

# Peut-on conditionner les réponses immunitaires ?

E. FREIXA i BAQUÉ\* (Villeneuve d'Ascq)

**Résumé :** Ce travail présente succinctement la psychoneuroimmunologie (discipline récente qui étudie les rapports entre les systèmes nerveux, hormonal, immunitaire et comportemental), puis développe l'une de ses composantes, l'immunologie conditionnée, en montrant qu'il est possible de moduler les réponses immunitaires par voie de conditionnement et en soulignant l'importance et les retombées d'une telle découverte.

**Mots-clés :** Psychoneuroimmunologie - Réponses immunitaires conditionnées - Conditionnement.

Malgré tout ce que nous apprennent les manuels de méthodologie sur les chemins de la découverte scientifique, sur les limites et les mérites respectifs de l'induction et la déduction, bon nombre de trouvailles (et non des moindres, si l'on pense à la radioactivité (Becquerel) ou la pénicilline (Fleming), pour ne citer que les plus connues) ont été le fruit d'un processus très peu scientifique connu sous le nom de "sérendipité". Ce terme désigne l'apparition d'un phénomène inattendu lors d'une recherche sur un sujet tout à fait différent, phénomène qui s'avère beaucoup plus important que celui auquel l'on s'intéressait. La mise en évidence de Réponses Immunitaires Conditionnées (RIC) constitue l'un des exemples le plus récent de sérendipité.

En effet, lorsque dans les années soixante-dix, R. Ader et N. Cohen s'intéressent au phénomène, bien connu et largement étudié, de l'aversion conditionnée, ils sont loin d'imaginer qu'ils sont en train de contribuer notablement à l'essor d'une nouvelle science interdisciplinaire: la Psycho-Neuro-Immunologie (PNI). Le but de ce papier est donc de présenter les origines de cette discipline récente, bien développée déjà dans le monde anglosaxon mais encore méconnue en France, et d'en montrer l'importance dans le domaine de la santé, à un moment où l'irruption dramatique du SIDA nous a particulièrement sensibilisés au rôle capital du système immunitaire.

L'idée d'une interrelation entre les systèmes nerveux, hormonal et immunitaire et la sphère psychologique est relativement récente, bien que, *a posteriori*, on lui trouve des antécédents plus ou moins explicites. Ainsi, la tradition catholique recueille l'histoire d'une sainte qui, harcelée par un individu lubrique, se réfugia au pied d'un calvaire et eut le visage recouvert de poils en quelques instants, ce qui repoussa l'agresseur et sauva sa vertu. Il existe également quelques rapports cliniques consignant l'apparition (moins brusque que dans la légende précédente) de pilosité importante chez la femme suite à un événement traumatisant à forte valeur émotionnelle. Il a été observé, par ailleurs, que des verrues peuvent

disparaître sous hypnose (Sinclair-Gieben et Chalmers, 1959). Dans le domaine plus strictement expérimental, on a montré que des sujets bien sélectionnés quant à la capacité à être hypnotisés peuvent moduler leurs réponses immunitaires sous hypnose (Good, 1981). On injecte du sérum extrait d'un sujet hautement allergique sous la peau des deux avant-bras des sujets expérimentaux ; 24 heures plus tard, et sous hypnose profonde, l'expérimentateur suggère que la peau de l'un des avant-bras ne réagisse pas à l'antigène inoculé, celle de l'autre avant-bras devant réagir normalement. En effet, tandis que pour un avant-bras la réaction observée est la réaction usuelle (érythème, etc.), pour l'autre elle est minimale, très légère et partielle. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes (Black, 1969) ainsi que par des chercheurs utilisant la réaction à la tuberculine.

Pendant la dernière décennie, les travaux étudiant les relations entre les différents systèmes mentionnés plus haut se sont considérablement développés, et, à l'heure actuelle, on peut les synthétiser ainsi :

- a) les corticostéroïdes tendent à déprimer les réponses immunitaires, la phagocytose, l'activation macrophage et les réponses *in vitro* des cellules lymphatiques ;
- b) le stress aigu tend à déprimer les réponses immunitaires tandis que le stress chronique pourrait les augmenter légèrement ;
- c) la manipulation du système nerveux sympathique déprime généralement les réponses immunitaires tandis que la manipulation du système nerveux parasympathique peut les augmenter ;
- d) en général, les œstrogènes, les androgènes et la progestérone dépriment les réponses immunitaires *in vivo*, tandis que l'hormone de la croissance, la thyroxine et l'insuline peuvent les augmenter(1); réciproquement, les niveaux hormonaux présentent des fluctuations sensibles pendant les réactions immunitaires ;
- e) les lésions hypothalamiques peuvent déprimer les réactions d'hypersensibilisation, aussi bien immédiates que tardives, tandis

