

# Introduction

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **8 (1955)**

Heft 4

PDF erstellt am: **08.08.2024**

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## INTRODUCTION

*Sempre caro mi fu quest'ermo colle  
E questa siepe, che da tanta parte  
Dell'ultimo orizzonte il guardo esclude  
Ma sedendo e mirando, interminati  
Spazi di là de quella, e sovrumani  
Silenzi, e profondissima quiete  
Io nel pensier mi fingo; ove per poco  
Il cor non si spaura. E come il vento  
Odo stormir tra quaeste piante, io quello  
Infinito silenzio a questa voce  
Vo comparando: e mi sovvien l'eterno  
E le morte stagioni, e la presente  
E viva, e il suon di lei. Così tra questa  
Immensità s'annegà il pensier mio  
E il naufragar m'è dolce in questo mare.\**

(LEOPARDI, L'Infinito. 1819.)

Ce travail est consacré au problème de la médication anti-épileptique, vu sous l'optique de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale. Il ne saurait être question d'en présenter tous les aspects; une telle étude ne peut être l'œuvre que de plusieurs équipes spécialisées. Aussi nous limiterons-nous à grouper une série de faits expérimentaux autour de deux idées directrices.

\* J'ai toujours aimé ma colline isolée  
Et la haie en créneaux qui, de tant de parts,  
Dérobe à mes yeux le dernier horizon.  
Pensif, au loin, j'observe, et bientôt mon songe  
Au-delà des feuillages et des rameaux  
Imagine l'espace illimité,  
Un silence inhumain, de mornes torpeurs,  
Et l'angoisse rôde en mon âme apeurée.  
Si le vent là-haut jase parmi les herbes,  
Je compare, ému, le silence infini  
A cette voix: j'évoque l'éternité  
Les âges révolus, le siècle présent  
Et vivant, et sa rumeur. Ainsi se noie  
Dans le néant ma grave rêverie;  
Et doux m'est le naufrage dans cette immense mer.

La première, d'intérêt immédiat, envisage une réponse, par voie expérimentale, aux nécessités de la clinique.

Quelles sont ces nécessités ? Comment et dans quelle mesure peuvent-elles être résolues en expérimentation ?

Une revue de la thérapeutique de l'épilepsie nous renseigne qu'actuellement le clinicien peut maîtriser le mal comitial mais qu'il ne possède qu'une médication symptomatique. La maladie épileptique, définie essentiellement par sa chronicité de type récurrentiel et son extrême polymorphisme, exige un traitement suivi et polyvalent.

Les antiépileptiques en usage se caractérisent en général par une activité univoque, entachée très souvent de phénomènes toxiques secondaires. C'est à la thérapeutique expérimentale qu'incombe la lourde tâche d'améliorer sans cesse leur efficacité et leur tolérance. De nombreuses équipes de pharmacologues, celles de Bertrand, Quivy, Hallion [48-50, 408], Bogue et Carrington [54], Brown [70, 71], Everett, Richards, Gibbs [152-155, 433], Goodman, Swinyard et coll. [220-225, 477-481], Frommel et coll. [177-196, 218, 219, 409-425, 509], Harned et coll. [244, 245], Hazard, Cheymol et coll. [90-92, 252-256], Himwich [262, 376], Miller [347, 348], Merrit-Putnam [338-341], Tainter et coll. [482], s'y sont attelées avec succès. Les résultats des vingt dernières années en témoignent.

La majeure partie des recherches présentées dans ce travail a également été orientée vers le but clinique.

Plusieurs étapes ont dû être franchies :

Tout d'abord, reproduire en expérimentation des épilepsies standards, similaires aux formes cliniques ;

Évaluer ensuite l'efficacité, la toxicité et la marge de sécurité de nouveaux antiépileptiques de synthèse, par rapport aux produits classiques pris comme étalons ;

Valider les résultats expérimentaux par une confrontation avec les données cliniques ;

Intégrer, enfin, toutes ces données dans l'ensemble des recherches thérapeutiques sur la médication antiépileptique et essayer de faire le point des connaissances actuelles dans ce domaine : « Fare un bilanco di poco che si sa e di molto che si ignora » [361].

