

# L'évolution de la thérapeutique et ses applications

Autor(en): **Sandoz, L.-M.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Revue Militaire Suisse**

Band (Jahr): **92 (1947)**

Heft 6

PDF erstellt am: **30.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-348383>

## **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.

## L'évolution de la thérapeutique et ses applications

---

### INTRODUCTION.

*Depuis quelques années, la biologie et la chimie ont mis entre les mains du thérapeute des agents médicamenteux très actifs, dans les domaines les plus variés de la pathologie humaine ou animale. La récente découverte des antibiotiques antimicrobiens spécifiques, dont le type est la pénicilline, nous semble révélatrice du prodigieux essor de la science de guérir. Et si, ici même, nous développons cette question, c'est précisément parce que la guerre a été à l'origine des applications de la thérapeutique pénicillinée. C'est elle qui a servi d'aiguillon à la poursuite des travaux que Fleming a illustrés de remarquable manière, en 1928. On l'oublie trop parfois.*

*L'application de la pénicilline sur le champ de bataille nord-africain a été, en quelque sorte, le point de départ pratique des prodigieuses applications de ce médicament qui est aujourd'hui largement répandu dans le monde entier. Et, ce voyant, il nous paraît indiqué de brosser un tableau panoramique d'ensemble de la thérapeutique moderne, de la classique chimiothérapie aux plus récentes acquisitions de la pharmacodynamie. On pourra dès lors juger de la longueur de la route parcourue sans que l'on puisse dire, pour l'instant, à quel moment il sera possible de faire halte sur la voie de l'évolution. Fervet opus...*

\* \* \*

La récente guerre a profondément ébranlé les assises de la santé publique en rendant à nouveau possible la naissance de maladies qui avaient disparu de notre continent. C'est ainsi qu'à la faveur de la sous-alimentation, de la malnutrition et de la famine, on a vu naître des maux qui avaient depuis longtemps fait long feu. On est autorisé à dire qu'une pathologie de guerre a déferlé sur l'Europe, parallèlement à l'extension du conflit et aux difficultés auxquelles ont dû faire face les belligérants. Dans de telles conjonctures, l'apport thérapeutique a été inestimable et quelles que soient les idées que l'on professe à l'égard de la médecine contemporaine, on ne peut que souscrire à cette idée qu'elle a contribué, *dans une très large mesure*, à circonscrire le fléau des maladies. Et par maladies nous n'entendons pas seulement celles dites carencielles, qui sont la conséquence directe de déficits dans l'alimentation, mais les maladies infectieuses qui évoluent à la faveur des circonstances, de la promiscuité, de la baisse du standard de vie, de la raréfaction qualitative et quantitative de l'alimentation.

Comme chacun sait, les maladies sont multiples et nous pouvons envisager à part celles dues à l'intrusion d'un microbe ou d'un inframicrobe dans le milieu intérieur celles dues au fait que les tissus peuvent s'intoxiquer par déviations métaboliques (diathèses), celles causées par la carence de substances indispensables à la nutrition, celles dues à des troubles des sécrétions internes, celles dites dégénératives comme le cancer ou la folie, et nous en passons. Dans tous ces domaines, qui sont chacun un monde étonnant, révélateur de la fragilité de nos vies, la thérapeutique a fait œuvre de bien, jugulant le fléau ou permettant de prolonger l'existence dans les cas les plus rébarbatifs. Nous ne croyons pas utile de faire le panégyrique de l'industrie pharmaceutique parce que ce serait faire preuve d'outrecuidance et de bien peu d'esprit critique.

Mais l'attitude contraire, toute négative, n'est pas de mise non plus. On ne devrait pas oublier que les récentes découvertes de la médecine, étayée par la chimie et le laboratoire, ont révolutionné le pronostic d'affections autrefois sévères auxquelles l'organisme ne pouvait opposer que de très platoniques protestations physiologiques.

Nous pensons qu'il serait logique, dans une étude telle que celle-ci, de procéder sans trop de pédanterie, à l'examen des acquisitions de la chimiothérapie, de la thérapeutique sulfamidée et antibiotique et, enfin, de relever tout ce que nous pouvons encore attendre de la vitaminothérapie et de l'endocrinologie. Ce tableau n'est certes pas complet car bien d'autres médicaments, des analeptiques cardio-vasculaires, des digitaliques, des anticoagulants, des antianémiques, des analgésiques, des antimyasthéniques, des désensibilisateurs, des hypnogènes, des spasmolytiques, des sédatifs, ont meublé admirablement l'officine du pharmacien et ont complété le clavier médical.