\* Esteve FREIXA i BAQUÉ, Docteur en Psychologie, Maître de Conférence, Laboratoire de Psychophysiologie, SN4, Université de Lille I, Groupement pour l'Analyse Expérimentale du Comportement (GRANEC), 59655 VILLENEUVE D'ASCQ CEDEX  
Tirés à part : E. Freixa i Baque, adresse ci-dessus

que la stimulation électrique de cette structure peut augmenter légèrement certaines réponses immunitaires ;

f) la réaction de deuil, suite à la perte d'un être cher, déprime les réponses immunitaires et peut même entraîner la mort (phénomène qui est à l'origine d'expressions populaires telles que : "*elle est morte de chagrin*" ou "*il ne lui a pas survécu*", etc.) ;

g) la façon dont une personne atteinte de cancer réagit à ce diagnostic entraîne des modifications d'ordre biologique pouvant faciliter la guérison en cas d'attitude optimiste et combative ou accélérer le cours de la maladie en cas de pessimisme et de défaitisme.

C'est donc dans ce contexte qu'il faut situer la découverte des réponses immunologiques conditionnées.

Comme il a été signalé plus haut, Ader et Cohen s'intéressaient au phénomène connu sous le nom d'aversion conditionnée. A cet effet, ils injectaient une dose de cyclophosphamide (CY), produit induisant des vomissements, nausées, douleurs abdominales, etc., 30 minutes après que les rats eurent bu 1, 5 ou 10 ml d'une solution de 0,1 % de saccharine (SAC). Conformément aux lois du conditionnement pavlovien (2), l'aversion conditionnée à la saccharine, c'est-à-dire, la réduction de la consommation subséquente du liquide sacchariné, fut directement proportionnelle au volume de saccharine ingéré au cours de l'unique séance de conditionnement. La résistance à l'extinction (3) de cette aversion conditionnée, mesurée à intervalles de trois jours, dépendait également de la dose de saccharine consommée.

Jusqu'ici, rien que du classique. Mais, de façon tout à fait inespérée, il arriva qu'un certain nombre d'animaux conditionnés mourut pendant les séances d'extinction, séances où la solution saccharinée leur était présentée sans qu'ils aient à subir de nouvelles piqûres de cyclophosphamide. Qui plus est, il apparut que les premiers animaux à décéder étaient ceux qui avaient ingéré la plus forte quantité de saccharine lors de la séance de conditionnement.

L'importance de cette observation n'apparut pas tout de suite aux yeux des chercheurs, qui se limitèrent à la consigner et poursuivirent leur étude de l'aversion conditionnée. Ce n'est que plus tardivement qu'ils réexaminèrent leurs données sous un angle différent. En effet, il se trouve que la cyclophosphamide, outre sa capacité reconnue à provoquer des vomissements et les autres troubles signalés, possède une action immunosuppressive, c'est-à-dire, un effet de dépression des réponses immunitaires. Il est donc possible d'analyser les résultats d'une façon un peu plus complexe.

La cyclophosphamide est un Stimulus Inconditionnel (SI) provoquant de façon automatique deux (et non une seule) Réponses Inconditionnelles (RI) : les vomissements et autres troubles d'une part, l'immunosuppression d'autre part. L'appariement de la cyclophosphamide et de la saccharine transforme celle-ci en Stimulus Conditionnel (SC) provoquant deux (et non une seule) Réponses Conditionnelles (RC) : l'aversion conditionnée et l'immunosuppression conditionnée. Ceci expliquerait le fait que les animaux ayant reçu une plus forte dose de saccharine (SC) produisent une plus forte RC, à savoir, une Réponse d'Immuno-Suppression Conditionnée (RISC) plus importante ; ils deviennent en conséquence plus sensibles aux attaques des agents pathogènes du laboratoire au cours des séances répétées d'extinction, séances où l'exposition au SC provoquait à chaque fois une RISC, d'où le taux de mortalité accru.

Si une telle explication est plausible, cela signifie qu'il est possible de conditionner les réponses immunitaires des êtres vivants. On mesure d'emblée l'importance capitale de la découverte et les enjeux qui en découlent ! On y reviendra. Pour l'instant, on

présentera les travaux menés depuis afin d'examiner de façon rigoureuse cette exaltante hypothèse (4).

### Le protocole de base.

Ader et Cohen (1975) établissent un protocole expérimental de base auquel ils impriment par la suite de légères modifications pour mieux cerner le rôle respectif de tel ou tel paramètre intervenant.

#### Voici résumé ce protocole.

Tout d'abord, on entraîne des rats à ingérer la totalité de leur ration journalière de boisson dans un laps de temps de 15 minutes compris entre 9 et 10 heures du matin. Les cinq premiers jours de ce type de régime servent à établir la ligne de base de la consommation de liquide.

