



HAL
open science

Ecrit : du stress des animaux d'élevage à l'immuno-psychiatrie

Robert Dantzer

► **To cite this version:**

Robert Dantzer. Ecrit : du stress des animaux d'élevage à l'immuno-psychiatrie. Les métiers de la recherche, 19, Edition INRAE, pp.168-179, 2018, Archorales, 978 273 801 4276. hal-04150811

HAL Id: hal-04150811

<https://hal.inrae.fr/hal-04150811>

Submitted on 4 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License



© Inra

ROBERT DANTZER

DU STRESS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE À L'IMMUNO-PSYCHIATRIE

Je n'avais pas grande vocation à faire des études vétérinaires initialement. J'ai grandi à Madagascar qui était à l'époque encore une colonie française. Mon père était économe au lycée Gallieni de Tananarive et j'avais parmi mes camarades de classe un garçon dont les parents avaient décidé qu'il préparerait le concours d'entrée aux écoles vétérinaires. Je n'ai jamais trop su le pourquoi de ce choix, sinon que son père était passionné par la chasse. Quoiqu'il en soit, sur la base de mes bonnes notes en biologie et mon intérêt pour les différentes espèces animales - y compris un chien et quelques chats - qui habitaient notre maison, mes parents ont trouvé que c'était une bonne idée pour moi aussi. C'est ainsi que j'ai préparé le concours au lycée Fermat à Toulouse après notre retour en France et que je me suis retrouvé à l'École nationale vétérinaire de Toulouse, sans savoir vraiment ce qu'était un vétérinaire. Je dois avouer que mes études de vétérinaire ne m'ont pas vraiment passionné, en raison de leur caractère très scolaire. Fort heureusement, j'ai eu la possibilité de m'engager dans une carrière de recherche dès ma sortie de l'école en 1967, à l'âge de 23 ans. Le laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie venait d'être créé à Toulouse par le département de Recherches vétérinaires de l'Inra. Ce laboratoire n'existait alors que sur le papier. Mais son directeur, Claude Labouche, chargé de cours à l'École, pouvait déjà recruter. J'ai d'autant moins hésité à accepter son offre de rentrer à l'Inra que ses cours de neurophysiologie étaient les seuls qui m'intéressaient. Cinquante ans après, je continue dans la voie des neurosciences avec toujours autant de passion.

Jacques Poly disait volontiers qu'il n'aimait guère les chercheurs qui creusent leur trou tout au long de leur vie en oubliant le point de départ de leur recherche. Mon itinéraire a été très différent, peut-être en raison de mon défaut de véritable ancrage dans le monde vétérinaire. Ma thématique n'a cependant pas été construite de bric et de broc même si les thèmes que je vais évoquer sont très diversifiés, puisqu'ils vont du stress des animaux d'élevage à la psychiatrie. Mon propos est de montrer la continuité de la pensée qui est à l'origine de cet itinéraire très diversifié.

1 / LA CONSTRUCTION D'UNE THÉMATIQUE DE RECHERCHE EN PHYSIOPATHOLOGIE

Au cours de mes années d'étude à l'École nationale vétérinaire de Toulouse, j'avais été très intrigué sinon choqué par la dichotomie entre le normal - la physiologie et tout ce qui tourne autour de la physiologie (biochimie, nutrition, immunologie entre autres) - et l'anormal, la pathologie. Entre les deux, il y avait la physiopathologie pour expliquer comment naissent et se déroulent les maladies. Mais cette physiopathologie m'était apparue très artificielle, sans lien véritable avec la physiologie enseignée auparavant. Certes, il y avait les maladies monofactorielles, à l'exemple des maladies parasitaires et infectieuses, avec habituellement des agents causaux bien identifiés. Mais à côté de ce monde bien ordonné, il y avait toutes les maladies multifactorielles, les maladies dites de production, avec souvent des germes banals en toile de fond. Le prototype de ces maladies de production était l'ulcère gastrique du porc que décrivait avec verve le Professeur Jules Tournut à l'époque. En l'absence d'agent pathogène (*Helicobacter pylori* n'avait pas encore été identifié), Tournut avait choisi de faire appel à la théorie du stress popularisée dans les années 1940-60 par Hans Selye, médecin et endocrinologue. Selon cette théorie, l'organisme animal répond aux agressions qui l'assaillent par une réaction stéréotypée qui, si elle perdure entraîne l'apparition de maladies d'adaptation, dont l'ulcère gastrique. Hans Selye était volontiers décrit comme nobélisable tant sa théorie paraissait universelle, capable à la fois de décrire, d'expliquer et de justifier. Personne n'avait eu l'audace de remarquer que la théorie du stress ne faisait que récapituler les trois fonctions du mythe décodées par l'anthropologue

Claude Lévi-Strauss : *décrire* un système biologique capable de régir la façon dont nous pouvons nous adapter aux variations de notre environnement ; *expliquer* comment ce système peut être défaillant face à des contraintes trop importantes exercées sur notre organisme ; *justifier* la nécessité de corriger les défaillances de la réponse au stress par des moyens appropriés. Le mythe trouve sa source ici dans l'élaboration d'un récit ou plus exactement une théorie afin de combler les lacunes dans notre compréhension des choses de la vie. Dans la théorie du stress, le coupable des maladies multifactorielles était bien sûr représenté par les contraintes exercées sur l'organisme animal par l'intensification de l'élevage qui, dans sa dynamique, avait simplement oublié que cet organisme, bien que façonné par la génétique pour produire encore plus, a encore des limites à ses capacités d'adaptation.

