

Gamma OH : naissance, intérêt, déclin (?)

B. WEBER

Naissance

Henri Laborit [1-3] annonce pour la première fois les données disponibles sur le 4-hydroxybutyrate de sodium au Congrès de psycho-pharmacologie de 1960 à Zurich malgré les réticences de son entourage [4, 5] : le brevet est en cours mais non encore publié et c'est la première fois que ce petit groupe peut espérer trouver les ressources de l'indépendance qu'il revendique, en l'affranchissant des laboratoires qui le soutiennent [1 : 152-160] Dans l'enthousiasme communicatif qui le caractérise, Laborit tient à faire savoir que la découverte, qu'on lui conteste, des propriétés révolutionnaires de la chlorpromazine n'est pas due à un hasard. Le brevet que vient de déposer la CEPBEPE, association sans but lucratif selon la loi de 1901 qui gère ses moyens de travail et à laquelle lui et tous ses collaborateurs abandonnent leurs droits, constitue à ses yeux, beaucoup plus qu'une ressource, la preuve que l'invention est bien de son fait et que la forme de recherche qu'il préconise est plus efficace que celle des lourdes structures de l'industrie. Cette démonstration légale couvre, en effet, non seulement l'indication thérapeutique mais aussi la synthèse chimique, ce qui l'affranchit des arguties que soulevait, et soulève encore à l'époque, l'originalité du Largactil®.

Cette publication [4, 5] est l'aboutissement d'un intense travail de laboratoire. Le rôle neurophysiologique du GABA (acide gamma-aminobutyrique) est en train de se dévoiler et il constitue la seule explication raisonnable à la suppression par les sels

de l'acide aspartique des convulsions que provoque l'isoniazide.

À l'époque les sels potassiques et magnésiens de l'acide aspartique, que les Laboratoires Debat commercialisent sous le nom d'Aspartat®, font l'objet d'approches physiopathologiques. L'amélioration de la performance (« action antifatigue ») mise en évidence sur le test de la nage du rat, est considérée par beaucoup comme relevant plus de l'effet placebo chez l'homme, et il s'agit de mettre en évidence les effets métaboliques à conséquences thérapeutiques, contre le souhait de Debat qui n'y voit aucune amélioration vraisemblable de ses ventes. Un protocole précédent a montré que l'Aspartat® s'oppose à l'hyperammoniémie provoquée chez le Lapin et en particulier qu'il allonge significativement le délai d'apparition des crises convulsives. La pyridoxine n'améliore pas, contrairement à l'attente, l'action de l'Aspartat® qui est alors confronté à l'isoniazide et à son association au CINH_2 : l'Aspartat® retarde le délai d'apparition des crises et de la mort dues à l'isoniazide seul plus que de toute autre association [6]. Ce résultat imprévu d'un protocole de contrôle routinier qu'il n'avait pas proposé amène Laborit à se plonger dans une bibliographie dont il ressort, trois jours plus tard, en affirmant que seule l'hypothèse d'une formation accrue de GABA est acceptable. Et des ouvertures que lui a donné cet intense travail il conclut à l'intérêt d'augmenter la présence cérébrale de ce métabolite récemment mis en évidence pour obtenir physiologiquement une inhibition centrale que cherche à obtenir pharmacologiquement la neuroplégie.

Mais le GABA ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Le butyrate de Na, essayé comme précurseur possible, endort la Souris et le Rat ; mais son utilisation clinique supposerait des doses très importantes et la bêta-oxydation qui le dégrade aboutit à l'excrétion abondante de corps cétoniques urinaires ; son association à des sels d'ammonium, dont il était espéré qu'elle favoriserait la formation de GABA *in situ*, ne modifie ni le sommeil induit ni l'élimination de corps cétoniques.

Mots clés : Gamma-OH. Histoire de l'anesthésie.

Tirage à part : B. Weber, 13, rue Brézin, 75014 Paris.

Texte développé de la communication présentée au Club d'Histoire de l'Anesthésie et de la Réanimation (CHAR) le 21 septembre 2000 à Paris, dans le cadre du 42^e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation.

Alors que toute l'équipe est réunie, comme souvent dans des circonstances analogues, autour du tableau noir de la pièce centrale, Gérard, un pharmacien détaché au laboratoire pour accomplir son service militaire, émet tranquillement la proposition qu'on pourrait, classiquement, remplacer le $-NH_2$ du GABA par un $-OH$ ce qui devrait, à la fois, permettre à ce composé d'atteindre les structures cérébrales et bloquer la bêta-oxydation du butyrate.