#### LES ACQUISITIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'appellation de chimiothérapie due à Ehrlich, le découvreur de l'agent arsenical antisyphilitique, a fait fortune. A la suite de l'évolution prodigieuse de la chimie organique et de *la synthèse* de plusieurs corps nouveaux, l'homme de l'art a été mis en possession d'agents à action parasiticide définie, souvent spécifique, lui permettant de tenir en échec la maladie. A l'origine de son programme de travail, Ehrlich, on s'en souvient, visait à la *therapia magna sterilisans* qu'il a fallu abandonner. On s'est rendu compte que le mode d'action des agents chimiothérapiques était plus compliqué que ne le laissait croire l'expérience *in vitro*, forçant à recourir à des traitements prolongés, à une concentration de médicaments nécessitant la prise en considération de la marge de toxicité et de l'effet cumulatif. Et, brochant sur ces quelques données,

on a vu peu à peu, que les races microbiennes n'affectaient pas le même comportement, au sein de la même espèce d'ailleurs, ce qui a nécessité des changements de fronts surprenants.

L'exemple le plus caractéristique de l'évolution de la classique chimiothérapie nous est fourni par les arsenicaux de la série du benzène, les arsénobenzols, s'attaquant avec succès aux trypanosomes, au tréponème de la syphilis, à de nombreux spirilles et aux protozoaires de la malaria. On acquiert d'emblée cette idée, à suivre *la physiopathologie des composés arsenicaux*, que l'organisme intervient pour transformer le corps administré et le rendre propre à exécuter sa mission. Le tout est d'arriver à obtenir un composé arsenical qui, ayant subi de la part des tissus et cellules de l'animal supérieur, une modification donnée, soit très toxique pour le parasite à atteindre et peu agressif pour le protoplasme de l'être porteur de l'affection. Il s'agit d'une question de groupe chimique ( $R-As = 0$ ), le principe d'action des composés arsenicaux, en l'occurrence, s'exprimant par une action inhibitrice, de blocage, sur les processus oxydatifs dépendant du glutathion ou de corps semblables. Il convient de relever ici le rôle important du *système réticulo-endothélial* que nous retrouverons plus loin.

Les arsénobenzols nous permettent aussi de mettre en pleine lumière *le coefficient thérapeutique*, notion dont est pénétrée toute la thérapeutique qui doit tenir compte de la tolérance du macro-organisme. Chaque fois que l'intervalle entre la dose-seuil déterminant l'action bactéricide et la dose liminaire mortelle est trop faible, le médicament est dangereux et ne peut être introduit en thérapeutique, compte étant tenu de la relativité du rapport  $\frac{C}{T}$ , représentant la dose curative et T la dose toxique. Chaque sujet réagit à sa manière à tel médicament dont la tolérance est parfois singulièrement faible et parfois extrêmement forte. On se heurte à cet égard à des divergences entre les résultats

obtenus *in anima vili* et en clinique. Ce rappel de notion de base nous montre qu'en laboratoire les pharmacologistes ont constamment à tenir compte de l'indice  $\frac{C}{T}$  qui leur est une sorte de test infiniment précieux.

D'autre part, il est utile de savoir, aujourd'hui, alors que partout nous voyons s'esquisser des phénomènes de *résistance médicamenteuse*, que cette résistance fait partie de la lutte antimicrobienne. Avec les arsenicaux, Ehrlich avait, avec ses collaborateurs, déjà mis en évidence des races résistantes aux arsénobenzols, à la suite d'une accoutumance à l'agent thérapeutique. *Nil novi sub sole !* Il s'agit en quelque sorte d'un phénomène d'adaptation, d'une recherche à un compromis de la part du protoplasme avec un corps dont la dose initiale toxique est plusieurs fois dépassée. En laboratoire, on peut très rapidement accroître la résistance des trypanosomes, par exemple, aux arsénobenzols, en les inoculant à doses progressivement croissantes à des rats ayant été soumis à des injections répétées de faibles doses non mortelles de composé arsenical. Cette sorte de mithridatisation microbienne a été décrite par VOEGTLI, DYER, et MILLER, il y a longtemps déjà et traduit une modification assez profonde du protoplasme bactérien, la résistance paraissant, selon le produit thérapeutique utilisé, être de longue durée. Il est certain que dans le cas particulier, un nouvel équilibre vital tend à s'établir peu à peu ; le chimisme cellulaire se modifiant au prorata de l'action de l'agent chimiothérapeutique. On en vient à se demander si toute thérapeutique chimique ne risque pas, au vu des données recueillies dans d'autres secteurs, de créer en cas d'emplois inadéquats, une chimio-résistance selon des processus variés. Mais tous sont régis par cette idée fondamentale, exprimée par Alexis Carrel, des facultés adaptatives des êtres vivants grâce à quoi la vie se maintient envers et contre tout.

