparation des singes « amis »

En vue de produire de façon fiable des syndromes dépressifs profonds, stables et persistants, l'équipe de l'Université du Wisconsin mit au point deux nouvelles techniques, qui reposaient pour l'évaluation de leurs effets sur un démembrement de la procédure de séparation maternelle. Les critères retenus pour définir la réaction de type dépressif étaient calqués sur la séquence de « protestation-désespoir » observée chez les jeunes singes arrachés à leur mère. Un singe était considéré comme déprimé lorsqu'il présentait, après avoir été manipulé, une fréquence élevée de comportements d'auto-étréinte, de balancement, de recroquevillement, et plus généralement une attitude de passivité, c'est-à-dire qu'il se déplaçait peu, ne répondait pas ou à peine aux stimulations de son milieu, et ne jouait presque plus. On avait là une définition opérationnelle de la dépression, fondée sur des critères strictement comportementaux.

Aux yeux de Harlow et de ses collègues, il ne suffisait cependant pas de provoquer des troubles qui ressemblaient aux symptômes objectivables des états dépressifs, en l'occurrence le retard psychomoteur et le retrait social. Il importait également de répliquer par des procédés expérimentaux adéquats les facteurs supposés intervenir dans leur genèse, à commencer par les facteurs environnementaux impliqués dans les dépressions alors classées comme « réactionnelles ». Cette visée les conduisit à élargir la portée du paradigme expérimental de la séparation mère-enfant, dont ils tirèrent par hypothèse une

65 Suomi 1971, 130.

leçon étiologique générale selon laquelle, ainsi que le postulait Suomi dans sa thèse de doctorat, la séquence symptomatologique « protestation-désespoir » était le signe d'une « réaction générale à la séparation de tout objet d'attachement », et non pas uniquement de la mère⁶⁶. La dépression anaclitique devenait ainsi le prototype fruste d'une réaction dépressive déclenchée par une expérience douloureuse de perte d'un objet aimé, qu'ils supposaient toucher une population plus large que les seuls enfants en bas âge.

Dans cette optique, Suomi développa à la fin des années 1960 une nouvelle technique expérimentale, consistant à séparer des singes « amis »⁶⁷, c'est-à-dire des congénères de même âge qui avaient formé des relations d'attachement réciproques fortes. Des singes âgés de trois mois, élevés ensemble dans une cage collective, furent ainsi placés à l'écart les uns des autres et maintenus seuls dans des cages grillagées adjacentes pendant quatre jours, puis réunis pendant trois jours et ainsi de suite jusqu'à atteindre vingt épisodes de séparation sur une période de six mois. Comme dans le cas des singes séparés de leurs mères, les individus privés de leurs amis passaient par une séquence protestation-désespoir, suivie d'une phase de rattachement au moment des retrouvailles. Suomi et Harlow notaient que, malgré la répétition, les sujets ne semblaient pas s'habituer à l'épreuve de la séparation, suggérant ainsi que la procédure permettait de provoquer quasi « à volonté », de manière fiable et prévisible, le phénomène recherché. Autre motif de satisfaction : cette méthode était beaucoup plus « rapide et facile d'exécution » que la séparation maternelle, considérée comme « une procédure des plus traumatisantes et épuisantes à la fois pour les sujets séparés et pour les expérimentateurs. En général, la mère qui serre fort son petit, est capturée dans un filet et, tandis que deux manipulateurs ou plus la maîtrisent, un troisième lutte pour arracher le jeune de son étreinte. » Par contraste, « il suffisait d'un

66 Suomi 1971, 13.

67 Harry F. Harlow/Melinda Novak, « Psychopathological perspectives », s. d., tapuscrit, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects N-SI, n° 1982.073 N-SI M34F3, Boîte n° 5, 20.

expérimentateur et de quelques secondes à peine pour séparer une paire de jeunes singes »⁶⁸.

Plongés au fond d'un puits de détresse

L'isolement en chambre verticale était la seconde grande technique psychopathologique mise au point par l'équipe de Harlow. Cet appareil peut être compris comme un avatar de la chambre d'isolement total. Le principe fondamental était le même : confinement du sujet expérimental et manipulation des conditions physiques du milieu de vie. Harlow le présentait plutôt comme une matérialisation intuitive d'une métaphore de la *dépression*, attribuée à Schmale. Lors d'un colloque sur le thème de « séparation et *dépression* », qui s'était tenu à Chicago en 1970, le collègue d'Engel l'aurait caractérisé comme un « état d'impuissance [*helplessness*] et de désespoir [*hopelessness*], plongé au fond d'un puits de détresse »⁶⁹. En prétendant avoir spontanément conçu un appareil pour reproduire ces deux affects chez l'animal, Harlow l'adossait discrètement à des spéculations théoriques récentes sur la *dépression*.

Le psychanalyste d'origine autrichienne Edward Bibring (1894-1959) est communément considéré comme le premier auteur à avoir articulé, en 1953, une théorie de la *dépression* centrée sur la notion d'impuissance⁷⁰. Revisitant les premiers travaux de Sigmund Freud (1856-1939) sur ce thème, il considérait que tous les sous-types de *dépression* – névrotique comme psychotique – se fondaient sur une perte d'estime de soi plutôt que sur un mécanisme inconscient primaire d'agression intériorisée. Plus spécifiquement, Bibring envisageait la *dépression* comme un état résultant d'une tension entre des idéaux – essentiellement des aspirations dites narcissiques – tels que le besoin d'être méritant·e et aimé·e, fort·e et supérieur·e, et la prise de conscience d'une incapacité réelle ou perçue de satisfaire ces

68 Suomi/Harlow H. F./ Domek 1970, 162-163.

69 Cité dans Harlow H. F./Suomi 1971, 247.

70 Bibring 1953.

idéaux de bonne conduite⁷¹. Au cours des années 1960 et 1970, la notion d'impuissance a été reprise par d'autres spécialistes intéressés par la dépression, dont l'expérimentateur Seligman et le clinicien Beck, qui lui ont conféré une signification plus cognitive, mais aussi, et surtout, Engel et Schmale de l'Université de Rochester.

Comme on l'a déjà évoqué, les deux médecins ont au cours de cette période défini l'impuissance et le désespoir comme deux affects élémentaires de déplaisir, deux sentiments supposément éprouvés pour la première fois au cours de l'enfance, qui surviendraient à des périodes importantes du développement⁷². Ils concevaient ces affects comme des prototypes frustes de sentiments similaires éprouvés par l'individu à un âge plus avancé dans des situations de perte d'un objet aimé, que cette perte soit réelle, anticipée ou symbolique⁷³. Dans le détail, ces affects représentaient selon eux le résultat final d'une réaction psychique, caractérisée par l'incapacité à résoudre, malgré les tentatives faites par le sujet, les problèmes intrapsychiques suscités par le décès d'un proche, un divorce, ou des problèmes de santé. Autrement dit, les sentiments d'impuissance et le désespoir procéderaient de l'impression qu'a l'individu d'être arrivé à une impasse dans sa vie, exprimant deux modalités de renonciation psychique (*giving up*).

Avec l'*impuissance*, écrivait Engel, le sujet se sent démuni face à la perte de satisfaction, mais il estime que l'environnement est responsable [de sa situation] et attend de l'environnement qu'il se charge de lui procurer les satisfactions dont il a été privé; avec le *désespoir*, le sujet suppose qu'il est responsable de la perte de satisfaction et ne peut être aidé même si l'environnement intervient en sa faveur⁷⁴.

Quel rapport a été établi entre ces deux affects et le syndrome clinique de dépression? Lorsque l'individu renonce, spéculaient les chercheurs de Rochester, les sentiments d'impuissance ou

71 Fredén 1982, 15-17; Werman 2002; Rapaport 1985; Gabbard/Bennett, 390; Lubbe 2011, 52-58.

72 Schmale 1973, 198-199.

73 Schmale 1958, 263, 271.

74 Engel 1967, 553.

de désespoir coexistent avec une vulnérabilité – somatique et psychique – accrue. « Le syndrome clinique de dépression, écrivait Schmale, ne représente qu'une des conséquences psychiques possibles des affects de dépression. »⁷⁵

À vrai dire, on ne trouvait pas dans les écrits de Harlow et de ses proches collaborateurs de discussion serrée de ces notions et des modèles de la dépression qui leur étaient associés. Il n'en reste pas moins que la description du sentiment d'impuissance comme une modalité de renonciation psychique, impliquant l'impression de perdre le contrôle sur son environnement, a été une ressource pour décrire les effets de la chambre sur le comportement des primates. De ce point de vue, l'usage de ces catégories a permis de conférer un vernis psychopathologique à une situation expérimentale qui, à la différence des expériences de séparation, ne présentait pas de parallèles immédiatement évidents avec les causes supposées des dépressions.

Cet appareillage a d'abord été testé avec quatre jeunes singes, âgés de six à treize mois, qui avaient grandi dans des conditions dites d'isolement social partiel. Ils furent placés individuellement dans des chambres pendant vingt jours, remis dans leur cage pendant sept jours, puis enfermés à nouveau pendant dix jours. Les « observations informelles » de l'équipe indiquaient que :

[...] lorsque les singes ont été placés pour la première fois dans les chambres, ils ont fait preuve d'une grande activité. En l'espace de quelques jours, toutefois, la plupart des sujets avaient adopté une posture de repli sur soi dans un coin de la chambre. Nous n'avons certes pas demandé à nos sujets s'ils se sentaient impuissants ou désespérés [*helpless or hopeless*], mais la posture adoptée et l'absence d'activité semblaient indiquer une attitude de « résignation » [*giving up*]. Rarement intuition n'a reçu une validation aussi éclatante.

À l'issue du confinement, les singes présentaient des troubles du comportement, qui, bien que qualitativement similaires aux effets de la séparation d'un objet d'attachement, paraissaient plus envahissants et plus durables. Deux des sujets utilisés au cours de

75 Schmale 1973, 202.

cette étude exploratoire furent maintenus dans leur cage pendant une année environ, sans être recrutés pour de nouvelles expériences. Des observations informelles suggéraient que les effets de la chambre verticale sur le comportement de ces animaux ne s'étaient pas dissipés⁷⁶.

Le cobaye récalcitrant

Ces études exploratoires ont donné lieu à bien d'autres expériences. Au début des années 1970, Harlow et son groupe ont fait varier l'âge des sujets confinés ou séparés, leur degré de socialisation préalable ainsi que le protocole employé, combinant notamment, dans un élan de sophistication manipulatoire, ces deux méthodes entre elles. À quelle situation dépressogène humaine se réfèrent au juste ces nouvelles expériences ? À vrai dire, Harlow et ses proches collaborateurs se montraient peu diserts sur le sujet. C'est le dispositif expérimental, bien plus que l'épistémologie de l'analogie qui constituait le cœur battant de leur projet. En droite ligne de sa vocation d'expérimentateur-inventeur, ce qui comptait le plus à ses yeux était de concevoir des procédés permettant de produire de manière fiable des troubles du comportement animal profonds et persistants. Ces méthodes et appareils psychopathologiques nouveaux, une fois conçus, devaient être utilisés. La dynamique propre à l'expérimentation, qui consiste à multiplier les épreuves, en faisant varier systématiquement les conditions du phénomène se déployait inlassablement au détriment de la sensibilité, de la détresse et de la souffrance des singes qui finissaient généralement par y être brisés.

À mesure que se multipliaient les expériences, l'équipe de l'Université du Wisconsin a cependant constaté que leurs sujets ne répondaient pas tous de la même manière aux manipulations expérimentales. En 1976, McKinney et ses collègues rapportèrent que le schéma de réponse en deux phases adapté de Bowlby ne concernait, en fait, qu'une minorité de jeunes singes séparés de

76 Harlow H. F./Suomi 1971, 253.

leur mère. Dans leurs études, certains sujets avaient répondu à la séparation maternelle par un état d'agitation, sans signes de « désespoir » ; d'autres avaient présenté les comportements caractéristiques de cette phase, mais sans indices de « protestation » ; d'autres encore n'avaient manifesté que certains des comportements associés à ces deux phases. On observait donc des variations d'une ampleur insoupçonnée dans les réponses à la séparation maternelle. Plus préoccupant encore, les expérimentateurs se révélaient incapables de rendre compte de ces variations par des corrélations significatives entre facteurs. Ils trouvaient autant de différences entre les sujets séparés dans des conditions identiques qu'entre les différents protocoles utilisés dans leurs études⁷⁷.

Quant aux premières tentatives « d'aller au-delà du modèle de la dépression anaclitique par la production de perturbations psychopathologiques chez des singes plus matures »⁷⁸, elles ne donnaient pas non plus de résultats suffisamment concluants. Soumis à la double peine de la séparation et du confinement en chambre verticale, des singes âgés de trois ans n'adoptaient pas l'attitude prévue de repli sur eux-mêmes mais continuaient au contraire à rechercher activement le contact de leurs congénères. Une fois réunis, ils passaient de longs moments enlacés, s'embrassant les uns les autres et ne s'agressant pratiquement plus. Les tentatives de provoquer une « dépression post-anaclitique » par séparation stricte des congénères, sans isolement, ne réussissaient guère mieux. Au lieu de sombrer dans la passivité, les singes juvéniles avaient développé une « réponse à une phase, de type hyperactive » à la séparation, caractérisée par une « augmentation de la locomotion » et de l'« exploration de l'environnement »⁷⁹. Les animaux séparés avaient même des « crises hyperactives », au cours desquelles ils secouaient violemment leur cage et se jetaient contre les panneaux qui les séparaient les uns des autres. Enfin, certains sujets confinés en chambre verticale présentaient contre toute attente une amélioration

77 Lewis/McKinney/Young/Kraemer 1976.

78 McKinney/Suomi/H. F. Harlow 1972a, 223.

79 McKinney/Suomi/H. F. Harlow 1972b, 202-203.

spontanée de leurs troubles, contredisant ainsi l'affirmation de Harlow selon laquelle cette technique était sans pareille pour fixer un syndrome de dépression persistant⁸⁰.

Ce qui se fait jour ici, dans les ratés de la démarche, c'est la « récalcitrance » ou « résistance » de l'animal aux projections et aux normes des expérimentateurs, pour reprendre un terme utilisé par la philosophe Isabelle Stengers et le sociologue des sciences et des techniques Bruno Latour⁸¹. Considérés par Harlow comme des « ressources et des outils expérimentaux »⁸², les singes n'en demeuraient pas moins des organismes vivants, infiniment complexes, divers et changeants au cours du temps. L'expérimentateur ne peut, de ce fait, établir une maîtrise absolue sur ces outils doués de vie, qui ne répondent pas toujours conformément à ses attentes. Cela introduit une part incompressible d'imprévu, d'incertitude et d'interprétation dans la pratique de l'expérimentation dans les sciences de la vie⁸³.

L'aporie de la modélisation animale du trouble mental

En quoi, plus précisément, ces nouvelles observations posaient-elles problème ? La variabilité individuelle et la rémission spontanée constatées chez les sujets expérimentaux ont soulevé deux sortes de difficultés. La première concernait l'utilité des modèles primates de psychopathologie humaine. Lors du lancement de leur projet, l'équipe de l'Université du Wisconsin avait envisagé des usages possibles dans la recherche thérapeutique et neurobiologique. C'est en ce sens qu'elle sollicita au milieu des années 1970 un soutien d'une entreprise pharmaceutique, faisant valoir que leurs études pourraient fournir des méthodes complémentaires à celles couramment utilisées pour prédire une activité psychotrope chez l'animal de laboratoire, plus adéquates au criblage de candidats médicaments que les paradigmes de

80 Moran/McKinney 1975.

81 Stengers 1996-1997 ; Latour 2000, 2006.

82 Gluck 1997, 156.

83 Golinski 1998, 143-144.

conditionnement et les tests d'interaction pharmacologique. Il était même espéré qu'elles pourraient servir à établir une conception plus raisonnée de la chimiothérapie psychiatrique en déterminant les bases neurobiologiques des réactions à l'isolement et à la séparation. « Or, la valeur d'un tel modèle dépend[ait] clairement du caractère prévisible et stable du comportement induit chez le singe »⁸⁴. Comment évaluer les effets d'une substance candidate au traitement des troubles de l'humeur chez l'animal si son comportement se normalise spontanément ?⁸⁵

L'autre difficulté concernait la validité de ces paradigmes expérimentaux comme modèles de la dépression. Les résultats des expériences de séparation de singes juvéniles jetaient une lumière crue sur le fragile échafaudage d'analogies de comportement sur lequel se fondait leur programme de recherche. Ils remettaient en cause les « extrapolations infondées » qui avaient peut-être été faites des travaux sur la dépression anaclitique, leur transposition hâtive aux états dépressifs de sujets plus matures⁸⁶. Ces résultats suggéraient en effet que la réaction de type dépressive observée chez de jeunes primates ne constituait pas une réponse générale à la perte d'objet, c'est-à-dire commune à l'ensemble de leurs congénères, et, au-delà de leur espèce, à leur ordre. « Ainsi, soulignaient Suomi et ses collègues, si les données de séparation chez le jeune singe ne peuvent même pas être généralisées aux singes juvéniles, comment peut-on en toute bonne foi arguer qu'elles se généralisent aux humains adolescents et adultes ? »⁸⁷

Ces frictions imprévues conduisaient à remettre sur le métier la question trop rapidement réglée des conditions d'homologation des préparations animales : ces singes étaient-ils

84 Lewis/McKinney/Young/Kraemer 1976, 699.

85 Moran/McKinney 1975, 1412.

86 McKinney/Suomi/Harlow H. F. 1972b, 202.

87 Suomi/Eisele/Grady/Harlow H. F. 1975, 576. En 1975, l'équipe de l'Université du Wisconsin a finalement rapporté avoir obtenu la réaction à la séparation recherchée chez deux singes âgés de cinq ans, qui avaient été élevés « en famille nucléaire », avec un accès continu à leurs parents, frères et sœurs et des interactions fréquentes avec d'autres congénères. Pour des raisons pratiques, de temps et d'espace, il était difficilement concevable de systématiser les expériences de séparation avec des singes ainsi élevés, et ils et elles ont en pratique continué à travailler principalement avec des jeunes singes.

déprimés ? Pourquoi appeler leurs désordres du comportement « dépression plutôt que retrait autistique », ou que « schizophrénie catatonique » ? Ne constituaient-ils pas « des indices d'une psychopathologie expérimentale plus générale » ?⁸⁸ N'était-ce qu'une « psychopathologie animale » provoquée ? Comment justifier le recours « à des termes aux connotations cliniques » pour qualifier pareils phénomènes ?⁸⁹

À ces questions plusieurs fois posées aux chercheurs de l'Université du Wisconsin par les experts chargés d'évaluer leurs demandes de financement, Harlow avait opposé une réponse déroutante de certitude. En 1969, il s'était contenté d'assurer au comité d'évaluation qu'il était tout à fait en mesure de reconnaître « les signes de la dépression chez les singes, étant donné l'expérience qu'il avait lui-même, à titre personnel, de cette condition »⁹⁰. Il venait en effet de connaître un épisode dépressif sévère⁹¹. De l'avis d'un psychiatre chargé d'évaluer la demande de renouvellement de financement déposé en 1974, Harlow et son équipe n'avaient pas fourni « le moindre début d'un élément de preuve scientifique établissant que les désordres du comportement effectivement provoqués par eux chez leurs animaux expérimentaux sont d'une manière ou d'une autre, de près ou de loin, analogues à la dépression humaine ». À ses yeux, les chercheur-e-s de l'Université du Wisconsin n'avaient rien fait d'autre que se construire un « jouet »⁹².