C'est dans ce contexte que j'ai choisi de rechercher ce qu'il y avait réellement derrière la théorie du stress et s'il était effectivement possible d'expliquer de cette façon les difficultés d'adaptation des animaux d'élevage. Cela était d'autant plus important qu'à l'époque on préconisait encore de traiter les animaux avec des tranquillisants pour tamponner les effets des agressions, à défaut d'améliorer les conditions d'élevage. Le résultat de ce parcours est décrit pour l'essentiel dans l'ouvrage « Le stress en élevage intensif »¹ (avec une belle préface de Gilbert Jolivet sur laquelle je reviendrai). J'y montre la nécessité d'aller au-delà de la théorie du stress telle qu'énoncée par Hans Selye et de prendre en compte les sciences du comportement et plus précisément les interactions entre comportements et hormones pour comprendre comment l'organisme animal est capable de s'adapter à son milieu. L'idée qui paraît banale de nos jours mais qui était iconoclaste à l'époque était que les animaux ne sont pas des machines mais des êtres vivants et sensibles, dotés d'un cerveau leur permettant de se représenter le monde environnant, de confronter cette représentation à leurs attentes et de ressentir des émotions positives et négatives les amenant à tenter d'agir sur leur environnement avec les moyens qui sont à leur disposition. Dans ce travail original sur le stress, on voit déjà apparaître en filigrane une grande partie de ce qui inspire la problématique du bien-être animal. À côté de ces aspects purement agronomiques se sont mises en place graduellement et de manière très complémentaire des considérations de physiologie et de pathologie humaine m'amenant à aller au-delà du stress en élevage pour m'intéresser au stress au quotidien et à ses répercussions médicales. Je suis entré par ce biais dans ce que l'on appelle la psychosomatique. Cela a marqué le début de mes interactions avec les psychiatres et a été à l'origine de tout mon travail sur les relations entre le système immunitaire et le cerveau et leur importance pour comprendre la physiopathologie des troubles dépressifs.

2 / LE STRESS EN ÉLEVAGE INTENSIF

LES LIMITES DE LA THÉORIE DU STRESS À LA SELYE

Le stress de la vie décrit par Hans Selye en 1956 est construit sur l'idée que nous réagissons de façon monotone, non spécifique, aux événements qui menacent notre organisme, afin de défendre la constance de notre milieu intérieur, condition nécessaire à une vie libre et indépendante comme l'avait énoncé Claude Bernard. De la naissance à la mort, nous devons lutter pour maintenir constant notre milieu intérieur malgré les fluctuations de l'environnement, ce que Henri Laborit a appelé la tyrannie de l'homéostasie absolue. Nous luttons contre les agressions auxquelles nous sommes soumis en mobilisant le cortex surrénalien par l'intermédiaire de l'hypophyse antérieure, ce qui se traduit pour l'observateur externe par une augmentation des concentrations circulantes de cortisol. Le cortisol est la principale hormone produite par le cortex surrénalien en réponse à l'activation de l'hypophyse antérieure, cette glande à la base du cerveau qui régule le système endocrinien. Selon Selye, la libération de cortisol est nécessaire pour l'adaptation au stress. Mais cela n'est pas sans risque car l'exposition prolongée à des concentrations élevées de cortisol peut déboucher sur les maladies dites de l'adaptation comme la baisse des défenses immunes, l'ulcère gastrique ou l'arthrite rhumatoïde. Quand la théorie du stress a été élaborée par Selye au milieu du 20^e siècle, les hormones produites par l'hypophyse et le cortex surrénalien n'avaient pas encore été caractérisées chimiquement et on ne disposait pas d'hormones de synthèse. Selye menait ses travaux sur des animaux de laboratoire et les moyens dont il disposait étaient ceux du physiologiste utilisant des extraits glandulaires et du pathologiste observant les lésions à la loupe et au microscope optique. Dans sa transposition au stress de la vie de ce qu'il observait au laboratoire, il lui fallait bien entendu rendre compte de la grande variabilité de la réaction de stress entre les individus. Pour l'expliquer il disait volontiers « ce qui est important ce n'est pas ce qui nous arrive mais la manière dont nous le vivons ». Le seul problème était que cette très belle phrase restait

¹ Robert Dantzer, Pierre Mormède, *Le Stress en élevage intensif*, Éditions Masson, collection Actualités scientifiques et agronomiques de l'Inra, Paris, 1979.

orpheline dans la théorie de Selye puisque son intérêt exclusif pour l'endocrinologie ne lui permettait pas de rechercher comment la réponse au stress peut être différente suivant les individus et les circonstances. Pour répondre à cette question, il était nécessaire d'aller au-delà de ce qui monopolisait l'attention de Selye, le fonctionnement de l'axe hypophyso-corticosurrénalien, et de considérer le versant psychologique de la réaction de stress, en prenant en compte notre capacité de percevoir le monde, de le représenter, et d'agir sur ce monde en fonction de cette représentation.

LA PSYCHOLOGIE DU STRESS

Le champ de la psychologie qui s'intéresse à cette question a donné naissance au modèle dit transactionnel du stress. Un « stressor » n'existe pas en tant que tel, parce qu'il menace la constance du milieu intérieur, mais parce qu'il nous amène à revoir à la fois la représentation de ce qui nous entoure et les conséquences de nos actions sur l'environnement. La représentation de ce à quoi nous avons à faire face et la façon dont nous y faisons face est modelée par les ressources dont nous disposons et en particulier le soutien dont nous bénéficions de la part de ceux qui nous entourent.

Ces considérations issues de la psychologie humaine s'appliquent aux animaux d'élevage. Contrairement à ce que prétendait Descartes, ce ne sont pas de simples automates programmés pour crier quand ils sont maltraités. Ce sont des êtres vivants et sensibles, capables effectivement de percevoir et de se représenter l'environnement physique et social dans lequel ils sont placés. De ce fait, on ne peut plus se contenter de décrire la production animale en termes de courbe de croissance, de nombres d'œufs produits ou de cycles de lactation. Comprendre pourquoi et comment les animaux d'élevage peuvent être stressés nous amène sur les rives du bien-être animal.

Quelques exemples sont utiles pour éclairer cette démarche. Si l'on expose brutalement un animal au chaud ou au froid dans une chambre climatique déjà réglée à la température retenue, on verra dans les deux cas une augmentation rapide des concentrations circulantes de cortisol. Si cette exposition se prolonge, cette réponse initiale qui définit la réponse de stress sera remplacée par une élévation continue de la cortisolémie si l'animal est maintenu au froid, ou par une diminution de la cortisolémie par rapport à la normale s'il est maintenu au chaud. La réponse initiale disparaît si au lieu d'être placé brutalement dans la chambre climatique dont la température est réglée sur chaud ou froid, l'animal est habitué au préalable à cet environnement et le changement de température se fait de façon graduelle. La réponse dite de stress est en fait la contrepartie physiologique de la peur et de la détresse que ressent l'animal quand il est placé brutalement dans une situation nouvelle. On peut aller plus loin dans cette description et rechercher, au travers des variations de la cortisolémie quels sont les facteurs cognitifs qui modulent cette réponse, par exemple la nouveauté, l'incertitude sur l'évolution de la situation, la capacité d'agir, la présence d'un congénère... L'observateur peut ainsi reconstruire de façon objective ce qui constitue le monde sensible de l'animal plutôt que de se reposer sur des présupposés idéologiques. Tout cela suppose bien sûr d'articuler cette recherche sur une théorie des émotions avec la possibilité de différencier les émotions non spécifiques (éveil émotionnel) des émotions spécifiques sur la base de leurs corrélats physiologiques et comportementaux ².

