

# L'anxiété, un pont entre l'épilepsie et la mémoire ?

*Georges Chapouthier<sup>1</sup>, Eve M. Lopicard, Anne Sophie  
Rössler, et Patrice Venault*

“Vulnérabilité, Adaptation et Psychopathologie” ; UMR CNRS 7593

**Résumé.** Plusieurs travaux de pharmacologie du comportement, effectués chez les rongeurs, montrent que des mécanismes communs existent dans l'épilepsie, dans certaines formes d'anxiété et dans certains processus mnésiques. La raison en est sans doute l'ubiquité d'un médiateur cérébral appelé le GABA et qui intervient à la fois dans les trois phénomènes. L'analyse de ces résultats permet de suggérer que le fonctionnement normal du cerveau repose sur une anxiété légère. Les conséquences épistémologiques et philosophiques en sont discutées.

**Abstract.** A number of studies on the pharmacology of behaviour conducted on rodents have revealed that mechanisms involved in epilepsy were also found in certain forms of anxiety and certain mnesic processes. This is probably due to the widespread presence of a cerebral transmitter named GABA which plays a role in all three phenomena. An analysis of the findings suggests the hypothesis that normal brain function is based on mild anxiety. The discussion deals with the epistemological and philosophical ramifications.

1. rattaché à l'UMR CNRS 8590 « Philosophie des sciences ».

## Introduction

La réaction de peur provoquée par un stimulus potentiellement dangereux est observée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, à travers différentes cultures mais aussi chez d'autres espèces animales, suggérant des mécanismes très primitifs conservés au cours de l'évolution [Walters, Carew & Kandel 1981] [Marks & Tobeia 1990]. L'anxiété ressentie lors de l'anticipation du danger est une émotion normale, accompagnée de multiples modifications physiologiques et hormonales ainsi que d'un fonctionnement cognitif particulier : le sujet doit mobiliser ses capacités physiques et mentales pour trouver une réponse adéquate à la situation, qu'elle soit fuite ou défense.

L'anxiété est loin d'être un processus unitaire. Spielberger [Spielberger 1975] oppose ainsi *l'anxiété-trait*, c'est-à-dire un trait de personnalité stable d'un individu, à *l'anxiété-état*, état émotionnel transitoire vis-à-vis d'un événement ou d'une situation « anxiogène ». Les variables physiologiques et biochimiques de l'anxiété-état seraient passagères au contraire de celles de l'anxiété-trait. Pour distinguer l'anxiété normale de l'anxiété pathologique, les cliniciens considèrent la chronicité ou la récurrence de l'émotion anxieuse chez un individu comme le premier symptôme d'un *trouble anxieux* [American Psychiatric Association 1994]. Les manifestations de l'anxiété ne sont pas non plus univoques. Chez les sujets sains, l'anxiété peut entraîner non pas une mais plusieurs façons de percevoir [Viaud-Delmon, Siegler, Israel, Jouvent & Berthoz 2000] de penser et de se comporter dans une situation donnée [Salkovskis, Clark & Gelder 1996]. En clinique psychiatrique, les classifications nosologiques actuelles font état de six principales entités : troubles obsessionnels compulsifs, stress post-traumatique, anxiété généralisée, phobies, agoraphobie et trouble panique [American Psychiatric Association 1994]. Fruit de multiples remaniements au cours des dernières décennies, ce découpage suggère des mécanismes neurobiologiques distincts, pouvant être mis en jeu dans des symptômes communs à l'anxiété et à d'autres pathologies telles que la dépression ou l'épilepsie [Petiau, Hirsch, Peretti, Hammouti, Danion & Marescaux 1992].

Divers auteurs avaient déjà montré par le passé que des liens existaient entre les phénomènes d'anxiété et d'autres aspects du comportement comme l'épilepsie, reconnaissable par ces crises caractéristiques qui affectent certains patients [Swanson, Rao, Grafman, Salazar & Kraft 1995] et la mémoire, faculté presque universellement répandue dans le monde animal [Chapouthier 1994]. On peut déjà remarquer qu'en relation à la normalité et à la pathologie, ces trois phénomènes ont des rap-

ports différents, puisque l'un (l'épilepsie) est clairement pathologique, l'autre (la mémoire) parfaitement normal et que le dernier (l'anxiété) est, comme on l'a vu, tantôt pathologique, tantôt normal.

Si l'on se limite au cas des animaux vertébrés, on peut souligner que les structures du cerveau responsables de l'anxiété [Gray 1982] sont aussi impliquées dans la mémoire et dans l'épilepsie. Ces structures constituent ce que l'on appelle le système limbique, un ensemble de noyaux situés dans la zone temporale du cerveau et qui comprend, entre autres, les noyaux de l'hippocampe et de l'amygdale [Karli 1995]. Or de nombreux travaux effectués chez l'animal ont permis de montrer l'implication de l'hippocampe dans divers types de mémoire comme la mémoire spatiale ou celle des règles [Schacter & Tulving 1996]. Chez l'homme, diverses amnésies sont liées à des lésions du système limbique. Parallèlement d'autres travaux ont montré le déterminisme temporel de certaines formes d'épilepsie [Marco, Sola, Pulido, Alijarde, Sanchez, Ramón y Cajal & DeFelipe 1966] On trouvait donc ces trois types de comportements déjà unis au niveau anatomique.