Dans les années 1970, les modélisateurs ont élaboré des critères pour vaincre le scepticisme avec lequel les cliniciens

88 « Application No. MH HD 18070-01. Report of Project Visit Site. Date of visit: August 21, 1969 », s. d., 1; « Ad Hoc Visitor. Site Visit Report. MH/HD 1807-01 », 26 août 1969, 2, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n° 1982.073 M24F3, Boîte n° 4.

89 Lettre d'un expert à Julian J. Lasky, 13 août 1974, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, n° 1982.073 M34F3, Boîte n° 4, 2.

90 « Application No. MH HD 18070-01. Report of Project Visit Site. Date of visit: August 21, 1969 », s. d., Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, Subjects G-M, n° 1982.073 M24F3, Boîte n° 4, 1.

91 Suomi/van der Horst/van der Veer 2008, 356.

92 Lettre d'un expert à Julian J. Lasky, 13 août 1974, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, n° 1982.073 M34F3, Boîte n° 4, 2.

recevaient la recherche sur l'animal dès lors qu'elle visait la simulation d'un trouble mental spécifique. McKinney et ses proches collaborateurs ont supposé, par exemple, qu'un modèle animal, pour être valide, devait ressembler au trouble modélisé sous quatre aspects : les conditions ou facteurs impliqués dans la survenue du syndrome, ses symptômes objectifs, ses mécanismes neurobiologiques sous-jacents et sa réactivité à des traitements à l'efficacité clinique démontrée⁹³. L'ironie est qu'à les suivre, on comprend mieux pourquoi la validation des modèles primates de la dépression était vouée à l'aporie.

Si la modélisation animale trouve une raison d'être dans l'inconnu, dans la possibilité de prospection offerte pour éclairer l'énigme de la pathologie humaine, elle dépend, pour son acceptabilité sociale, d'un minimum de connaissances consolidées, ou à défaut d'un modèle théorique largement admis quant au processus morbide d'ensemble qu'elle se propose d'éclairer⁹⁴. Or, quel que soit l'angle sous lequel on les considère, les troubles de l'humeur formaient des « cibles de modélisation floues », faiblement déterminées, comme l'a fait remarquer le philosophe Maël Lemoine⁹⁵. Leur symptomatologie est fortement hétérogène et variable selon les patient-e-s. Comme on l'a vu dans le troisième chapitre, les psychiatres avaient distingué plusieurs formes symptomatiques, allant des dépressions inhibées-apatiques aux dépressions agitées-angoissées, et ces troubles ne présentaient pas de symptômes spécifiques. Il a ainsi été reproché à Harlow de se « satisfaire du fait que les animaux développent un important retard dans leurs activités » tout en ignorant ostensiblement « que l'agitation et l'hyperactivité étaient assez fréquentes dans la dépression humaine, et même plus fréquentes que le retard »⁹⁶.

Les causes des dépressions, réputées multifactorielles, étaient et demeurent largement méconnues, comme l'était leur physiopathologie. L'existence d'un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques était encore une construction hypothétique.

93 McKinney/Bunney 1969 ; Kraemer/McKinney 1979, 38.

94 Lemoine 2016, 162.

95 *Ibid.*, 158.

96 Lettre d'un expert à Julian J. Lasky, 13 août 1974, Archives de l'Université du Wisconsin, Madison, Harry F. Harlow Papers, n°1982. 073 M34F3, Boîte n° 4, 2.

Quant aux outils et procédés thérapeutiques utilisés dans la clinique des dépressions, leur spécificité était débattue. On se souvient que, depuis la fin des années 1950, les pharmacologues et les clinicien-ne-s avaient montré que les médicaments antidépresseurs de première génération possédaient un spectre d'action large, combinant une action normalisatrice de l'humeur à des actions moins « spécifiques » d'ordre sédatif et stimulante. Dans ces conditions, il ne suffisait pas de démontrer, comme Suomi et ses collègues l'ont fait en 1978, que la « dépression expérimentale » des singes s'améliorait sous l'action d'un médicament antidépresseur de référence pour conclure à sa validité⁹⁷. L'équipe de l'Université du Wisconsin ne le savait que trop bien : les effets bénéfiques du traitement antidépresseur pouvaient être dus à des actions générales plutôt que spécifiquement antidépressives. Aussi, leurs « études de réhabilitation somatique » offraient-elles au mieux une nouvelle approximation pour évaluer le degré de représentativité de leurs modèles animaux. En bref, les arguments théoriques et empiriques successivement avancés pour construire un système d'équivalences entre le laboratoire et la clinique conservaient un caractère non conclusif, précaire, ouvert à la contestation.

Malgré leur statut incertain, les expériences de séparation sociale ont continué à être exploitées par les proches collaborateurs de Harlow tout au long des années 1970 et 1980 et au-delà. On y a par exemple encore eu recours pour tester l'hypothèse suivant laquelle les traumatismes précoces constituaient un facteur de prédisposition aux dépressions⁹⁸, ou encore pour explorer les modifications de la neurotransmission monoaminergique centrale et les facteurs génétiques associés à la survenue de comportements de type dépressif⁹⁹.

Comment expliquer que cette entreprise de modélisation animale se soit perpétuée en dépit de ces écueils ? Une première raison tient à la dynamique temporelle des systèmes expérimentaux. Coûteux en ressources, en temps et en investissement

97 Suomi/Seaman/Lewis/DeLizio/McKinney 1978.

98 Young/Suomi/Harlow H. F./McKinney 1973.

99 Kraemer/Ebert/Lake/McKinney 1984 ; Spinelli/Schwandt/Lindell/Heilig/Suomi/Higley/Goldman/Barr 2012.

humain, ces dispositifs exigent des chercheur·e·s qu'ils et elles acquièrent une connaissance approfondie de leur fonctionnement. Les scientifiques tendent, de ce fait, à leur rester fidèles, ainsi que l'a argumenté le philosophe des sciences Hans-Jörg Rheinberger. La productivité des systèmes expérimentaux, leur capacité à engendrer de la nouveauté et de l'inattendu dans la répétition, se double ainsi d'une forme d'inertie¹⁰⁰. À condition d'intégrer les imprévus que cette dynamique fait apparaître et, bien entendu, de maintenir les sources de financement, les expériences peuvent perdurer. Dans ce cadre, les modèles animaux présentent un grand potentiel de transformation et de réinterprétation. Ce qui constitue leur fragilité sous-tend simultanément leur plasticité – et là réside la seconde raison de leur persistance. La multiplicité des points de comparaison possibles avec le trouble modélisé offre une marge de manœuvre aux chercheur·e·s pour reconstruire la relation de représentation et stabiliser momentanément le dispositif expérimental.

On en trouve une bonne illustration dans les tentatives d'induire à nouveau la réaction de type « dépressif » chez des singes ayant subi un traumatisme émotionnel précoce, en les resoumettant au stress de la séparation sociale ou du confinement solitaire¹⁰¹. Quitte à renforcer la perspective développementale de leurs recherches, ces tentatives de modéliser les facteurs de vulnérabilité aux troubles de l'humeur offraient une voie de contournement de la difficulté à produire d'emblée un état de type dépressif chez des singes plus matures. Autre exemple, d'ordre plus théorique, de cette plasticité : la réinterprétation des expériences de séparation sociale comme un « cas particulier » des modèles de la dépression centrés sur les notions d'« impuissance » et de « désespoir »¹⁰². À la fin des années 1970, Suomi et Harlow ont ainsi défendu l'intérêt du paradigme de la séparation pour l'étude de la dépression chez les singes en esquisant une élaboration théorique des variations repérées. Ils ont passé en

100 Rheinberger 2010.

101 Young/Suomi/Harlow H. F./McKinney 1973 ; McKinney/Kliese/Suomi/Moran, 1973.

102 Widlöcher 1995, 222.

revue leurs données et celles d'autres primatologues pour tenter d'en extraire, par abstraction, les variables qui semblaient être impliquées dans le développement d'une réaction de type dépressif chez le singe :

Si l'on examine minutieusement les expériences de séparation *dans lesquelles une réaction dépressive s'est manifestée comme une conséquence de la séparation*, certaines cohérences apparaissent. Chaque fois, le singe a) perd une partie importante de son environnement ; c'est-à-dire, il ne possède plus cette partie du monde social envers laquelle la majorité de ses interactions étaient auparavant dirigées, b) il ne dispose de rien dans l'environnement de la séparation qui puisse remplacer ce qui est perdu à travers la séparation, et c) il n'a pas le pouvoir ou la capacité de changer sa situation sociale actuelle. [...] On pourrait dire que le sujet, dans ces situations, est *impuissant et désespéré*, et on peut peut-être présumer qu'il perçoit sa situation [comme] difficile. [...] En d'autres mots, ce n'est pas la séparation elle-même qui est cruciale pour la réaction de type dépressif, mais plutôt la perception que le sujet a des conséquences de la séparation¹⁰³.

Les nouvelles justifications apportées à la poursuite des expériences de déprivation sociale chez le singe n'ont pas emporté la conviction des sceptiques. Dans les années 1980, cette lignée de travaux a été sévèrement critiquée, reflétant un débat de plus en plus sensible au traitement des animaux de laboratoire¹⁰⁴. Les défenseurs et défenseuses de la cause animale en particulier ont retourné contre Harlow et ses collègues l'un de leurs résultats essentiels – la proximité des singes et de l'humain sous le rapport de leurs besoins sociaux et affectifs – pour dénoncer l'évitement des « questions éthiques soulevées par le traitement impitoyable des animaux » et la diversification sans fin des situations et des procédures testées en l'absence de contribution significative au progrès des connaissances cliniques¹⁰⁵. De l'avis du psychologue Michael A. Giannelli du Fund for Animals :

Au mieux, ce type de recherches ne fait que singer et répéter celles déjà conduites sur des sujets humains. Au pire, et c'est le cas ici, Harlow s'est borné à confirmer que l'amour joue un rôle important pour la santé des individus, mais ceci sur la base de maltraitements crasses, trahissant

103 Suomi/H. F. Harlow 1977, 154.

104 Kirk 2019.

105 Stephens 1986.

ainsi (comme certains n'hésiteraient pas à le dire) une conception profondément tordue de ce qu'est l'amour¹⁰⁶.

Mon histoire s'arrête au palier des années 1980 et 1990, décennies marquées par l'introduction du Prozac, la systématisation d'une rationalité neurochimique dans la recherche psychopharmacologique, et par l'introduction des biotechnologies génétiques dans la recherche psychiatrique. Si la psychopathologie expérimentale comparée de la dépression est restée un mode de modélisation mineur et contesté par rapport à ces orientations moléculaires, elle n'en a pas moins irrigué les nouvelles modélisations animales. C'est que la psychiatrie biologique et la neuropsychopharmacologie comportaient leurs propres apories, conférant un nouvel attrait aux modèles strictement comportementaux. Outre l'incertitude persistante concernant la validité des explications moléculaires du trouble dépressif et donc des cibles pharmacologiques autour desquelles organiser la recherche thérapeutique, l'industrie pharmaceutique a, dès le milieu des années 1970, constaté un essoufflement de l'innovation. Ainsi, les responsables de la recherche chez Ciba-Geigy étaient d'avis que les antidépresseurs récemment introduits étaient des « mee-too drugs », qui présentaient des propriétés thérapeutiques similaires aux produits connus sans comporter de réels avantages comparatifs, et qui peinaient, constataient-ils, à « franchir la barre des 5-10 % de parts de marché »¹⁰⁷. L'investissement d'un nombre croissant de firmes sur ce secteur de marché avait rendu visible et problématique la tendance tautologique d'un système de criblage construit autour de médicaments déjà connus. Or, dans le domaine des antidépresseurs, le profilage biochimique, également dépendant des substances de référence, souffrait tendanciellement des mêmes limites que celles rencontrées par le profilage neuropharmacologique. C'est sans doute la raison pour laquelle le recentrage partiel mais toujours plus prononcé de la psychopharmacologie

106 Giannelli 1985, 135.

107 « Arbeitspapier für die Präsentation vor der EDL am 21. Okt. 1976 », ANF-CGB, PH-2, Division Pharma, Berichte Psycho-Neuro-Pharmaka Standortbestimmung der CIBA-GEIGY Produkte 1975-1976, 2-3.

préclinique sur des cibles d'innovation définies en termes neurochimiques a coexisté avec le retour des modèles comportementaux. Les travaux de Harlow et de Seligman ont en particulier inspiré le test de « désespoir comportemental », développé à la fin de la décennie par le pharmacologue industriel Roger Porsolt (né en 1943), pour sélectionner des molécules potentiellement antidépressives n'ayant pas les mêmes mécanismes d'action que les produits connus. Appelé à devenir « le test de criblage le plus largement utilisé »¹⁰⁸ dans la quête de nouveaux antidépresseurs, il consistait à plonger un rat dans un bassin rempli d'eau dont il ne pouvait s'échapper. Il nageait pendant les premières minutes, cherchant à échapper à la situation, typiquement en escaladant la paroi lisse du récipient, ou en plongeant, probablement pour chercher une voie de sortie immergée, puis s'immobilisait et se laissait flotter le museau hors de l'eau. Le potentiel antidépresseur d'une molécule était établi en mesurant ses effets sur le temps d'immobilité¹⁰⁹. Pour interpréter et nommer ce phénomène, Porsolt se référa aux travaux de Harlow :

Vous posez la question du nom « behavioral despair ». [...] J'ai pensé à « protest and despair » de Harry Harlow, parce que je connaissais bien ses travaux [...]. Peut-être qu'on pouvait dire que quand on met le rat dans l'eau, il essaie tout, il est assez affolé, peut-être que c'est un modèle de panique, je ne sais pas trop. Mais quand il devient immobile, peut-être que c'est ça le désespoir¹¹⁰.

Si le test de désespoir comportemental dépendait, pour son développement et son succès, d'enjeux propres à la recherche industrielle, la forme qu'il revêtait, son interprétation comme analogue expérimental de la dépression puisaient donc à une tout autre source. Dans son effort pour conjurer le sort jeté à l'innovation pharmaceutique par sa dépendance aux médicaments connus, la psychopathologie expérimentale, académique et minoritaire, trouva un écho dans la biomédecine moléculaire régnante.

108 McArthur/Borsini 2006, 439.

109 Porsolt/Bertin/Jalfre 1977 ; Porsolt/Le Pichon/Jalfre 1977 ; Porsolt/Anton/Blavet/Jalfre 1978.

110 Entretien avec Roger D. Porsolt, 24/04/2012.

Conclusion

J'ai essayé d'écrire l'histoire d'une aspiration scientifique : se servir de l'animal pour faire entrer les problèmes de la psychiatrie dans l'enceinte du laboratoire. De ce travail, je tirerai plusieurs conclusions.

Concernant les cibles, d'abord, il existe deux facettes de la modélisation animale, l'une où le phénomène expérimental est pris comme un modèle d'une maladie humaine donnée, l'autre où il est considéré comme un modèle de la réponse ou de l'action thérapeutique. Si ces deux formes de modélisation opèrent toutes deux au sein d'un même grand régime épistémique, celui de la recherche médicale, elles ne se recoupent cependant pas nécessairement en pratique.

J'ai montré que l'essor de ces pratiques expérimentales dans le champ de la psychiatrie au cours de la seconde moitié du 20^e siècle a été fortement lié à la « révolution psychopharmacologique ». L'apparition des nouveaux médicaments de l'esprit a fait entrer l'étude scientifique des troubles mentaux, cognitifs et du comportement dans l'ère de la neuropsychopharmacologie, sur une période qui s'étend de la fin des années 1950 au début des années 1990. Dans ce contexte, les pratiques et les objets de la recherche biomédicale ont été marqués par deux processus distincts mais liés : la pharmaceuticalisation et la molécularisation.

J'emploie le terme de pharmaceuticalisation pour désigner la constitution d'une configuration socio-historique particulière, centrée sur la manipulation et la circulation de molécules-médicaments, qui ont relié – sans solution de continuité – le laboratoire, l'industrie et la clinique. Au cours des années 1950

et 1960, les entreprises pharmaceutiques qui s'efforçaient de mettre en place une psychopharmacologie prévisionnelle ont stimulé le développement des pratiques de modélisation animale. Dans ce cadre, la notion de pharmaceuticalisation ne renvoie pas seulement à un site particulier - le laboratoire de recherche interne aux industries du médicament, mais vise encore une tendance organisationnelle liée au caractère proprement industriel de ce phénomène. Comme l'ont montré les historien·ne·s de la pharmacie, entre 1945 et 1970, les entreprises ont investi massivement dans la recherche interne, adopté le criblage chimio-pharmaceutique pour sélectionner les molécules candidates les plus prometteuses, et intégré le marketing scientifique dans leurs pratiques de planification et de gestion de la découverte. Les trajectoires analysées dans mes trois premiers chapitres peuvent être rapportées à cette tendance. Toutes deux témoignent en effet de tentatives industrielles d'appliquer aux médicaments de l'esprit de nouvelles manières de concevoir, de tester, mais aussi de vendre des produits pharmaceutiques. Parler de pharmaceuticalisation, c'est donc souligner que la pratique de l'expérimentation animale s'est intégrée progressivement, non sans frictions, à l'organisation interne et aux pratiques de construction de marché de l'industrie pharmaceutique.