Cette approche permet également de comprendre la genèse des comportements anormaux dont l'exemple le plus marquant en élevage est celui des stéréotypies. L'élevage intensif, tout comme l'environnement appauvri des parcs zoologiques, génère des comportements stéréotypés. Les animaux s'engagent dans des comportements oraux ou locomoteur répétitifs et sans but apparent. Certains ont voulu faire de ces comportements une façon pour les animaux de stimuler leurs endorphines pour compenser le manque de stimulations environnementales. J'ai montré que placés dans un environnement ne leur permettant pas d'accéder directement à la récompense attendue, par exemple la nourriture pour un porc affamé, les animaux développent des activités dites de substitution, empruntées au répertoire comportemental contrarié, ici le mâchonnement d'objets non nutritifs pour la prise de nourriture par exemple. Ces activités permettent aux animaux de se défouler en quelque sorte, dans la mesure où elles sont accompagnées d'une réduction de l'activation émotionnelle mesurée par exemple par la diminution de cortisolémie sous l'effet du mâchonnement. Les activités de substitution sont des précurseurs des stéréotypies. Si rien ne change, ces activités vont aller en s'aggravant au travers de la sensibilisation des structures cérébrales qui les sous-tendent, sous l'effet combiné de la répétition comportementale et des effets neuronaux des glucocorticoïdes.

² Robert Dantzer, *Les émotions*, PUF, collection Que sais-je ? Paris, 1988.



© Inra - Christophe Maitre

L'APPLICATION AU BIEN-ÊTRE ANIMAL

Dans sa préface de l'ouvrage « Le stress en élevage intensif », Gilbert Jolivet, alors directeur scientifique du secteur animal à l'Inra, soulignait l'importance de la relation entre le stress et la notion d'inconfort, avec la nécessité de rattacher ce qui est source d'inconfort aux caractéristiques de l'environnement et d'oublier la non-spécificité de la réaction de stress pour mieux comprendre ce à quoi répond l'animal dans l'environnement de l'élevage intensif.

La protection des animaux en France a été mise en place à l'origine non pas pour veiller au respect de l'animal mais pour éviter la vision choquante pour les femmes et les enfants de la brutalité envers les animaux, le cocher qui frappait les chevaux pour les faire avancer par exemple. L'élevage intensif durant les « Trente Glorieuses » s'est mis en place pour répondre à des préoccupations purement économiques, produire au moindre coût. L'animal en tant qu'être vivant et sensible était négligé au profit de sa fonction de production. L'état de souffrance n'était alors défini que par la maltraitance manifeste ou des conditions d'abattage inacceptables. On pouvait tuer les animaux pour leur viande mais il fallait le faire en évitant toute souffrance inutile. D'où l'adoption des techniques d'étourdissement, lesquelles se sont avérées par la suite avoir un caractère conventionnel faute de consensus sur la définition de l'état d'inconscience pour les différentes espèces concernées. Le débat actuel sur le bien-être animal va beaucoup plus loin puisqu'un animal est censé souffrir non pas seulement s'il est blessé ou exposé à des coups, mais aussi s'il ne peut s'engager dans les comportements naturels de l'espèce.

Par ailleurs, dans les années 1980, quand j'étais encore à Bordeaux, j'ai eu la surprise d'être invité à un congrès de primatologie à l'université du Wisconsin à Madison. Ceux qui travaillent sur les primates en laboratoire commençaient à l'époque à se poser la question des conditions d'élevage de ces animaux. Ils se sont tournés vers ceux qui s'étaient déjà posé la question à propos des animaux d'élevage, pour savoir très précisément comment ces questions avaient été posées et comment elles avançaient. Les questions sur le bien-être des animaux d'expérimentation se sont posées beaucoup plus tard que les questions sur le bien-être des animaux d'élevage. Ces dernières sont issues de la constatation des limites imposées par l'organisme animal



à la poussée supposée irrésistible de l'intensification des productions animales. Ainsi, initialement, on ne s'est pas intéressé au stress en élevage parce qu'on avait des visées humanitaires pour nos animaux d'élevage, mais bien parce qu'il y avait de la casse. L'élevage intensif avait et a toujours une mortalité et une morbidité importantes. Elle est intégrée dans les coûts de production mais ce n'est pas pour autant qu'elle doit être négligée. Dans le cas des rongeurs de laboratoire, la situation est différente. Ils représentent un outil pour la recherche et leur valeur n'est pas négligeable. Ils sont élevés dans des conditions sanitaires très strictes. Il s'agit de fournir aux chercheurs un réactif biologique fiable, source de résultats reproductibles quelles que soient les saisons. Ces animaux doivent être facilement accessibles à l'expérimentateur et en nombre suffisant pour répondre aux besoins de la statistique. Pas question donc de leur permettre de disparaître dans un nid, ce qu'ils feraient volontiers à l'état sauvage, ou d'être traités comme des individus. Certes on les élève et on les utilise en suivant des recommandations éthiques, mais celles-ci n'ont pas fait l'objet de recherche spécifique pour améliorer leur existence et les conditions dans lesquelles ils sont euthanasiés.

Comme je l'ai présenté dans la section précédente, concernant l'approche du stress en élevage, il ne s'agit plus là d'une question théorique puisque l'on dispose maintenant des moyens méthodologiques pour ce faire, au travers de l'étude des comportements et de leurs interactions avec le système neuroendocrinien.

Grâce aux travaux de ce genre, a pu se mettre en place au niveau de la Communauté européenne toute une série de colloques dans les années 1980 réunissant l'ensemble des chercheurs agronomes et vétérinaires travaillant sur ces questions³. J'ai participé à ces actions et impulsé certaines d'entre elles d'abord en tant que scientifique, puis en tant que membre du Comité vétérinaire européen à Bruxelles. L'objectif était d'harmoniser la façon de prendre en compte les questions de bien-être animal dans l'espace européen et d'aboutir à des codes de recommandations susceptibles d'être utilisées pour définir ce qu'il est acceptable ou non de faire subir aux animaux dits de rente, au nom de ce qui était déjà une codification de la notion de bien-être animal.