Ce gamma-OH, puisque le $-OH$ remplace le $-NH_2$ en position 3, dite gamma, est simple à synthétiser à partir de la butyrolactone : Fabiani, le pharmacien du Laboratoire Egic en apporte bientôt quelques grammes puis très vite les quantités nécessaires à entreprendre l'exploration de ses propriétés pharmacologiques. Il fait dormir souris et rats et moins nettement les lapins. L'équipe le désignera dès lors par le sigle γ -OH que le laboratoire concessionnaire gardera comme nom de spécialité [1 : 150-160 ; 2 : 141-147 ; 7].

Intérêt

Il fait dormir l'homme aussi ; d'une « narcose » qui pour un usage chirurgical nécessite analgésie, protection et, si nécessaire, curarisation, l'hypotonie qu'il induit étant labile.

C'est ce que, forts de données expérimentales explicites, nous vérifierons dès la première injection, Françoise Buchard et moi, au Val-de-Grâce dans le service de première chirurgie du médecin colonel Favre. Dans le protocole habituel, neuroplégie, barbituriques et température fraîche de la salle d'opération, l'injection de γ -OH remplace celle de thio-pental. Le sommeil apparaît comme espéré.

Les indications anesthésiques se précisent alors simplement [8] jusqu'à l'indication obstétricale pour laquelle G. Barrier [9] se bat contre l'immobilisme condescendant de la spécialité. Cette situation particulière de narcose pure, tout la confirme : consommation d'oxygène intacte, maintien de la réactivité centrale au CO_2 , réveil franc, total d'emblée et sans réendormissement, contenu de rêves spontanément rapporté [10] et dont se serviront certains psychothérapeutes [11], et les tracés électroencéphalographiques [12] qui montrent chez l'homme et l'animal des ondes lentes suivies de phases rapides REM. Est-il besoin de le rappeler ici ?

Mais le GHB, sigle qui remplacera bientôt 4-OHB lorsque Bessman et Fishbein [13] l'auront découvert dans le cerveau des mammifères, ne provoque pas qu'une narcose ; inhibition de la boucle gamma, hypothermie, limitation de l'œdème cérébral, ces effets complémentaires d'une action sur le système nerveux se doublent d'actions périphériques, protection contre les radiations ionisantes et les

convulsions dues à l'oxygène en pression, épargne protidique.

Cette bipolarité centrale et périphérique, confirmée par les études stéréotaxiques chez l'animal et les effets observés sur l'organe isolé (intestin, cœur) et sur les mouvements du potassium, est doublée par les discussions sur les voies métaboliques (dégradation par la lactico-déshydrogénase, formation ou non de GABA, rôle éventuel du semi-aldéhyde succinique, transformation en butyrolactone dont certains pharmacologues indolents voudraient faire un concurrent commercial mais qui se révèle être un précurseur). Elle amène en 1965 Laborit, dans le cadre de la théorie plus générale de l'orientation des voies métaboliques [14] à proposer que le GHB agit sur la névroglie dont il réduirait le NADP en activant la voie des pentoses et non sur le neurone. L'ensemble de ces données est exposé avec les références correspondantes, outre la synthèse traduite par P. Carlo pour sensibiliser la communauté non francophone [15], dans la « Neurophysiologie » de 1969 [16] et, plus complètement encore dans « Les comportements » de 1973 [17].

Ces ambiguïtés expérimentales et ces discussions théoriques qui apparaissent bien loin d'une pratique, cette place particulière de narcotique pur qui complique la gestion quotidienne des anesthésies sans que les avantages qui lui sont attachés constituent, hors terrain fragile, une avancée immédiatement perceptible, l'apparition de possibilités nouvelles avec les halogénés modernes, les anesthésiques intraveineux non barbituriques, le développement des anesthésies locorégionales et, particulièrement en obstétrique, la généralisation de la péridurale, amènent dans les années 80 à une quasi disparition du γ -OH des salles d'opération.

Et cependant, après Bessman et Fishbein, Roth et Giarman [18] confirment que le GHB existe normalement dans le cerveau des mammifères, Homme compris et Taberner *et al.* (1972) [19] qu'il est bien métabolisé par la voie des pentoses. Cette démonstration neurophysiologique ouvre la voie à des recherches qui se développeront pendant que l'usage clinique s'estompe.