La pharmaceuticalisation de la modélisation animale n'a pas été qu'une question de lieu et de modes d'organisation. Elle a également affecté de façon très concrète les objets et les pratiques de recherche. De ce point de vue, la confrontation des travaux expérimentaux menés chez Merck Sharp & Dohme par Skinner et des investigations conduites par les pharmacologues chez Geigy entre la fin des années 1950 et le début des années 1970 est éclairante. Malgré l'hétérogénéité des dispositifs et des approches disciplinaires, on observe des éléments de continuité : dans les deux cas, l'activité de modélisation animale s'est constituée autour de substances que les clinicien·ne·s avaient reconnues comme des médicaments efficaces. Celles-ci ont été utilisées par les chercheur·e·s comme des standards de comparaison pour évaluer les effets de nouvelles molécules. Dans ce cadre, ils et elles ont modélisé des actions thérapeutiques plutôt qu'une maladie mentale ou un syndrome. Si l'on peut évoquer

un processus de pharmaceuticalisation, c'est donc aussi en tant que la pratique de l'expérimentation animale s'est centrée sur la molécule-médicament, derrière laquelle se sont effacées et recomposées les conditions cliniques. De ce point de vue, le cas de la recherche pharmaceutique chez Geigy est exemplaire. J'ai montré que l'organisation des opérations de criblage s'est fondée sur la manipulation d'un ensemble d'entités pharmaceutico-médicales : substances de référence, classification des psychotropes, « symptômes cibles » et profils d'activité. Si les conditions cliniques n'ont pas été occultées, elles ont été saisies au prisme de la production, de la vente et des usages cliniques de médicaments psychotropes. Ce processus complexe et itératif d'interactions entre laboratoire, clinique et marketing scientifique a eu une conséquence majeure : les pathologies et syndromes ont fait l'objet d'un morcellement pragmatique. En interne, les conditions cliniques ont été décomposées en cibles symptomatiques non spécifiques – agitation, dysphorie, inhibition – transversales aux différentes entités diagnostiques. On peut donc également parler d'un processus de pharmaceuticalisation de la « maladie », au sens où la circulation des médicaments entre laboratoire, clinique et marketing scientifique a favorisé l'émergence d'une conception particulière des syndromes psychiatriques, appréhendés comme compositions d'éléments, associations de symptômes individuels, que l'on pouvait isoler à des fins d'intervention, de recherche et de vente.

Une autre conclusion que je tire de mon travail est d'ordre chronologique : la modélisation de la « maladie » a été un phénomène relativement tardif. Elle s'est initialement développée sur le terreau de la modélisation de la thérapeutique, en lien avec la « molécularisation des savoirs du normal et du pathologique »¹. Pour les historien-ne-s des sciences, la molécularisation désigne la formation de stratégies de recherche particulières en biologie et en médecine. Elle correspond à une analyse des phénomènes biologiques et pathologiques en termes de structures, d'activités et d'interactions entre molécules². Si la molécularisation des

1 Gaudillière 2002, 369.

2 De Chadarevian/Kamminga 1998.

savoirs n'était pas un phénomène totalement nouveau dans les domaines de la neurobiologie, de la psychiatrie et de la neurologie, elle s'est cependant fortement affirmée entre 1960 et 1980. On assiste alors au développement d'une approche neurochimique des questions neurophysiologiques et des problèmes médicaux, centrée sur les mécanismes et l'organisation de la neurotransmission synaptique dans le cerveau.

Cette reconfiguration des objets de la recherche biomédicale a été intimement liée aux échanges qui se sont noués dans les années 1950 et 1960 entre psychopharmacologie, neurochimie cérébrale, psychiatrie et neurologie. Les médicaments psychotropes synthétisés par les chimistes ont conduit aux molécules synthétisées par les organismes vivants. Ce dialogue des molécules s'est écrit dans les laboratoires de neuropharmacologie industriels et académiques, même si l'attribution d'un nouveau rôle physiologique aux amines biogènes a surtout pour toile de fond le travail clinique.

Au cours des années 1950 et 1960, l'étude expérimentale des effets pharmacologiques et biochimiques des médicaments psychotropes a contribué à consolider une conception chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau cérébral. Souvent conduites sur des animaux, ces études ont également été à l'origine d'hypothèses sur la manière dont ces molécules agissaient sur le cerveau pour moduler les états mentaux et les conduites des patient·e·s. Ces hypothétiques mécanismes d'action ont ensuite été étendus au-delà de leur domaine initial, du médicament aux affections relevant de la psychiatrie et de la neurologie³. En parallèle, la conviction que des dysfonctionnements de la neurotransmission sous-tendaient les troubles mentaux et les maladies neurodégénératives démentielles s'est affirmée et généralisée.

C'est dans ce contexte qu'ont émergé des modèles animaux de « maladie », en lien avec la formulation d'hypothèses physiopathologiques. Certains sont apparus à la faveur d'un processus de réinterprétation du statut d'outils existants. Le rat sous

3 Dupont 1999.

réserpine, bête de somme de la pharmacologie expérimentale, est devenu un « modèle animal de la dépression ». Si l'on se fie à l'histoire « indigène » de la psychopharmacologie, ce modèle se fondait sur l'hypothèse catécholaminergique de la dépression, élaborée au milieu des années 1960⁴. J'ai souligné que le processus a été inverse. Le rat sous réserpine a d'abord été utilisé comme un outil de recherche neurochimique puis comme un test de criblage pour chercher des antidépresseurs sans que cet animal soit considéré par les pharmacologues de l'industrie comme un analogue expérimental de la dépression. Les expérimentations murines avec la réserpine et d'autres substances psychoactives ont été un rouage important de la consolidation d'une conception chimique de la neurotransmission, ainsi qu'un support pour mettre en évidence les effets des substances psychotropes sur les neuromédiateurs putatifs. Ce n'est que dans un second temps que « le » rat sous réserpine a été interprété comme un modèle pharmacogène de la dépression, à la faveur d'une théorie biochimique de la dépression qu'il a grandement contribué à générer. En un sens, ce modèle est devenu son propre modèle.

Le changement de statut de cet outil condensait le geste fondateur des théories biochimiques de la psychiatrie biologique : l'extrapolation à la pathogenèse des troubles mentaux d'arguments expérimentaux initialement centrés sur le mode d'action des psychotropes. En conséquence, s'est nouée une relation circulaire entre les outils expérimentaux et la théorie psychiatrique – ceci, initialement, à distance des patient·e·s. On a vu qu'appliquer une démarche de molécularisation aux organismes des personnes déprimées a été problématique : embarras méthodologiques pour mesurer directement l'activité centrale des systèmes de neurotransmission, difficultés à interpréter la signification des indices périphériques mesurés, résultats discordants entre groupes de recherche, intégration difficile des résultats obtenus par les différentes recherches neurobiologiques en un tableau cohérent de la « nature » de la dépression.

4 Voir, par exemple : Stéru 1981, 2.

Or en l'absence d'une meilleure compréhension du chaînage de mécanismes biologiques supposés intervenir dans un trouble mental, il est difficile de confirmer ou d'infirmar la « pertinence » de ses modèles animaux et des hypothèses physiopathologiques qu'ils fondent ou incarnent. On a là une tension de fond. La modélisation animale dépend, pour son acceptabilité, d'un minimum de connaissances consolidées sur le processus morbide d'ensemble qu'elle se propose d'éclairer, comme l'a souligné Lemoine⁵. De ce point de vue, la difficulté foncière de la modélisation du fait pathologique n'est pas propre aux travaux d'orientations biomoléculaires. Au cours des années 1970, l'alternative aux modèles animaux fondés sur une mécanistique neurochimique stricte, prenant la forme de modélisations de la dépression comme phénomène psychologique et « social », a été en butte au même problème, celui de l'absence de connaissances stabilisées ou, à défaut, d'un modèle théorique englobant et généralement accepté sur les facteurs et mécanismes causaux des dépressions.

Le rôle décisif joué par l'élaboration expérimentale des psychotropes dans l'avènement d'un « regard neuromoléculaire » est relativement bien connu. On n'a cependant sans doute pas suffisamment souligné qu'il existait un autre élément de continuité important entre la modélisation de la thérapeutique et du pathologique. La molécularisation a prolongé la pharmaceuticalisation en étendant un raisonnement symptomatologique à la recherche des bases neurobiologiques d'aspects isolés de la cognition, du comportement ou des émotions perturbées dans la maladie⁶. De ce point de vue, la trajectoire suivie par la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer au cours des années 1970 et 1980 est édifiante. Dans les études de psychopharmacologie expérimentale sur les mécanismes biochimiques des fonctions mnésiques, les scientifiques ont eu tendance à traiter la « mémoire » et ses déficits liés à l'âge comme des phénomènes isolés,

5 Lemoine 2016.

6 Rose et Abi-Rached discutent de ce point mais le mettent en relation avec le développement d'une approche syndromique de la classification diagnostique. Rose/Abi-Rached 2013, 10, 99-100.

séparés d'autres processus psychologiques connexes ou catégories de symptômes composant le tableau clinique. La rencontre entre ces expérimentations et les recherches neurochimiques sur le cerveau de patient·e·s diagnostiqué·e·s avec une maladie d'Alzheimer a donné lieu à une hypothèse physiopathologique, qui se donnait à lire comme la molécularisation d'un symptôme caractéristique du syndrome. Dans ses versions les plus strictes, l'hypothèse cholinergique isolait la perte mnésique du syndrome démentiel global, la rattachant à un aspect également isolé de la pathologie de la maladie d'Alzheimer, à savoir les modifications anatomiques et fonctionnelles du système de neurotransmission cholinergique.

La traduction de problèmes médico-sociaux en questions neurochimiques, « puis des molécules biologiques en outils médicaux » a été, et demeure, source de nombreuses tensions : entre l'individualisation d'un symptôme et le caractère global d'un syndrome ; entre l'analyse réductrice des lésions productrices d'un symptôme et le déterminisme complexe des manifestations cliniques d'une maladie ; entre le schématisme heuristique des explications moléculaires et l'« effroyable complexité de l'innovation thérapeutique »⁷, où viennent se nicher les questions de la toxicité, de la pharmacocinétique et de l'efficacité thérapeutique (autant d'aspects qui ne se laissent pas aisément rapporter à des mécanismes biochimiques élémentaires) ; entre la sélection, enfin, de traits de la maladie qui sont scientifiquement instrumentalisables (la perte mnésique) et l'enchevêtrement de troubles et de dysfonctionnements variés qui constitue la maladie au quotidien pour les patient·e·s, leurs proches et les soignant·e·s.

Sous ce rapport, la trajectoire suivie par les deux principaux « produits » de l'hypothèse cholinergique est également éclairante. Les modèles lésionnels de la maladie d'Alzheimer et les médicaments anticholinestérasiques ont été en proie à une même interrogation fondamentale : en quoi le « symptôme molécularisé » que l'on tente de reproduire chez l'animal ou d'atténuer chez les malades est-il significatif pour la clinique ?

7 Gaudillière 2002, 370.

Aux difficultés liées au manque de connaissances quant aux bases biologiques des troubles s'ajoute celui de la différence d'espèces. Cette question fort ancienne se pose ici de manière aiguë, non seulement parce qu'il est question du fonctionnement cérébral, de l'humeur ou de la cognition, mais aussi parce que le passage du laboratoire à la clinique est particulièrement problématique. Dans le champ de la maladie d'Alzheimer, ce questionnement a ressurgi en lien avec l'évaluation des possibles agents thérapeutiques. Au cours des années 1980, il est devenu manifeste qu'il existait un profond décalage entre l'efficacité apparente des substances cholinergiques chez les modèles léSIONNELS et les résultats thérapeutiques modestes et irréguliers obtenus chez les patient·e·s. Ces observations ont remis sur le métier la question des différences neuroanatomiques, neurochimiques et cognitives entre espèces ayant un faible degré d'apparemment évolutif.

L'objection la plus évidente à la pratique de la modélisation animale dans le champ de la psychiatrie tient à la spécificité supposée des maladies ou troubles qui affectent la vie psychique humaine. Autrement dit, elle se révèle particulièrement ardue lorsqu'elle est appliquée à des conditions cliniques qui sont définies, pour partie, par des états subjectifs relevant de l'histoire de la personne malade et des circonstances sociales ou culturelles dans lesquelles elles surviennent. À ce problème ontologique, les chercheur·e·s ont apporté une réponse pragmatique. Ils et elles se sont concentré·e·s sur les composants objectivables de la réponse thérapeutique ou du trouble modélisé, c'est-à-dire sur l'expression comportementale ou physiologique des effets des médicaments ou des perturbations affectives et cognitives⁸.

Substituer de l'observable à du non observable, prendre pour objet le comportement plutôt que l'« esprit », avait ses avantages. Cela permettait notamment de « déspécifier » de manière temporaire l'objet de la recherche, en ne retenant des multiples dimensions du vivant que celles qui semblaient partagées par les animaux de laboratoire et les patient·e·s. En dépit de cet

8 Desmoulin-Canselier/Moutaud 2019.

avantage général, modeler le comportement d'un animal à des fins d'expérimentation soulevait de nombreuses difficultés, tant pratiques qu'interprétatives. Les comportements et réactions des animaux sont, comme d'autres dimensions du vivant, marqués par une grande variabilité inter- et intra-individuelle qui fragilise la reproduction des expériences et de leurs résultats. Il demeurerait par ailleurs difficile de tirer de la réaction ou de la performance comportementale d'un animal dans une situation expérimentale donnée des inférences valables pour les processus ou états internes pris pour cible chez les individus étudiés.

L'histoire de la modélisation animale que j'ai écrite est en quelque sorte celle d'une aporie : peut-on se servir des animaux pour étudier en laboratoire des maladies ou troubles qui atteignent le psychisme humain et évaluer d'éventuels traitements ? Celles et ceux qui non seulement se sont posé la question, mais qui se sont efforcé-e-s d'y répondre en développant des stratégies de modélisation animale n'ont cessé d'être confronté-e-s à des obstacles, complications et tensions fondamentales qui se sont déclinées tout au long de la séquence étudiée. Mon enquête montre toutefois que cette aporie, saisie dans l'historicité des pratiques, n'a pas été synonyme de blocage, de paralysie de l'action. L'activité de modélisation animale s'est poursuivie, en se diversifiant, malgré les innombrables difficultés qui se dressaient sur sa route, qu'il s'agisse de construire des équivalences, de transposer les résultats de l'animal à l'humain, ou d'extrapoler de l'expérimentation contrôlée à la vie des malades hors du laboratoire, les apories ont, chaque fois, débouché sur l'invention de solutions plus ou moins bricolées s'efforçant de stabiliser pour un temps le dispositif expérimental. La modélisation, loin d'achever sa course avec la fabrique d'un modèle ultime, reste animée d'un processus d'invention incessante, toujours déçue, inlassablement remise sur le métier.

Bibliographie

A

Auteur inconnu, « Cognex monitoring change may help speed up slow uptake », *The Pharmaletter* [en ligne], 9 juillet 1995, consulté le 19 août 2016.

URL : <https://www.thepharmaletter.com/article/cognex-monitoring-change-may-help-%20speed-up-slow-uptake>

Auteur inconnu, « Warner-Lambert Cognex September sell-in is \$15 mil. », *The Pink Sheet* [en ligne], 8 novembre 1993, consulté le 19 août 2016.

URL : <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS023576/WARNER%C2%ADLAMBERT-COGNEX-SEPTEMBER-SELLIN-IS-15-MIL>

Auteur inconnu, « Primate research at the University of Wisconsin », *Mainly Monkeys* 1 (1970) 3-5.

Altman, Harvey J./Samuel Gershon/Howard J. Normile, « Dementia : the role of behavioral models », in : Paul Willner (éd.), *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives* (Cambridge 1991) 437-450.

Alzheimer, Alois, « Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde », *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychiatrisch-gerichtliche Medizin* 64 (1907) 146-148.

« Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters », *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4 (1911) 356-385.

Alzheimer, Odilo, « Zur Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen », *Die Medizinische Welt* 37 (1960) 1918-1926.

Askew, Beryl M., « A simple screening procedure for imipramine-like antidepressant agents », *Life Sciences* 10 (1963) 725-730.

Atkinson, Richard C./Richard M. Shiffrin, « Human memory : a proposed system and its control processes », in : Kenneth W. Spence/Janet Taylor Spence (éds), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* 2 (New York 1968) 89-195.

Auld Jr., Frank., « The effects of tetraethyl-ammonium on a habit motivated by fear », *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 44 (1951) 565-574.

B

- Ban, Thomas A./Hanns Hippus (éds)**, *Psychopharmacology in Perspective. A personal Account by the Founders of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum* (Berlin/Heidelberg/New York 1992).
- Ban, Thomas A./ David Healy/Edward Shorter (éds)**, *From Psychopharmacology to Neuropsychopharmacology in the 1980s and the Story of CINP*, The history of psychopharmacology and the CINP, as told in autobiography series 3 (Budapest 2010 [2002]).
- Bartus, Raymond T.**, « Short-term memory in the rhesus monkey: effects of dopamine blockade via acute haloperidol administration », *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 9 (1978) 353-357.
- « Physostigmine and recent memory: effects in young and aged nonhuman primates », *Science* 206 (1979) 1087-1089.
- « The need for common perspectives in the development and use of animal models for age-related cognitive and neurodegenerative disorders », *Neurobiology of Aging* 9 (1988) 445-451.
- Bartus, Raymond T./Reginald L. Dean/Bernard Beer/Arnold S. Lippa**, « The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction », *Science* 217 (1982) 408-417.
- Bartus, Raymond T./Reginald L. Dean/Michael J. Pontecorvo/Charles Flicker**, « The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions », *Annals of the New York Academy of Sciences* 444 (1985) 332-358.
- Bartus, Raymond T./Denise Fleming/H. R. Johnson**, « Aging in the rhesus monkey: debilitating effects on short-term memory », *Journal of Gerontology* 33 (1978) 858-871.
- Bartus, Raymond T./H. R. Johnson**, « Short-term memory in the rhesus monkey: disruption from the anti-cholinergic scopolamine », *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 5 (1976) 39-46.
- Baruk, Henri/Jacques Launay**, « Effets excitants et convulsivants de l'imipramine (G 22.355) chez le singe », *Annales médico-psychologiques* 117 (1959) 129-131.
- Baumeister, Alan A./Mike F. Hawkins/Sarah M. Üzelac**, « The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis », *Journal of the History of the Neurosciences* 12 (2003) 207-220.
- Bay, Alfred P./Paul E. Feldman/Louis Lasagna/Herbert Schlesinger**, « Report of the committee on test conditions », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 604-616.
- Berger, Barry D./Larry Stein**, « An analysis of the learning deficits produced by scopolamine », *Psychopharmacologia* 14 (1969) 271-283.
- Bernard, Claude**, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (Paris 2008 [1865]).
- Beyer, Karl H.**, « Discussion », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 312-314.
- Bibring, Edward**, « The mechanism of depression », in: Phyllis Greenacre (éd.) *Affective Disorders: Psychoanalytic Contributions to their Study* (Oxford 1953) 13-48.