Cette démarche n'est pas anodine dans la mesure où elle projette les acteurs des recherches sur les bases biologiques des comportements dans un monde qui ne leur est pas nécessairement familier, le monde social, en tant que détenteurs d'une « vérité » qu'ils ont eux-mêmes forgée et qui est susceptible de déboucher sur des normes de production.

Les réglementations européennes concernant le canard à gaver, les animaux à fourrure, les truies, le veau de boucherie et l'élevage de volailles ont été élaborées dans ce contexte. Pour autant, cela ne suffisait pas et, pour répondre à ce que l'on appelle volontiers la demande sociale, il était nécessaire d'aller plus loin et de prendre en compte les dimensions sociale, éthique, économique et environnementale du bien-être animal. Nous nous sommes rapidement trouvés confrontés à des questions du genre :

- que recouvre exactement la notion de bien-être ? Comment les différents acteurs sociaux concernés par le bien-être des animaux d'élevage se représentent-ils cette notion et quelles en sont les dérives idéologiques ? Peut-il y avoir convergence entre les points de vue ?

³ Voir notamment : Louis-Aimé Aumaître et Robert Dantzer (eds.). Welfare of confined sows, *Annales de Recherches Vétérinaires*, 15 (2) (numéro spécial) Inra Éditions, 1984.

- les animaux ont-ils des besoins comportementaux préprogrammés et ont-ils conscience de leur capacité ou non de les réaliser ? Peut-on parler d'une véritable conscience chez les animaux d'élevage et, le cas échéant, quels sont les états de conscience accessibles aux différentes catégories d'animaux d'élevage ?
- comment concilier les connaissances sur la sensibilité des animaux d'élevage avec leur statut de droit ? Quelle place leur accorder dans notre représentation avec le monde vivant ?

Il est évident qu'un chercheur tout seul ou au sein de son équipe ne peut prétendre répondre à toutes ces questions et que l'institution, à savoir l'Inra, ne peut en faire l'économie. Il était donc important de mettre en place un programme pluridisciplinaire pour aborder ces questions et approfondir le champ des réflexions. J'ai pu m'atteler à cette tâche avec le soutien actif de Joseph Bonnemaire et de quelques personnes non biologistes, en particulier la philosophe Florence Burgat, recrutée par l'Inra pour aider à cette réflexion. C'est ainsi que s'est mis en place en 1998 le programme « Agri-bien-être » qui persiste encore à l'Inra. Ce programme a pleinement joué la carte de l'interdisciplinarité en construisant les liens nécessaires entre les divers champs disciplinaires concernés, qu'il s'agisse de l'économie, de la sociologie, de la philosophie, de la physiologie et des sciences du comportement, de la production animale et du droit.

Quelques actions pilotes ont pu être financées et un certain nombre d'actes ont été publiés dont un ouvrage impulsé par Florence Burgat et posant la question essentielle, « Les animaux d'élevage ont-ils droit au bien-être ? »⁴.

Cette présentation de la thématique du stress en élevage et du bien-être animal illustre bien comment un sujet d'intérêt agronomique peut non seulement déborder largement le cadre disciplinaire dans lequel il a été initialement abordé mais également alimenter toute une réflexion sociétale. Je dis volontiers que ce n'est pas un hasard si en partant du stress des porcs d'élevage je me suis trouvé à discuter du stress professionnel des policiers utilisé comme objet de revendication dans leurs interactions avec leur hiérarchie, ou comment je me suis retrouvé - j'ai oublié dans quel programme de télévision - à essayer d'expliquer pourquoi il n'est pas anodin de manger une côte de porc...

Bien plus récemment, je suis intervenu en tant qu'expert externe dans la lecture de l'expertise collective commandée par l'Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments) et qu'a réalisé l'Inra sur la conscience animale⁵ en 2017. La question posée était de savoir si les animaux ont conscience de leurs émotions, qu'il s'agisse d'émotions vécues individuellement, en réponse par exemple aux manipulations qu'ils subissent, ou en réponse aux émotions des autres ; une conscience qui serait en quelque sorte le versant chaud et humide - au travers de la participation corporelle aux émotions - de ce que l'on appelle la conscience de soi et de soi comme différent des autres. En fait, au travers de cette question émerge une autre question : celle de la relation entre émotion et cognition. Nous nous voyons souvent comme de purs esprits, agissant de manière rationnelle, alors que chacun sait que la plupart de nos choix sont dictés par des aspects très émotionnels. La conscience que nous avons n'est pas une conscience désincarnée ; il ne faut pas oublier que le cerveau a évolué pour rassembler plusieurs fonctions initialement dispersées dans des ganglions nerveux sous la forme de réflexes sensori-moteurs fonctionnant de manière isolée les uns des autres. La meilleure façon de maîtriser mon monde environnant est de raisonner mes actions au travers de la représentation de ce monde. Cette représentation n'est pas statique. C'est une représentation des possibilités d'action et de leurs conséquences éventuelles non seulement pour moi-même en tant que différent des autres mais également vis-à-vis des autres différents de moi. C'est cela qui constitue l'élément essentiel de la conscience. Et cette capacité de représentation n'est jamais une capacité froide, c'est une capacité chaude : à chaque élément de représentation, j'attache une qualité « j'aime, je n'aime pas ». C'est déjà un début d'émotion.

3 / DU STRESS AUX RELATIONS ENTRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LE CERVEAU

Après avoir quitté, en 1980, le laboratoire de Pharmacologie de l'Inra à Toulouse, j'ai mené une recherche davantage orientée vers le biomédical. J'ai d'abord rejoint l'université médicale de Bordeaux où j'ai mis en place avec mes collègues locaux de l'Inserm, une unité de recherches sur la Psychobiologie des Comportements adaptatifs (1980-1990). Ensuite, j'ai fondé ma propre unité de recherches sur la Neurobiologie intégrative en 1990, toujours au sein de l'Inserm. J'y poursuis mes travaux sur la neurobiologie du comportement et je

⁴ Florence Burgat, avec la collaboration de Robert Dantzer. *Les animaux d'élevage ont-ils droit au bien-être ?* Paris, 2001, INRA éditions, coll. « Un point sur ».

⁵ Voir : Pierre Le Neindre et al. (eds.) 2018 - *La conscience des animaux* - Éditions Quæ (accès libre).



développe surtout un champ de recherches original sur les relations entre le système nerveux et le système immunitaire à partir d'observations cliniques humaines.