Le jour du conditionnement (C+O) les animaux sont assignés aléatoirement à l'un des trois groupes : groupe conditionné (C), groupe non conditionné (NC) et groupe placebo (P). Le groupe C (67 sujets) recoit, pendant les 15 minutes d'accès à la boisson, une solution de 0,1 % de saccharine suivie, 30 minutes plus tard, d'une injection intrapéritonéale de cyclophosphamide (50 mg/kg dilués dans 1,5 ml/kg d'eau distillée) ; la CY constitue le stimulus inconditionnel et la SAC le stimulus conditionnel. Le groupe NC (19 sujets) recoit de l'eau seule comme boisson et, trente minutes plus tard, une piqûre de CY. Le groupe P (10 sujets) recoit de l'eau seule comme boisson et, trente minutes plus tard, une injection d'eau distillée seule.

Pendant les deux jours suivants, tous les animaux reçoivent de l'eau seule pendant les 15 minutes quotidiens d'accès à la boisson.

Trois jours après le conditionnement (C+3), tous les animaux reçoivent une injection intrapéritonéale d'un antigène, 2 ml/kg d'une suspension (1 %) de globules rouges de mouton correspondant approximativement à  $3 \times 10^8$  cellules/ml ; 30 minutes plus tard, on assigne au hasard les animaux de chacun des trois groupes principaux (à l'exception du groupe P) à une série de sous-groupes ; les animaux reçoivent alors, en fonction du protocole auquel ils sont affectés, de l'eau ou de la SAC suivies d'une injection de CY, de sérum physiologique (NaCl) ou d'eau distillée, soit le jour même de la réception de l'antigène (C+3), soit trois jours après (C+6).

Au neuvième jour (C+9), c'est-à-dire, six jours après l'inoculation de l'antigène (A+6), tous les animaux sont sacrifiés et on en extrait le sang pour l'analyse de anticorps, analyse effectuée en aveugle.

Lors des jours intermédiaires (C+4, C+5, C+7 et C+8) les animaux reçoivent de l'eau seule pendant les 15 minutes quotidiens d'accès à la boisson.

Le détail du protocole expérimental de chacun des groupes est présenté dans le Tableau I.

Le sous-groupe SI permettra d'établir l'effet inconditionné de l'immunosuppression provoqué par la CY (le SI), c'est-à-dire, permettra d'évaluer la RI -ici, la Réponse ImmunoSuppressive Inconditionnelle (RISI)-.

Le sous-groupe SCO permettra d'établir l'effet préalable du conditionnement en lui-même, c'est-à-dire, l'effet de la SAC (le SC) avant l'inoculation de l'antigène, sans aucune autre présentation de SAC par la suite (zéro expositions après l'administration de l'antigène).

Les sous-groupes SC1 et SC2 (suivant qu'ils aient subi une ou deux expositions de SAC après l'administration de l'antigène) sont ceux qui permettront d'établir l'effet ultérieur du conditionnement, c'est-à-dire, la RC -ici, la réponse immunosuppressive conditionnée (RISC)-. Ce sont donc les sous-groupes critiques (que l'on peut appeler groupes expérimentaux) pour examiner l'hypothèse formulée plus haut.

TABLEAU I  
Protocole de base (d'après Ader et Cohen, 1975)

		Jours après la séance unique de conditionnement classique							
		0			3			6	9
		Jours après l'inoculation de l'antigène							
		0	1-2	3	4-5	6			
Groupe Adapt.	Condment.	SousG.	(antigène)						
C	H2O	SAC+CY	SIa	H2O+CY	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice
			SIb	H2O	H2O	H2O+CY	H2O	H2O	sacrifice
			SCOa	H2O+NaCl	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice
			SCOb	H2O	H2O	H2O+NaCl	H2O	H2O	sacrifice
			SC1a	SAC+NaCl	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice
			SC1b	H2O	H2O	SAC+NaCl	H2O	H2O	sacrifice
NC	H2O	H2O+CY	SC2	SAC+NaCl	H2O	SAC+NaCl	H2O	sacrifice	
			NCa	SAC+NaCl	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice
			NCb	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice
P	H2O	H2O+NaCl	P	H2O	H2O	H2O	H2O	sacrifice	

Le groupe NC permettra de contrôler l'effet propre et général du conditionnement dans la mesure où ce groupe ne diffère des sous-groupes SC1 et SC2 que par le fait qu'au moment du conditionnement on n'a pas apparié la CY (SI) avec la SAC (SC) mais avec de l'eau. Mais pour que ce contrôle soit efficace il faut supposer que ce groupe, non conditionné par rapport à la SAC, ne se sera pas conditionné par rapport à l'eau, ce qui l'amènerait à présenter une RISC chaque fois qu'on lui présenterait à nouveau de l'eau. Les résultats montreront qu'il n'en est rien, ce qui peut être expliqué par le fait que l'eau constitue un stimulus habituel alors que la SAC est un stimulus nouveau, ce qui facilite son identification et, par conséquent, son association avec le SI.