- Binet, A./Th. Simon**, « Les démentes », *L'année psychologique* 16 (1909) 266-348.
- Bowen, David M./Carolyn B. Smith/Pamela White/Alan N. Davison**, « Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies », *Brain* 99 (1976) 459-496.
- Bowlby, John**, « The nature of the child's tie to his mother », *The International Journal of Psycho-analysis* 39 (1958) 350-373.
- « Separation anxiety: a critical review of the literature », *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 1 (1960) 89-113.
- Brady, Joseph V.**, « Does tetraethylammonium reduce fear? », *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 46 (1953) 307-310.
- « Assessment of drug effects on emotional behavior », *Science* 123 (1956a) 1033-1034.
- « A comparative approach to the evaluation of drug effects upon affective behavior », *Annals of the New York Academy of Sciences* 64 (1956b) 632-643.
- « Comparative psychopharmacology: animal experimental studies on the effects of drugs on behavior », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 46-63.
- « Procedures, problems and perspectives in animal behavioral studies of drug activity », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 255-263.
- Broadhurst, Alan D.**, « The discovery of imipramine from a personal viewpoint », in: Thomas A. Ban/ David Healy/Edward Shorter (éds), *The Rise of Psychopharmacology and the Story of CINP*, The history of psychopharmacology and the CINP, as told in autobiography series 1 (East Kilbride 2010 [1998]) 69-75.
- Brodie, Bernard B./Edward G. Tomich/Ronald Kuntzman/Parkhurst A. Shore**, « On the mechanism of action of reserpine: effect of reserpine on capacity of tissues to bind serotonin », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 119 (1957) 461-467.
- Brodie, Bernard B./Pierre Dick/Paul Kielholz/Walter Pöldinger/Walter Theobald**, « Preliminary pharmacological and clinical results with desmethylimipramine (DMI) G 35020, a metabolite of imipramine », *Psychopharmacologia* 2 (1961) 467-474.
- Brodie, Bernard B./G. L. Gessa/Erminio Costa**, « Association between reserpine syndrome and blockade of brain serotonin storage processes », *Life Sciences* 10 (1962) 551-560.
- Bunney, William E. Jr./John M. Davis**, « Norepinephrine in depressive reactions: a review », *Archives of General Psychiatry* 13 (1965) 483-494.

C

- Carlsson, Arvid**, « A half century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry », in: Hans Jornvall (éd.), *Nobel Lectures. Physiology or Medicine 1996-2000* (Singapour 2003) 303-322.

- Carlton, Peter L.**, « Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain », *Psychological Review* 70 (1963) 19-39.
- Chen, Graham/Barbara Bohner**, « The anti-reserpine effects of certain centrally-acting agents », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 131 (1961) 179-184.
- Chessin, Max/Edward R. Kramer/Charles C. Scott**, « Modifications of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 119 (1957) 453-460.
- Cole, Jonathan /Ralph W. Gerard (éds)**, *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959).
- Coleman, Stephen R.**, « Historical context and systematic functions of the concept of the operant », *Behaviorism* 9 (1981) 207-226.
- « Quantitative order in B. F. Skinner's early research program, 1928-1931 », *The Behavior Analyst* 10 (1987) 47-65.
- « Skinner's progress during the 1930s: reflex, operant, and apparatuses », in: Laurence D. Smith L. D./William R. Woodward (éds), *B. F. Skinner and Behaviorism in American Culture* (Bethlehem 1996) 109-127.
- Committee on patient selection and controls**, « Preliminary discussion », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 333-339.
- Committee on problems of neurotic behavior. Division of anthropology and psychology, National Research Council**, « Problems of neurotic behavior. The experimental production and treatment of behavior derangement. Appraisal of field and statement of research proposals », tapuscrit (Washington D. C. 1938).
- Condrau, G.**, « Die Bedeutung der medizinischen Psychologie für die ärztliche Praxis. Vorläufige Ergebnisse einer Umfrage », *Psychosomatische Medizin* 1 (1969) 242-342.
- Coppen, Alec**, « The biochemistry of affective disorders », *British Journal of Psychiatry* 113 (1967) 1237-1264.
- Correspondence**, « Oral tetrahydroaminoacridine in the treatment of senile dementia, Alzheimer's type », *The New England Journal of Medicine* 316 (1987) 1603-1605.
- Costa, Erminio/Silvio Garattini/Luigi Valzelli**, 1960, « Interactions between reserpine, chlorpromazine, and imipramine », *Experientia* 16 (1960) 461-463.
- Coyle, Joseph T./Donald L. Price/ Mahlon R. DeLong**, « Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation », *Science* 219 (1983) 1184-1189
- Coyle, Joseph T./Harvey Singer/Michael McKinney/Donald Price**, « Neurotransmitter specific alterations in dementing disorders: insights from animal models », *Journal of Psychiatric Research* 18 (1984) 501-512.
- Crimson, Cathrine**, « Chlorpromazine and imipramine: parallel studies in animals », *Psychopharmacology Bulletin* 4 (1967) 1-151.

D

Davies, Peter/Andrew J. F. Maloney, « Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease », *The Lancet* 2 (1976) 1403.

Davis, Kenneth L./Richard C. Mohs/J. H. Tiklenberg, « Enhancement of memory by physostigmine », *The New England Journal of Medicine* 301 (1979) 946.

Davis, Kenneth L./Richard C. Mohs, « Cholinergic drugs in Alzheimer's disease », *The New England Journal of Medicine* 315 (1986) 1286-1287.

Davis, Kenneth L./Leon J. Thal/Elkan R. Gamzu/Charles S. Davis/Robert F. Woolson, Stephen I. Gracon/David A. Drachman et al., « A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease », *The New England Journal of Medicine* 327 (1992) 1253-1259.

Delacour, Jean, *Apprentissage et mémoire: une approche neurobiologique* (Paris 1987).

Delay, Jean/Pierre Deniker, « Efficacy of Tofranil in the treatment of various types of depression: a comparison with other antidepressant drugs », *Canadian Psychiatric Association Journal* 4 (Suppl.) (1959) 100-112.

Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes (Paris 1961).

Delini-Stula, Alexandra, « Animal models in the research of antidepressives and their experimental validation », thèse de doctorat, Université de Bâle, 1988.

« From animal experiments to clinical dosing: some aspects of preclinical development of antidepressants », in: Svien G. Dahl/Lars F. Gram (éds), *Clinical Pharmacology in Psychiatry*, Psychopharmacology Series 7 (Berlin, Heidelberg 1989) 287-295.

« Serendipität oder die Faszination von « Zufällen ». Entdeckung der trizyklischen Antidepressiva », *Pharmazie in unserer Zeit* 3 (2008) 194-197.

Delprato, Dennis/Bryan D. Midgley, « Some fundamentals of B. F. Skinner's behaviorism », *American Psychologist* 47 (1992) 1507-1520.

Deutsch, J. Anthony, « The physiological basis of memory », *Annual Review of Psychology* 20 (1969) 85-104.

« The cholinergic synapse and the site of memory », *Science* 174 (1971) 788-794.

Deutsch, J. Anthony/M. D. Hamburg/H. Dahl, « Anticholinesterase-induced amnesia and its temporal aspects », *Science* 151 (1966) 221-223.

Deutsch, J. Anthony/Joseph B. Rogers, « Cholinergic excitability and memory: animal studies and their clinical implications », in: Kenneth L. Davis/Philip A. Berger (éds), *Brain Acetylcholine and Neuropsychiatric Disease* (New York 1979) 175-204.

Dews, Peter B., « The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice », *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 8 (1953) 46-48.

« Studies on behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performances in pigeons depending on the schedule of reward », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 113 (1955) 393-401.

« Origins and future of behavioral pharmacology », *Life Sciences* 22 (1978) 1115-1121.

« An outsider on the inside », *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 48 (1987) 459-462.

Dinsmoor, Kay, « A special tribute to Ralph Gerbrands », *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 48 (1987) 513-514.

Division of Neuropharmacological Drug Products, and Office of New Drug Evaluation (I) Center for Drug Evaluation and Review, « Tacrine as a treatment for Alzheimer's dementia – An interim report from the FDA », *The New England Journal of Medicine* 324 (1991) 349-352.

Domenjoz, Robert/Walter Theobald, « Zur Pharmakologie des Tofranil (N-(3-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid) », *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 120 (1959) 450-489.

Drachman, David A., « Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role », *Neurology* 27 (1977) 783-790.

Drachman, David A./Janet Leavitt, « Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? », *Archives of Neurology* 30 (1974) 113-121.

Drachman, David A./Guila Glosser/Peter Fleming/Gerald Longenecker, « Memory decline in the aged: treatment with lecithin and physostigmine », *Neurology* 32 (1982) 944-950.

Dunnett, Stephen B./Timothy M. Barth, « Animal models of Alzheimer's disease and dementia (with an emphasis on cortical cholinergic systems) », in: Paul Willner (éd.), *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives* (Cambridge 1991), 359-418.

E

Ehringer H./Oleh Hornykiewicz, « Verteilung von Noradrenalin und Dopamine (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems », *Klinische Wochenschrift* 38 (1960) 1126-1139.

Engel, George L., « Anxiety and depression-withdrawal: the primary affects of unpleasure », *The International Journal of Psycho-analysis* 43 (1962) 89-97.

« A psychological setting of somatic disease: The "giving up – given up" complex », *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 60 (1967) 553-555.

Engel, George L./Franz Reichsman/Harry L. Segal, « A study on an infant with a gastric fistula: behavior and the rate of total hydrochloric acid secretion », *Psychosomatic Medicine* 18 (1956) 374-398.

Engel, George L./ Franz Reichsman, « Spontaneous and experimentally induced depressions in an infant with a gastric fistula: a contribution to the problem of depression », *Journal of the American Psychoanalytic Association* 4 (1956) 428-452.

Estes, William K./Burrhus F. Skinner, « Some quantitative properties of anxiety », *Journal of Experimental Psychology* 29 (1941) 390-400.

Everett, Guy M./James E. P. Toman, « Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity », in : Jules H. Masserman (éd.), *Biological Psychiatry: Proceedings of the Scientific Sessions of the Society of Biological Psychiatry*, San Francisco, May 1958 (New York 1959) 75-81.

F

Ferster, Charles B., « Schedules of reinforcement with Skinner. 1970 », *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 77 (2002) 303-311.

Food and Drug Administration, Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee, Transcription de la 25^e réunion (15 mars 1991), Rockville, MD.

Transcription de la 34^e réunion (18 mars 1993), Rockville, MD.

Fouks, L./T. Lainé/E. Périvier, « Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase », in : Henri Baruk/Jacques Launey (éds), *Annales Moreau de Tours. Tome II. Actualités de thérapeutique psychiatrique et de psychopharmacologie* (Paris 1965).

Fredén, Lars, *Aspects psychosociaux de la dépression. En sortir ?* (Bruxelles 1982).

Freedman, Daniel. X., « Strategies for research in biological psychiatry », in : Herbert Y. Metzler (éd.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (New York 1987) 23-30.

Freyhan, Fritz A., « Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweise neuroleptischer Therapien (Chlorpromazin, Reserpin, Prochlorperazin) », *Der Nervenarzt* 28 (1957) 504-509.

« Clinical effectiveness of Tofranil in the treatment of depressive psychoses », *Canadian Psychiatric Association journal* 4 (Suppl.) (1959a) 86-99.

« Selection of patients from the clinical point of view », in : Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959b) 372-389.

« Zur modernen psychiatrischen Behandlungen der Depressionen », *Der Nervenarzt* 31 (1960) 112-118.

« The target symptoms for treatment of depressive illness revisited », *Comprehensive Psychiatry* 20 (1979) 495-501.

Frommel, Edouard/Clément Fleury, « De la pharmacodynamie différentielle du Tofranil d'avec la chlorpromazine », *Med. Exp.* 1 (1959) 223-228.

G-H

Gabbard, Glen O./Tanya J. Bennett, « Psychoanalytic and psychodynamic psychotherapy for depression and dysthymia », in : Dan J. Stein/David J. Kupfer/Alan F. Schatzberg, *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders* (Arlington 2006) 389-405.

Gaddum, John H., « Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine », *The Journal of Physiology* 121 (1953) 15P.

Gerard, Ralph W., « Orientation : analysis of program », in : Jonathan O. Cole/ Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 9-19.

Gershon, Samuel, « Blocking effect of tetrahydroaminacrin on a new psychotomimetic agent », *Nature* 186 (1960) 1072-1073.

« Behavioral effects of anticholinergic psychotomimetics and their antagonists in man and animals », in : Joseph Wortis (éd.), *Recent Advances in Biological Psychiatry* (Boston 1966) 141-149.

« Events and memories. 5. THA », [en ligne] (2015), consulté le 25 avril 2016. URL : <http://inhn.org/biographies/samuel-gershon-events-and-memories-5-tha.html>

Giannelli, Michael A., « Three blind mice, see how they run : a critique of behavioral research with animals », in : Michael W. Fox/Linda D. Mickley (éds), *Advances in Animal Welfare Science* 2, (Washington, D.C. 1985) 109-164.

Gillette, James R./James V. Dingell/Fridolin Sulser/Ronald Kuntzman/Bernard B. Brodie, « Isolation from rat brain of a metabolic product, desmethylimipramine, that mediates the antidepressant activity of imipramine (Tofranil) », *Experientia* 17 (1961) 417-418.

Gollub, Lewis R., « Between the waves : Harvard Pigeon Lab 1955-1960 », *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 77 (2002) 319-26.

Goodwin, Frederick K./Dennis L. Murphy, « Biological factors in the affective disorders and schizophrenia », in : Maxwell Gordon (éd.) *Psychopharmacological Agents* 3 (New York 1974), 9-37.

Halliwell G./R. M. Quinton/Frances E. Williams, « A comparison of imipramine, chlorpromazine and related drugs in various tests involving autonomic functions and antagonism of reserpine », *British Journal of Pharmacology* 23 (1964) 330-350.

Hardy, John A./Gerald A. Higgins, « Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis », *Science* 256 (1992) 184-185.

Harlow, Harry F., « The formation of learning sets », *Psychological Review* 56 (1949) 51-65.

« Mice, monkeys, men, and motives », *Psychological Review* 60 (1953) 23-32.

« Behavioral contributions to interdisciplinary research », in : Harry F. Harlow/ Clinton N. Woolsey (éds), *Biological and Biochemical Bases of Behavior* (Madison 1958a) 3-23

« The nature of love », *The American Psychologist* 13 (1958b) 673-685.

« The development of learning in the rhesus monkey », *American Scientist* 47 (1959) 459-479.

« Development of the second and third affectional systems in macaque monkeys », in : Thomas T. Tourlentes/Seymour L. Pollack/Harold E. Himwich (éds), *Research Approaches to Psychiatric Problems: A Symposium* (New York 1962) 209-229.

« Birth of the surrogate mother », in: William R. Klemm (éd.), *Discovery Processes in Modern Biology* (Huntington 1977) 133-150

Harlow H. F./John A. Bromer, « A test apparatus for monkeys », *The Psychological Record* 2 (1938) 434-436.

Harlow Harry F./ Robert O. Dodsworth/Margaret K. Harlow, « Total social isolation in monkeys », *Proceedings of the National Academy of Sciences* 54 (1965) 90-97.

Harlow Harry F./Stephen J. Suomi, « Production of depressive behaviors in young monkeys », *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1 (1971) 246-255.

Harlow Harry F./Stephen J. Suomi/William T. McKinney Jr., « Experimental production of depression in monkeys », *Mainly Monkeys* 1 (1970) 6-12.

Harris, Titus H., « Depression induced by *Rauwolfia* compounds », *The American Journal of Psychiatry* 113 (1957) 950.

Hazard, René/Jean Cheymol/J. Lévy/Jacques-Robert Boissier/Paul Lechat, *Manuel de pharmacologie*, 2^o éd. (Paris 1969).

Hebb, Catherine O./K. Krnjević/Anne Silver, « Effect of undercutting on the acetylcholinesterase and choline acetyltransferase activity in the cat's cerebral cortex », *Nature* 198 (1963) 692.

Herr, Ferenc/Jane Stewart/Marie-Paul Charest, « Tranquillizers and antidepressants : a pharmacological comparison », *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 134 (1961) 328-342.

Hertz, Albert, « Die Bedeutung der Bahnung für die Wirkung von Scopolamin und ähnlichen Substanzen auf bedingte Reaktionen », *Zeitschrift für Biologie* 112 (1960) 104-112.

I-J-K

Irwin, Samuel, « Prediction of drug effects from animals to man », in: Hannah Steinberg/A. V. S. de Reuck/Julie Knight (éds), *Ciba Foundation Symposium – Animal Behaviour and Drug Action* (Boston 1964) 269-280.

Jacob, C., « Praticiens et psychiatres », *Le Concours médical* 94 (1972) 7649-7650.

Janssen, Paul A. J., « Screening tests and prediction from animals to man », in: Hannah Steinberg/A. V. S. de Reuck/Julie Knight (éds), *Ciba Foundation Symposium – Animal Behaviour and Drug Action* (Boston 1964) 264-268.

Johnston, Michael V./Joseph T. Coyle, « Histological and neurochemical effects of fetal treatment with methylazoxymethanol on rat neocortex in adulthood », *Brain Research* 170 (1979) 135-155.

Johnston, Michael V./Michael McKinney/Joseph T. Coyle, « Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain », *Proceedings of the National Academy of Sciences* 76 (1979) 5392-5396.

J. R. Geigy AG, *Geigy Heute. Die jüngste Geschichte der gegenwärtigen Aufbau und die heutige Tätigkeit der J. R. Geigy AG, Basel und der ihr nahestehenden Gesellschaften. Jubiläumsschrift zum 200-jährigen Bestehen des Geigy-Unternehmens* (Basel 1958).

Katzman, Robert, « The prevalence and malignancy of Alzheimer Disease. A major killer », *Archives of Neurology* 33 (1976) 217-218.

Kaufman, Charles I./Leonard A. Rosenblum, « The reaction of separation in infant monkeys: anaclitic depression and conservation-withdrawal », *Psychosomatic Medicine* 29 (1967a) 648-675.

« Depression in infant monkeys separated from their mothers », *Science* 155 (1967b) 1030-1031.

Kaufman M. Ralph/Stansley Bernstein, « A psychiatric evaluation of the problem patient. Study of a thousand cases from a consultation service », *Journal of the American Medical Association* 163 (1957) 108-111.

Khachaturian, Zaven, « Statement », Alzheimer's Disease Research: Hearings Before the Subcommittee on Investigations and Oversight of the Committee on Science and Technology, House of Representatives, Ninety-eighth Congress, Second Session, August 30 – September 19, 20, 1984 (Washington 1985) 52-70 U.S.

Kielholz, Paul, *Clinique, diagnostic différentiel et traitement des états dépressifs* (Bâle 1959).

Die larvierte Depression (Bern 1973).