Ce que nous voudrions montrer ici, c'est que ces trois phénomènes ont un lien constitutif beaucoup plus fort à un niveau plus intime, puisqu'il se situe au niveau même des molécules du cerveau, dans ce qu'on appelle les systèmes de médiateurs. Nous avons déjà montré l'existence de ce lien dans quelques travaux antérieurs [Chapouthier & Martin, 1992 a et b]. Nous voudrions l'étayer par un certains de nombre de résultats nouveaux, obtenus notamment par notre équipe chez la souris, et en tirer quelques conclusions épistémologiques et philosophiques.

## **Le GABA, un médiateur omniprésent**

Les médiateurs sont, on le sait, les molécules qui sont sécrétées par un neurone dans l'espace synaptique qui le sépare du neurone suivant [voir Chapouthier & Matras 1982]. Il y a des médiateurs dits excitateurs qui, lorsqu'ils sont sécrétés dans l'espace synaptique, peuvent induire l'apparition d'une nouvelle impulsion nerveuse dans le neurone suivant. Il y a aussi des médiateurs dits inhibiteurs qui, lorsqu'ils sont sécrétés, peuvent bloquer le passage d'impulsions qui pourraient se présenter à portée de l'espace synaptique qu'ils contrôlent. Alors que la transmission des impulsions nerveuses le long de chaque neurone est un phénomène passif et non modulable, le passage de l'impulsion entre deux neurones, par cette jonction synaptique est un phénomène essentiel. C'est là que le cerveau contrôle le trafic des impulsions le long des voies nerveuses.

Or comme un neurone est connecté à plusieurs milliers d'autres, s'il n'y avait que des synapses excitatrices, le cerveau « s'emballerait » très vite. D'où le rôle essentiel des médiateurs inhibiteurs : en empêchant la circulation des impulsions sur les voies nerveuses qu'ils contrôlent, ils ralentissent le trafic général des impulsions et maintiennent l'activité des voies nerveuses dans une marge « raisonnable », compatible avec un fonctionnement harmonieux du cerveau. Les médiateurs se comportent donc un peu comme des feux de signalisation : verts pour les médiateurs excitateurs, rouges pour les médiateurs inhibiteurs. Le grand médiateur inhibiteur, c'est l'acide gamma-amino-butyrique, plus communément abrégé en GABA. On estime que près d'un tiers des synapses du cerveau fonctionnent avec le GABA. C'est dire que c'est lui le grand ralentisseur de l'activité cérébrale [Costa, Guidotti & Mao 1975].

## Des convulsions à l'anxiété

De fait, si l'action du GABA est insuffisante, le cerveau s'emballé. C'est en substance ce qui se passe dans l'épilepsie. On peut agir sur ce trouble par des médicaments qui, en accroissant l'action du GABA, réduisent voire suppriment les crises d'épilepsie. Parmi ces médicaments, nous voudrions par exemple mentionner l'importante famille des benzodiazépines qui comprend des molécules comme le diazépam (Valium®) ou le clobazam (Urbanyl®). Or, à des doses plus faibles, ces benzodiazépines sont aussi anxiolytiques. C'est même une de leurs utilisations thérapeutiques les plus fréquentes : elles combattent les crises d'angoisse ou les attaques de panique. Par le truchement du GABA, épilepsie et anxiété se trouvent donc liées par un mécanisme chimique commun.

Ce lien a pu être confirmé par l'utilisation de molécules, appartenant à la famille des  $\beta$ -carbolines qui, au contraire, diminuent l'action du GABA. Ces molécules ont les effets inverses de ceux des benzodiazépines : à doses fortes, elles produisent des convulsions de type épileptique [Prado de Carvalho, Grecksch, Cavalheiro, Dodd, Chapouthier & Rossier 1984] ; à doses plus faibles, elles produisent de l'anxiété, elles sont « anxiogènes » aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Chez les rongeurs, on peut utiliser plusieurs tests permettant de mettre en évidence des effets anxiogènes ou anxiolytiques [Sanger 1991] [Thiébot 1993]. Un de ces tests est la préférence de l'obscurité : dans un dispositif de deux boîtes, l'une éclairée, l'autre obscure, les rongeurs préfèrent d'autant plus séjourner dans la boîte obscure qu'ils sont plus anxieux. On peut montrer que des souris à qui on a administré une benzodiazépine passent moins de temps