En 2006, j'ai quitté Bordeaux pour les États-Unis où j'ai pris un poste de professeur de Psycho-neuro-immunologie dans le département de Médecine à l'université de l'Illinois à Urbana-Champaign jusqu'en 2012, date à laquelle j'ai été recruté à l'université du Texas au Centre anti-cancéreux MD Anderson à Houston.

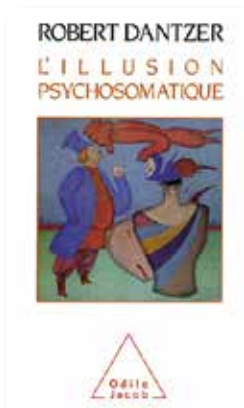
DES MALADIES DU STRESS À LA PSYCHO-NEURO-IMMUNOLOGIE

L'idée initiale était de mieux comprendre ce que l'on appelle les maladies du stress, un fourre-tout dans lequel on rassemble des troubles psychiatriques comme la dépression et l'anxiété, des maladies somatiques le plus souvent d'origine auto-immune, et aussi des maladies dites de civilisation comme l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type II. La théorie du stress contient en elle tous les éléments nécessaires à la compréhension du pourquoi de l'apparition de pathologies aussi diverses sous l'effet du stress. Pour comprendre cela, il suffit de faire appel à la métaphore de la chaîne en tension. Imaginez un bateau à flot relié à son mouillage par une chaîne : sous l'effet des vagues et des vents la chaîne se tend et se détend. Mais elle finit par s'user et par casser au niveau de son maillon le plus faible. Notre organisme soumis aux contraintes du milieu est comme la chaîne en tension, sans cesse sollicité jusqu'à en être usé. La rupture survient finalement au niveau de l'organe le plus faible, la faiblesse étant d'origine génétique ou acquise.

Les psychanalystes offrent une vision plus symbolique de ce même processus : l'organe qui finit par céder à la pression de l'environnement que n'arrive plus à tamponner notre mental a en fait une valeur symbolique, laquelle trouve son origine dans l'histoire du patient et en particulier la relation qu'il entretient avec ses parents.

Comme toute métaphore, la métaphore de la chaîne a une valeur descriptive mais elle n'explique rien. C'est le cas en particulier pour les effets du stress sur le système immunitaire. On savait depuis longtemps que le stress peut influencer le décours de certaines maladies infectieuses voire précipiter l'apparition de maladies auto-immunes et certains types de cancer. Ces effets étaient habituellement expliqués par l'action immunosuppressive des hormones du stress, les glucocorticoïdes. Les vétérinaires n'avaient guère d'alternative pour expliquer comment des germes banals pouvaient déclencher des mammites chez la vache laitière ou des diarrhées infectieuses chez le porcelet. Les médecins n'étaient pas mieux armés. Comme je l'ai présenté dans l'ouvrage *L'illusion psychosomatique*⁶ et publié aux éditions Odile Jacob en 1989, il a fallu attendre l'arrivée de la psycho-neuro-immunologie, cette discipline scientifique qui s'intéresse aux relations entre le système nerveux et le système immunitaire, pour avancer dans l'explication. La psycho-neuro-immunologie nous apprend que le système immunitaire ne fonctionne pas de manière isolée et indépendante de ce qui se passe dans le restant de l'organisme. En fait, les organes du système immunitaire - le thymus, la rate, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques - sont innervés par le système sympathique. De plus, les cellules immunes expriment les récepteurs aux neurotransmetteurs et aux hormones libérées par le système neuroendocrinien. En conséquence, le système immunitaire est influencé dans son fonctionnement par ce qui se passe dans le restant de l'organisme, y compris nos états d'humeur et nos émotions. Il n'est donc pas étonnant que notre sensibilité aux agents infectieux ou aux désordres de l'immunité, comme les maladies auto-immunes, soit influencée par nos émotions.

Comme nombre de mes collègues, j'ai contribué à ces recherches dans les années 1980 en montrant que l'influence du stress sur le système immunitaire n'est pas monotone mais qu'elle varie en fonction des capacités de contrôler par le comportement les agressions auxquelles l'organisme est soumis. Mais ce n'était pas là le plus important. Tout en menant ce type de recherches, je me suis peu à peu interrogé sur la signification d'une telle relation entre le système nerveux et le système immunitaire. Manifestement, l'évolution n'a pas mis en place les relations précédemment décrites entre le cerveau et le système immunitaire pour que celui-ci reflète dans son fonctionnement le contenu de nos émotions. En termes de physiologie intégrative, la sensibilité du système immunitaire à ce qui se passe dans le cerveau s'est avérée être la contrepartie de la régulation physiologique exercée par le système nerveux sur le système immunitaire. Comme n'importe quel autre organe dans le corps, le système immunitaire a besoin du cerveau pour être régulé en temps réel et en temps anticipé. C'est ainsi qu'en situation de danger il est déjà prêt à intervenir en cas de blessure pour limiter le risque d'infection. Cet aspect de l'immunité avait été totalement occulté par les immunologistes qui avaient choisi d'isoler les cellules immunes du restant du corps en les cultivant *in vitro* pour mieux comprendre leur fonctionnement intrinsèque. On peut imaginer qu'en plus de la régulation intrinsèque décrite par les immunologistes existe une régulation extrinsèque, ajustant le fonctionnement du système immunitaire à celui du restant de l'organisme et, inversement, le fonctionnement organique à celui du système



⁶ Robert Dantzer, *L'illusion psychosomatique*, Éditions Odile Jacob, Paris, 1989.



© Inra - Christophe Maître

immunitaire. Dans le premier cas, nous avons déjà vu qu'il est important de mobiliser les défenses immunes en prévision d'un danger auquel le sujet est éventuellement confronté car le risque de blessure et donc d'infection est élevé. Dans le second cas, il est difficile d'imaginer que le système immunitaire puisse se mobiliser sans taxer le métabolisme de l'hôte tant la demande énergétique de la prolifération cellulaire nécessaire aux cellules de l'immunité innée et adaptative est grande. Comme toute autre fonction physiologique, cette synchronie entre le fonctionnement du système immunitaire et celui du restant de l'organisme fonctionne au mieux si elle est organisée par le cerveau. Encore faut-il pour cela des voies de communication entre le système immunitaire et le cerveau car le cerveau ne peut réguler que ce dont il a connaissance. J'ai choisi d'étudier cette communication non pas dans l'absolu mais dans le cadre précis du comportement de maladie.