Le groupe P est le groupe de contrôle total, global, dans la mesure où ce groupe a été soumis à un protocole identique à celui de tous les autres groupes mais n'a reçu aucune substance (ni CY ni SAC) autre que de l'eau.

L'immunosuppression est mesurée par le nombre d'anticorps sécrétés par l'organisme en réaction à l'antigène ; moins on observe d'anticorps, plus la réponse immunosuppressive est importante.

Les prédictions qui peuvent être faites au vu de ce protocole expérimental par rapport à l'immunosuppression sont les suivantes :

a) le groupe P montrera un taux d'anticorps élevé, c'est-à-dire, ne présentera pas de réponse immunosuppressive ;

b) le groupe NC montrera également un taux élevé d'anticorps, mais légèrement inférieur à celui du groupe P dans la mesure où, au jour C+O (trois jours avant l'inoculation de l'antigène), les animaux avaient reçu une dose de CY (sans appariement avec la SAC) provoquant une réponse immunosuppressive dont les effets résiduels resteront encore visibles au jour C+9 ;

c) le sous-groupe SCO, qui après l'appariement SAC-CY au moment du conditionnement (C+O) n'a plus reçu ni l'une ni l'autre de ces substances, montrera des résultats similaires à ceux du

groupe NC qui a également reçu une dose de CY au jour C+O (voir ci-dessus) ;

d) le sous-groupe SI, qui reçoit non seulement la CY au jour C+O, mais aussi au jour C+3 (SIa) ou au jour C+6 (SIb), montrera le taux le plus faible d'anticorps, c'est-à-dire, la plus forte réponse immunosuppressive -inconditionnée dans ce cas- (RISI) ; e) les groupes expérimentaux (SC1 et SC2), qui, après appariement SAC-CY au moment du conditionnement, sont réexposés à la SAC -et non pas à la CY-, soit au jour C+3 (SC1a), soit au jour C+6 (SC1b), soit au jour C+3 et au jour C+6 (SC2), pourront présenter des résultats similaires à ceux du sous-groupe SCO et du groupe NC, et dans ce cas la tentative de conditionnement aura échoué, car il n'apparaîtra pas de RISC ; des résultats similaires à ceux du sous-groupe SI, et dans ce cas l'expérience aura été un succès total, car la RISC serait du même ordre que la RISI ; ou alors des résultats compris entre ces deux éventualités, montrant qu'il existe bel et bien une RISC, quoique inférieure à la RISI. C'est cette dernière possibilité qui paraît la plus probable aux auteurs.

La figure 1 illustre ces prédictions.

Bien entendu, au niveau comportemental (aversion conditionnée), on s'attend à retrouver les résultats classiques montrant une forte diminution de la consommation de boisson, chez les animaux conditionnés, lorsqu'on leur présente à nouveau de la SAC, que ce soit au jour C+3 (groupe SC1a), au jour C+6 (groupe SC1b) ou aux C+3 et C+6 (groupe SC2). Les résultats montrent qu'il en est effectivement ainsi, confirmant, si besoin était, le phénomène de l'aversion conditionnée. Mais ce qui importait était de savoir si une immunosuppression conditionnée pouvait également être obtenue.

Une première analyse des résultats concernant cette problématique montre qu'il n'existe pas de différence entre les sous-protocoles a et b, c'est, que le fait de choisir le jour C+3 ou le jour C+6 pour administrer les différents traitements est sans conséquence ; les résultats seront donc présentés de façon regroupée, a et b confon-

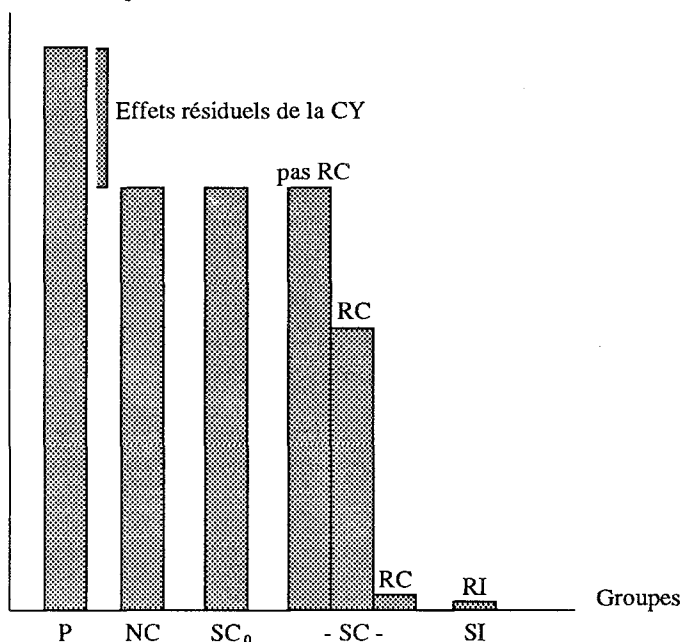


figure 1 : Résultats attendus (taux d'anticorps) pour les différents groupes : P = placebo ; NC = non conditionné ; C = conditionné ; SC<sub>0</sub> = stimulus conditionnel O ; SC = stimulus conditionnel ; SI = stimulus inconditionnel. (RC = réponse conditionnelle). (d'après Ader et Cohen, 1975).