La quinine, les dérivés de la quinoléine les composés

bismuthiques, les composés antimoniés, les colorants, certains métaux et leurs sels ont enrichi encore le bagage chimiothérapeutique que seul le médecin est autorisé à manier avec quelque profit et surtout avec sécurité.

Nous ne voudrions pas laisser l'impression que la médication chimique est la seule. Parmi les agents immunisants et les médications dites microbiennes, il est quantité de réussites exceptionnelles que l'on ne doit point négliger puisque par la vaccinothérapie ou immunisation active, par la sérothérapie ou immunisation passive, par la bactériothérapie, on agit à la fois par voie spécifique et par voie générale, faisant se manifester les effets de la protido thérapie indifférente et ceux dus à l'action des antigènes et des anticorps spécifiques qui sont souvent décorés de noms et d'étiquettes masquant notre ignorance. Mais, déjà, dans les ouvrages relativement anciens, on trouve des données thérapeutiques consistant dans l'introduction, dans l'économie humaine, d'éléments vivants pouvant s'opposer à la pullulation d'agents pathogènes par le fait des produits de leur métabolisme, de leur croissance. Ferments lactiques, bacilles pyocyaniques, levure, bactériophage (ultra-microbe), paludisme thérapeutique (Emile Legrain, W. von Jauregg, Dujardin, Mollaret), en inaugurant la lutte dans le sens de l'utilisation des antagonismes, préparaient la voie à la conception féconde des antibiotiques antimicrobiens spécifiques dont le chef de file est, pour le quart d'heure, la pénicilline.

Et notre aperçu est fort incomplet car nous avons délibérément laissé de côté d'autres agents thérapeutiques qui, provenant en ligne droite de la chimie la plus orthodoxe, réconcilient les adversaires de tout ce qui est synthétique avec la cornue et les éprouvettes du chimiste. On oublie que l'industrie pharmaceutique et chimique est une des pierres d'angle de la santé publique, sans pour cela renier la fragilité de notre civilisation moderne. A relire René Allendy, par exemple, et son excellent ouvrage sur l'orientation des idées



médicales (ainsi qu'Alexis Carrel), on s'aperçoit très rapidement que la solution définitive n'est pas trouvée. Mais nos prédécesseurs l'ont-ils eux-mêmes découverte et le sera-t-elle jamais ?

#### L'ÉVOLUTION DE L'ENDOCRINOLOGIE.

Depuis l'étude serrée des glandes endocrines, de leur incréation, ainsi que de leur aspect fonctionnel, la thérapeutique des dysendocrinies et des endocrinopathies, pour reprendre les termes accrédités, a fait des progrès considérables. Au point de vue théorique tout d'abord, précisons que la notion de sécrétion interne a évolué et qu'au fur et à mesure de son évolution, les critères servant à définir la sécrétion endocrinienne se sont enrichis, en même temps que s'affirmait sur la scène biologique l'idée de transmission humorale. Certes le couplage glandes endocrines-système nerveux est un fait que l'on ne saurait controuver, mais l'introduction par Starling du terme de « messagers chimiques » désignant les hormones, a fait passer dans la sphère de la chimie biologique une bonne partie de l'endocrinologie. D'ailleurs, le clavier hormonal s'est développé de façon contemporaine et les chimistes se sont attaqués avec succès à la détermination de la nature des hormones et à l'établissement de leur constitution chimique, trouvant des liaisons inattendues avec d'autres substances fonctionnelles, parmi lesquelles figurent les vitamines et les enzymes. Chacun sait que de l'étude des substances analogues ou homologues (selon la terminologie des chimistes) sont nées de fécondes recherches biologiques et médicales, mettant en évidence des relations inattendues entre hormones, vitamines, substances cancérogènes et préparant une moisson qui n'a fait que commencer.