Kielholz, Paul/Raymond Battgay, « Behandlung depressiver Zustandsbilder. Unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum », *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 88 (1958) 763-767.

Kielholz, Paul/Felix Labhardt/Raymond Battgay/Wilfried Rümmele/Hans Feer, « Therapie der Depressionen und der depressiven Krankheitszustände », *Deutsche medizinische Wochenschrift* 88 (1963a) 1617-1624.

« Diagnostik der Depressionen », *Deutsche medizinische Wochenschrift* 88 (1963b) 1581-1585.

Kielholz, Paul/Walter Pöldinger, « Die ambulante Behandlung von Depressionen », *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 94 (1964) 981-988.

Killeen, Peter R., « Reflections on a cumulative record, » *The Behavior Analyst* 8 (1985) 177-183.

Klerman, Gerald L., « Pharmacological aspects of depression », in: John P. Scott/Edward C. Senay (éds), *Separation and Depression. Clinical and Research Aspects* (Washington D. C. 1973) 69-89.

Klerman, Gerald L./Jonathan O. Cole, « Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds », *Pharmacological Reviews* 17 (1965) 101-141.

Kline, Nathan S., « Clinical experience with iproniazid (Marsilid) », *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology* 19 Suppl. 1 (1958) 72-78.

« The challenge of the psychopharmaceuticals », *Proceedings of the American Philosophical Society* 103 (1959) 455-462.

Kraemer, Gary W./William T. McKinney Jr., « Interactions of pharmacological agents which alter biogenic amine metabolism and depression », *Journal of Affective Disorders* 1 (1979) 33-54.

Kraemer, Gary W./Michael H. Ebert/C. Raymond Lake/William T. McKinney Jr., « Cerebrospinal fluid measure of neurotransmitter changes associated with pharmacological alteration of the despair response to social separation in rhesus monkeys », *Psychiatry Research* 11 (1984) 303-315.

Kraepelin, Emil, *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 8^e édition 2 (Leipzig 1910) [reprint Bristol 2002].

Krutch, Joseph Wood, *The Measure of Man : on Freedom, Human Values, Survival and the Modern Temper* (New York 1953).

Kuhn, Roland, « Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodi-benzyl-derivat (G22355) », *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 87 (1957) 1135-1140.

« History and future of antidepressants », in: Thomas A. Ban/ David Healy/ Edward Shorter (éds), *The Rise of Psychopharmacology and the Story of CINP*, The history of psychopharmacology and the CINP, as told in autobiography series 1 (East Kilbride 2010 [1998]) 76-77.

L

Labhardt, Felix, « Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis », *Schweizerische medizinischen Wochenschrift* 89 (1959) 76-86.

Leber, Paul, « Guidelines for the clinical evaluation of anti-dementia drugs. First draft. November 8, 1990 », s.l.

« Criteria used by drug regulatory authorities », in: Nawab Qizilbash (éd.), *Evidence-based Dementia Practice* (Oxford 2002) 376-387.

Legrand, Michel, « Du behaviorisme au cognitivisme », *L'Année psychologique* 90 (1990) 247-286.

Lehmann, Heinz E., « Psychiatric concepts of depression: nomenclature and classification », *Canadian Psychiatric Association journal* 4 (Suppl.) (1959) 1-12.

Lehner, F. H., « Über die Behandlung depressiver Zustände in der psychiatrischen Praxis mit Tofranil », *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 89 (1959) 209-212.

Le Ny, Jean-François, *Le Conditionnement et l'apprentissage* (Paris 1961).

Lewis, Jonathan K./William T. McKinney Jr./Laurens D. Young/Gary W. Kraemer, « Mother-infant separation in rhesus monkeys as a model of human depression. A reconsideration », *Archives of General Psychiatry* 33 (1976) 699-705.

Littre, E., « Profil », *Dictionnaire de la langue française* (Paris 1873-1874) [en ligne]. URL: <https://www.littre.org/definition/profil>.

Lubbe, Trevor, *Object Relations in Depression. A Return to Theory* (East Sussex 2011).

M-N

McArthur, Robert/Franco Borsini, « Animal models of depression in drug discovery: a historical perspective », *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 84 (2006) 436-452.

- McKinney Jr., William T./William E. Bunney**, « Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research », *Archives of General Psychiatry* 21 (1969) : 240-248.
- McKinney Jr., William T./Stephen J. Suomi/Harry F. Harlow**, « Depression in primates », *The American Journal of Psychiatry* 127 (1971) 1313-1320.
- « Vertical-chamber confinement of juvenile-age rhesus monkeys. A study in experimental psychopathology », *Archives of General Psychiatry* 26 (1972a) 223-228.
- « Repetitive peer separations of juvenile-age rhesus monkeys », *Archives of General Psychiatry* 27 (1972b) 200-203.
- « New model of separation and depression in rhesus monkeys », in : John P. Scott/Edward C. Senay (éds), *Separation and Depression. Clinical and Research Aspects* (Washington D. C. 1973) 53-66.
- McKinney Jr., William T./Kenneth A. Kliese/Stephen J. Suomi/Elaine C. Moran**, « Can psychopathology be reinduced in rhesus monkeys? », *Archives of General Psychiatry* 5 (1973) 630-634.
- Meyers, Barton**, « Some effects of scopolamine on a passive avoidance response in rats », *Psychopharmacologia* 8 (1965) 111-119.
- Meyers, Barton/Kelyn H. Roberts/Remo H. Riciputi/Edward F. Domino**, « Some effects of muscarinic cholinergic blocking drugs on behavior and the electrocortigogram », *Psychopharmacologia* 5 (1964) 289-300.
- Miller, William R./Robert A. Rosellini/Martin E. P. Seligman**, « Learned helplessness and depression », in : Jack D. Maser/Martin E. P. Seligman (éds), *Psychopathology: Experimental Models* (San Francisco 1977) 104-130.
- Moran, Elaine C./William T. McKinney Jr.**, « Effects of chlorpromazine on the vertical chamber syndrome in rhesus monkeys », *Archives of General Psychiatry* 32 (1975) 1409-1413.
- Morse, William H.**, « An appreciation of the genius of B. F. Skinner », *The Pharmacologist* 47 (2005) 53-59.
- Muller, John C./William W. Pryor/James E. Gibbons/Edward. S. Orgain**, « Depression and anxiety occurring during *Rauwolfia* therapy », *Journal of the American Medical Association* 159 (1955) 836-839.
- National Institute on Aging**, « Annual report, July 1, 1975 through June 30, 1976 » (s.l. 1976).
- National Research Council**, « Conference on experimental neuroses and allied problems under the auspices of the Interdivisional Committee on Borderland Problems of the Life Science », April 17 and 18, 1937, tapuscrit (Washington D.C. 1937).

O-P

OED Online, « Profile », Oxford University Press, consulté le 27 août 2021.

- Olton, David S/Gary L. Wenk**, « Dementia: animal models of the cognitive impairments produced by degeneration of the basal forebrain cholinergic system », in: Herbert Y. Metzler (éd.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (New York 1987) 941-953.
- Pepeu, Giancarlo/Maria Grazia Giovannini**, « Acetylcholine: I. Muscarinic receptor », in: Gernot Riedel/Bettina Platt (éds), *From Messengers to Molecules: Memories Are Made of These* (Georgetown 2004) 90-112.
- Perry, Elaine K./Robert H. Perry/Garry Blessed/Bernard E. Tomlinson**, « Neurocropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia », *The Lancet* 309 (1977) 189.
- Perry, Elaine K./Bernard E. Tomlinson/Garry Blessed/Klaus Bergman/Peter H. Gibson/Robert H. Perry**, « Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia », *British Medical Journal* 2 (1978) 1457-1459.
- Peters, Bruce H./Harvey L. Stein**, « Effect of physostigmine and lecithin in Alzheimer disease », *Annals of Neurology* 6 (1979) 219-221.
- Pichot, Pierre**, « Comparabilité des comportements anormaux chez l'animal et chez l'homme », in: Rémy Chauvin (éd.), *Modèles animaux du comportement humain: Paris, 8-11 décembre 1970*, Colloques internationaux du Centre national de la recherche scientifique 198 (Paris 1972) 343-345.
- Pletscher, Alfred**, « On the eve of the neurotransmitter era in biological psychiatry », in: Thomas A. Ban/David Healy/Edward Shorter (éds), *The Rise of Psychopharmacology and the Story of CINP*, The history of psychopharmacology and the CINP, as told in autobiography series 1 (East Kilbride 2010 [1998]) 110-115.
- Pletscher, Alfred/Parhurst A. Shore/Bernard B. Brodie**, « Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action », *Science* 122 (1955) 374-375.
- Polzien, Paul**, « Der Problempatient in der inneren Medizin », *Deutsches medizinisches Journal* 16 (1965) 286-289.
- Porsolt, Roger D./A. Bertin/Maurice Jalfre**, « Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants », *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 229 (1977) 327-336.
- Porsolt, Roger D./M. Le Pichon/Maurice Jalfre**, « Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments », *Nature* 266 (1977) 730-732.
- Porsolt, Roger D./Guy Anton/Nadine Blavet/Maurice Jalfre**, « Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments », *European Journal of Pharmacology* 47 (1978) 379-391.
- Price, Donald L./Robert G. Struble/Peter J. Whitehouse/Cheryl A. Kitt/Linda C. Cork/Larry C. Walker/Manuel F. Casanova**, « Alzheimer's disease: a multisystem disorder », in: Joseph B. Martin/Jack D. Barchas (éds), *Neuropeptides in Neurology and Psychiatric Disease* (New York 1986) 209-214.

R-S

- Rapaport, David**, « Edward Bibring's theory of depression », in: Coyne, James C. (éd.), *Essential Papers on Depression* (New York 1985) 64-81.
- Robertson, James/John Bowlby**, « Responses of young children to separation from their mothers. II. Observations of the sequences of response of children aged 18 to 24 months during the course of separation », *Courrier du Centre international de l'enfance* 2 (1952) 131-142.
- Rosen, Wilma G./Richard C. Mohs/Kenneth L. Davis**, « A new rating scale for Alzheimer's disease », *The American Journal of Psychiatry* 141 (1984) 1356-1364.
- Salamone, John D.**, « Strategies for drug development in the treatment of dementia », in: Paul Willner (éd.), *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives* (Cambridge 1991) 419-436.
- Schenk, Françoise**, « La mémoire chez l'animal: évolution récente de quelques concepts utilisés en neurophysiologie », *L'Année psychologique* 92 (1992) 233-261.
- Schenk, Françoise/Geneviève Leuba/Christophe Büla**, *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer. Autour de la notion de plasticité* (Bruxelles 2004).
- Schildkraut, Joseph J.**, « The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence », *The American Journal of Psychiatry* 122 (1965) 509-522.
- Schildkraut, Joseph J./Seymour S. Kety**, « Biogenic amines and emotion », *Science* 156 (1967) 21-30.
- Schmale, Arthur H.**, « Relationship of separation and depression to disease. I. A report on a hospitalized medical population », *Psychosomatic Medicine* 20 (1958) 259-277.
- « Adaptive role of depression in health and disease », in: John P. Scott/Edward C. Senay (éds), *Separation and Depression. Clinical and Research Aspects* (Washington D. C. 1973) 187-214.
- Scott, John P./Edward C. Senay** (éds), *Separation and Depression. Clinical and Research Aspects* (Washington D. C. 1973).
- Scott, John P./John M. Stewart/Victor J. DeGhett**, « Separation in dogs. Emotional consequences and motivational consequences », in: John P. Scott/Edward C. Senay (éds), *Separation and Depression. Clinical and Research Aspects* (Washington D. C. 1973) 3-32.
- Scoville, William B./Brenda Milner**, « Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 20 (1957) 11-21.
- Seay, Billy/Ernst Hansen/Harry F. Harlow**, « Mother-infant separation in monkeys », *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 3 (1962) 123-132.
- Secunda, Steven K./Martin M. Katz/Raymond J. Friedman/Dean Schuyler** (éds), *Special Report 1973: The Depressive Disorders* (Rockville 1973)
- Senay, Edward C.**, « Toward an animal model of depression: a study of separation behavior in dogs », *Journal of Psychiatric Research* 4 (1966) 65-71.
- Shaw, Frank Herbert/Geoff Bentley**, « Morphine antagonism », *Nature* 169 (1952) 712-713.

« The pharmacology of some new anti-cholinesterases », *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 31 (1953) 573-576.

Sheperd, Michael/Brian Cooper/Alexander C. Brown/Graham Kalton, *Psychiatric Illness in the General Practice* (London 1966).

Shore, Parkhurst A./Stanley L. Silver/Bernard B. Brodie, « Interaction of reserpine, serotonin, and lysergic acid diethylamide in brain », *Science* 122 (1955a) 284-285.

« Interaction of serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD) in the central nervous system », *Experientia* 11 (1955b) 272-273.

Shore, Parkhurst A./Bernard B. Brodie, « LSD-like effects elicited by reserpine in rabbits pretreated with Iproniazid », *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 94 (1957) 433-435.

Shore, Parkhurst A./Alfred Pletscher/Edward G. Tomich/Arvid Carlsson/Ronald Kuntzman/Bernard B. Brodie, « Role of brain serotonin in reserpine action », *Annals of the New York Academy of Sciences* 66 (1957) 609-617.

Sidman, Murray, « Anxiety », *Proceedings of the American Philosophical Society* 108 (1964) 487-481.

Sigg, Ernest B., « The pharmacodynamics of imipramine », in: John Hazen Nodine/John Henri Moyer (éds), *Psychosomatic Medicine* (Philadelphia 1962), 671-678.

Sigg, Ernest B./Laszlo Gyermek/Ronald T. Hill, « Antagonism to reserpine induced depression by imipramine, related psychoactive drugs, and some autonomic agents », *Psychopharmacologia* 7 (1965) 144-149.

Siksou, Maryse, « Georges Libman Engel (1913-1999). Le modèle biopsychosocial et la critique du réductionnisme biomédical », *Le Journal des psychologues* 7 (2008) 52-55.

Skinner, Burrhus F., « The concept of the reflex in the description of behavior », *The Journal of General Psychology* 5 (1931) 427-458.

« The generic nature of the concepts of stimulus and response », *The Journal of General Psychology* 12 (1935) 40-65.

« Two types of conditioned reflex: a reply to Konorski and Miller », *The Journal of General Psychology* 16 (1937) 272-279.

The Behavior of Organisms: an Experimental Analysis (New York 1938).

Walden Two (New York 1948)

« Are theories of learning necessary? », *Psychological Review* 57 (1950) 193-216. *Science and human behavior* (New York 1953a).

« Some contributions of an experimental analysis of behavior to psychology as a whole », *American Psychologist* 8 (1953b) 69-78.

« A case history in scientific method », *American Psychologist* 11 (1956) 221-233.

« Discussion », in: Jonathan O. Cole/Ralph W. Gerard (éds), *Psychopharmacology: Problems in Evaluation* (Washington D. C. 1959) 243.

« Pigeons in a pelican », *American Psychologist* 15 (1960) 28-37.

« The control of human behavior », *Transactions of the New York Academy of Sciences* 17 (1955) 547-551.

A Matter of Consequences: Part Three of an Autobiography (New York 1983)

Skinner, Burrhus F./William T. Heron, « Effects of caffeine and benzedrine upon conditioning and extinction », *The Psychological Record* 1 (1937) 340-346.

Spencer, P. S. J., « Animal models for screening new agents », *British Journal of Clinical Pharmacology* 3 (1976) 5-12.

Spinelli, Simona/Melanie L. Schwandt/Stephen G. Lindell/Markus Heilig/Stephen J. Suomi/J. Dee Higley/David Goldman/Christina S. Barr, « The serotonin transporter gene linked polymorphic region is associated with the behavioral response to repeated stress exposure in infant rhesus macaques », *Development and Psychopathology* 24 (2012) 157-165.

Spitz, René A./Katherine M. Wolf, « Anaclitic depression: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood, II. », *The Psychoanalytic Study of the Child* 2 (1946) 313-342.

Stagner, Ross, *A History of Psychological Theories* (New York/London 1988).

Steinberg Hannah/A. V. S. de Reuck/Julie Knight (éds), *Ciba Foundation Symposium - Animal Behaviour and Drug Action* (Boston 1964).

Stephens, Martin L., 1986. *Maternal Deprivation Experiments in Psychology: a Critique of Animal Models* (Jenkintown 1986) en ligne [consulté le 12 décembre 2020].
<https://aavs.org/maternal-deprivation-experiments-psychology>.

Stéru, Lucien, « Dépression et comportement de résignation : du concept au modèle de psychopharmacologie animale », thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, 1981.

Sulser, Fridolin/Bernard B. Brodie, « Is reserpine linked to change in brain serotonin or brain norepinephrine », *Science* 131 (1960) 1440-1441.

Sulser, Fridolin/Marcel H. Bickel/Bernard B. Brodie, « On mechanism of the antidepressant action of imipramine », in: William D. M. Paton (éd.), *Proceedings of the First International Pharmacological Meeting, August 22-25, 1961* 8 *Pharmacological analysis of central nervous action* (Oxford 1962) 123-129.

« The action of desmethylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 144 (1964) 321-330.

Summers, William K., « Tacrine in the treatment of Alzheimer's disease », *Medical Sentinel* [en ligne] 5 (2000), consulté le 28 avril 2016. URL: <http://www.haciendapub.com/medicalsentinel/tacrine-treatment-alzheimers-disease>.

Summers, William K./Kenneth R. Kaufman/Frank Altman Jr./John M. Fischer, « THA – a review of the literature and its use in treatment of five overdose patients », *Clinical Toxicology* 16 (1980) 269-281.

Summers, William K./John O. Viesselman/Gary M. Marsh/Kent Candelora, « Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: pilot study in twelve patients », *Biological Psychiatry* 16 (1981) 145-153.

Summers, William K./Lawrence V. Majovski/Gary M. Marsh/Kenneth Tachiki/Arthur Kling, « Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type », *The New England Journal of Medicine* 315 (1986) 1241-1245.

Suomi, Stephen J., « Experimental production of depressive behavior in young monkeys », thèse de doctorat, Université du Wisconsin, Madison, 1971.

Suomi, Stephen J./Harry F. Harlow, « Apparatus conceptualization for psychopathological research in monkeys », *Behavior Research Methods and Instrumentation* 1 (1969) 247-250.

« Production and alleviation of depressive behaviors in monkeys », in: Jack D. Maser/Martin E. P. Seligman (éds), *Psychopathology: Experimental Models* (San Francisco 1977) 131-173.

Suomi, Stephen J./Harry F. Harlow/Carol J. Domek, « Effect of repetitive infant-infant separation of young monkeys », *Journal of Abnormal Psychology* 76 (1970) 161-172.