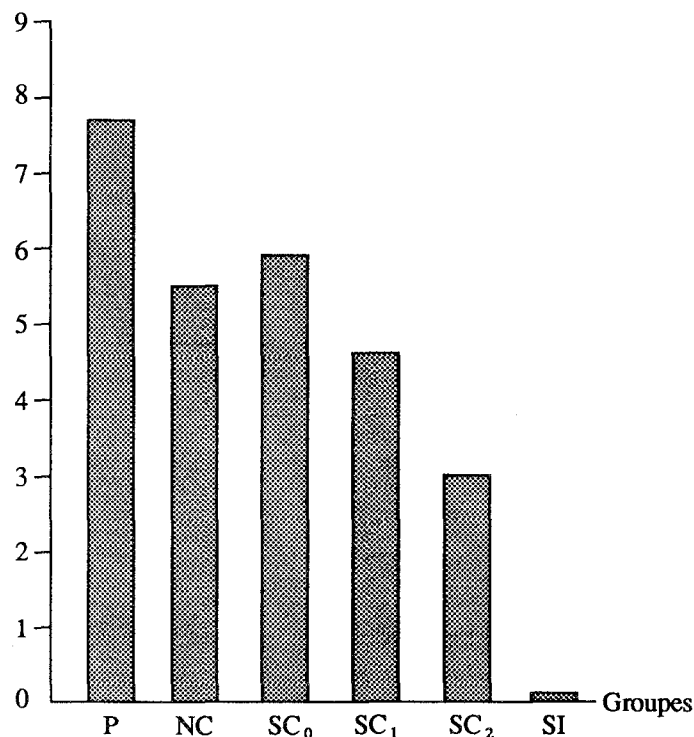


figure 2 : Résultats observés (moyenne du taux d'anticorps, en log<sub>2</sub>) pour les différents groupes: P=placebo; NC=non conditionné ; C = conditionné ; SC<sub>0</sub> = stimulus conditionnel O ; SC<sub>1</sub> = stimulus conditionnel I ; SC<sub>2</sub> = stimulus conditionnel 2 ; SI = stimulus inconditionnel. (d'après Ader et Cohen, 1975).

pus. En revanche, le fait d'imposer aux animaux une ou deux réexpositions à la SAC (sous-groupes SC<sub>1</sub> et SC<sub>2</sub>) provoque des différences; les résultats seront donc présentés séparément.

L'analyse comparée des différents groupes et sous-groupes montre que le taux d'anticorps générés est conforme aux prédictions qui avaient été faites. En effet, en ce qui concerne les deux groupes expérimentaux (SC<sub>1</sub> et SC<sub>2</sub>), on observe une réduction, significative bien que modérée, du nombre d'anticorps présents dans le sang par rapport au sous-groupe SC<sub>0</sub> et au groupe NC (considérés comme les véritables groupes de contrôle plutôt que le groupe P à cause de l'effet résiduel de la CY évoqué plus haut et qui, effectivement, est observé). Par ailleurs, l'immunosuppression est plus importante chez les animaux soumis à deux réexpositions à la SAC que chez les animaux soumis à une seule réexposition.

La figure 2 illustre ces résultats.

On peut donc conclure qu'il est possible d'établir des réponses immunosuppressives conditionnées dans la mesure où l'association de la CY et de la SAC confère à celle-ci la propriété de provoquer une certaine immunosuppression.

Dans les années qui ont suivi, ces résultats ont été répliqués avec succès par des équipes différentes et indépendantes (Rogers et al., 1976 ; Wayner et al., 1978), et suscité un grand nombre de travaux ainsi que de réflexions théoriques et méthodologiques importantes, comme celles de Dantzer (Dantzer et Crestani, 1988 ; Kelley et Dantzer, 1988) -l'un des membres de la seule équipe qui travaille sur ce sujet en France.

Les répercussions d'une telle découverte sont d'une importance capitale. Mais si le seul résultat observé restait l'immunosuppression, les applications possibles de cette découverte se trouveraient limitées

aux cas où l'on cherche à déprimer le système immunitaire (prévention du phénomène de rejet lors des greffes d'organes, par exemples, excluant les situations les plus fréquentes, à savoir, celles où l'on souhaite provoquer une immunoactivation. La mise en évidence des Réponses ImmunoActivatrices Conditionnées (RIAC) devenait donc l'étape suivante et indispensable de ce processus sérendipitaire.