L'examen systématique, par les médecins, des syndromes endocriniens, a posé des jalons indispensables après quoi, utilisant les méthodes thérapeutiques des affections endocriniennes, l'homme de l'art s'est vu maître de dysfonctions



qu'il lui fallait autrefois reconnaître sans possibilité de guérison. En pratique médicale, la thérapeutique endocrinienne, l'opothérapie, a pour objectif la lutte contre les états d'hyper- et hypofonctionnement, ainsi que, dans une mesure qu'il est difficile de préciser, contre les états de dysfonction. L'organothérapie, l'opothérapie et l'hormonothérapie correspondent, en fait, à trois ordres de médication, la première utilisant l'organe frais, la seconde des extraits d'organes, simples ou purifiés, la troisième des principes hormonaux définis au point de vue chimique, tels que la thyroxine, la folliculine, l'adrénaline, la corticostérone, la progestérone, etc. C'est dans ce dernier domaine que la chimie organique et biologique a fait les progrès les plus considérables. En effet, à l'action des extraits totaux associés à des substances de ballast ou à d'autres corps que les chimistes s'efforcent encore de définir exactement à l'heure qu'il est, on oppose fréquemment des *principes hormonaux synthétiques*, dosables avec précision, les *hormones extractives*, qui dans tous les cas de défauts glandulaires marqués, permettent d'appliquer la substitution massive. C'est qu'en effet, en toute thérapeutique endocrinienne, il faut envisager l'action substitutive, réparatrice, excitatrice ou antagoniste.

Grâce au labeur constant et acharné des institutions de chimie pharmaceutique, la posologie endocrinienne a été bien précisée, sans que pour cela soit levée l'hypothèque de la prévision exacte de l'action thérapeutique. On sait qu'il est faux, en effet, de confondre action thérapeutique et activité pharmacodynamique, vu que l'état des organes effecteurs (réactionnels) intervient impérieusement lorsqu'un dysendocrinien doit être soumis à une thérapeutique hormonale. C'est aussi un des mérites de ces travaux d'avoir permis d'entrevoir l'existence de synergies et d'antagonismes endocriniens. Ainsi, à la thérapeutique chirurgicale et physique des affections endocriniennes peut se superposer aujourd'hui une thérapeutique médicamenteuse, à partir des hormones

identifiées dans le produit de sécrétion des glandes endocrines et de corps contenus dans les tissus hormonogènes (oligoéléments, vitamines C, A, etc.).

Nous ne saurions ici examiner les uns après les autres les différents systèmes endocriniens (thyroïde, parathyroïde, capsules surrénales, hypophyse, gonades, pancréas, etc.) ni pénétrer dans le dédale de faits qui attendent encore d'être marqués au sceau de l'expérimentation. Mais que l'on nous permette de souligner le développement encourageant d'un chapitre traitant des hormones du système nerveux dans le sens de la transmission humorale et chimique des excitations nerveuses (LÆWI, CANNON, DE MURALT et autres). Il est intéressant pour le biologiste et pour le biochimiste, de pouvoir donner de la propagation de l'influx nerveux une explication biochimique grâce à l'intervention, au niveau des systèmes nerveux sympathique et vague, de l'adrénaline (sympathine) et de l'acétylcholine. De la sorte, on peut mieux comprendre certaines réactions physiologiques et corriger des comportements anormaux. Il est certain que la santé publique bénéficie peu à peu de ces connaissances de laboratoire car, par l'examen des relations psychophysiologiques, on est mieux à même d'agir sur le psychisme des individus, d'effectuer des corrections durables, d'accroître le tonus nerveux chez les asthéniques ou au contraire de le diminuer chez les excités, ce qui n'est pas sans importance. Pour qui se soucie de sociologie et des comportements individuels et sociaux, de tels problèmes sont pleins de signification pratique et autorisent des espoirs certains. Rendre à un sujet, à plusieurs sujets, une vie normale ou subnormale alors qu'autrefois on se serait heurté au mur de l'impossibilité la plus absolue, est un succès. Nous croyons donc que la synthèse des hormones et l'étude sériée des extraits endocriniens, de même que l'examen apparemment théorique de ces questions revêtent pour la santé des peuples, une très noble signification. Et ceci d'autant plus que les restrictions alimentaires et les lamentables conditions de vie de

ces dernières années en Europe, ont été à l'origine de troubles neuro-endocriniens qu'il convient de faire disparaître.

L'APPORT DE LA VITAMINOLOGIE ALIMENTAIRE  
ET DE LA VITAMINOTHÉRAPIE.