Suomi, Stephen J./Carol D. Eisele/Sharon A. Grady/Harry F. Harlow, « Depressive behavior in adult monkeys following separation from family environment », *Journal of Abnormal Psychology* 84 (1975) 576-578.

Suomi, Stephen J./Stephen F. Seaman/Jonathan K. Lewis/Roberta D. DeLizio/William T. McKinney Jr., « Effects of imipramine treatment of separation-induced social disorders in rhesus monkeys », *Archives of General Psychiatry* 35 (1978) 321-325.

Suomi, Stephen J./Frank C. P. van der Horst/René van der Veer, « Rigorous experiments on monkey love: an account of Harry F. Harlow's role in the history of attachment theory », *Integrative Psychological and Behavioral Science* 42 (2008) 354-369.

T-U

Thal, L. J./P. A. Fuld/D. M. Masur/N. S. Sharpless, « Oral physostigmine and lecitin improve memory in Alzheimer disease », *Annals of Neurology* 13 (1983) 491-196.

Theobald, Walter/Otto Büch/H. A. Kunz/Clara Morpurgo, « Zur Pharmakologie des Antidepressivums 3-chlor-5(3-dimethylaminopropyl) - 10, 11 - dihydro - 5H-dibenz (b, f) azepin, HCl », *Arzneimittel-Forschung* 17 (1967) 561-564. Theobald, Walter/Otto Büch/H. A. Kunz/Clara Morpurgo/E. G. Stenger/G. Wilhelm, « Vergleichende pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil, Pertofran und Insidon », *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* 148 (1964) 560-596.

Thompson, Travis, « Joseph V. Brady: synthesis reunites what analysis has divided », *Behavior Analyst* 35 (2012) 197-208.

- Thuillier, Jean/Hiroshi Nakajima/J.L. Grandjean/J. L'Huillier**, « Recherches méthodologiques pour la sélection de nouveaux psycho-analéptiques », *Encéphale* 6 (1962) 495-504.
- Tiberghien, Guy**, « Modèles de mémoire humaine », in: David Guez (éd.), *Mémoire et vieillissement: approche méthodologique* (Paris 1989) 34-54.
- Tschudin, A.**, « Die Behandlung depressiver Zustände mit Tofranil », *Praxis* 47 (1958) 1100-1104.
- Twarog, Betty M./Irvine H. Page**, « Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination », *The American Journal of Physiology* 175 (1953) 157-161.
- Ungar, Georges/Georges Chapouthier**, « Mécanismes moléculaires de l'utilisation de l'information par le cerveau », *L'Année psychologique* 71 (1971) 153-183.
- V-W.
- Von Mering, Otto/L. William Earley**, « Major changes in the Western medical environment », *Archives of General Psychiatry* 13 (1965) 195-201.
- Watson, John B.**, « Psychology as the behaviorist views it », *Psychological Review* 20 (1913) 158-177.
- Wenk, Gary L.**, « Animal models of Alzheimer's disease: are they valid and useful? », *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 50 (1990) 219-223.
- Wenk, Gary L./David S. Olton**, « Basal forebrain cholinergic neurons and Alzheimer's disease », in: Joseph T. Coyle (éd.), *Animal models of dementia: a synaptic neurochemical perspective*, Neurology and Neurobiology 33 (New York 1987) 81-101.
- Werman, David S.**, « Depression », in: Edward Erwin (éd.), *The Freud Encyclopedia. Theory, Therapy and Culture* (New York 2002) 145-146.
- Wilhelm M./P. Schmidt**, « Synthese und Eigenschaften von 1-Aminoalkyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienen », *Helvetica Chimica Acta* 52 (1969) 1385-1395.
- Whitehouse, Peter J.**, « Alzheimer's disease, a multisystem disorder: implications for therapy », *Psychopharmacology Bulletin* 23 (1987) 15-18.
- Whitehouse, Peter J./Donald L. Price/Arthur W. Clark/Joseph T. Coyle/Mahlon R. Delong**, « Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis », *Annals of Neurology* 10 (1981) 122-126.
- Whitehouse, Peter J./Donald L. Price/Robert G. Struble/Arthur W. Clark/Joseph T. Coyle/Mahlon R. Delong**, « Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain », *Science* 215 (1982) 1237-1239.
- Widlöcher, Daniel**, *Les logiques de la dépression* (Paris 1995 [1983]).
- William, Guy**, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised* (Rockville 1976).
- Woolley, Dilworth W./Elliott N. Shaw**, « Evidence for the participation of serotonin in mental processes », *Annals of the New York Academy of Sciences* 66 (1957) 649-665.

Y-Z

Young, Laurens D./Stephen J. Suomi/Harry F. Harlow/William T. McKinney Jr., « Early stress and later response to separation in rhesus monkeys », *The American Journal of Psychiatry* 130 (1973) 400-405.

Littérature secondaire

A-B

Ankeny, Rachel A./Sabina Leonelli, « What's so special about model organisms? », *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 42 (2011) 313-323.

Ankeny, Rachel A./Sabina Leonelli/Nicole C. Nelson/Edmund Ramsden, « Making organisms model human behavior: situated models in North-American alcohol research, 1950-onwards », *Science in Context* 27 (2014) 485-509.

Ballenger, Jesse F., *Self, Senility and Alzheimer's Disease in Modern America. A History* (Baltimore 2006).

« Necessary inventions. Antidementia drugs and heightened expectations for aging in modern American culture and society », in: Jesse F. Ballenger/Peter J. Whitehouse/Constantine G. Lyktesos/Peter V. Rabins/Jason H. T. Karlawish (éds), *Treating Dementia. Do We Have a Pill for It?* (Baltimore 2009) 189-209.

Balz, Viola, *Zwischen Wirkung und Erfahrung – eine Geschichte der Psychopharmaka. Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland, 1950-1980* (Bielefeld 2010).

« *Terra incognita*: an historiographic approach to the first chlorpromazine trials using patient records of the Psychiatric University Clinic in Heidelberg », *History of Psychiatry* 22 (2011) 182-200.

Barbara, Jean-Gaël, « Histoire contemporaine des modèles animaux en médecine », *Histoire de la recherche contemporaine* 4 (2015) 8-13.

Baszanger, Isabelle, « Des généralistes en particulier: une approche biographique des processus de socialisation professionnelle », thèse de doctorat, École des hautes études en sciences sociales, Paris, 1979.

Beach, Thomas G., « The history of Alzheimer's disease: three debates », *The Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 42 (1987) 327-349.

Belzung, Catherine/Maël Lemoine, « Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression », *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 1 (2011) 1-14.

Berrios, German E., « "Depressive pseudodementia" or "melancholic dementia": a 19th century view », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 48 (1985) 393-400.

The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology since the Nineteenth Century (Cambridge 1996).

Biehl, João Guilherm, « Pharmaceuticalization : AIDS treatment and global health politics », *Anthropological Quarterly* 80 (2007) 1083-1126.

Bjork, Daniel W., *B. F. Skinner. A Life* (Washington D. C. 2009 [1993]).

Bonah, Christian/Séverine Massat-Bourrat, « Les “agents thérapeutiques”. Paradoxes et ambiguïtés d'une histoire des remèdes aux 19^e et 20^e siècles », in: Christian Bonah/Anne Rasmussen (éds), *Histoire et médicament aux 19^e et 20^e siècles* (Paris 2008 [2005]), 23-64.

Boudon, Raymond/ Hubert Damisch/Jean Goguel/Sylvanie Guinand/Bernard Jaulin/Noël Mouloud/Jean-François Richard/Bernard Victorri, « Modèle », *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], consulté le 17 octobre 2016.

URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/modele/>.

Brain, Robert M., « The pulse of modernism : experimental physiology and aesthetic avant-gardes circa 1900 », *Studies in History and Philosophy of Science* 39 (2008) 393-417.

Burian, Richard M., « How the choice of experimental organism matters : epistemological reflections on an aspect of biological practice », *Journal of the History of Biology* 26 (1993) 351-367.

Bynum, William F., « “C’est un malade” : animal models and concepts of human diseases », *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 45 (1990) 397-413.

C

Caldwell, Anne E., *Origins of Psychopharmacology : from CPZ to LSD* (Springfield 1970).

Campbell, Nancy D., *Discovering Addiction. The Science and Politics of Substance Abuse Research* (Ann Arbor 2007).

Canguilhem, Georges, *Le normal et le pathologique* (Paris 2009a [1966]).

« Le normal et le pathologique », in : Georges Canguilhem, *La Connaissance de la vie* (Paris 2009b [1965]) 199- 218.

« L'expérimentation en biologie animale », in : Georges Canguilhem, *La Connaissance de la vie* (Paris 2009c [1965]) 19-49.

Capshew, James H., « Engineering behavior : Project Pigeon, World War II, and the conditioning of B. F. Skinner », *Technology and Culture* 34 (1993) 835-857.

Carpenter, Daniel, *Reputation and Power. Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA* (Princeton 2010).

Castel, Pierre-Henri, « L'animal humain peut-il être fou ? Note philosophique sur les modèles animaux de la psychose en psychiatrie », exposé au colloque « L'animal humain », Paris, 6 octobre 2001 [en ligne]. URL : <http://pierrehenri.castel.free.fr/Articles/animal.htm>

Castel, Robert, *La gestion des risques : de l'anti-psychiatrie à l'après psychanalyse* (Paris 2011 [1981]).

Chamayou, Grégoire, *Les Corps vils. Expérimenter sur les êtres humains aux 18^e et 19^e siècles* (Paris 2008).

Chapouthier, Georges, « À la recherche d'une biochimie de la mémoire », in: David Guez (éd.), *Mémoire et vieillissement: approche méthodologique* (Paris 1989), 7-19.

« Biochimie de la mémoire et vieillissement », in: Fondation nationale de gérontologie (éd.), *Mémoire et vieillissement: actes du 6^e Congrès, Paris, les 28 et 29 janvier 1991* (Paris), 149-157

Clarke, Adele E./Joan Fujimura (éds), *La Matérialité des sciences. Savoir-faire et instruments dans les sciences de la vie* (Paris 1996 [1992]).

Clause, Bonnie T., « The Wistar rat as a right choice: establishing mammalian standards and the ideal of a standardized mammal », *Journal of the History of Biology* 26 (1993) 329-349.

Cohen, Lawrence, *No Aging in India. Alzheimer's, the Bad Family and Other Modern Things* (Berkeley 1998).

D

Dagognet, François, *La Raison et les Remèdes* (Vendôme 1964).

Danziger, Kurt, *Constructing the Subject: Historical Origins of Psychological Research* (Cambridge 1990).

Marking the Mind: a History of Memory (Cambridge 2008).

De Chadarevian, Soraya/Harmke Kamminga, *Molecularizing Biology and Medicine. New Practices and Alliances. 1910s-1970s* (Amsterdam 1998).

Demazeux, Steeves, *Qu'est-ce que le DSM? Genèse et transformations de la bible américaine de la psychiatrie* (Paris 2013).

Desmoulin-Canselier, Sonia/Baptiste Moutaud, « Animal models and animal experimentation in the development of Deep Brain Stimulation: from a specific controversy to a multidimensional debate », *Frontiers in Neuroanatomy* 13 (2019) 1-13.

Dror, Otniel E., « The scientific image of emotion: experience and technologies of inscription », *Configurations* 7 (1999a) 355-401.

« The affect of experiment: the turn to emotion in Anglo-American physiology, 1900-40 », *Isis* 90 (1999b) 205-237.

« Is the mind a scientific object of study? Lessons from history », in: Christina E. Erneling/David M. Johnson (éds), *The Mind as a Scientific Object: Between Brain and Culture* (New York/Oxford 2004) 107-117.

Droz Mendelzweig, Marion, *Performances et défaillances du sujet âgé. Étude anthropologique des recherches sur le vieillissement cérébral* (Chêne-Bourg 2013).

Dupont, Jean-Claude, *Histoire de la neurotransmission* (Paris 1999).

« L'activité réflexe, ou le cerveau entre neurochimie et électrophysiologie », *Cahiers Alfred Binet* 2 (2001) 51-58.

« Les origines de la réduction neurochimique en psychiatrie: l'apport suédois », *Annales d'histoire et de philosophie du vivant* 6 (2002) 71-88.

« Neurosciences et mémoire », *Sens public* [en ligne] 6 (2008 [2004]), consulté le 20 juillet 2016.

URL : https://www.sens-public.org/article.php?id_article=76.

E-F

Ehrenberg, Alain, *La Fatigue d'être soi. Dépression et société* (Paris 2008 [1998]).

Engstrom, Eric J., « Researching dementia in imperial Germany: Alois Alzheimer and the economies of psychiatric practice », *Culture, Medicine, and Psychiatry* 31 (2007) 405-413.

Escobar, Rogelio, « From relays to microcontrollers: the adoption of technology in operant research », *Revista mexicana de análisis de la conducta* 40 (2014) 127-153.

Escobar, Rogelio/Kennon A. Lattal, « Nu-way snaps and snap leads: an important connection in the history of behavior analysis », *The Behavior Analyst* 37 (2014) 95-107.

Fauvelle, François-Xavier, *Le Rhinocéros d'or. Histoires du Moyen Âge africain* (Paris 2013).

Fleck, Ludwig, *Genèse et développement d'un fait scientifique* (Paris 2008 [1934]).

Fox, Patrick, « From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement », *The Milbank Quarterly* 67 (1989) 58-102.

G-H

Gachelin, Gabriel, « De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale », *Revue philosophique de la France et de l'étranger* 3 (2008) 319-326.

Gaignault, Jean-Cyr, « Criblage, *pharmacochimie* », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 10 juillet 2021. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/criblage-pharmacochimie/>

Galambos, Louis/Jane Eliot Sewell, *Networks of Innovation. Vaccine Development at Merck Sharp & Dohme, and Mulford, 1895-1995* (Cambridge 1995).

Gaudillière, Jean-Paul, *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)* (Paris 2002).

« Hormones, régimes d'innovation et stratégies d'entreprise: les exemples de Schering et Bayer », *Entreprises et histoire* 2 (2004) 84-102.

La médecine et les sciences. 19^e-20^e siècles (Paris 2006).

« L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine », *Gesnerus* 64 (2007) 93-108.

« Marketing loops: clinical research, consumption of antidepressants and the reorganization of promotion at Geigy in the 1960s and 1970s », in: Jean-Paul Gaudillière/Ulrike Thoms (éds), *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*, Studies for the Society for the Social History of Medicine 22 (London 2015a) 167-189.

« Une manière industrielle de savoir », in : Christophe Bonneuil/Dominique Pestre (éds), *Histoire des sciences et des savoirs*, 3. *Le siècle des technosciences (depuis 1914)* (Paris 2015b) 85-105.

Gaudillière, Jean-Paul/Ulrike Thoms, « Pharmaceutical firms and the construction of drug markets: from branding to scientific marketing », *History and Technology* 29 (2013) 105-115.

The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry, Studies for the Society for the Social History of Medicine 22 (London 2015a) 167-189.

Gerber, Lucie, « Comment la dépression vint aux singes. Harry F. Harlow et le défi de la psychopathologie expérimentale » in : Christine Langlois/Baptiste Moutaud (éds), *Folies ?, Terrain – Anthropologie & sciences humaines* (n° 76, à paraître printemps 2022).

« Marketing loops: the development of psychopharmacological screening at Geigy in the 1960s and 1970s », in : Jean-Paul Gaudillière/Ulrike Thoms (éds), *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*, Studies for the Society for the Social History of Medicine 22 (London 2015) 191-212.

« Learning to stand tall: idiopathic scoliosis, behavioral electronics, and technologically-assisted patient participation in treatment, c. 1969-1992 », *Journal of the History of the Behavioral Sciences* 56 (2020) 237-257.

Gerber, Lucie/Jean-Paul Gaudillière, « Marketing masked depression. Physicians, pharmaceutical firms and the redefinition of mood disorders in the 1960s-1970s », *Bulletin of the History of Medicine* 90 (2016) 455-490.

Gluck, John P., « Harry F. Harlow and animal research: reflection on the ethical paradox », *Ethics & Behavior* 7 (1997) 149-161.

Golinski, Jan, *Making Natural Knowledge. Constructivism and the History of Science* (Cambridge 1998).

Gradmann, Christoph, « A harmony of illusions: clinical and experimental testing of Robert Koch's tuberculin 1890-1900 », *Studies in History and Philosophy Part C* 35 (2004) 465-481.

« Maladies expérimentales. Les expériences sur l'animal aux débuts de la bactériologie médicale », in : Gabriel Gachelin (éd.), *Les Organismes modèles dans la recherche médicale* (Paris 2006) 75-94.

Greene, Jeremy A., « Attention to "details": etiquette and the pharmaceutical salesman in postwar America », *Social Studies of Science* 34 (2004) 271-292.

Prescribing by Numbers. Drugs and the Definition of Disease (Baltimore 2008 [2007]).

Greenwood, John D., « Understanding the "cognitive revolution" in psychology », *Journal of the History of the Behavioral Sciences* 35 (1999) 1-22.

Gubrium, Jaber F., « Structuring and destructuring the course of illness: the Alzheimer's disease experience », *Sociology of Health and Illness* 9 (1987) 1-24.

Gudmundsson, Kristjan, «The emergence of B. F. Skinner's theory of operant behavior: a case study in the history and philosophy of science», thèse de doctorat, the University of Western Ontario, 1983 [en ligne].

URL: <https://ir.lib.uwo.ca/digitizedtheses/1274>.

Guise-Richardson, Catherine (cai) E., «Protecting mental health in the age of anxiety: the context of Valium's development, synthesis, and discovery in the United States, to 1963», thèse de doctorat, Iowa State University, 2009 [en ligne].

URL: <https://lib.dr.iastate.edu/etd/10574>.

Gzil, Fabrice, «Problèmes philosophiques soulevés par la maladie d'Alzheimer. (Histoire des sciences, épistémologie, éthique)», thèse de doctorat, Université Paris 1 – Panthéon Sorbonne, 2007.

Hackenberg, Timothy D., «Jacques Loeb, B. F. Skinner and the legacy of prediction and control», *The Behavior Analyst* 18 (1995) 225-236.

Hacking, Ian, *Representing and Intervening. Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science* (Cambridge 1983).

L'Âme réécrite. Étude sur la personnalité multiple et les sciences de la mémoire (Le Plessis-Robinson 1998 [Princeton 1995]).

Haraway, Donna, «Metaphors into hardware: Harry Harlow and the technology of love», in: Donna Haraway, *Primate Visions: Gender, Race, and Nature in the World of Modern Science* (New York 1989) 231-243.

Healy, David, *The Antidepressant Era* (Cambridge 2000 [1997]).

The Creation of Psychopharmacology (Cambridge 2002).