Par quels moyens la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale entendent-elles apporter une contribution aux problèmes posés par la clinique ?

Encyclopédique à travers l'antiquité et la Renaissance, le savoir humain s'est compartimenté avec les temps modernes en une série de disciplines à évolution autarchique et quelquefois partielle. Mais le souffle d'un humanisme scientifique se fait de plus en plus sentir et pousse vers une intégration, ou au moins une confrontation des différentes sciences. « L'humanisme scientifique est une protestation contre l'esprit unilatéral et la fixité; l'esprit humain a des aspects multiples et ne peut être régit par une règle unique, quelle qu'elle soit » [270<sup>b</sup>].

Le cas particulier de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale concrétise assez bien cette évolution. Seules, par leurs propres méthodes, elles ne pourraient apporter qu'une contribution limitée au domaine de la biologie. Une coopération constante avec les autres sciences a été indispensable pour nos recherches. Ainsi la reproduction et l'étude expérimentale des attaques épileptiques demandent une liaison étroite avec les progrès de la neurophysiologie et de la neurochimie et une familiarisation continuelle avec les techniques électroniques. De plus, la demande clinique d'une médication toujours améliorée exige la création dans les instituts pharmacologiques d'une batterie chimiothérapique à tir continu; les organiciens sont les « piliers » de ces laboratoires. Enfin, la pharmacodynamie et la thérapeutique expérimentale sont des sciences probabilistes où les systèmes sont reliés par des relations aléatoires. Aussi les techniques biométriques ou plutôt pharmacométriques ont elles été utilisées couramment.

Il nous a été réconfortant de trouver un appui dans les paroles d'un pharmacologue consommé tel que Himwich dans son étude de la médication antiépileptique: « These studies require in addition to a clinician specializing in epilepsy, an electroencephalographer conversant with human pathology, a statistician trained in the field of human diseases and a pharmacologist with a background in biochemistry to advise the organic chemist on the synthesis of new drugs » [262].

Peut-être avons-nous usé dans la présentation des méthodes

et des résultats d'une analyse un peu poussée des faits particuliers mais n'est-il pas vrai « qu'aucun but à longue portée ou à vue d'ensemble ne pourra jamais être réalisé sans le secours des méthodes terre à terre et sans passion, sans la conception systématique de plans, sans une vérification expérimentale rigoureuse » ? [270<sup>b</sup>].

Dans quelle mesure les problèmes posés par la clinique peuvent-ils être résolus d'une façon rationnelle en expérimentation ? Autrement dit, l'étape expérimentale est-elle nécessaire ?

L'utilité de la thérapeutique expérimentale n'est plus à démontrer pour personne et, si beaucoup ne soupçonnent pas ses limites, personne ne songe à les contester. La valeur de ses renseignements est, par contre, assez discutée. Certains cliniciens, se basant uniquement sur les dissemblances inhérentes entre les données obtenues chez l'animal et chez l'homme bannissent toute extrapolation de l'expérimentation en clinique. D'autres, surtout parmi les expérimentateurs, poussent au contraire l'extrapolation analogique jusqu'à s'exposer à voir les faits cliniques leur donner un démenti.

Ce problème, en controverse continuelle, nous n'avons nullement l'ambition de le juger.

Nous voudrions simplement voir si notre étude expérimentale peut fournir quelques éléments positifs au rôle de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale.

La confrontation des données cliniques et expérimentales nous a permis, en effet, de conclure ce qui est valable dans notre cas particulier et de lui attribuer éventuellement une portée plus générale.