Le pas décisif fut franchi par l'équipe de Ghanta (Ghanta et al., 1985). Les auteurs utilisent une substance, l'acide polynosinique polycitidique (Poli-I : C), en tant que SI provoquant une RI d'augmentation de l'activité des lymphocytes tueurs (lymphocytes T), et associent cette substance à l'odeur de camphre, un SN qui deviendra SC. Ils utilisent des souris femelles distribuées en 6 groupes qui subissent 9 séances expérimentales, séparées les unes des autres par un intervalle de 72 heures, et une dixième séance de test, 72 heures après la dernière séance expérimentale. Le protocole utilisé, dans lequel le NaCl et l'acide Poly-I:C sont administrés sous forme de piqûre (1mg/kg) et le camphre sous forme d'une exposition de 4 heures à son odeur, est présenté dans le tableau II.

Les résultats, en pourcentage de l'augmentation de l'activité des lymphocytes T, sont présentés dans la figure 3.

On peut donc constater que les groupes P (placebo) et SC (stimulus conditionnel) ne diffèrent pas significativement entre eux et montrent une augmentation de l'activité des lymphocytes T prati-

TABLEAU II  
 Protocole expérimental (d'après GHANTA et al., 1985)

Groupe	Traitement durant séances 1-9	Traitement durant séance 10
P	NaCl	idem que pendant 1-9
SC	NaCl + Camphre	idem que pendant 1-9
SI	Poly-I : C	idem que pendant 1-9
C+	Poly-I : C + Camphre	idem que pendant 1-9
C-	Poly-I : C + Camphre	rien
E	Poly-I : C + Camphre	Camphre

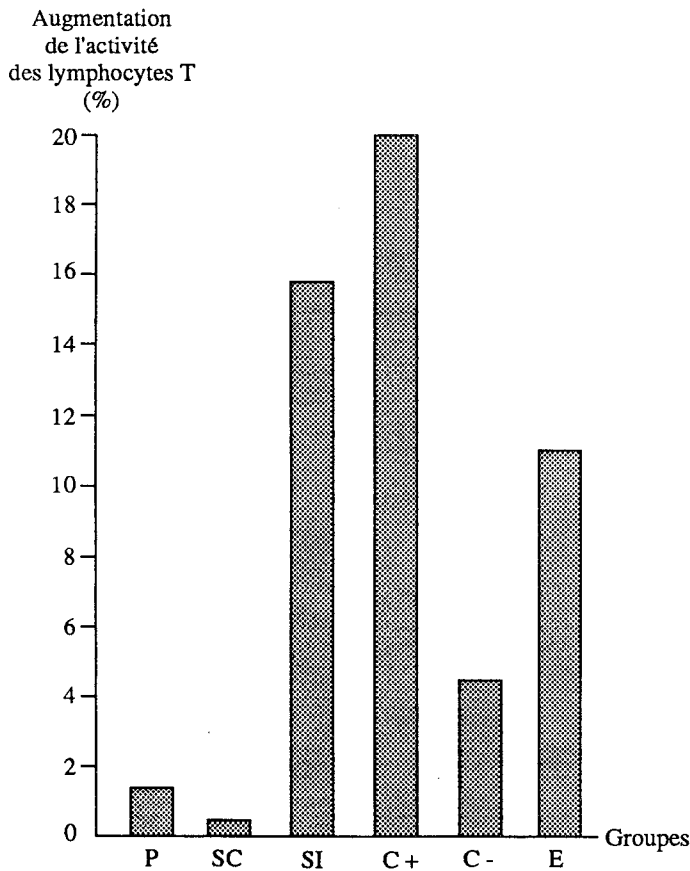


Figure 3 : Pourcentage d'augmentation de l'activité des lymphocytes T pour les différents groupes: P = placebo ; SC = stimulus conditionnel ; SI = stimulus inconditionnel ; C+ = control+ ; C- = control- ; E = expérimental. d'après Ghanta et al., 1981.

quement nulle, ce qui montre à l'évidence que le camphre est, en lui-même, un stimulus neutre. Les groupes SI (stimulus inconditionnel) et - C+ (contrôle plus) ne diffèrent pas significativement entre eux et montrent une augmentation très importante de l'activité des lymphocytes T, ce qui montre à l'évidence que l'acide Poly-I:C est un SI. En revanche, le groupe C- (contrôle moins) et le groupe E (expérimental -ou conditionné-) diffèrent significativement entre eux, le groupe E présentant une augmentation de l'activité des lymphocytes T à peu près trois fois plus importante que le groupe C-. L'effet est donc loin d'être modeste représente environ la moitié

de celui du groupe C+, les deux tiers de celui du groupe SI et dix fois celui des groupes SC et P.