Partout, dans la presse spécialisée ou non, on consacre à la question des vitamines des pages fort élogieuses, leur faisant tenir un rôle qu'elles assument avec une insigne bonne grâce. Qu'il s'agisse d'une question de mode, ainsi que le prétendent d'aucuns, nous le croyons volontiers, mais par delà un certain engouement, il y a la vérité. Et la vérité est que les substances fonctionnelles, les vitamines, les hormones et les ferments, n'ont pas été toujours assez considérés à leur vraie valeur et à leur vraie place. Les biochimistes nous apprennent, en effet, que la vie n'est qu'une sommation, mieux une multiplication d'actions et de réactions physico-chimiques. On a vu ainsi prendre place en biologie médicale, les notions d'oxydo-réduction, de pH, de rH, s'accréditer les idées de complexe fermentaire, de métabolisme, donnant un tour spécial à la conception de la vie.

Le pas décisif a été réellement fait le jour où l'on a pu synthétiser certaines vitamines, après les avoir bien sûr extraites de leurs produits naturels et en déterminer la constitution chimique. Extraction, analyse, formule brute, établissement de la formule développée, synthèse, telles ont été les étapes de cette recherche captivante. Du jour où l'on a réussi à établir la synthèse de quelques vitamines, l'aspect du problème tout entier a changé. Un vent de révolution a passé dans le ciel scientifique. Les vitamines qui n'étaient que des facteurs accessoires (?) de l'alimentation et dont l'action alimentaire seule entrait dans la lice ont changé d'habit. La médecine s'en est emparée et en a fait des agents thérapeutiques, des médicaments à action définie, générale ou spécifique. A notre sens, *ce passage de la vitaminologie alimentaire à la*

*vitaminologie thérapeutique est l'événement capital troisième, le plus important* à souligner, depuis la découverte retentissante de Casimir Funk et la synthèse de l'acide ascorbique.

La vitaminologie alimentaire a rendu pendant toute la guerre d'innombrables services à la collectivité européenne, surtout aux populations appauvries et affamées. La notion de calorie ne s'oppose pas à la notion de vitamine ; elles se complètent. Une alimentation riche en calories mais dépourvue de vitamines est tout aussi malsaine et dangereuse qu'un régime riche en vitamines et pauvre en calories. Le royaume des aliments calorigènes et plastiques n'a pas à souffrir de l'avènement du régime des vitamines. L'édifice est au contraire plus complet, mieux équilibré, depuis cette accession. L'industrie pharmaceutique a pu, pendant les années terribles, faire éviter l'apparition des grandes carences massives et même, lorsque les conditions n'étaient pas trop mauvaises, empêcher la naissance des hypovitaminoses frustes et symptomatiques.

C'est grâce à l'effort conjugué du Corps médical et de la Croix-Rouge Internationale, de sa Commission Mixte entre autres, qu'on a été en mesure de fournir aux enfants dénutris et aux collectivités souffrant de la famine, des compléments vitaminés ou vitamino-minéralisés, sous la forme de pastilles mono- et polyvitaminées, de conservation et de prise aisée. Cet effet de complément alimentaire qui est souvent attribué aux vitamines hydro- et liposolubles, ne doit pas nous inciter à les considérer comme « accessoires ». Ce terme est décidément mal choisi, car ne peut être accessoire ce qui est indispensable ! Il faudrait, à notre sens, bannir de la terminologie scientifique, qui est déjà terriblement surchargée d'expressions qui firent les délices de Molière et dont Duclaux a raillé le caractère importun, le terme de substances accessoires. Ou les vitamines sont accessoires et elles ne sont pas indispensables, ou elles sont indispensables et elles ne sont pas accessoires...

Mais une telle querelle de cabinet n'a rien à faire ici. *Le dosage des vitamines des aliments courants* a permis de les

classer en produits pauvres ou riches, ce qui a donné lieu à l'élaboration de conseils pratiques très appréciés ces dernières années. La chimie et l'industrie chimique surtout, en préconisant au vu de notre alimentation moderne ultra-purifiée, la vitamimation des farines blanches (solution américaine), des conserves, des chocolats, des produits de boulangerie, contribueront à l'avenir à éviter la glissade vers la dégénérescence par domestication, ainsi que l'entendent Alexis Carrel et ses disciples. A ce domaine, se rattache intimement celui de la carie et des autres affections dentaires, consécutives à la civilisation. Si l'on admet que la carie et la paradentose sont une conséquence de la modification de notre manière de vivre et des transformations subies par nos aliments, la chimie pharmaceutique et la biologie appliquée peuvent certainement trouver un levier d'action permettant aux médecins de lutter contre ces maladies dégénératives. Là également, la prise en considération des données de la mécanique masticatoire (cf. BELTRAMI) et de la chimie alimentaire pourrait être féconde en résultats.