Si nous tentons une généralisation des observations recueillies lors de l'étude de la médication antiépileptique, nous pouvons affirmer que le rôle immédiat de la pharmacologie est de : — trier, par des méthodes adéquates, dans la masse informe des nouvelles synthèses et des produits naturels, des médicaments toujours plus actifs et mieux tolérés. La thérapeutique médicale a fait d'énormes progrès depuis l'utilisation de l'expérimentation comme moyen de prospection ;

— renseigner sur l'échelle des doses, sur la voie d'administration des produits ainsi que sur les éventuels antagonismes ou synergies.

Naturellement tout ceci n'est qu'à titre indicatif; la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale ne peuvent imposer à la clinique leurs conclusions; cette dernière reste souveraine. Mais il n'empêche que l'étape pharmacologique est indispensable.

Aucun produit ne doit franchir le seuil de la clinique sans un contrôle expérimental préalable. Ce serait une erreur extrêmement grave que d'obvier à cette étape. Ceci ne veut pas dire non plus que la pharmacologie n'est qu'une simple « anti-chambre de triage », assujettie à la clinique. Par l'étude des mécanismes d'action des médicaments, la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale reculent chaque jour les frontières de l'empirisme clinique et permettent de plus en plus l'utilisation d'une thérapeutique rationnelle.

Et ce dernier aspect nous permet de passer au second concept directeur de ce travail. Il n'a pas de finalité immédiate. Il correspond simplement au désir naturel de tout chercheur de comprendre le « pourquoi » et le « comment » du problème étudié.

Sans idée préconçue, nous avons essayé d'aborder le domaine si complexe de la physiopathologie de l'épilepsie et du mode d'action des antiépileptiques, par l'étude des aspects biochimiques de l'activité neuronale.

Dans le vaste ensemble du métabolisme cérébral intermédiaire (M.C.I.), nous nous sommes adressés tout d'abord au métabolisme de l'acétylcholine en vue d'étudier ses éventuelles variations au cours de l'épilepsie et en présence des antiépileptiques.

Dans ce travail, nous envisageons les rapports de la médication antiépileptique avec les phénomènes d'acétylcholinolyse et d'acétylcholinogénèse. Nous nous proposons de compléter ces recherches par l'examen d'autres cycles métaboliques du M.C.I. et particulièrement celui de la « dynamo biologique » ATP = Phosphagène. Ces recherches faciliteront peut-être

l'approche du problème de la thérapie étiologique de l'épilepsie. Sinon, nous leur saurons gré d'avoir conduit nos pas vers les merveilleuses perspectives de la neurochimie et de la neuropharmacologie.

Nous avons exposé les deux idées directrices qui ont animé nos recherches. D'une part un concept utilitaire dont le but est le bien-être du malade, de l'autre la recherche pure, sans finalité immédiate, qui consiste « à exercer son esprit en trouvant sa joie dans cet exercice même » [140*b*].

Ces deux concepts sont-ils opposés ?

Nous ne le pensons pas. Comme médecin, il nous paraîtrait impardonnable d'orienter les recherches de la thérapeutique expérimentale vers un purisme sans lien avec les nécessités cliniques immédiates.

Mais dans l'intérêt du malade lui-même, pour la résolution des problèmes de base de la thérapeutique, le travail doit aussi être « dégagé des contingences immédiates, s'épanouissant dans le calme de la conscience » [140*b*].

Trouver l'équilibre entre la recherche pure et l'utilitarisme clinique, tel est le grave problème de conscience que se posent de nombreux pharmacologues.

Trop pousser dans le premier sens, c'est se détacher des besoins immédiats du malade, manquer d'une certaine générosité et oublier quelque peu la mission du médecin.

Trop pencher dans le sens utilitaire, c'est accepter que « la Science devienne un acte et la Philosophie une attitude, c'est admettre que rien ne peut être beau s'il n'est aussi utile, que la vérité ne vaut d'être cherchée que dans la mesure où elle peut servir notre bien matériel » [140*b*].