Les implications pratiques de l'ensemble de recherches qui vient d'être présenté sont d'une importance extrême. En effet, s'il est possible de moduler ses propres réponses immunitaires, s'il est possible d'apprendre à les réduire et, surtout, à les augmenter, la médecine compte alors une nouvelle technique thérapeutique qui, sans se substituer à tout l'arsenal disponible et à venir, peut le compléter très efficacement.

Comme il a été signalé au début de cet article, l'importance primordiale du système immunitaire à été brutalement mise sur le devant de la scène (5) par l'irruption dramatique du SIDA. Les statistiques récentes montrent, en effet, qu'il y a entre 130.000 et 250.000 (selon les sources) cas de SIDA déclaré dans le monde (4211 pour la France au 31 octobre 1988, soit 3,3 cas par 100.000 habitants -record absolu de l'Europe des douze-) et entre 5 et 30 millions de personnes infectés par le virus. La croissance du nombre des cas recensés étant littéralement exponentielle, on estime qu'un million d'individus seront frappés par le SIDA dans les cinq prochaines années. Certaines études plus pessimistes estiment que 50 % des sujets infectés présenteront probablement le SIDA dans les cinq années à venir, et 75 % dans un délai de sept ans, ce qui implique plusieurs millions de malades du SIDA pour la prochaine décennie.

A l'heure actuelle, le temps moyen de survie d'une personne avec un SIDA déclaré est de 13 mois environ, et le coût des soins qui lui sont prodigués est, aux USA, de l'ordre de 147.000 \$. Si les circonstances ne varient pas, le coût sanitaire du SIDA pour les seuls USA s'élèvera, en 1991, à huit milliards et demi de dollars, auxquels il faudra ajouter un coût indirect (perte de productivité) d'un peu plus de 55 milliards de dollars (Bayés et Arranz, 1988).

Au risque de tomber dans la banalité, il faut rappeler, comme le signale Bayés (1988), que le fait qu'une personne se maintienne en bonne santé ou tombe malade, s'améliore ou empire lorsqu'il a contracté une maladie, ne dépend pas uniquement du degré d'agressivité des éléments pathogènes, mais aussi du degré de vulnérabilité de l'organisme. Même avec des conditions maximales d'infection, si l'organisme humain était invulnérable, il ne tomberait pas malade. Pasteur et Claude Bernard débattaient déjà de l'importance respective de chacun des deux facteurs, le premier mettant l'accent sur la primauté des germes, le second sur celle de l'équilibre du milieu interne ; il paraît que Pasteur, sur son lit de mort, reconnu :

" Bernard a raison. La semence n'est rien ; le terrain est le tout."

Ainsi, un micro-organisme, une substance ou une stimulation pathogènes constituent une condition nécessaire, mais non suffisante, pour expliquer l'apparition et l'évolution d'une maladie. Face à un même facteur pathogène, certains individus tombent malades et d'autres non ; face au même diagnostic et en appliquant la même thérapeutique, l'état de certains malades s'améliore, celui de certains autres reste stationnaire et celui d'autres empire sensiblement. Par ailleurs, certaines personnes expérimentent des améliorations et obtiennent des rémissions totales -y compris des guérisons "miraculeuses"- alors qu'on leur a appliqué des thérapies inopérantes à l'inefficacité reconnue. Des processus fortuits de conditionnement, liées à d'autres facteurs, pourraient rendre compte de ces observations.

Devant de tels enjeux, il semble que les recherches en psychoneuro-immunologie, et, en particulier, en immunologie conditionnée, devraient sensiblement se développer dans les années qui viennent. Par ailleurs, les fruits de ces recherches devraient modifier sans tarder les interventions médicales aussi bien au niveau de la

prévention (primaire, secondaire et tertiaire) qu'au niveau thérapeutique, et induire des changements profonds, au niveau comportemental, chez les sujets malades ou à risque.

## NOTES

- (1) Il existe une variété de souris naines qui vivent très peu de temps car elles ne parviennent pas à développer les fonctions immunitaires de façon vigoureuse; leurs lymphocytes B et T, en particulier, ne se développent pas normalement. Mais ces déficiences peuvent être corrigées par hormonothérapie.
- (2) La cyclophosphamide étant un stimulus inconditionnel (SI) provoquant toujours des vomissements et autres troubles, qu'on appellera, de ce fait, Réponse Inconditionnelle (RI), son appariement avec un stimulus -ici, la Saccharine-Neutre (SN), c'est-à-dire, un stimulus qui ne produit pas cette réponse avant l'appariement, transforme celui-ci en Stimulus Conditionnel (SC), lui transmettant son pouvoir de provoquer les vomissements et autres troubles, qu'on appelle, dans ce cas, Réponse Conditionnelle (RC) parce qu'elle a été provoquée par un SC et non plus par un SI. Ceci rend compte du fait que les animaux ayant subi un tel conditionnement évitent de consommer l'eau saccharinée et que l'on explique ce refus en affirmant qu'on a établi une aversion conditionnée envers cette substance.