175

LE COMPORTEMENT DE MALADIE, UN EXEMPLE DE L'INFLUENCE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE SUR LE CERVEAU

Ce que j'ai appelé le comportement de maladie correspond aux changements profonds qui se produisent dans notre métabolisme, notre comportement et notre fonctionnement mental quand nous souffrons d'une infection virale ou bactérienne. Les physiologistes avaient déjà décrit les mécanismes de la fièvre, cette élévation du point de consigne de la régulation de la température corporelle qui nécessite une augmentation de la production de la chaleur et une diminution des pertes thermiques. Mais ils en avaient négligé les aspects comportementaux. Développer une fièvre n'est guère possible si l'on continue de vaquer à ses occupations quotidiennes. Celles-ci doivent laisser la place au comportement de maladie, avec le repli sur soi, la perte d'intérêt pour l'environnement physique et social et les changements d'humeur correspondants. Ces modifications drastiques de notre fonctionnement sont dictées par les cytokines, ces facteurs de communication entre les cellules immunes, qui agissent sur le cerveau non pas à la façon d'hormones déversées dans le sang par les cellules immunes mobilisées au niveau du site inflammatoire, mais en transmettant l'information correspondant à la réponse inflammatoire périphérique au cerveau par l'intermédiaire des fibres nerveuses innervant la partie du corps dans laquelle se déroule la réponse immune. Il a fallu attendre la fin des années 1980 et le début des années 1990 pour pouvoir démontrer tout cela, après que les gènes des cytokines aient été clonés et caractérisés et les cytokines produites par génie génétique.

Comme toute idée nouvelle, la description que j'ai faite du comportement de maladie a mis du temps à être acceptée par la communauté scientifique. Cette notion paraissait d'autant plus hérétique que je faisais en même temps du comportement de maladie l'expression de ce qu'on appelle en psychologie un système motivationnel, c'est-à-dire un état central qui réorganise la perception et l'action. L'organisme malade perçoit le monde environnant différemment : s'occuper du corps malade devient prioritaire et les actions de soin de ce corps malade prennent le pas sur tout le reste. Dans cette perspective, le comportement de maladie est semblable au comportement de peur face à un danger réel ou imaginé. L'un et l'autre nécessitent une réorganisation

des priorités comportementales. Mais alors que la peur naît d'une identification du danger par les organes des sens, le comportement de maladie, lui, nécessite la perception des agents pathogènes par les cellules de l'immunité. Se représenter le système immunitaire fonctionnant comme un organe sensoriel diffus spécialisé dans la reconnaissance du soi et du non-soi et capable de transmettre cette information au cerveau avait effectivement de quoi choquer les immunologistes classiques ! Non content de secouer les préjugés, je suis allé plus loin avec ceux qui m'entouraient dans le laboratoire bordelais pour montrer comment est organisée au niveau cérébral l'information en provenance du système immunitaire. L'information relative aux agents pathogènes active les récepteurs Toll portés par les cellules de l'immunité innée, les macrophages essentiellement. Les cytokines inflammatoires produites localement activent les nerfs afférents, lesquels recrutent les cellules de l'immunité innée présentes dans le cerveau, macrophages périvasculaires et méningés et cellules microgliales. Ces cellules produisent les mêmes cytokines que celles produites à la périphérie. Tout se passe donc comme si le cerveau était capable de reconstruire l'image de la réaction inflammatoire périphérique en utilisant les mêmes cellules et les mêmes molécules de communication que celles mises en jeu à la périphérie. Cette notion a, elle aussi, mis du temps à être acceptée par le restant de la communauté scientifique.

DU NORMAL AU PATHOLOGIQUE

Au travers de la notion de comportement de maladie, j'avais certes pu mettre en évidence une nouvelle composante de la relation système immunitaire-cerveau mais je n'avais pas pour autant beaucoup avancé dans la compréhension de l'état de santé et du passage à la pathologie. La fréquentation des philosophes m'a permis de passer à l'étape suivante. Parmi les nombreuses définitions de la santé, j'avais été frappé par celle de René Leriche énoncée en 1936 : « La santé est la vie dans le silence des organes... L'état de santé c'est l'inconscience où le sujet est de son corps. Inversement, la conscience du corps est donnée dans le sentiment des limites, des menaces, des obstacles à la santé ». À la différence de la définition de l'Organisation mondiale de la Santé qui fait de la santé un état de complet bien-être physique et mental, la conception de Leriche a l'avantage de rappeler le caractère subjectif nécessairement individuel de la santé, et ce d'autant plus qu'il avait pris soin de rajouter que nous ne sommes en bonne santé que pour autant qu'il nous est possible de faire ce que nous voulons faire en l'absence de toute contrainte exercée par notre corps sur nos possibilités d'action.

Dans la lignée des théories de l'homéostasie et de notre capacité à gérer les changements de milieu intérieur engendrés par un environnement fluctuant, Georges Canguilhem avait souligné pour sa part la plasticité du fonctionnement normal de l'organisme en proposant qu'être en bonne santé, c'est pouvoir tomber malade et s'en relever. Comment mieux décrire le caractère réversible du comportement de maladie, cette réaction adaptée à l'état infectieux, et le différencier ainsi de l'irréversibilité de la pathologie ?

Cette réflexion sur le normal et le pathologique publiée en 1943 a été essentielle pour insérer le laboratoire de Neurobiologie intégrative dans les préoccupations scientifiques autour du thème Alimentation et Bien-être, une des nouvelles priorités du département d'Alimentation humaine à l'Inra que le laboratoire bordelais a intégré au début des années 2000. L'enjeu était alors d'agir sur les relations immunité/cerveau par l'intermédiaire de l'alimentation pour maintenir le corps silencieux. C'est à cet enjeu que s'est attachée Sophie Layé qui a pris la relève au niveau de la direction du laboratoire bordelais.

Le deuxième volet de cette réflexion sur le normal et le pathologique a été précisément l'abord du pathologique au travers des troubles du comportement de maladie. L'idée était simple. Si le comportement de maladie est comme la peur, une réaction adaptative face à un danger, il devrait pouvoir donner naissance à des troubles pathologiques équivalents aux troubles anxieux s'il est trop intense ou s'il survient en dehors d'un contexte infectieux.

DE LA PSYCHO-NEURO-IMMUNOLOGIE À L'IMMUNO-PSYCHIATRIE : LA DÉPRESSION PEUT-ELLE ÊTRE CONSIDÉRÉE COMME UN TROUBLE PATHOLOGIQUE DU COMPORTEMENT DE MALADIE ?