Déclin (?)

Quarante ans après son apparition, 20 ans après son effacement apparent des pratiques cliniques, une revue de la littérature à son sujet amène cependant quelques surprises qui méritent réflexion.

Le *tableau 1* montre que les publications à son sujet continuent à paraître très régulièrement avec même une augmentation l'année dernière, les délais d'analyse ne permettant pas encore de se faire une idée de celles de l'an 2000.

TABLEAU I : Nombre de publications indexées concernant le 4-hydroxybutyrate de sodium (γ -OH, 4-OHB ou GHB) 30 ans après la première publication le concernant.

1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
12	12	15	10	13	10	12	16	16	31

Une répartition thématique de leur contenu permet de proposer une analyse moins brutale. Le *tableau II* résume les publications concernant les travaux de laboratoire, expérimentation animale, modèle du « petit mal » épileptique, démonstration de l'existence d'un récepteur spécifique différent de celui du GABA et quelques recherches plus épisodiques.

TABLEAU II : Répartition des publications consacrées à l'expérimentation et à la biochimie du 4-hydroxybutyrate de sodium (GHB) 30 ans après son premier emploi clinique. La colonne animal concerne l'expérimentation physiologique ou pharmacologique ; petit mal, le modèle des absences épileptiques créé par l'administration de GHB au rat ; Strasbourg, les travaux continus depuis 10 ans de M. Maître et son équipe qui ont mis en évidence l'existence d'un récepteur spécifique.

	Expérimental		Récepteurs		Total
	Animal	Petit mal	Strasbourg	Autres	
1990	4	2	4		10
1991	3	3	2	2	10
1992	3	8	1	1	13
1993	3	3	1		7
1994	5	2	3	1	11
1995	2	3	1		6
1996	1	1	2	5	9
1997	2	1	2	4	9
1998	1		4	2	7
1999	2		4	5	11
Total	26	23	24	20	93

Expérimentation animale

L'expérimentation animale correspond en général à des recherches ponctuelles. Elles concernent l'effet hypothermisant (remplacé pour les doses les plus faibles par une hyperthermie), la diminution de la consommation cérébrale en glucose sans perturbation de la $CMRO_2$, la protection significative vis-à-vis de l'ischémie intestinale provoquée chez le hamster, des désordres métaboliques qu'induit l'iso-

protéréol chez le rongeur, de la compliance du poumon conservé pour transplantation chez le chien, et des fonctions du greffon de foie chez le rat, divers travaux de neurophysiologie (dont l'antagonisme du GHB à l'égard des convulsions à l'isoniazide, qui retrouve ainsi et confirme le résultat qui avait amené la synthèse du γ -OH), la protection chez la souris du diabète provoqué par l'alloxane (dernier travail de Laborit repris par M. Reynier, qui faisait partie de l'équipe de Boucicaut), la synthèse protéique après ischémie cérébrale, la radioprotection, la sécrétion qu'il induit d'hormone de croissance contemporaine des ondes lentes de l'EEG sans modification de celle de mélatonine ni de thyrotropine, la neutralisation de la production d'acétylcholine et du comportement d'abstinence par sevrage alcoolique comparable à celle des benzodiazépines, l'accélération de la vidange gastrique chez le rat.

La plupart de ces résultats confirment des données plus anciennes [9 : 74] par des protocoles différents et corroborent l'idée soulignée par Escuret [20] que le GHB peut être aujourd'hui proposé aux cliniciens plus comme un protecteur tissulaire des dégâts liés aux agressions ischémiques que comme un neuro-modulateur spécifique du système nerveux central.

Les premiers travaux sur l'hyperexcitabilité assez particulière que provoque le GHB, clonies passagères des extrémités à l'endormissement, prolongement de la crise hippocampique provoquée, rares crises cliniques qui avaient inquiété le Laboratoire Egic et contribué à sa décision de renoncer à la forme sirop, apparition de pointes-ondes corticales analogues à celles existant dans le petit mal provoquent, dès les années 1976 (Godschalk *et al.*) [21] une série de recherches, en particulier de Snead (1994) à Los Angeles [22], qui aboutissent à un modèle incontesté d'absences - petit mal - chez la Souris et le Rat.