- (3) On connaît sous le nom d'extinction la procédure par laquelle on présente à plusieurs reprises le seul SC au sujet (sans lui adjoindre le SI) afin que la RC disparaisse progressivement, le SC redevenant SN faute de liaison avec SI.
- (4) On s'est aperçu, par la suite, que ces recherches n'avaient rien d'original. En effet, dès les années vingt, des chercheurs soviétiques (Metalnikov et Chorine, 1926 ; 1928) avaient montré (dans des expériences beaucoup moins bien élaborées du point de vue méthodologique, certes), qu'il était possible d'obtenir une augmentation conditionnée du taux des anticorps. Ces auteurs rapportent que deux cobayes ayant subi un conditionnement entraînant une augmentation du taux d'anticorps et qui ont été réexposés au seul SC 24 heures avant de recevoir une dose mortelle de choléra survivent à cette infection alors qu'un cobaye de contrôle, n'ayant subi aucune séance de conditionnement, décédait suite à l'administration de la même dose de choléra. Bien que ces expériences aient été publiées en France, elles restèrent tout à fait ignorées jusqu'à ce que Ader, suite à ses propres résultats, n'entreprene une recherche bibliographique approfondie. On peut mesurer l'importance des travaux pionniers de l'école soviétique en consultant l'étude historique que Ader (1981) leur a consacré.
- (5) Sans compter le rôle prépondérant, de plus en plus connu et reconnu, que le système immunitaire joue dans le cas du cancer, l'autre grand fléau de l'humanité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADER R. - A historical account of conditioned immunologic responses ADER R. (ed). Psychoneuroimmunology (pp 321-352) 1981, Academic Press, New York
2. ADER R., COHEN N. - Behaviorally conditioned Immunosuppression. Psychosom. Med., 1975, 37 : 333-340
3. BAYES R. - Modulación psicologica de la respuesta inmunologica. Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia, 1988, 4 : 7-29
4. BAYES R., ARRANZ P. - Las variables psicologicas como cofactores del síndrome de inmunodeficiencia adquirida Jano, 1988, 34 : 1313-1322
5. BLACK S. - Mind and body 1969, William Kimber, London
6. DANTZER R., CRESTANI F. - Conditioning of immune responses. In : DELACOUR J., LEVY J.-C.-S. (eds). - Systems with Learning and Memory Abilities, (pp. 213-225) 1988, Elsevier, Amsterdam
7. GHANTA V.-K., HIRAMOTO R.-N., SOLVASON H.-B., SPECTOR N.-H. - Neural and environmental influences on neoplasia and conditioning of NK activity J. Immunol., 1985, 135 : 848-852
8. GOOD R.-A. - Foreword. In : ADER R. (ed). Psychoneuroimmunology (pp. XVII-XIX) 1981, Academic Press, New York
9. KELLEY K.-W., DANTZER R. - The importance of conditioning in conditioned immunosuppression Inter. J. Neuroscience, 1988, 39 : 289-297
10. METALNIKOV S., CHORINE V. - Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité Ann. Inst. Pasteur, 1926, 40 : 893-900
11. METALNIKOV S., CHORINE V. - Rôle des réflexes conditionnels dans la formation des anticorps Comptes Rendus Soc. Biol., 1928, 99 : 142-144
12. ROGERS M.-P., REICH P., STROM T.-B., CARPENTER C.-B. - Behaviorally conditioned Immunosuppression. replication of a recent study Psychosom. Med., 1976, 38 : 447-452
13. SINCLAR-GIEBEN A.-H.-C., CHALMERS D. - Evaluation of treatment of warts by hypnosis. The Lancet, 1959, 2 : 480-482
14. WAYNERE.-A.-J., FLANNERY G.-R., SINGER G. - The effects of taste aversion conditioning on the primary antibody response to sheep blood cells and Brucella abortus in the albino rat Physiol. and Behav., 1978, 21 : 995-1000

### Summary :

### CAN THE IMMUNE RESPONSES BE CONDITIONED ?

*This paper briefly presents the psychoneuroimmunology, a recent science which investigates the relationships between the nervous, hormonal, immune and behavioral systems. Then, it examines one of the fields of this discipline, the conditioned immunology, and shows that it is possible to modulate the immune responses by conditioning, underlying the importance of this finding.*

**Keywords :** Psychoneuroimmunology - Conditioned immune responses - Conditioning.