dans la boîte obscure que des animaux témoins alors que des souris à qui on a administré une de ces  $\beta$ -carbolines qui diminuent l'action du GABA y passent plus de temps [Belzung, Misslin, Vogel, Dodd & Chapouthier 1987]. Un autre test très utilisé est celui du conflit [Prado de Calvalho, Grecksch, Chapouthier & Rossier 1983] : on apprend à des souris à appuyer sur une pédale pour obtenir des boulettes de nourriture. Si l'appui sur la pédale déclenche en même temps un choc électrique léger, il y a conflit entre la récompense (les boulettes de nourriture) et la punition (le choc électrique léger). Les souris tendent à appuyer moins sur la pédale et cet effet est interprété comme anxiogène puisque l'administration d'un anxiolytique comme une benzodiazépine augmente considérablement le taux d'appui. Au contraire l'administration d'une de ces  $\beta$ -carbolines qui diminuent l'action du GABA réduit encore davantage le taux d'appuis. Chez l'homme enfin, après administration d'une  $\beta$ -carboline, le FG 7142, des sujets volontaires sains subirent une attaque d'anxiété soudaine et sévère avec des manifestations physiques (augmentation du rythme cardiaque, hyperventilation. . .) et psychiques très intenses (peur de mourir, incapacité à se concentrer) [Dorow Horowski, Paschelke, Amin & Braestrup 1983]. Le même lien entre convulsions et anxiété a pu être retrouvé avec d'autres agents pharmacologiques, dont le mécanisme d'action est différent de celui des benzodiazépines et des  $\beta$ -carbolines, mais qui, eux-aussi, agissent sur le GABA. Ainsi, par exemple, un convulsivant comme le pentylènetétrazol, qui diminue l'action du GABA, est anxiogène à des doses sous-convulsivantes. Au contraire un convulsivant comme la strychnine, qui n'a aucune action sur le GABA puisqu'elle agit sur un autre médiateur, est, à doses sous-convulsivantes, dépourvue de toute action anxiogène [Venault, Chapouthier, Prado de Calvalho & Rossier 1992].

Ce lien entre convulsions et anxiété a aussi pu être confirmé par une méthode dite d'embrasement. L'embrasement (en anglais : *kindling*) est un phénomène de sensibilisation qui ressemble à l'aventure des murailles de Jéricho. On administre à un animal, de façon répétée, un facteur convulsivant, mais à des valeurs très faibles et qui, en administration unique, ne peuvent déclencher aucune convulsion. Après un certain nombre de répétitions, l'animal soumis à cet agent très faible se met à convulser. L'agent utilisé pour induire l'embrasement peut être une stimulation électrique cérébrale, et l'on parle alors d'embrasement électrique qui ne sera pas discuté ici [Goddard, McIntire, & Leech, 1969] [Stone & Gold 1988]. Mais l'agent peut aussi être une molécule comme l'une de ces  $\beta$ -carbolines qui diminuent l'action du GABA, et l'on parle alors d'embrasement chimique.

De nombreux modèles d'embrassement électrique, dont notamment celui de l'amygdale chez le rat, représentatif de l'épilepsie du lobe temporal chez l'homme, induisent des effets anxiogènes [Helfer, Deransart, Marescaux & Depaulis 1996] [Kalynchuk, Pinel & Treit 1998]. L'amygdale et l'hippocampe sont des structures connues pour être impliquées dans le contrôle des émotions ; la modification de leur fonctionnement entraîne donc des perturbations d'ordre psychiatrique [pour revue, voir Depaulis, Helfer, Deransart & Marescaux. 1997]. Par contre, l'embrassement chimique induit par le pentylènetétrazol n'entraîne pas d'effets anxiogènes [Becker, Grecksch & Matthies 1994], mais au contraire des effets anxiolytiques [File, Mabbutt, Becker, Gonzales & Fluck 1996]. La différence d'effets émotionnels observés semble dépendre de la région stimulée ou du modèle d'embrassement, mais aussi du nombre de stimulations.

On remarquera que le lien entre anxiété et convulsions repose sur l'implication des récepteurs GABA. Il s'ensuit que des formes d'anxiété non liées au GABA peuvent évidemment échapper à ce lien. Comme on l'a vu plus haut, on oppose souvent une anxiété-trait, qui est une anxiété « de naissance » du sujet, et une anxiété-état, qui est déterminée par les conditions anxiogènes dans lesquelles se trouve placé le sujet à un moment donné de sa vie. Rinaldi et col [Rinaldi, Larrigaldie, Chapouthier & Martin 2001] ont montré qu'il n'y avait pas de relation claire entre les convulsions et l'anxiété-état, mesurée dans une tâche classiquement interprétée comme mesurant l'anxiété-état, le labyrinthe surélevé chez les rongeurs. Il paraît donc plausible, à la suite des travaux qui viennent d'être exposés plus haut, d'imaginer deux types de situations anxieuses différentes, une anxiété-état liée à l'environnement, qui ne serait pas directement liée aux convulsions et une anxiété sous action pharmacologique qui pourrait l'être, notamment celle qui peut être induite par des traitements pharmacologiques impliquant les récepteurs GABA. On pourrait définir cette forme particulière d'anxiété comme un état contrôlé par des médicaments.

Mais on peut se demander si cet état anxieux sous action pharmacologique, qui est très massif, ne pourrait pas retentir finalement sur l'anxiété-trait, cette anxiété caractéristique d'un individu. Le fait que les réponses anxieuses observées dans la plupart des expériences décrites dans cet article diffèrent chez des lignées de souris de patrimoines génétiques différents pourrait faire pencher vers cette thèse que l'anxiété sensible aux agents pharmacologiques et corrélée aux convulsions serait plutôt une anxiété-trait. Il appartiendra à la recherche ultérieure de confirmer ou d'infirmier cette hypothèse.