Sur le plan thérapeutique, l'avènement de la vitaminologie appliquée a permis d'enregistrer des succès inespérés. Dans l'esprit des cliniciens qui ont eu les premiers à manier les vitamines-médicaments, à des doses relativement élevées, de beaucoup supérieures aux doses quotidiennes alimentaires, il s'agissait essentiellement de faire pièce aux manifestations carencielles, aux avitaminoses classiques. Quoi de plus naturel sachant que le bériberi est dû à une carence en vitamine B1 (aneurine) que d'administrer par voie buccale ou parentérale, cette vitamine pure afin d'enrayer les progrès de la maladie, selon des mécanismes peu connus. Mais peu importe l'explication du phénomène pourvu que le résultat thérapeutique soit satisfaisant. En cas de scorbut, ayant pour origine une déficience en vitamine C (acide ascorbique), il allait de soi que cette même vitamine synthétique et naturelle devait être administrée au patient pour lui faire recouvrer la santé,



à l'unique condition que le stade d'irréversibilité n'ait pas été atteint. Devant les résultats acquis, l'enthousiasme fut grand. Puis les thérapeutes s'aperçurent bientôt, les progrès de l'analyse chimique aidant, qu'il devenait possible de procéder au diagnostic clinique des carences vitaminiques (cf. Meunier et Raoul) et de *dépister* avant l'heure, de façon précoce, des carences anodines, asymptomatiques, sans manifestations cliniques pathognomoniques. Ces états de déficiences mineures, ces hypovitaminoses furent l'objectif second des travaux médicaux. A part quelques inévitables exagérations qui firent croire à l'omniprésence des carences mineures et à leur danger constant, on arriva très vite à juguler la plupart des hypovitaminoses dont certaines sont saisonnières (cas de la carence en vitamine C à la période hiberno-vernale). Actuellement, l'hypovitaminose est à tout prendre, dans notre monde civilisé, bien plus fréquente que l'avitaminose, carence totale ou quasi totale. La conséquence la plus immédiate de cette constatation est que la chimie pharmaceutique a donné la possibilité d'étouffer dans l'œuf maintes hypovitaminoses, états de déficience temporaire ou permanente, affaiblissant l'individu et le laissant devenir facilement la proie de maladies infectieuses courantes, de fatigue, de surmenage, etc. C'est donc par cette notion liant l'état de résistance du sujet, son rendement psycho-physique à sa saturation vitaminique que s'est traduit, sur le plan médico-social, le stade second marquant le progrès de la vitaminologie thérapeutique.

Enfin, en étudiant en détail la symptomatologie des carences vitaminiques (carences en vitamines A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, PP, D, E, etc.) on s'aperçut que les phanères, les téguments, le tractus digestif, le myocarde, le système nerveux, etc., étaient atteints avec une sorte de prédilection, dans telle ou telle déficience. Ainsi la déficience en vitamine A se marque surtout par une atteinte des téguments, des épithéliums, des muqueuses ; celle en vitamine D par une altération de l'appareil squelettique impliquant le métabolisme vitaminophospho-calcique ; celle en nicotylamide par une triple atteinte avec dissociation

clinique parfois, du système nerveux, de la peau et du tractus digestif, etc. On en vint peu à peu, ce voyant, à utiliser les vitamines dans le traitement d'affections analogues, mais *sans base carenentielle apparente*, mettant à profit les propriétés pharmacodynamiques de la vitamine pure, synthétique ou naturelle, et non plus son action vitaminique habituelle. Cette petite révolution de palais a eu d'emblée du succès. Traiter une polynévrite éthylique par l'aneurine, en se basant sur l'analogie des manifestations nerveuses bériberiques et éthyliques, utiliser la vitamine A pour activer la cicatrisation des plaies, c'est donner dans une direction nouvelle, une impulsion nouvelle, à la médication. Et depuis lors, les progrès sont tellement considérables, le champ des indications s'est tellement étendu que nous n'avons guère la possibilité d'en parler ici. Un simple coup d'œil à la nicotylamide (vitamine P.P. antipellagreuse), par exemple, nous assure de cette extensibilité extraordinaire de la thérapeutique vitaminique, qui s'explique beaucoup mieux lorsqu'à la lumière de la biochimie on pénètre les secrets des divers métabolismes. L'action pharmacodynamique et thérapeutique des vitamines s'explique par leur intervention dans les métabolismes les plus variés, étant donné qu'elles s'insèrent dans des complexes enzymatiques ou autres où elles peuvent se manifester.