Un récepteur propre au GHB

L'existence d'un récepteur propre au GHB n'est apparu qu'après de longues discussions sur son mode d'action et la possibilité pour lui de synthétiser *in situ* du GABA, hypothèse initiale de sa synthèse [17 : 158-160 ; 23 : 43-45]. Le travail initié par Benavides *et al.* (1982) [24] à Strasbourg a été régulièrement poursuivi depuis par Maître et ses collaborateurs [25] dont les publications représentent, pour les dix dernières années, plus de la moitié de celles consacrées au récepteur du GHB. La revue générale qu'ils ont publiée en 1997 confirme que le récepteur auquel on connaît un antagoniste spécifique n'existe que dans le cerveau mais que le GHB est présent dans de nombreux organes périphériques. Comme il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, sa concentration cérébrale augmente

chaque fois qu'une raison périphérique – insuffisance hépatique, intoxication alcoolique, déficit en semi-succinique déshydrogénase – limite sa métabolisation. Il interfère alors avec le métabolisme cérébral qui implique une hyperpolarisation des zones dopaminergiques avec moindre libération de dopamine dans les conditions habituelles mais saturées dans ces conditions particulières avec mise en jeu du GABA. Ce schéma reste compatible avec, d'une part les effets périphériques observés dans les expérimentations animales et, d'autre part, les données en faveur d'une action métabolique du GHB activant la voie des pentoses que Laborit défend encore en 1990 [23]. La seule vraie nouveauté, mais elle est radicale, tient dans la démonstration de cette situation unique : un neuromodulateur qui influence son récepteur spécifique du système nerveux central dans une régulation inhabituelle lorsque sa métabolisation aboutit à augmenter sa concentration périphérique au delà d'un seuil ; cette particularité n'est possible que parce qu'il franchit la barrière hémato-encéphalique, ce que ne fait pas le GABA dont il est proche. On voit alors se dessiner un circuit de régulation neuro-humoral fonctionnel, ni « nerveux » ni « hormonal » aux sens habituels de ces termes, où le rapport physiologique des homéostasies somatiques et nerveuses centrales bascule. Ce changement de programme comme l'auraient intitulé les cybernéticiens classiques, ce changement de tactique (Weber, 1995) [26] pour le maintien de la stratégie de survie, ce passage où deux homéostasies locales sont en interaction avec une homéostasie d'un autre niveau d'organisation sous la commande du servomécanisme agression (Weber, 2000) [27] éclaire l'opinion d'Escuret dans le droit fil des synthèses de Laborit : le sommeil qui apparaissait au départ comme l'activité essentielle du GHB devient l'expression centrale d'un mécanisme beaucoup plus général (l'hibernation) de régulation des dépenses métaboliques, du catabolisme pour employer un terme vieilli, qu'entraîne l'agression, thermique en particulier, lorsque ni la fuite ni la lutte ne sont mises en jeu.

Les travaux neurobiochimiques des autres équipes sur ce thème le complètent, en particulier sur la libération de dopamine, les interrelations avec le GABA, dont l'activité de la semi-succinique aldéhyde réductase qui permet le passage du GABA au GHB.

Les publications

Les publications qui concernent la clinique sont nettement partagées en deux groupes inégaux : ceux qui concernent anesthésie et réanimation et ceux qui s'inquiètent et/ou s'indignent d'une consommation abusive à laquelle contribue la facilité de la synthèse chimique du GHB (Tabl. III).

TABEAU III : Répartition des publications consacrées à l'emploi clinique du 4-hydroxybutyrate de sodium (GHB) 30 ans après la première publication le concernant.

La colonne autre regroupe les travaux cliniques, sauf la toxicologie, qui ne sont pas strictement anesthésiques ; en toxicologie, la colonne accidents concerne les complications aiguës d'ingestions massives ou répétées, en général vues aux urgences, la colonne consommation les utilisations abusives sans accidents aigus (les chiffres entre parenthèses indiquent les travaux consacrés à la recherche et l'identification du GHB dans les liquides biologiques).