## De l'anxiété à la mémoire

On sait depuis longtemps que les benzodiazépines [Lister 1985] ont des effets qualifiés d'amnésiants chez l'homme. Elles provoquent une amnésie dite antérograde, c'est-à-dire qui se produit après l'administration de la substance. Tout se passe comme si les sujets ne parvenaient pas à consolider les événements qui se produisent autour d'eux lorsqu'ils sont sous l'action de la substance. Cette propriété est d'ailleurs utilisée en chirurgie, où l'on administre des benzodiazépines avant une opération chirurgicale, à la fois pour les effets anxiolytiques de ces substances et pour leurs effets amnésiants qui vont faire que le patient ne se souviendra pas clairement de cet épisode pénible [Lister 1985]. À l'inverse, il a été montré que les molécules de la famille des  $\beta$ -carbolines qui possèdent des propriétés anxiogènes, ont aussi des effets facilitateurs dans des tâches de mémoire.

Ceci a été démontré chez la souris aussi bien dans des apprentissages à essai unique [Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho, Simiand, Morre, Dodd & Rossier 1986] que dans des apprentissages plus longs, nécessitant un grand nombre d'essais [Raffalli-Séville, Venault, Dodd & Chapouthier 1990]. Une tâche à essai unique est une tâche telle que, lorsque l'animal l'a apprise, il la retient, sinon définitivement, au moins pour un très long laps de temps. Une de ces tâches, par exemple, est dérivée de la préférence de l'obscurité vue plus haut. Mais ici la pénétration dans la boîte obscure est associée à une punition comme un choc électrique, si bien que, lors d'un second essai, les animaux ne rentrent plus dans la boîte obscure. Il existe aussi des tâches à essais multiples. Par exemple dans un labyrinthe en forme de T, les animaux mis au départ dans la jambe du T doivent sortir par l'une des branches (droite ou gauche). L'une de ces deux branches est éclairée, l'autre sombre, mais l'éclairage change selon une série aléatoire, c'est tantôt la branche de gauche qui est éclairée, tantôt celle de droite. Les animaux doivent apprendre à éviter un choc électrique qui est toujours associé à la lumière, donc qui change de position à chaque essai. Il leur faut quelques dizaines d'essais pour maîtriser un tel apprentissage. Dans toutes ces tâches, l'administration de ces molécules de la famille des  $\beta$ -carbolines qui possèdent des propriétés anxiogènes facilite l'apprentissage, alors que l'administration de benzodiazépines produit au contraire, comme on pouvait s'y attendre, les effets inverses : elle diminue les capacités d'apprentissage.

Le même phénomène a été retrouvé chez le poussin lors de l'empreinte [Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho, Simiand, Morre, Dodd & Rossier 1986]. L'empreinte est un apprentissage très particulier qui ré-

sulte d'un attachement précoce d'un jeune animal à un parent ou à un substitut [Chapouthier, Kreutzer, & Ménini 1980]. Par exemple, si l'on met un jeune poussin en présence d'un objet mobile, il apprend à le suivre comme si c'était sa mère [Lecanuet, Alexinsky & Chapouthier 1976]. Cette activité de poursuite est nettement accrue si la première présentation de l'objet mobile a eu lieu après une administration d'une de ces  $\beta$ -carboline qui possèdent des propriétés anxiogènes. (Elle est en revanche réduite si la première présentation de l'objet mobile a eu lieu après une administration d'un anxiolytique comme une benzodiazépine.)

Cette action facilitatrice des processus mnésiques par des agents qui diminuent l'action du GABA et ont des effets anxiogènes a été retrouvée chez d'autres molécules, qui agissent sur le GABA par d'autres mécanismes. Ainsi, par exemple, un convulsivant comme le pentylènetétrazol, qui diminue l'action du GABA, et est anxiogène à des doses sous-convulsivantes, facilite aussi l'apprentissage, s'il est administré à doses très faibles. Au contraire un convulsivant comme la strychnine, qui, comme on l'a vu plus haut, n'a aucune action sur le GABA et aucun effet anxiogène, n'a pas non plus la moindre action facilitatrice sur les processus mnésiques [Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho & Rossier 1992].

Ces résultats suggèrent donc l'existence d'un lien entre anxiété et mise en mémoire. Une anxiété légère serait nécessaire pour un bon fonctionnement de la mise en mémoire, pour une bonne consolidation de la mémoire. Il s'agit bien d'une anxiété légère, car les résultats montrent [Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho, Simiand, Morre, Dodd & Rossier 1986] que si l'on accroît trop la dose de  $\beta$ -carboline anxiogène administrée, au lieu de faciliter l'apprentissage, on obtient clairement l'effet inverse : une détérioration de l'apprentissage et, à terme, une perturbation des informations mémorisées. L'anxiété recouvre donc deux aspects différents : un aspect normal et favorable à l'apprentissage lorsqu'elle est modérée et un aspect pathologique et défavorable à l'apprentissage lorsqu'elle est excessive.