On peut évidemment dénier à ces classifications arbitraires des gages de solidité. Mais, dans l'état actuel de la science, les vitamines ont donné, par suite de leur synthèse industrielle, la mesure de leur pouvoir thérapeutique après avoir rendu de très louables services en alimentation et en diététique. La recherche continue d'ailleurs et après la vitamine B<sub>6</sub>, l'acide pantothénique, voici l'acide folique en attendant qu'un jour, assez proche sans doute, une nouvelle orientation soit donnée à cette branche de la chimie biologique où des cadres didactiques étroits se rompent pour faire place à une vue plus synthétique des faits, vue bien plus conforme au génie latin que la vue analytique, étroite, empreinte d'une certaine pédanterie lorsqu'elle est mal comprise.



## L'ESSOR DE LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDÉE.

Dans de récents travaux, le Professeur M. LÆPER et ses collaborateurs, de même que Levaditi, Lenormant, Cottet, Harvier, Huriez, Lemierre, Nitti, ont montré le prodigieux essor de la sulfamidothérapie, en en dénonçant les faiblesses avec courage, mais en en donnant toute la signification avec non moins d'impartialité. Le phénomène de base décrit par Domagk, en 1935, est connu. Un corps organo-soufré, la sulfamidochrysoïdine, s'est avéré doué de propriétés protectrices dans le cas de souris blanches infectées expérimentalement par des streptocoques. Nous n'insisterons pas, supposant connus ces faits de notoriété publique.

Ces sulfamides en intervenant dans le métabolisme bactérien, interféreraient avec un facteur de croissance microbien, l'acide para-aminobenzoïque (acide PAB) auquel on a donné à tort le nom de vitamine H, et empêcheraient la pullulation de l'agent sulfamido-sensible, en inhibant son potentiel prolifératif. Il s'agit donc d'un *médicament bactériostatique*. Depuis 1935, une foule de composés ont été lancés sur le marché avec des succès divers, les uns s'attaquant de façon apparemment plus spécifique à certains microbes que d'autres et étant mieux tolérés par l'organisme humain. Mais, en général, cette thérapeutique a été d'un merveilleux secours dans la lutte antiinfectieuse, l'erreur de départ ayant consisté en la vente libre de l'agent médicamenteux, ce qui a entraîné des erreurs de posologie et des complications par suite de phénomènes de résistance et d'accoutumance.

Parmi la nomenclature industrielle abondante qui a trait aux sulfamides, il faut se souvenir, comme l'a souligné G. BICKEL, que le même corps est vendu sous des vocables différents. Cet auteur rappelle à ce propos, que la sulfanilamide très classique possédait en 1943, cinquante-quatre noms commerciaux différents. Pour le chimiste, il importe de savoir que les corps

organo-soufrés en question se rangent en trois catégories essentielles :

- a) Dérivés par substitution des hydrogènes de la fonction amine (en N4).
- b) Dérivés par substitution des hydrogènes de la fonction sulfonamide (en N1).
- c) Dérivés variés (disulfones, etc.) de la sulfanilamide.

Le chimiste est tout puissant dans le royaume organo-soufré et de son habileté à travailler et à jouer avec les édifices moléculaires dépend la naissance de corps à forte ou faible activité thérapeutique. Dans le groupe *a*), depuis 1937, aucun médicament nouveau n'a vu le jour et la sulfanilamide, le Protonsil, le Rubiazol, la Septazine et la Soluseptazine en demeurant les représentants classiques. Dans le cas du groupe *b*), on rencontre la sulfapyridine (Dagénan), le sulfathiazol (Cibazol), la sulfadiazine (Pyrinal) qui sont équivalents, en pratique, quant à leur action antibactérienne. La sulfaméthazine, spécialement étudiée il y a quelques années, a donné de remarquables résultats, tant en ce qui regarde son action thérapeutique que son absence d'effets secondaires et de toxicité. Bien d'autres sont entre les mains du médecin, jusqu'à la promine que l'on a essayée dans les infections tuberculeuses. Cependant, malgré les résultats encourageants observés, il ne fait pas de doute que la thérapeutique sulfamidée de la tuberculose, avec la promine ou tout autre médicament de la même veine est incomplète et ne saurait supplanter les méthodes admises. Malgré le travail intensif des équipes de chercheurs industriels et privés, le médicament spécifique, actif, de la tuberculose n'est pas trouvé. Ce sera là, en relation avec les antibiotiques antimicrobiens, le creuset de demain où devront se fondre, dans un élan altruiste, les efforts des savants de tous les pays.