Je voudrais revenir à la question de la transition du normal au pathologique. J'ai expliqué que le comportement de maladie n'est pas différent dans son principe de la peur. La peur est une réponse normale d'un organisme face à un danger réel ou imaginaire. Cette peur organise notre fonctionnement à différents niveaux complémentaires : le niveau mental avec la sensation de peur, le niveau comportemental avec la fuite, la lutte ou les tentatives de se cacher, et le niveau viscéral avec l'accélération cardiaque, la montée de la pression sanguine, la dilatation des pupilles, la mobilisation des réserves énergétiques. Le comportement de maladie est du même niveau avec la sensation de malaise, les comportements de repli sur soi et de soin du corps blessé, et la réponse immune et fébrile. Ces réponses physiologiques et comportementales permettent normalement à l'organisme de s'adapter au danger, qu'il soit physique ou microbien. Mais comme je l'ai déjà mentionné, elles peuvent être inadaptées si elles surviennent sans rapport direct avec leurs facteurs déclenchants habituels.

On connaît déjà les troubles anxieux comme l'anxiété généralisée ou les phobies. Mais on ne connaissait pas l'équivalent de ces troubles anxieux pour le comportement de maladie.

C'est à cette question que j'ai voulu répondre d'abord à Bordeaux puis, l'âge de la retraite approchant, aux États-Unis où j'ai pu trouver financement et personnel pour continuer à travailler sur ce sujet qui me passionne. L'idée qui s'est très vite imposée était que la dépression pouvait être un des troubles du comportement de maladie. Avec l'aide du Centre anti-cancéreux de Bergonié à Bordeaux, nous avons pu montrer que l'apparition de symptômes dépressifs chez les patients cancéreux traités par des cytokines pour stimuler leurs défenses immunitaires s'apparentait à ce que l'on avait mis en évidence dans le comportement de maladie. Ces observations faites à la fin des années 1990 et au début des années 2000 m'ont poussé à mettre en place des modèles animaux pour vérifier qu'une stimulation intense de la réponse immune induit un état dépressif et pour en étudier les mécanismes. Cela s'est fait en même temps que des études cliniques réalisées dans des services de psychiatrie permettaient d'approfondir la description de ces états dépressifs chez des patients traités par immunothérapie puis des volontaires soumis à une activation contrôlée de leur système immunitaire. L'ensemble des données expérimentales et cliniques collectées dans ces études a ouvert un nouveau chapitre dans l'histoire de la dépression. J'en ai réuni les différents éléments dans un ouvrage collectif récent ⁷. Mais ma plus grande satisfaction a été de voir divers organismes de recherche nationaux, comme le Wellcome Trust au Royaume Uni et le Medical Research Council au Canada, se décider à financer des projets de recherche pluridisciplinaire sur la composante inflammatoire de la dépression, avant que le National Institute of Mental Health et d'une façon plus générale la communauté scientifique psychiatrique aux États-Unis finisse par reconnaître qu'aborder les troubles psychiatriques sous l'aspect immunitaire pouvait permettre de sortir du marasme dans lequel se trouve plongée la mise au point de nouveaux médicaments en psychiatrie. C'est ainsi qu'est née l'immuno-psychiatrie qui, je l'espère et j'y travaille, ne sera pas qu'un autre avatar de la recherche en psychiatrie !

4 / MES COMPAGNONS DE ROUTE

Je voudrais terminer cette présentation de mon itinéraire scientifique et professionnel en évoquant ceux qui m'ont accompagné, au sens du compagnonnage, dans mon parcours scientifique. Ce parcours n'a pas été uniquement un parcours géographique et gastronomique, du cassoulet toulousain aux huîtres et au vin de Bordeaux, avant le maïs et son accompagnement carné dans le Midwest puis le barbecue texan teinté de saveurs mexicaines à Houston... Cela a été un parcours avec des hommes et des femmes partageant la passion de cette entreprise collective qu'est la recherche.

À Toulouse, j'ai bénéficié des maîtres qu'ont été pour moi Claude Labouche et Paul Mornet qui m'ont recruté et m'ont aidé à développer ma thématique sur le stress en élevage intensif dans un laboratoire de pharmacologie qui n'existait alors que sur plans. Pierre Mormède m'a rejoint pour développer la composante neuroendocrinienne des travaux sur le stress. Il est encore à l'Inra actuellement et a rejoint le département de Génétique à Toulouse. Gilbert Jolivet qui avait succédé à Paul Mornet nous a fortement soutenus. Il a permis le passage de l'équipe toulousaine à l'université médicale de Bordeaux, ce qui a été à l'origine de l'orientation biomédicale que j'ai évoquée.

Tout le travail à l'Inra autour du bien-être a pu se réaliser avec Florence Burgat et, dans une moindre mesure, Jocelyne Porcher, grâce à Joseph Bonnemaire qui agissait comme à son habitude non pas sur le devant de la scène mais derrière, là où se passent les choses importantes qu'il gérait avec son efficacité habituelle. J'ai pu également bénéficier de la collaboration d'Isabelle Veissier, Frédéric Lévy, Pierre Le Neindre, Alain Boissy et Raphaël Larrère pour mettre en place et gérer le programme « Agri-bien-être ».

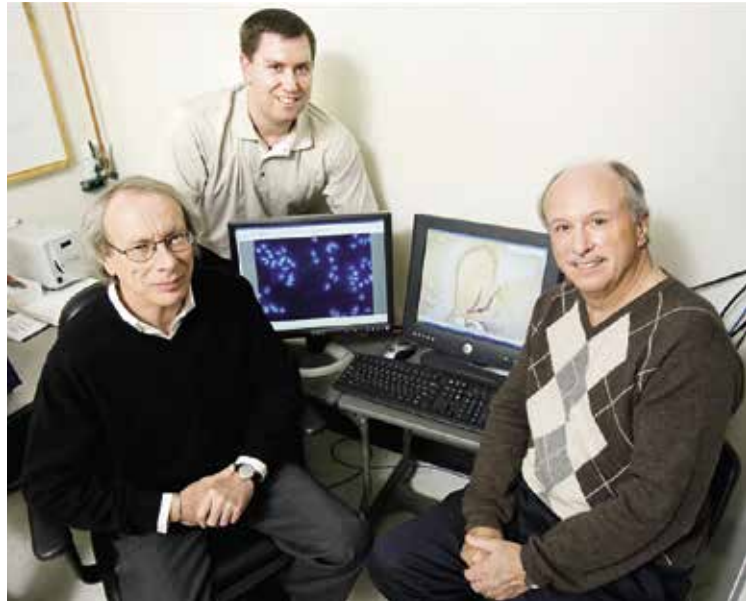
La première étape du parcours bordelais s'est effectuée avec Michel Le Moal avec qui j'ai mis en place le laboratoire de psychobiologie des comportements adaptatifs à l'Inserm avant de rejoindre Jean-Didier Vincent, lequel n'a nul besoin d'être présenté, pour mettre en place le laboratoire de neurobiologie intégrative soutenu par l'Inserm puis par le CNRS. Après la rupture avec l'Inserm, Jean Mariani a œuvré pour intéresser le CNRS à notre thématique. Patricia Parnet qui a été recrutée à l'Inra aux débuts du laboratoire de Neurobiologie intégrative a mis en place les recherches sur le rôle des cytokines inflammatoires dans le comportement de maladie, aidée par Sophie Layé qui a fait sa thèse au laboratoire, a eu un poste à l'université et a été recrutée