On a pu retrouver ce lien entre anxiété et apprentissage dans un modèle de relation chez la souris entre anxiété et capacités d'équilibration. Dans ce test appelé « test de la barre tournante », les souris apprennent à se déplacer le long d'une barre immobile. Le premier jour du test, le contrôle de l'équilibre des animaux est sollicité de façon inhabituelle par la rotation de la barre. Le contrôle de l'équilibre et de la posture est sensiblement plus perturbé chez des souris d'une lignée naturellement anxieuse ou chez des souris traitées avec une  $\beta$ -carboline qui augmente

le niveau d'anxiété des animaux [Lepicard, Venault, Perez-Diaz, Joubert, Berthoz & Chapouthier 2000]. Le jour suivant, le test est plus difficile car la longueur de la barre en rotation est doublée. Les souris naturellement anxieuses ont toujours des difficultés à traverser la barre alors que les souris de la même lignée traitées par un anxiolytique, le diazépam, s'adaptent bien mieux à cette condition expérimentale. Lors d'une diminution du niveau d'anxiété, les souris apprennent mieux à s'adapter à la situation expérimentale inhabituelle dans laquelle elle se trouvent, ce qui suggère qu'une anxiété excessive perturbe, ici aussi, les processus d'adaptation et d'apprentissage, alors qu'une anxiété plus légère, comme ce qui se produit dans la lignée anxieuse sous anxiolytique, a des effets plus favorables.

L'ensemble de ces travaux nous conduit finalement à associer trois processus comportementaux différents : un processus pathologique qu'est l'épilepsie, un processus tantôt pathologique tantôt normal qu'est l'anxiété et un processus normal qu'est la mise en mémoire. Par le truchement du GABA, ces trois effets comportementaux se trouvent donc fortement liés par un mécanisme physiologique cérébral commun.

Dans le modèle d'embrasement chimique, qui, comme on l'a vu, constitue un bon modèle d'épilepsie expérimentale, on trouve même un lien direct entre les aptitudes (pathologiques) à convulser et l'apprentissage, puisque les rats les plus sensibles à ce processus d'embrasement (on pourrait dire : les rats qui développent le plus facilement une épilepsie expérimentale dans ce modèle) sont ceux qui sont les plus perturbés dans leurs capacités d'apprentissage. Ils ont beaucoup de difficulté à apprendre une tâche simple consistant à fuir un compartiment qui va être électrisé lorsqu'un stimulus avertisseur sonore et lumineux les y invite [Becker, Grecksch, Ruthrich, Pohle, Marx & Matthies 1992] [Rössler, Schröder, Dodd, Chapouthier & Grecksch 2000]. Ici la relation est donc clairement négative : plus le nombre de convulsions est élevé, donc plus forte est l'épilepsie, plus faible est la capacité à apprendre.

## **Considérations épistémologiques et philosophiques**

Ces résultats appellent un certain nombre de remarques.

Une première remarque porte sur les rapports du normal et du pathologique. Les résultats ont permis de montrer comment l'action d'une même molécule (une des  $\beta$ -carbolines évoquées ou le pentylène-tétrazol) permet d'obtenir, selon les doses administrées, des effets différents : stimulation de la mise en mémoire à doses faibles, apparition de phéno-

mènes d'anxiétés susceptibles de perturber la mise en mémoire à des doses plus élevées, convulsions enfin à des doses encore plus élevées. L'accroissement de la dose, qui correspond à une levée progressive du « frein GABA » sur les voies nerveuses, permet donc de passer d'un fonctionnement normal du cerveau, où une anxiété légère améliore les capacités mnésiques, à un fonctionnement pathologique, où l'anxiété devient perturbatrice et qui débouche finalement sur des convulsions. Si l'on voulait classer ces effets selon un « gradient d'anxiété », lui-même issu de la levée du « frein GABA », on pourrait dire que ce gradient constitue un pont entre une activité normale qui porte les processus mnésiques et une activité clairement pathologique du cerveau. À ce point du raisonnement, de tels résultats sur l'anxiété apportent des arguments à la thèse selon laquelle la pathologie peut apparaître comme une « sur-normalité ».

La seconde remarque touche aux effets d'embrassement. L'embrassement constitue sans doute un meilleur modèle d'épilepsie que les convulsions simplement induites par un agent pharmacologique administré une seule fois. Il est sans doute plus proche de la pathologie épileptique humaine dans la mesure où l'organisme a une histoire durant laquelle des événements physiologiques imperceptibles ont pu se reproduire de façon répétitive et sommer leurs actions pour aboutir finalement aux crises épileptiques que l'on connaît sous leurs différentes formes. Or ici, chez un sujet qui par embrassement, a été sensibilisé à un agent anxiogène et convulsivant, les effets sont différents : action légère, plutôt anxiolytique, en ce qui concerne l'anxiété, et perturbation des capacités d'apprentissage. En d'autres termes, alors que l'application de doses uniques d'un tel agent produisait de l'anxiété et pouvait favoriser l'apprentissage, l'administration répétée de faibles doses conduit au contraire à une anxiolyse et à une détérioration de l'apprentissage. Ces résultats suggèrent que la répétition de traitements délétères dans le cerveau a des effets positifs sur son vécu (anxiolyse) et négatifs sur son fonctionnement (réduction des performances mnésiques).