Let Them Eat Prozac: the Unhealthy Relationship between the Pharmaceutical Industry and Depression (New York 2006).

«Notes toward a future history of treatments for cognitive failure», in: Jesse F. Ballenger/Peter J. Whitehouse/Constantine G. Lyktesos/Peter V. Rabins/Jason H. T. Karlawish (éds), *Treating Dementia. Do We Have a Pill for It?* (Baltimore 2009) 25-41.

Healy, David H./Marie Savage, «Reserpine exhumed», *British Journal of Psychiatry* 72 (1998) 376-378.

Herzberg, David, *Happy Pills in America: from Miltown to Prozac* (Baltimore 2009).

Hess, Volker/Benoît Majerus, «Writing the history of psychiatry in the 20th century», *History of Psychiatry* 22 (2011) 139-145.

Hirshbein, Laura D., «Science, gender, and the emergence of depression in American psychiatry, 1952-1980», *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 61 (2006) 187-216.

American Melancholy: Constructions of Depression in the Twentieth Century (New Brunswick 2009).

Holmes, Frederic L., «The old martyr of science: the frog in experimental physiology», *Journal of the History of Biology* 26 (1993) 311-328.

Horwitz, Allan V., « How an age of anxiety became an age of depression », *The Milbank Quarterly* 88 (2010) 112-138.

Huber, Lara/Lara K. Keuck, « Mutant mice : experimental organisms as materialised models in biomedicine », *Studies in History and Philosophy of Science Part C* 44 (2013) 385-391.

I-J-K

Ipo, Hélén, « The depression paradigm and beyond », *Science & Technology Studies* 24 (2020) 81-112.

Karlawish, Jason H. T., « The search for a coherent language : the science and politics of drug testing and approval », in : Marshall B. Kapp (éd.), *Ethics, Law and Aging Review 8: Issues in Conducting Research with and about Older Adults* (New York 2002) 39-56.

Katzman, Robert/ Katherine. L. Bick, *Alzheimer Disease. The Changing View* (San Diego 2000).

Kirk, Robert G. W., « The Silver Spring monkey controversy : changing cultures of care in twentieth-century laboratory animal research », *HoST – Journal of History of Science and Technology* 13 (2019) 31-59.

Kirk, Robert G. W./Edmund Ramsden, « Working across species down on the farm : Howard S. Liddell and the development of comparative psychopathology, c. 1923-1962 », *History and Philosophy of the Life Sciences* 40 (2018) 1-29.

Koch, Ulrich, « The uses of trauma in experiment : traumatic stress and the history of experimental neurosis, c. 1925-1975 », *Science in Context* 32 (2019) 327-351.

Kohler, Robert E., « Drosophila : a life in the laboratory », *Journal of the History of Biology* 26 (1993) 281-310.

Lords of the Fly: Drosophila Genetics and the Experimental Life (Chicago 1994).

L

Lanteri-Laura, Georges, « La chronicité dans la psychiatrie moderne française. Note d'histoire théorique et sociale », *Annales. Économies, sociétés, civilisations* 27 (1972) 548-568.

Latour, Bruno, « When things strike back : a possible contribution of “science studies” to the social sciences », *The British Journal of Sociology* 51 (2000) 107-123.

« Des sujets récalcitrants », in : Bruno Latour, *Chroniques d'un amateur de sciences* [en ligne] (Paris, 2006 [1997]), dernier accès octobre 2021. URL : <https://books.openedition.org/pressesmines/204>.

Lattal, Kennon A., « Steps and pips in the history of the cumulative recorder », *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 82 (2004) 329-355.

Lemoine, Maël, « Extrapolation from animal model of depressive disorders : what's lost in translation ? », in : Jérôme C. Wakefield/Steeves Demazeux (éds), *Sadness or*

Depression? International Perspectives on the Depression Epidemic and its Meaning, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences 15 (Dordrecht 2016) 157-172.

Lesch, John E., *Science and Medicine in France: the Emergence of Experimental Physiology, 1790-1855* (Cambridge 1984).

« Chemistry and biomedicine in an industrial setting: the invention of the sulfa drugs », in: Seymour H. Masket (éd.), *Chemical Sciences in the Modern World* (Philadelphia 1993) 158-215.

Levens, Joshua P., « Sex, neurosis and animal behavior: the emergence of American psychobiology and the research of W. Horsley Gantt and Frank A. Beach », thèse de doctorat, The Johns Hopkins University, Baltimore, 2005.

Liebing, Annette, « From the periphery to the center. Treating noncognitive, especially behavioral and psychological, symptoms of dementia », in: Jesse F. Ballenger/Peter J. Whitehouse/Constantine G. Lyktesos/Peter V. Rabins/Jason H. T. Karlawish (éds), *Treating Dementia. Do We Have a Pill for It?* (Baltimore 2009) 74-97.

Lock, Margaret, *The Alzheimer conundrum: entanglements of dementia and aging* (Princeton 2013).

Logan, Cheryl A., « The altered rationale for the choice of a standard animal in experimental psychology: Henry H. Donaldson, Adolf Meyer, and “the” albino rat », *History of Psychology* 2 (1999) 3-24.

« Before there were standards: the role of test animals in the production of empirical generality in physiology », *Journal of the History of Biology* 35 (2002) 329-363.

Löwy, Ilana, « The experimental body », in: Roger Cooter/John Pickstone (éds), *Medicine in the Twentieth Century* (Amsterdam 2000) 435-449.

« Essai clinique », in: Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale* (Paris 2004) 441-446.

« Historiography of biomedicine: “bio”, “medicine”, and in between », *Isis* 102 (2011) 116-122.

Löwy, Ilana/Jean-Paul Gaudillière, *Les Souris de laboratoire comme objet technique* (Inserm, 1996).

« Disciplining cancer: mice and the practice of genetic purity », in: Jean-Paul Gaudillière/Ilana Löwy (éds), *The Invisible Industrialist. Manufactures and the Production of Scientific Knowledge* (Houndmills 1998) 209-249.

M-N

Marks, Harry, *La Médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)* (Le Plessis-Robinson 1999 [Cambridge 1997]).

Maurer, Konrad/Stephan Volk/Hector Gerbaldo 1997, « Auguste D. and Alzheimer's disease », *The Lancet* 349 (1997) 1546-1549.

Meier, Marietta/Mario König/Magaly Thornay, *Testfall Münsterlingen. Klinische Versuche in der Psychiatrie, 1940-1980* (Zürich 2019).

Mendelsohn, J. Andrew, « Bactériologie », in: Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale* (Paris 2004) 147-153.

Mengal, Paul, « Cognitivism », in: Roland Doron/ Françoise Parot (éds), *Dictionnaire de psychologie* (Paris 2007 [1991]) 126-127.

Metzl, Jonathan, *Prozac on the Couch: Prescribing Gender in the Era of Wonder Drugs* (Durham 2003).

Moreira, Tiago, « Truth and hope in drug development and evaluation in Alzheimer's disease », in: Jesse F. Ballenger/Peter J. Whitehouse/Constantine G. Lyketsos/Peter V. Rabins/Jason H. T. Karlawish (éds), *Treating Dementia. Do We Have a Pill for It?* (Baltimore 2009) 210-230.

« La démence, entre laboratoire et marché », *Sciences sociales et santé* 32 (2014) 69-98.

Moreira, Tiago/Carl May/John Bond, « Regulatory objectivity in action: mild cognitive impairment and the collective production of uncertainty », *Social Studies of Science* 39 (2009) 665-690.

Museum für Gestaltung Zürich, Janser, Andres/Barbara Junod, *Corporate Diversity: Swiss Graphic Design and Advertising by Geigy, 1940-1970* (Baden 2009).

Nelson, Nicole C., « Modeling mouse, human, and discipline: epistemic scaffolds in animal behavior genetics », *Social Studies of Science* 43 (2013) 3-29.

Model Behavior: Animal Experiments, Complexity, and the Genetics of Psychiatric Disorders (Chicago 2018)

Nicolas, Serge, « Les idées sur la mémoire d'un contemporain de Bergson: Théodule Ribot (1839-1916) », in: Robert Jaffard R./Bruno Claverie/ Bernard Andrieu (éds), *Cerveau et mémoires: Bergson, Ribot et la neuropsychologie* (Bordeaux 1998) 11-42.

P

Parot, Françoise, « Béhaviorisme », in: Roland Doron/Françoise Parot (éds), *Dictionnaire de psychologie* (Paris 2007 [1991]), 86-87.

« Le fonctionnalisme des behavioristes; histoire et actualité », in: Françoise Parot (éd.), *Les Fonctions en psychologie. Enjeux et débats* (Wavre 2008) 99-116.

Pauly, Philip J., *Controlling Life. Jacques Loeb and the Engineering Ideal in Biology* (New York, Oxford 1987).

Pestre, Dominique, « Pour une histoire sociale et culturelle des sciences. Nouvelles définitions, nouveaux objets, nouvelles pratiques », *Annales. Histoire, sciences sociales* 50 (1995) 487-522.

Pichot, André, « Qu'est-ce que le comportement? », in: Françoise Burgat (éd.), *Penser le comportement animal* (Paris, Versailles 2010) 56-67.

Pidoux, Vincent, « Psychotrope, dépression et intersubjectivité: l'épistémologie clinique de Roland Kuhn ou le *faire science* de la psychiatrie existentielle », *Histoire, médecine et santé* 6 (2015) 49-69.

Pinell, Patrice, « Mouvement associatif », in : Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale* (Paris 2004) 762-765.

Pressman, Jack D., *Last Resort: Psychosurgery and the Limits of Medicine* (New York 1998).

R-S

Rabeharisoa, Vololona, « De la médecine à la biomédecine : les multiples figures du patient », *Mines. Revue des ingénieurs* 440 (2009) 45-49.

Rader, Karen, *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955* (Princeton 2004).

Ramsden, Edmund, « A neurotic dog's life: experimental psychiatry and the conditional reflex method in the work of W. Horsley Gantt », *Isis* 109 (2018) 276-301.

Rasmussen, Nicolas, « Making the first anti-depressant: amphetamine in American medicine, 1929-1950 », *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 61 (2006) 288-323.

On speed. The Many Lives of Amphetamine (New York 2009 [2008]).

Rémy, Catherine, « L'animal cobaye : un corps sans intériorité ? Un regard ethnographique sur l'expérimentation animale », *Journal des anthropologues* 112-113 (2008) 367-384.

Rheinberger, Hans-Jörg, *An Epistemology of the Concrete. Twentieth-Century Histories of Life* (Durham 2010).

Introduction à la philosophie des sciences (Paris 2014).

Richelle, Marc, « Cognition », in : Roland Doron/Françoise Parot (éds), *Dictionnaire de psychologie* (Paris 2007), 125-126.

« Conditionnement », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 27 août 2021. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/conditionnement/>

Rose, Nikolas/Joelle M. Abi-Rached, *Neuro: the New Brain Sciences and the Management of the Mind* (Princeton 2013)

Rutherford, Alexandra, *Beyond the Box: B. F. Skinner's Technology of Behavior from Laboratory to Life, 1950s-1970s* (Toronto 2009).

S-T

Salomon-Bayet, Claire, *L'Institution de la science et l'expérience du vivant. Méthode et expérience à l'Académie royale des sciences 1666-1973* (Paris 1978).

« Laboratoire », in : Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale* (Paris 2004) 669-673.

Sandelowski, Margarete, *Pain, Pleasure and American Childbirth: from the Twilight Sleep to the Read Method, 1914-1960* (Westport 1984)

Sandler, Merton, « Monoamine oxidase inhibitors in depression: history and mythology », *Journal of Psychopharmacology* 4 (1990) 135-139.

Shorter, Edward, « Vital depression as an aspect of endogenous depression (vs. reactive depression) », *A Historical Dictionary of Psychiatry* (New York 2005a), 127-128.

« Freyhan's concept of "target symptoms" », *A Historical Dictionary of Psychiatry* (New York 2005b), 356-357.

« The doctrine of the two depressions in historical perspective », *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115 (2007) 5-13.

Before Prozac: the Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry (Oxford 2009).

Sinaceur, Hourya, « Modèle », in: Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire d'histoire et philosophie des sciences* (Paris 1999) 649-651.

Sinding, Christiane, « Making the unit of insulin: standards, clinical work, and industry, 1920-1925 », *Bulletin of the History of Medicine* 76 (2002) 231-270.

Smith, Laurence D., *Behaviorism and Logical Positivism. A Reassessment of the Alliance* (Stanford 1986).

« On prediction and control. B. F. Skinner and the technological ideal of science », *American Psychologist* 47 (1992) 216-223.

Stengers, Isabelle, *Cosmopolitiques* 7 vols (Paris 1996-1997).

Swazey, Judith P., *Chlorpromazine in Psychiatry: a Study of Therapeutic Innovation* (Cambridge 1974).

Tilquin, André, *Le Behaviorisme, origine et développement de la psychologie de réaction en Amérique* (Paris 1942).

Todes, Daniel P., « Pavlov's physiology factory », *Isis* 88 (1997) 205-246.

Pavlov's Physiology Factory: Experiment, Interpretation, Laboratory Enterprise (Baltimore 2002).

Ivan Pavlov. A Russian Life in Science (Oxford 2014).

Tone, Andrea, *The Age of Anxiety: a History of America's Turbulent Affair with Tranquilizers* (New York 2009).

V-W

Valenstein, Elliott S., *Blaming the Brain: the Truth about Drugs and Mental Health* (New York 1988).

The War of the Soups and the Sparks. The Discovery of Neurotransmitters and the Dispute over How Nerves Communicate (New York 2005).

Vicedo, Marga, « The evolution of Harry Harlow: from the nature to the nurture of love », *History of Psychiatry* 21 (2010) 190-205.

The Nature & Nurture of Love. From Imprinting to Attachment in Cold War America (Chicago 2103).

Vos, Rein, « Profiling drugs and diseases. The shaping, making, and marketing of drugs for Alzheimer's disease », in: Jesse F. Ballenger/Peter J. Whitehouse/Constantine G. Lyktesos, Peter V. Rabins/Jason H. T. Karlawish (éds), *Treating Dementia. Do We Have a Pill for It?* (Baltimore 2009) 147-167.

Weber, Matthias M., *Die Entwicklung der Psychopharmakologie im Zeitalter der naturwissenschaftlichen Medizin: Ideengeschichte eines psychiatrischen Therapiesystems* (München 1999).

Wilson, Duncan, « Quantifying the quiet epidemic. Diagnosing dementia in late 20th-century Britain », *History of the Human Sciences* 27 (2014) 126-146.

Winter, Alison, « The making of "truth serum", 1920-1940 », *Bulletin of the History of Medicine* 79 (2005) 500-533.

« Cats on the couch: the experimental production of animal neurosis », *Science in Context* 29 (2016) 77-105.

Index des noms de personnes

A

Alzheimer, Aloïs 171-172, 174

171 n. 2, 174 n. 10

Atkinson, Richard 185

186 n. 50

Axelrod, Julius 128

B

Bacon, Francis 63

Bartus, Raymond 195-196, 205, 208

*179 n. 26, 195 n. 70, 196 n. 71-
n. 75, 205 n. 93, 207 n. 96, 208 n. 102,
209 n. 106-n. 107, 210 n. 108*

Baruk, Henri 111

Beck, Aaron 239, 259

Bernard, Claude 15-17

15 n. 10

Beyer, Karl 66-68, 78

66 n. 65, 68 n. 69-n. 70, 80 n. 106

Bibring, Edward 258

Boren, John 80

*79 n. 102-103, 80 n. 106, 81 n. 110,
83 n. 114, 84 n. 116, 85 n. 119*

Bowen, David 198-199

199 n. 79

Bowlby, John 249-250, 253-254, 261

249 n. 48, 250 n. 51-n. 52

Brady, Joseph 68, 77-83, 87

68 n. 70, 77 n. 100, 81 n. 109,

82 n. 111, 83 n. 112, 87 n. 125

Brodie, Bernard 118-120, 123-125

*118 n. 77, n. 81-n. 82, 119 n. 83-n. 85,
n. 87-n. 88, 120 n. 90-n. 91 et n. 93, 122 n. 96,
123 n. 99, 124 n. 102, 125 n. 103-n. 105*

Bunney, William 128, 240-24

*128 n. 110, 240 n. 19-n. 20, 241 n. 22,
266 n. 93*

Butler, Robert 177-178

C

Charcot, Jean-Martin 22

Coyle, Joseph 201-202

*201 n. 85 et n. 87, 202 n. 88-n. 89,
203 n. 90-n. 91*

Crozier, William John 52

D

Davies, Peter 199

199 n. 80, 200 n. 84

Davis, John 128

128 n. 110

Davis, Kenneth 213, 216-217

*211, n. 110, 214 n. 119, 217 n. 130,
222 n. 149*

Delay, Jean 111-112, 144

*24 n. 47, 95 n. 11, 96 n. 15, 103 n. 40,
104 n. 44, 110 n. 54-n. 55, 111 n. 60-n. 61*

Delini-Stula, Alexandra 114, 165

*114 n. 68, 115 n. 69, 118 n. 80,
122 n. 96-n. 97, 127 n. 107, 151 n. 60-
n. 61, 165 n. 95*

Deutsch, J. Anthony 189-194

*181 n. 31, 190 n. 59, 191 n. 60-n. 62,
192 n. 64, 193 n. 66*

Dews, Peter 75-79, 87

*75 n. 96, 76 n. 97, 77 n. 98-n. 99,
84 n. 117, 85 n. 120, 88 n. 126*

Dingell, James 124

123 n. 99

Domenjoz, Robert 99, 104-105, 110, 122

*99 n. 21 et n. 25, 101 n. 33, 105 n. 46,
110 n. 53 et n. 56, 111 n. 58, 122 n. 98*

Drachman, David 194

195 n. 68-n. 69, 211 n. 110, 222 n. 142

Dupuytren, Guillaume 15

E

- Engel, George** 239, 252-253, 258-259
252 n.56, 253 n.58, 259 n.74
Estes, William 57-58, 61, 77, 80
58, n.43, 60 n.46
Everett, Guy 127

F

- Ferrier, David** 21-22
Ferster, Charles 70-71, 76
71 n.77-n.78, 74 n.90
Flourens, Pierre 15
Freud, Sigmund 258
Freyhan, Fritz 135-138, 141
104 n.43, 134 n.12, 136 n.20,
137 n.22-n.26, 138, n.27 et n.29, 141 n.36

G

- Gaddum, John** 117
117, n.75
Gerbrands, Ralph 74
Giannelli, Michael 269
270 n.106
Glowinski, Jacques 128