⁷ Robert Dantzer, Lucile Capuron (eds.) 2017 - *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*, Current Topics in Behavioral Neurosciences Vol. 31, Springer, Cham.



© Inra

Robert Dantzer et Michel Le Moal, 1984.



Robert Dantzer, Jason O'Connor et Keith Kelley en 2009 à Urbana Champaign.

au laboratoire pour développer le thématique Alimentation humaine. Rose-Marie Bluthé, fidèle entre les fidèles, a démarré avec moi à Toulouse et a continué à Bordeaux pour mettre en place les expériences sur le comportement de maladie. Dans le cadre de sa thèse de psychologie de la santé, Lucile Capuron a caractérisé les symptômes dépressifs affectant les patients cancéreux sous l'effet des cytokines. Elle a acquis très vite aux États-Unis une réputation internationale pour ses travaux cliniques sur la relation immunité/dépression et a rejoint le laboratoire bordelais peu après. Jan-Pieter Kopsman a éclairci les mécanismes de la communication entre le système immunitaire et le cerveau pour son travail de thèse avant d'être recruté au CNRS. Jacques Lestage a joué un rôle décisif dans la compréhension des mécanismes biochimiques de la transition du comportement de maladie à la dépression. Le passage du laboratoire du département de Physiologie au département Alimentation humaine a été l'œuvre de Xavier Lèverve, directeur scientifique à l'Inra, trop tôt disparu en 2010. Françoise Moos du CNRS a assuré cette transition en dirigeant le laboratoire bordelais après mon départ pour les États-Unis et avant la prise de direction par Sophie Layé qui en a fait un des laboratoires phares du département Alimentation humaine de l'Inra. J'ai rejoint l'université de l'Illinois à Urbana-Champaign dans les plaines du Midwest où j'ai œuvré avec Keith Kelley et Jason O'Connor pour consolider l'étude des mécanismes de la transition entre comportement de maladie et dépression que nous avions entamée à Bordeaux. Je n'ai pas pu résister aux sirènes du Centre anti-cancéreux MD Anderson de l'université du Texas pour mettre en place un laboratoire de Neuro-immunologie avec mes collègues néerlandaises Annemieke Kavelaars et Cobi Heijnen. Ce laboratoire étudie les effets secondaires des thérapies anti-cancéreuses, lesquels compromettent la qualité de vie des patients cancéreux parfois pour le reste de leur vie, qu'il s'agisse de la fatigue, des neuropathies périphériques ou des troubles cognitifs. C'est là que je continue mes travaux sur la dépression tout en menant en parallèle un nouveau thème de recherche sur la fatigue, une affection encore mystérieuse malgré sa prévalence et son impact sur la fonctionnalité.

En conclusion, je peux dire que j'ai été nourri par cette mère généreuse qu'était l'Inra, à une époque où il n'y avait pas d'Agence nationale pour la recherche et autres institutions du même genre. J'ai eu de la chance : on faisait confiance aux chercheurs, on leur permettait de monter un labo, de constituer une équipe, on leur donnait de l'argent sur un programme qui restait défini en termes généraux, et on les jugeait sur les résultats qu'ils obtenaient. C'était pour moi une époque bénie car j'ai pu travailler librement tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'Inra. Je dis volontiers que j'étais la danseuse de l'Inra au sens où j'étais entretenu avec ma petite équipe par l'Inra tout en étant en marge de l'institution. J'ai pu bénéficier pleinement de cette marginalité pour aborder des thèmes qui n'étaient pas nécessairement institutionnels. Étudier la neurobiologie du comportement au sein des productions animales n'était pas *a priori* la façon la plus efficace d'augmenter les capacités de production de l'élevage français... Les choses ont bien changé depuis. Le contexte dans lequel nous vivons est devenu très compétitif et très dur pour les chercheurs, qu'ils soient à l'Inra ou ailleurs. On ne peut pas s'engager dans un projet de recherche sans un minimum de résultats préliminaires permettant d'étayer le bien-fondé scientifique et institutionnel de ces recherches. Ce côté utilitaire de la recherche est devenu très pesant. La recherche proposée doit se situer dans une perspective dite sociétale, comme

si la recherche de base ne pouvait plus se suffire à elle-même. Cela amène les chercheurs à promettre plus qu'ils ne peuvent délivrer, une source importante de désenchantement pour ceux qui les soutiennent. Les contraintes financières sont importantes. Aux États-Unis, les chercheurs doivent payer une partie plus ou moins importante de leur salaire et la totalité du salaire de leurs étudiants et de leurs chercheurs post-doctoraux, en plus de leur frais de laboratoire, avec l'argent qu'ils obtiennent sur les projets financés par le gouvernement. Sachant que l'âge moyen auquel un chercheur commence à être financé par le National Institute of Health est de 42 ans et qu'il doit renouveler ses projets tous les cinq ans avec un taux de réussite de l'ordre de dix pour cent pour continuer, il est facile d'imaginer la pression exercée sur les chercheurs tout au long de leur vie. C'est pour cela que je dis aux jeunes chercheurs que notre métier est un métier de passion. Ne l'exercez pas si vous voulez faire de l'argent. Exercez-le avec passion, mais en sachant que cela va être de la sueur, du sang et des larmes...



© Inra

Robert Dantzer en 2017 à Houston avec son équipe du laboratoire Neuro-immunologie, centre anti-cancéreux MD Anderson de l'université du Texas.