D'autres travaux comme la répétition de traitements légèrement délétères dans le cerveau aboutissent aussi à des effets de type « désinhibiteur » ou anxiolytique. Ces travaux font suite à la mise au point par l'équipe de C. Cohen-Salmon chez la souris d'un modèle de stress léger chronique (chronic ultramild stress) [Pardon, Perez-Diaz, Joubert & Cohen-Salmon 2000]. Les expériences consistent à délivrer à des souris, de façon répétitive, des stress légers, comme une humidification de la litière ou une inclinaison des cages d'élevage, bref des stress analogues à ceux que les animaux pourraient rencontrer spontanément dans la nature. Grâce au modèle de Cohen-Salmon, il a donc été possible d'étudier

l'action répétée, non pas d'agents convulsivants comme précédemment, mais d'autres événements délétères que sont ces stress légers chroniques. Les conséquences en ont été une désinhibition des animaux, proche de ce que l'on observe lors de l'action de substances anxiolytiques [Rössler, Joubert & Chapouthier 2000]. Les effets de ces traitements sur l'apprentissage des souris n'ont malheureusement pas été étudiés, mais des traitements avec d'autres types de stress légers chroniques, mais beaucoup plus sévères, chez le rat [Willner 1992] ont conduit à une détérioration des performances dans des tests de mémoire. Si l'on fait le rapprochement (hardi) entre les deux types d'expériences, rapprochement qu'il appartiendra à la recherche ultérieure de confirmer, on peut trouver, ici encore, un lien entre l'anxiolyse et une certaine détérioration des performances mnésiques. Dans ce cas également la répétition de traitements délétères dans le cerveau aurait des effets positifs sur son vécu personnel (anxiolyse) et négatifs sur son fonctionnement (réduction des performances mnésiques).

Enfin, on l'a vu plus haut, cette discussion concerne une forme particulière d'anxiété, celle qui peut être très généralement modulée par des molécules anxiolytiques ou anxiogènes. Il existe des états anxieux, comme ceux étudiés par Rinaldi [Rinaldi, Larrigaldie, Chapouthier & Martin 2001] dans un labyrinthe élevé, qui ne semblent pas directement reliés à l'épilepsie. Comme toute hypothèse générale en biologie, celle présentée ici, d'une relation forte entre épilepsie, anxiété et mise en mémoire, souffre donc d'exceptions remarquables, de discordances salutaires, qui feront sans doute avancer les connaissances dans l'interprétation fine des mécanismes impliqués.

En résumé, une anxiété légère constituerait la situation normale du cerveau. Cette anxiété devrait se situer dans un juste milieu : ni trop, ni trop peu. Elle permettrait la pleine activité des fonctions mnésiques, qui, sous leurs formes les plus développées, sont caractéristiques des animaux les plus cérébralisés, ceux qui occupent les extrémités de grandes branches de l'arbre généalogique du règne animal [Chapouthier 1994] et dont, par l'importance de son cerveau, l'homme est l'exemple le plus frappant [Chapouthier 2001]. Cette « normalité anxieuse » est menacée de deux manières. Des événements délétères aigus et massifs accroissent l'anxiété, détériorent les performances mnésiques et, à l'extrême, peuvent entraîner des convulsions. Des événements délétères chroniques et légers aboutissent à une réduction de l'anxiété (anxiolyse), à une détérioration des performances mnésiques et dans les cas extrêmes, peuvent entraîner des convulsions.

Par le biais de l'anxiété optimale, on touche donc à une normalité qui n'est ni celle d'un vécu hédonique (que serait un trait d'anxiolyse pure), ni celle d'un vécu anxieux pathologique. Pour l'individu, de même que la douleur, à dose modérée, est nécessaire à l'appréhension du monde, l'anxiété, à dose modérée, est nécessaire à sa connaissance. Notre mémoire, dont nous sommes si fiers, est fille de l'anxiété.

De cette discussion scientifique puis épistémologique, on aboutit finalement à une vision philosophique plus générale. On peut définir un vécu existentiel global de l'homme, qui recouvre à la fois son vécu personnel (ce qu'il ressent) et la façon dont il développe ses performances (ce qu'il est capable de faire, ses actions). Si l'on extrapole les réflexions qui précèdent, la qualité optimale de ce vécu existentiel global serait donc à rechercher non dans une suppression hédonique de toutes les sources de désagrément, ni dans une recherche masochiste du désagrément violent, mais dans une attitude en demi-teinte qui tolère un désagrément modéré et utile, tout en le maintenant dans une marge « raisonnable ». Il est amusant de constater que cette analyse scientifique de neurosciences nous conduit finalement à une réflexion digne de la sagesse des Anciens !

## Bibliographie

### AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1994 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (fourth edition, 1994).

### BECKER, AXEL ; GRECKSCH, GISELA ; MATTHIES, HANSJÜRGEN

1994 The influence of diazepam on learning processes impaired by pentylenetetrazol kindling, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives für Pharmacologie*, 349, 492-496.

### BECKER, AXEL, GRECKSCH, GISELA, RUTHRICH, HEIDE-LINDE L., POHLE, WULF, MARX, BERNHARD, MATTHIES, HANSJÜRGEN

1992 Kindling and Its Consequences on Learning in Rats, *Behavioral and neural Biology*, 57, 37-43.

### BELZUNG, CATHERINE ; MISSLIN, RENÉ ; VOGEL, ELISE ; DODD, ROBERT H. ; CHAPOUTHIER, GEORGES

1987 Anxiogenic effects of methyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 28, 29-33.

### CHAPOUTHIER, GEORGES

1994 *La biologie de la mémoire*. Paris : Presses Universitaires de France, 1994.