	Thérapeutique		Toxicologie		Total
	Anesthésie	Autres	Accidents	Consommation	
1990		2			2
1991	1		1		2
1992		1	2		3
1993	1	1	1		3
1994		1	1		2
1995		2	2		4
1996			2	1	3
1997	2		3	2	7
1998	2	1	3	2 (+1)	8 (+1)
1999	3	2	8	4 (+2)	17 (+2)
Total	9	9	24	9 (+3)	51 (+3)

Les publications d'anesthésie sont rares mais réapparaissent à partir de 1997 : les plus anciennes concernent les cathétérisations cardiaques chez l'enfant et deux observations privilégiées dont une montre, chez un enfant atteint d'une hyperréflexie myoclonique héréditaire avec déficit probable en GABA, l'impossibilité de supprimer les manifestations neurologiques et d'obtenir une anesthésie avec le GHB. Les plus récentes reprennent l'utilisation du GHB pour le pontage coronaire (une équipe allemande) en complément d'une rachianesthésie et la vérification du maintien de la réponse ventilatoire au CO₂. Elles retrouvent, actualisées, les indications qu'avaient proposées G. Laborit et G. Barrier.

Les autres publications cliniques recouvrent l'amélioration nette du sommeil au cours des narcolepsies, des apnées du sommeil et des fibromyalgies, et une revue allemande porte sur la protection cérébrale qu'apporte le GHB.

La colonne Toxicologie recense les publications consacrées à une consommation abusive, qu'elle soit révélée par des accidents aigus (associant en général plusieurs urgences, la toxicité aiguë du 4-OHB étant très faible, très au-delà de 1 g/kg chez

l'animal), et dans ce cas provenant d'urgentistes, ou de toxicomanie proprement dite (consommation) que les auteurs anglo-saxons découvrent avec inquiétude, ignorant souvent la bibliographie [2 : 145-146] et en particulier l'importance d'un équilibre postassique maintenu ou rétabli dans la prévention des complications cardiovasculaires. Les culturistes (*body builders*) y ont recours pour la sécrétion d'hormone de croissance, parallèle aux phases à ondes lentes du sommeil, qu'entraîne le GHB ; les toxicomanes utilisent Internet pour promouvoir cet usage et le faciliter en publiant les procédures de synthèse du produit réalisables facilement dans une cuisine. Le GHB n'est d'ailleurs pas seul parmi les médicaments à subir ce détournement d'usage : pour la seule classe des anesthésiques, les « *ether frolics* »

à l'origine, depuis des années les benzodiazépines et plus récemment la kétamine.

Conclusion

Au terme de cette revue, le GHB né de la rencontre d'un hasard et d'une recherche originale paraît bénéficié d'un intérêt soutenu, théorique et clinique, plus encore dans la gestion d'états de dilapidation métabolique (comme le soulignait déjà Escuret en 1991) [20] que comme un anesthésique dont l'intérêt en terrain fragile n'est pourtant pas contestable. Le domaine qui s'étend de l'hibernation artificielle, pharmacologique, à l'hibernation animale, physiologique, balisé continuellement par Laborit en suivant les pistes qui étaient les siennes, s'agrandit lentement sans lui. ■