Quoi qu'il en soit, la thérapeutique sulfamidée a donné au Corps médical la possibilité effective de traiter des maladies

qui, autrefois, ne pouvaient prétendre à aucune amélioration ou guérison. On évoque constamment les échecs et les phénomènes d'intolérance que cette sulfamidothérapie a enregistrés, oubliant que le médicament n'étant pas bactéricide mais seulement bactériostatique, il est des cas où l'organisme est par trop privé de moyens de défense pour réagir efficacement, tandis que souvent le thérapeute se heurte à une souche résistante, ce qui fit déjà le désespoir d'Ehrlich et de son école avec les composés arsenicaux. Cette résistance du microbe à l'adresse du médicament est rarement naturelle. Elle provient surtout, l'expérience l'a démontré, d'erreurs de traitements antérieurs, où l'on s'est attaqué à l'agent infectieux avec des doses insuffisantes. *In vivo* et *in vitro*, par le passage successif de microbes pathogènes dans des milieux où augmente progressivement la concentration sulfamidée, on constate une accoutumance au toxique et une chimiorésistance plus connue, dans le cas particulier, sous le nom de *sulfamido-résistance*. Quant à la santé publique, ce phénomène est important, car il dénonce le danger d'une médication personnelle (blennorragique timoré) à l'insu du médecin. Les prostituées, ou de façon générale les femmes qui font commerce de leur chair, peuvent être des réservoirs de microbes chimiorésistants qui, contaminant un sujet sain, l'empêcheront de subir favorablement l'attaque sulfamidée, même si celle-ci est prononcée dans toutes les règles de l'art, par un médecin spécialiste.

L'étude du métabolisme des corps sulfamidés dans l'organisme humain, mise en relation avec les incidents et les accidents que la thérapeutique connaît, est des plus suggestives. Sans entrer dans aucun détail, nous dirons simplement qu'intervient dans la thérapeutique sulfamidée *un facteur tissulaire*, une participation active des tissus, avec désintégration cellulaire du corps ingéré, naissance de composés acétylés ou plus généralement conjugués, participation du foie, autrement dit naissance d'un cycle des sulfamides qui se réalise en quatre étapes, une étape d'absorption, une étape de diffusion, une

étape tissulaire et une étape d'élimination. C'est en étudiant, à ces divers niveaux, le sort des sulfamides que l'on a pu en formuler la posologie et obtenir des succès que les récentes découvertes des savants anglo-saxons ayant trait à la pénicilline ne sont pas prêtes d'effacer.

D'ailleurs, la gamme des corps sulfamidés est de plus en plus étendue et les chercheurs se sont attachés à suivre de près, une fois un nouveau corps élaboré, sa vitesse d'élimination d'où dépend sa concentration sanguine (sulfamidémie), sa tolérance et son activité. Ces deux dernières propriétés sont d'ailleurs influencées essentiellement par la vitesse d'élimination et par la concentration sanguine du médicament. On en est arrivé, ces derniers temps, après avoir clarifié les éléments de la sulfamidothérapie, à admettre qu'il n'y a pas de *véritable spécificité sulfamidée*, dans le sens d'une action spécifiquement dirigée contre un microorganisme, mais des degrés d'action thérapeutique en liaison directe avec la capacité de concentration obtainable de tel corps organo-soufré. La polyvalence serait, de la sorte, l'apanage des sulfamides dont l'élimination est la plus laborieuse, à la condition qu'elles soient tolérées aussi parfaitement que possible, la course à la tolérance maximum étant synonyme d'activité réduite, par suite d'une mise en charge insuffisante.

Si l'on songe qu'en 1941, 700 000 000 de comprimés de sulfathiazol ont été consommés aux Etats-Unis, il y a lieu de songer à la *signification médico-sociale de cette thérapeutique* que la pénicilline et ses proches parents n'ont pas étouffée. Comme toujours, en pareil cas, puisque c'est avec la matière vivante que l'on a affaire, il faut tenir compte non pas de faits généraux seulement, mais de faits individuels. L'atotoxicité générale d'une sulfamide ne permet pas de préjuger de son atotoxicité individuelle. Incidents allergiques, fièvre d'intolérance, agranulocytose, conjonctivite, exanthème, cyanose, troubles digestifs, sont autant d'incidents et d'accidents qui nous remettent en mémoire l'individualité de nos réactions.

(A suivre.)

Dr L.-M. SANDOZ.