- 2001 *L'homme, ce singe en mosaïque*. Paris : Odile Jacob, 2001
- CHAPOUTHIER, GEORGES ; KREUTZER, MICHEL ; MÉNINI, CHRISTIAN  
1980 *Psychophysiological — Le système nerveux et le Comportement*.  
Paris : Etudes Vivantes, 1980.
- CHAPOUTHIER, GEORGES ; MARTIN, BENOÎT  
1992a :  $\beta$ -carbolines : from genetics towards memory. *European Bulletin of cognitive Psychology*, 12, 575-584.  
1992b :  $\beta$ -carbolines : from memory towards genetics, *European Bulletin of cognitive Psychology*, 12, 423-458.
- CHAPOUTHIER, GEORGES, MATRAS, JEAN JACQUES  
1982 *Introduction au fonctionnement du système nerveux*, Paris : Medsi, 1982.
- COSTA, ERMINIO ; GUIDOTTI, ALESSANDRO ; MAO, CHI CHIANG  
1975 Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines : study on rat cerebellum. In E. Costa, & P. Greengard eds, *Mechanism of action of benzodiazepines*. New York : Raven Press, 1975 : 113-130.
- DEPAULIS, ANTOINE ; HELFER, VINCENT ; DERANSART, COLIN ; MARESCAUX, CHRISTIAN  
1997 Anxiogenic-like consequences in animal models of complex partial seizures. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 21, 767-774.
- DOROW, RAINER ; HOROWSKI REINHARD ; PASCHELKE, GERT ; AMIN, M. ; BRAESTRUP, CLAU  
1983 Severe anxiety induced by FG 7142, a  $\beta$ -carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet*, 98-99.
- FILE, SANDRA ; MABBUTT, PETER ; BECKER, AXEL ; GONZALES, LUIS ; FLUCK, EMMA  
1996 Short-term rebound anxiolytic effects and long-term changes in platelet benzodiazepine binding after pentylenetetrazole-kindling in two strains of rats. *Anxiety*, 2, 109-116.
- GODDARD, GRAHAM ; MCINTYRE, DAN ; LEECH, CURTIS  
1969 A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25, 295-330.
- GRAY, JEFFREY A.  
1982 The neuropsychology of anxiety : an enquiry into the septohippocampal system. *Behavioural Brain Research*, 5, 469-634.

- HELFER, VINCENT ; DERANSART, COLIN ; MARESCAUX, CHRISTIAN ;  
DEPAULIS, ANTOINE  
1996 Amygdala kindling in the rat : anxiogenic-like consequences.  
*Neuroscience*, 73, 971-978.
- KALYNCHUK, LISA E. ; PINEL, JOHN P. ; TREIT, DALLAS  
1998 Long-term kindling and interictal emotionality in rats : effect  
of stimulation site. *Brain Research*, 779, 149-157.
- KARLI, PIERRE  
1995 *Le cerveau et la liberté*. Paris : Odile Jacob, 1995.
- LECANUET, JEAN-PIERRE ; ALEXINSKY, TATIANA ; CHAPOUTHIER,  
GEORGES  
1976 The following response in chicks : conditions for the resistance  
of consolidation to a disruptive agent. *Behavioral Biology*, 16, 291-  
304.
- LEPICARD, EVE M. ; VENAULT, PATRICE ; PEREZ-DIAZ, FERNANDO ;  
JOUBERT, CHANTAL ; BERTHOZ, ALAIN ; CHAPOUTHIER, GEORGES  
2000 Balance control and posture differences in the anxious BALB/  
cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice, *Beha-  
vioural Brain Research*, 117, 185-195.
- LISTER, RICHARD G.  
1985 The amnesic action of benzodiazepines in man, *Neuroscience  
and biobehavioral Reviews*, 9, 87-94.
- MARCO, PILAR ; SOLA, RAFAEL G. ; PULIDO, PALOMA ; ALIJARDE,  
MARIA T. ; SANCHEZ, ALICIA ; RAMÓN Y CAJAL, SANTIAGO ;  
DEFELIPE, JAVIER  
1966 Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neo-  
cortex. An immunocytochemical study. *Brain*, 119, 1327-1347.
- MARKS, ISAAC ; TOBEA, ADOLF  
1990 Learning and unlearning fear : a clinical and evolutionary pers-  
pective. *Neuroscience and biobehavioral Reviews*, 14, 365-384.
- PARDON, MARIE ; PEREZ-DIAZ, FERNANDO ; JOUBERT, CHANTAL ;  
COHEN-SALMON, CHARLES  
2000 Age-dependent effects of a chronic ultramild stress procedure  
on open-field behaviour in B6D2F1 female mice. *Physiology and  
Behavior*, 70, 7-13.