H

- Häffiger, Franz** 98, 108, 123
99 n.22, n.24 et n.26, 108 n.49,
123 n.100
Hansen, Ernst 250
250 n.53
Harlow, Harry 44, 233-236, 241-251,
 254-258, 260-261, 263, 265-269, 271
233 n.2, 234 n.3-n.7, 241 n.23,
243 n.27-n.29, 244 n.31-n.33, 245 n.35-
n.36, 246 n.38-n.39, 247 n.41-n.42,
248 n.43 et n.45, 249 n.47, 250 n.53,
254 n.61, 255 n.62-n.64, 257 n.67,
258 n.68-n.69, 261 n.76, 262 n.78-n.79,
264 n.86-n.87, 267 n.98, 268 n.101,
269 n.103
Harlow, Margaret 247
246 n.39, 248 n.43
Hayworth, Rita 215
Heron, William 65
Herz, Albert 187
Herzberg, David 145, 239
25 n.53, 145 n.45, 239 n.16
Hippius, Hanns 163
45 n.2

I-J

- Irwin, Samuel** 88, 89
89 n.127
Iversen, Leslie 128
Janssen, Paul 152
152 n.64, 153 n.65, 155 n.69

K

- Katzman, Robert** 176-178
176 n.16, 200 n.84
Kaufman, Charles 251-253
145 n.44, 212 n.113, 252 n.54,
253 n.59
Kidd, Michael 175
Kielholz, Paul 107, 132-133, 140-141,
 161, 163
40 n.84, 95 n.8 et n.12, 96 n.13,
104 n.44, 125 n.105, 132 n.6, 134 n.9 et 13,
139 n.32, 140 n.34-35, 161 n.83, 162 n.89
Killeen, Peter 73
73 n.84 et n.86
Klerman, Gerald 240
103 n.42, 111 n.59, 241 n.21
Kline, Nathan 93-94, 120-122
94 n.4, 121 n.94
Kraepelin, Emil 101, 171-173
172 n.7
Krayer, Otto 75
Krutch, Joseph Wood 63-64
63 n.60
Kuhn, Roland 93-94, 99-105, 107,
 111, 132
94 n.5, 99 n.25, 100 n.28 et n.30,
101 n.33, 102 n.37, 103 n.39 et n.41,
104 n.43

L

- Leavitt, Janet** 195
195 n.68
Leber, Paul 219, 224
217 n.133, 219 n.138, 220 n.139 et
n.141, 221 n.145, 223 n.154, 224 n.156,
226 n.162
Lehmann, Heinz 113, 240
113 n.165
Lewinsohn, Peter 239
Loeb, Jacques 52, 60

M

- Margendie, François** 15

- McKinney Jr., William** 234, 240-241, 261, 266
201 n.85 et n.87, 240 n.19-n.20, 241 n.22, 254 n.61, 255 n.62-n.63, 262 n.77-n.79, 263 n.80, 264 n.84-n.86, 266 n.93, 267 n.97-n.99, 268 n.101
- Milner, Brenda** 184
184 n.40
- Mohs, Richard** 213
211 n.110, 214 n.119, 217 n.130
- Morpurgo, Clara** 108, 151, 153
142 n.38
- N-P
- Nixon, Richard** 177
- Pavlov, Ivan** 22, 52
22 n.42
- Penfield, Wilder** 184
- Perry, Elaine** 199
200 n.81-n.82
- Perry, Robert** 200 n.81-82
- Perusini, Gaetano** 172
- Pichot, Pierre** 163
23 n.46, 35 n.78
- Pope, Alfred** 198
- R
- Reichsman, Franz** 252
252 n.56
- Ribot, Théodule** 192
- Robertson, James** 249
250 n.51
- Rosenblum, Leonard** 251-253
252 n.54, 253 n.59
- Roth, Martin** 175
- S
- Schildkraut, Joseph** 128, 237
128 n.110, 238 n.11
- Schindler, Walter** 98, 154
153 n.66, 155 n.68 et n.70, 164 n.94
- Schmale, Arthur** 253, 258-260
259 n.72-n.73, 260 n.75
- Schneider, Kurt** 101-102
- Seay, Billy** 250
250 n.53
- Seligman, Martin E.** 235, 259, 271
235 n.8
- Senay, Edward** 235
235 n.8, 254 n.60
- Shannon, Claude** 185
- Shaw, Elliot** 117
117 n.76, 211 n.111
- Shiffrin, Richard** 185
186 n.50
- Skinner, Burrhus** 43, 46-47, 49-58, 60-65, 68-78, 80, 87, 245, 274
49 n.14 et n.16, 50 n.17-n.18, 53 n.29, 54 n.33, 55 n.35, 58 n.43, 60 n.46, 61 n.52, 62 n.55-n.57, 64 n.61, 65 n.63-n.64, 66 n.65, 68 n.70-n.71, 69 n.72 et n.74, 71 n.77, 74 n.87, 75 n.93-n.94, 79 n.102-n.103, 80 n.106, 81 n.110, 83 n.114, 84 n.115-n.116, 85 n.119
- Spitz, René** 252-253
252 n.55
- Stoll, Willy** 148
148 n.52
- Sulser, Fridolin** 124
120 n.91, 122 n.96, 123 n.99, 124 n.102, 125 n.103-n.104
- Summers, William** 212, 214-216, 218, 227
212 n.112-n.115, 221 n.146
- Suomi, Stephen** 234, 256-257, 264, 267-268
233 n.2, 234 n.4-n.5, 254 n.61, 255 n.62-n.63, 256 n.65, 257 n.66, 258 n.68-n.69, 261 n.76, 262 n.78-n.79, 264 n.86-n.87, 265 n.91, 267 n.97-n.99, 268 n.101, 269 n.103
- T
- Theobald, Walter** 99, 104-105, 108, 110, 122, 154, 164, 166
99 n.21, 105 n.46, 108 n.50, 110 n.53 et n.56, 111 n.58, 122 n.98, 125 n.105, 126 n.106, 142 n.38, 143 n.41, 153 n.66, 155 n.68 et n.70, 164 n.94
- Toman, James E.** 127
- W
- Watson, John Broadus** 47-50, 245
47 n.7
- Whitehouse, Peter** 201
203 n.90-n.91, 222 n.148
- Wolf, Katherine** 252
252 n.55
- Woolley, Dilworth** 117
117 n.76

Table des figures et crédit

Fig. 1, p. 55

Un rat dans une boîte de Skinner. Animal Testing. Rat in Skinner box. SS2108030/AJ483A/ © Photo Researchers, Inc./ Science Source

Fig. 2, p. 59

Courbes moyennes pour six rats sur quatre jours consécutifs, représentant la réduction du taux de réponse durant des périodes successives d' « anxiété ». « T » marque le déclenchement du signal sonore et « S » l'administration du choc électrique, suivi de l'interruption du signal sonore.

Estes, William K./Burrhus F. Skinner, « Some quantitative properties of anxiety », *Journal of Experimental Psychology* 29 (1941) 390-400, p. 393.

DOI : <https://doi.org/10.1037/h0062283> Domaine public

Fig. 3, p. 70

Une photographie du projet de missiles guidés par pigeon conçu par Burrhus F. Skinner pendant la Seconde Guerre mondiale. © B. F. Skinner Foundation

Fig. 4, p. 83

Courbes cumulatives montrant l'effet de l'amphétamine et de la réserpine sur la performance du rat AA-26. Brady, Joseph V., « Assessment of drug effects on emotional behavior », *Science* 123 (1956) 1033-1034, p. 1034.

DOI : <https://www.science.org/doi/10.1126/science.123.3206.1033> Reprinted with permission from AAAS.

Fig. 5, p. 141

Représentation graphique des composantes de l'action de différents antidépresseurs selon Paul Kielholz *et al.* / Kielholz, Paul / Felix Labhardt / Raymond Battagay / Wilfried Rümmele / Hans Feer, « Therapie der Depressionen und der depressiven Krankheitszustände », *Deutsche medizinische Wochenschrift* 88 (1963) 1617-1624, p. 1618. DOI : 10.1055/s-0028-1112273. The copyright stays with Publisher, and that any further reuse will need explicit permission from Publisher. © Georg Thieme Verlag KG.

Fig. 6, p. 158

Le « spectre d'action équilibré » de l'antidépresseur Ludiomil / Archives de l'entreprise Novartis AG, Fonds Ciba-Geigy, Brochure promotionnelle, *Ludiomil: Spectre d'action équilibré*, Schweiz (französisch, Neutral), 06.1977 © Archives de l'entreprise Novartis AG

Fig. 7, p. 235

Deux versions de la chambre verticale. Harlow Harry F. / Stephen J. Suomi / William T. McKinney Jr., « Experimental production of depression in monkeys », *Mainly Monkeys 1* (1970) 6-12, p. 9. Reproduit avec l'autorisation du Wisconsin National Primate Research Center. © WNPRC

Fig. 8, p. 251

Réaction en deux phases – « protestation » puis « désespoir » – à la séparation maternelle. Harlow Harry F. / Stephen J. Suomi / William T. McKinney Jr., « Experimental production of depression in monkeys », *Mainly Monkeys 1* (1970) 6-12, p. 8. Reproduit avec l'autorisation du Wisconsin National Primate Research Center. © WNPRC

Parutions*

* Sauf mention contraire, ces ouvrages sont également disponibles en accès libre www.chuv.ch/bhms

Bibliothèque d'histoire de la médecine et de la santé

Le laboratoire des esprits animaux. Modéliser le trouble mental à l'ère de la psychopharmacologie

L. Gerber, 324 p., 2022

Les médecins qui comptent. Médecine populationnelle au 19^e siècle à Genève

Ch. Ruffieux, 305 p., 2022

Les deux langages de la modernité. Jean Starobinski entre littérature et science

A. Trucchio, 250 p., 2021

Le mouvement peut-il guérir? Les usages médicaux de la gymnastique au 19^e siècle

G. Quin, 352 p., 2019

Visages. Histoires, représentations, créations

Édité par L. Guido, M. Hennard Dutheil de la Rochère, B. Maire, F. Panese et N. Roelens, avec un prélude de J.-J. Courtine, XXII et 410 p., 2017

L'Usage du sexe. Lettres au Dr Tissot, auteur de «L'Onanisme» (1760)

Édition, introduction et notes par P. Singy, X et 278 p., 2014

L'Imprimé scientifique. Enjeux matériels et intellectuels

Édité par M. Nicoli, 186 p., 2014

Les mots du corps. Expérience de la maladie dans des lettres de patients à un médecin du 18^e siècle: Samuel Auguste Tissot

S. Pilloud, avec une préface par O. Faure, XVIII et 374 p., 2013

Maladies en lettres, 17^e-21^e siècles

Édité par V. Barras et M. Dinges, 266 p., 2013

Le compas & le bistouri. Architectures de la médecine et du tourisme curatif. L'exemple vaudois (1760-1940)

D. Lüthi, avec une préface par A.-M. Châtelet, XXII et 548 p., 2012

Body, Disease and Treatment in a Changing World. Latin Texts and Contexts in Ancient and Medieval Medicine

Édité par D. R. Langslow et B. Maire, XVIII et 404 p., 2010

Anatomie d'une institution médicale. La Faculté de médecine de Genève (1876-1920)

Ph. Rieder, XII et 392 p., 2009

Le style des gestes. Corporéité et kinésie dans le récit littéraire

G. Bolens, avec une préface par A. Berthoz, XIV et 156 p., 2008

La médecine dans l'Antiquité grecque et romaine

H. King et V. Dasen, XII et 130 p., 2008

L'Ombre de César. Les chirurgiens et la construction du système hospitalier vaudois(1840-1960)

P.-Y. Donzé, avec une préface par J. V. Pickstone, XX et 369 p., 2007

Medicina, soror philosophiae. Regards sur la littérature et les textes médicaux antiques (1975-2005)

Ph. Mudry. Édité par B. Maire, avec une préface par J. Pigeaud, XXIV et 545 p., 2006

La formation des infirmiers en psychiatrie. Histoire de l'école cantonale vaudoise d'infirmières et d'infirmiers en psychiatrie 1961-1996 (ECVIP)

J. Pedroletti, VIII et 231 p., 2004

Bâtir, gérer, soigner. Histoire des établissements hospitaliers de Suisse romande

P.-Y. Donzé, 388 p., 2003

Visions du rêve

Édité par V. Barras, J. Gasser, Ph. Junod, Ph. Kaenel et O. Mottaz, 288 p., 2002

Rejetées, rebelles, mal adaptées. Débat sur l'eugénisme. Pratique de la stérilisation non volontaire en Suisse romande au 20^e siècle

G. Heller, G. Jeanmonod et J. Gasser, 482 p., 2002

Médecins voyageurs. Théorie et pratique du voyage médical au début du 19^e siècle

D. Vaj, 348 p., 2002

La médecine à Genève jusqu'à la fin du 18^e siècle

L. Gautier, réédition, avec une préface par J. Starobinski
et une introduction par V. Barras et M. Louis-Courvoisier, 746 p., 2001

*L'Avènement de la médecine clinique moderne en Europe, 1750-1815.**Politique, institutions et savoirs*

O. Keel, 544 p., 2001

*Soigner et consoler. La vie quotidienne dans un hôpital à la fin de l'Ancien Régime**(Genève 1750-1820)*

M. Louis-Courvoisier, 336 p., 2000

Sources en perspectives*Galien, Tempéraments. Traités sur la composition des corps*

Édition bilingue grec-français

Introduction, traduction et notes par V. Barras et T. Birchler, 334 p., 2022

Walter B. Cannon, Conférences sur les émotions et l'homéostasie, Paris, 1930

Édition, introduction et notes par M. Arminjon, 400 p., 2020

C. G. Jung, Comptes rendus critiques de la psychologie francophone

Introduction, traduction et notes par F. Serina, 204 p., 2020

Maqari, Le Recueil des vertus de la médecine ancienne. La médecine gréco-arabe en Mauritanie

Édition, introduction et notes par B. Graz, V. Barras, A.-M. Moulin
et C. Fortier, 361 p., 2017

Archives du corps et de la santé au 18^e siècle: les lettres de patients au Dr Samuel Auguste Tissot (1728-1797)

S. Pilloud, M. Louis-Courvoisier et V. Barras

Base de données en ligne: <http://tissot.unil.ch/fmi/webd/Tissot> 2013

Documenter l'histoire de la santé et de la maladie au siècle des Lumières: les consultations épistolaires adressées au Dr Samuel Auguste Tissot (1728-1797)

S. Pilloud, 50 p., 2013

Samuel Auguste Tissot, De la Médecine civile ou de la Police de la Médecine

Édition par M. Nicoli, introduction par D. Tosato-Rigo et M. Nicoli,
LXX et 160 p., 2009

Gabriel Tarde, « Sur le sommeil. Ou plutôt sur les rêves ». Et autres textes inédits
Édition, introduction et notes par J. Carroy et L. Salmon, VIII
et 228 p., 2009

Se soigner par les plantes. Les « Remèdes » de Gargile Martial
Édition, traduction et notes par B. Maire avec un avant-propos
par K. Hostettmann et un dossier iconographique par M. Fuchs,
XXXVI et 136 p., 2007

Hors-série

(Sauf mention contraire, ces ouvrages ne sont pas en accès libre.)

Pierre Decker, médecin et collectionneur
G. Monney, C. Noverraz et V. Barras, 240 p., 2021

Histoire de la médecine par Jean Starobinski
Édition établie par V. Barras
En co-édition avec Héros-Limite, 110 p., 2020

La Société Suisse d'Orthopédie et de Traumatologie au tournant du nouveau millénaire
M. Kaba, 200 p., 2020

L'Hôpital Riviera-Chablais. Enjeux et défis d'une collaboration intercantonale
M. Kaba et A. Cochand, 308 p., 2019

Une histoire de l'orthopédie. L'Hôpital orthopédique de la Suisse romande dans le contexte international (18^e-21^e siècle)
M. Kaba, 284 p., 2018

La Maternité de Lausanne. Un patrimoine pour la vie
Édité par R. Fuschetto, 112 p., 2017

75 ans de pédopsychiatrie à Lausanne. Du Bercaïl au Centre psychothérapeutique
T. Garibian, avec un avant-propos par J.-M. Henny,
une préface par F. Ansermet et une postface
par O. Halfon et Ph. Nendaz,
XVIII et 130 p., 2015

Anatomies. De Vésale au virtuel
Édité par V. Barras
En co-édition avec T. Schaap éditeur, 104 p., 2014

Migration et système de santé vaudois, du 19^e siècle à nos jours

M. Garibian et V. Barras, XVI et 72 p., 2012

L'Hôpital de l'enfance de Lausanne. Histoire d'une institution pionnière de la pédiatrie suisse

M. Tavera et V. Barras, XII et 188 p., 2011

À paraître

Une histoire sanitaire du Chablais. Hôpitaux, professions et pratiques médicales

Alexia Cochand

Décembre 2022 / Grand format, 70 images et 6 eaux fortes et aquatintes par Pierre Stringa

Collection Hors-série

Sur l'histoire de la médecine et de la biologie

Roselyne Rey

Édition et introduction par Vincent Barras et Anne-Lise Rey

Février 2023 / 250 pages

Collection Bibliothèque d'histoire de la médecine et de la santé

L'Âme machine. L'invention de l'esprit moderne

(Soul Machine. The Invention of the Modern Mind)

George Makari

Traduction française d'Anne-Sylvie Homassel

Postface de Régis Marion-Veyron

Avril 2023 / 400 pages, 45 illustrations

Collection Bibliothèque d'histoire de la médecine et de la santé

Le laboratoire des esprits animaux. Modéliser le trouble mental à l'ère de la psychopharmacologie a été achevé d'imprimer en juin 2022 par l'imprimerie PCL Presses Centrales SA, Renens, Suisse.

Dépôt légal: juin 2022

Au 20^e siècle, rongeurs et primates ont servi de cobayes pour comprendre les troubles de l'esprit et évaluer leurs remèdes. Comment les scientifiques ont-ils mobilisé l'expérimentation animale pour éclairer des phénomènes d'ordinaire considérés comme étant spécifiquement humains ? Des rats « anxieux » du psychologue Skinner aux singes « déprimés » de son collègue Harlow, en passant par les tests de l'industrie pharmaceutique et les simulations neurochimiques de la maladie d'Alzheimer, l'ouvrage retrace l'histoire de ces modèles animaux à l'ère de la psychopharmacologie. Il montre en quoi ces pratiques expérimentales ont façonné nos conceptions des troubles mentaux, cognitifs et comportementaux.

Lucie Gerber est historienne des sciences, chargée de recherche au CNRS (SAGE, Université de Strasbourg) et chercheuse associée à l'Université de Lausanne (FADO, Institut des humanités en médecine). Ses travaux portent sur l'histoire de la modélisation animale, de la thérapeutique et de la bioclimatologie expérimentale.