RÉFÉRENCES

- Laborit H. *La vie antérieure*. Paris: Grasset, 1989.
- Rouleau F, Laborit H. *L'alchimie de la découverte*. Paris: Grasset, 1982.
- Institut Laborit. Site web: <http://lancelot.univ-paris12.fr/laborit-france.html>.
- Laborit H, Jouany JM, Gérard J, Fabiani P. Première note sur l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4-hydroxybutyrate de Na en anesthésiologie et en neuropsychiatrie (Communication au Congrès du Collège international de neuropsychopharmacologie, Zurich, juillet 1960). *Int J Neuropharmacol* 1961; **1**: 433-452.
- Laborit H, Buchard F, Laborit G, Kind A, Weber B. Emploi du 4-hydroxybutyrate de Na en anesthésie et en réanimation. *Agressologie* 1960; **1**: 549-560.
- Weber B. Étude expérimentale et clinique de sels de l'acide aspartique. Premiers résultats. Thèse Med Paris.
- Weber B. Hasards et nécessité d'une invention. Le 4-hydroxybutyrate de Na, dit GHB, ou 4-OHB, ou gamma-OH. Colloque H Laborit, Collège de France, Paris, 13 octobre 2000. À paraître.
- Laborit H, Jouany JM, Gérard J, Fabiani P. Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4-hydroxybutyrate de Na. *Agressologie* 1960; **1**: 397-406.
- Barrier G. *La vie entre les mains*. Paris: Odile Jacob, 1992.
- Bonneval G. Lettre à l'éditeur au sujet de l'hypnotique γ -OH que son groupe a découvert. *Agressologie* 1976; **17**: 67-68.
- Appia O. Apport d'un matériel onirique à la psychothérapie par l'utilisation du 4-hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie* 1967; **8**: 577-582.
- Schneider J, Tomalske G, Trautmann P, Smolarz R, Sabagh R. Le comportement EEG de l'homme et de l'animal soumis à l'action progressive du 4-hydroxybutyrate de Na. *Agressologie* 1963; **4**: 55-70.
- Bessman SP, Fishbein WN. 4-hydroxybutyrate. A new metabolite in brain. *Fed Proc* 1963; **22**: 234.
- Laborit H. *Les régulations métaboliques. Aspects théorique, expérimental, pharmacologique et thérapeutique*. Paris: Masson, 1965.
- Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol* 1964; **3**: 433-451.
- Laborit H. *Neurophysiologie. Aspects métaboliques et pharmacologiques*. Paris: Masson, 1969.
- Laborit H. *Les comportements, biologie, physiologie, pharmacologie*. Paris: Masson, 1973.
- Roth RH, Giarman NJ. Butyrolactone and γ -hydroxybutyric acid. I Distribution and metabolism. *Biochem Pharmacol* 1966; **15**: 1333-1348.
- Taberner PV, Rick JT, Kerkut GA. The action of gamma hydroxybutyric acid on cerebral glucose metabolism. *J Neurochem* 1972; **19**: 245-254.
- Escuret E. Gamma hydroxybutyrate de sodium. Certitudes et potentialités thérapeutiques. *Agressologie* 1991; **32**: 417-426.
- Godschalk M, Dzoljic MR, Bouta JL. Antagonism of gammahydroxybutyrate-induced hypersynchronisation in the Echo G of the rat by anti-petit-mal drugs. *Neurosci Lett* 1976; **3**: 145-150.
- Snead OC. 3d. The ontogeny of [3H] gamma hydroxybutyrate and GABAB binding sites: relation to the development of experimental absence seizures. *Brain Res* 1994; **659**, 1-2: 147-156.
- Laborit H. *Les récepteurs centraux et la transduction des signaux*. Paris: Masson, 1990.
- Benavides J, Rumigny JF, Bourguignon JJ, Cash C *et al*. High-affinity binding sites for gamma-hydroxybutyrate in rat brain. *Life Sci* 1982; **30**: 953-961.
- Maître M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organisation and functional implications [Review]. *Prog Neurobiol* 1997; **51**: 337-361.
- Weber B. Stratégies et tactique du système postural fin. In: *Entrées du système postural fin*. PM Gagey, B Weber eds. Paris: Masson, 1995: 139-146.
- Weber B. Homéostasie restreinte et généralisée. Réanimation et niveau d'organisation (selon Laborit). *Cahiers du réseau* 2000; **14**: 28-34.

ANNEXE.

Présentation de « *La vie antérieure* »

Henri Laborit est né à Hanoi en 1914. Rien dans sa jeunesse ni dans les premières années de sa carrière de chirurgien de la Marine ne laisse prévoir que ses découvertes bouleverseront les concepts de la médecine, figés depuis Hippocrate. C'est pourtant ce qui se produit lorsqu'en 1950 il s'intéresse à une molécule dont personne, alors, ne conçoit l'importance : la chlorpromazine, le premier tranquillisant du monde. Et presque simultanément, il met au point la technique de l'hibernation artificielle qui révolutionnera la chirurgie.

Pendant plus de trente ans, Henri Laborit explorera les mécanismes du vivant, depuis la molécule jusqu'aux

comportements humains, parsemant sa route de nouvelles drogues concernant aussi bien l'anesthésie que la cardiologie ou la psychiatrie. Pourtant, sa trajectoire sociale et scientifique lui vaut l'incompréhension de ses compatriotes. Pendant que les Américains lui décernent leur plus haute récompense scientifique, le prix Albert Lasker, ses confrères français, choqués par ses méthodes peu protocolaires, le tiennent à l'écart. Quant au grand public, il ne découvrira l'homme et ses travaux que par ses livres, une dizaine, publiés à partir de 1968 et, surtout, grâce au film d'Alain Resnais, *Mon oncle d'Amérique*, qui attirera plus de deux millions de spectateurs.