- PETIAU, CHRISTOPHE ; HIRSCH, EDOUARD ; PERETTI, SIEGFRIED ; SEL-LAL, FRANÇOIS ; HAMMOUTI, A. ; DANION, JEAN MARIE ; MARESCAUX, CHRISTIAN  
1992 Manifestations neurologiques paroxystiques révélatrices d'attaques de panique. *Revue Neurologique*, 148, 555-559.
- PRADO DE CALVALHO, LIA ; GRECKSCH, GISELA ; CHAPOUTHIER, GEORGES ; ROSSIER, JEAN  
1983 Anxiogenic and non-anxiogenic benzodiazepine antagonists. *Nature*, 301, 64-66.
- PRADO DE CARVALHO, LIA ; GRECKSCH, GISELA ; CAVALHEIRO, ES-  
PER ; DODD, ROBERT H. ; CHAPOUTHIER, GEORGES ; ROSSIER,  
JEAN  
1984 Characterization of convulsions induced by methyl- $\beta$ -carboline-  
3-carboxylate in mice. *European Journal of Pharmacology*, 103,  
287-293.
- RAFFALLI-SÉBILLE, MARIE-JOSÉ ; VENAULT, PATRICE ; DODD, RO-  
BERT H. ; CHAPOUTHIER, GEORGES  
1990 Methyl  $\beta$ -carboline-3-carboxylate enhances performances in a  
multiple-trial learning task in mice. *Pharmacology, Biochemistry  
and Behavior*, 35, 281-284.
- RINALDI, DAISY ; LARRIGALDIE, VANESSA ; CHAPOUTHIER, GEORGES ;  
MARTIN, BENOÎT  
2001 Unexpected absence of correlation between the genetic mecha-  
nisms regulating  $\beta$ -carboline-induced seizures and anxiety mani-  
fested in an elevated plus-maze test. *Behavioural Brain Research*,  
125 (1-2), 159-165.
- RÖSSLER, ANNE SOPHIE ; JOUBERT, CHANTAL ; CHAPOUTHIER,  
GEORGES  
2000 Chronic mild stress alleviates anxious behaviour in female mice  
in two situations, *Behavioral Processes*, 49, 163-165.
- RÖSSLER, ANNE SOPHIE ; SCHRÖDER, HELMUT ; DODD, ROBERT H. ;  
CHAPOUTHIER, GEORGES ; GRECKSCH, GISELA  
2000 Benzodiazepine receptor inverse agonist-induced kindling of rats  
alters learning and glutamate binding. *Pharmacology, Biochemis-  
try and Behavior*, 67, 169-175.
- SALCOVSKIS, PAUL ; CLARK, DAVID ; GELDER, MICHAEL  
1996 Cognition-behaviour links in the persistence of panic. *Beha-  
viour Research and Therapy*, 34, 453-458.

SANGER, DAVID J.

1991 Animal models of anxiety and the screening and development of novel anxiolytic drugs. *In* A. Boulton, G. Baker, & M. Marin-Iverson eds, *Neuromethods : animal models in psychiatry II*, London : The Humana press, 1991 : 147-198.

SCHACTER, DANIEL L. ; TULVING, ENDEL

1996 Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme, Marseille, France : Solal.

SPIELBERGER, CHARLES D.

1975 Anxiety : state-trait process. *In* C. D. Spielberger, & I. G. Sarason eds, *Stress and Anxiety*. New York : Wiley : 115-143

STONE, WILLIAM S. ; GOLD, PAUL E.

1988 Amygdala kindling effects on sleep and memory in rats. *Brain Research*, 449, 135-140.

SWANSON, SARA J. ; RAO, S.M. ; GRAFMAN, JORDAN ; SALAZAR, ANDRES M. ; KRAFT, JOAN

1995 The relationship between seizure subtype and interictal personality. Results from the Vietnam head injury study. *Brain*, 118, 91-103.

THIÉBOT, MARIE HÉLÈNE

1993 Current behavioural models of anxiety in animals : how predictive are they for anxiolytic activity? *In* Hamon M., Ollat H., Thiébot M.H. eds, *Anxiety : Neurobiology, Clinic and Therapeutic Perspectives*, Paris : John Libbey Eurotext and Editions INSERM, 1993 : 25-37.

VENAULT, PATRICE ; CHAPOUTHIER, GEORGES ; PRADO DE CARVALHO, LIA ; ROSSIER, JEAN

1992 Effects of convulsant ligands of the GABA-Benzodiazepine receptor in conflict and learning tasks in mice. *L'Encéphale (Paris)*, 18, 655-660.

VENAULT, PATRICE ; CHAPOUTHIER, GEORGES ; PRADO DE CARVALHO, LIA ; SIMIAND, JACQUES ; MORRE, MICHEL ; DODD, ROBERT H. ; ROSSIER, JEAN

1986 Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performances in learning and memory tasks. *Nature*, 321, 864-866.

- VIAUD-DELMON, ISABELLE ; SIEGLER, ISABELLE ; ISRAEL, ISABELLE ;  
JOUVENT, ROLAND ; BERTHOZ, ALAIN  
2000 Eye deviation during rotation in darkness in trait anxiety : an  
early expression of perceptual avoidance. *Biological Psychiatry*, 47,  
112-118.
- WALTERS, EDGAR T. ; CAREW, THOMAS J. ; KANDEL, ERIC R.  
1981 Associative learning in *Aplysia* : evidence for conditioned fear  
in an invertebrate. *Science*, 211, 504-506.
- WILLNER, PAUL M. ; MUSCAT, RICHARD ; PAPP, MARIUSZ  
1992 Chronic mild stress-induced anhedonia : a realistic animal mo-  
del of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews.*, 16, 525-  
534.