

## Le doyen Guillaume Valette \*

(1902-1982)

par P.A. DELABY \*\*

« *L'existence est la chose du monde la plus frivole, si on ne la conçoit pas comme un grand et fidèle devoir.* » Cette phrase concluait, le 5 novembre 1945, la première leçon inaugurale du professeur Valette dont vous m'avez demandé de célébrer la mémoire au sein de notre Compagnie.

Les citations choisies par un homme sont le reflet de sa personnalité ; cette phrase dépeint parfaitement ce qu'a voulu être tout au long de sa carrière le doyen Valette, Président de notre Société sœur, la Société d'histoire de la pharmacie, disparu le 23 mars dernier d'une affection qui depuis octobre ne permettait aucun espoir de rémission.

Né à Mézidon (Calvados) le 6 février 1902, arrière-petit-fils, petit-fils et fils de pharmaciens et de médecins, après de brillantes études au collège de Flers, bachelier mathématiques en 1919, interne en pharmacie des Hôpitaux de Paris à 20 ans, pharmacien à 22 ans, docteur en pharmacie à 24, pharmacien des Hôpitaux de Paris à 26, docteur ès sciences à 28, lauréat de la Société en pharmacie, de la Faculté de pharmacie et des Hôpitaux de Paris, on devine déjà que la carrière du jeune Guillaume Valette ne s'arrêtera pas à ces magnifiques étapes.

Pour lui, la notion du devoir a toujours été étroitement associée à celle de la famille et de la profession pharmaceutique ; qu'il fut jeune enseignant ou professeur titulaire, doyen en exercice ou doyen honoraire, M. Valette nous a laissé maintes traces évoquant ces deux piliers de sa sagesse exemplaire.

Certain que dans d'autres compagnies — et notamment à l'Académie nationale de médecine dont il fut Président en 1980 ainsi qu'à l'Académie nationale de pharmacie ou à la Société de thérapeutique — l'éloge de ses travaux scientifiques ne manquera pas d'être bientôt rédigé, je m'attacherai

---

\* Eloge présenté à la séance du 15 mai 1982 de la Société française d'histoire de la médecine.

\*\* 6, villa du Roule, 92200 Neuilly-sur-Seine.



surtout à décrire l'universitaire profondément convaincu des qualités de ses successeurs.

Il me faut cependant rappeler brièvement que le doyen Valette fut l'un des pionniers de la recherche en pharmacodynamie telle qu'on la conçoit à l'heure actuelle. Non seulement il recherchait l'activité d'un produit, mais surtout — grâce à son immense culture chimique — il analysait les mécanismes biochimiques et biophysiques qui du principe actif essayé jusqu'aux métabolites permettent de bien évaluer l'activité d'un médicament.

Ses principaux travaux ont trait à l'étude des molécules actives à travers les barrières biologiques et particulièrement la peau. C'est aussi la fixation dans les tissus et les processus biologiques d'inactivation de l'histamine. Et surtout ce fut une nouvelle et très originale interprétation du phénomène de la tachyphylaxie et plus particulièrement celle due à l'éphédrine. Grâce aux travaux du doyen Valette, on a mieux compris le mécanisme d'action de l'éphédrine et sa parenté avec certaines formes de dépendance toxico-maniaque.

Tout ceci lui a permis d'écrire un *Précis de pharmacodynamie* édité par Masson qui est la bible de tout étudiant ou chercheur que cette science intéresse.

Fait unique dans les annales de la Faculté de pharmacie, il fit deux leçons inaugurales : la première, après avoir brillamment été élu professeur titulaire lors de son entrée dans la Chaire de zoologie appliquée le 5 novembre 1945, la seconde après sept années de patientes démarches quand il entra dans la Chaire de pharmacodynamie le 13 novembre 1952. Si l'enseignement de la pharmacodynamie était dispensé depuis 1921 puis, plus complètement depuis 1926 aux étudiants en pharmacie, c'est en effet à la ténacité de son premier titulaire que l'on doit la création de la chaire par le Conseil municipal de Paris en 1952 ; un autre trait du caractère de M. Valette était la patience ; il l'a d'ailleurs exprimé en s'adressant à l'un de nos maîtres dont l'impétuosité était légendaire : « Vous savez qu'il faut beaucoup de patience pour faire triompher les aspirations légitimes, même pour ce qui concerne les programmes d'étude et les questions cultureilles. Monsieur le Doyen — (c'était à l'époque le doyen A. Damiens) — vous dirait mieux que moi, ce qu'en un tel domaine il faut apporter de diplomatie, de persévérance, de clairvoyance et d'à-propos ; et puis aussi s'en remettre à la chance, saisir la main que vous tend le bon génie... » Au cours de cette deuxième leçon, il fit l'histoire de la pharmacodynamie de 1825 à nos jours. Grâce à Mme Valette qui nous a si aimablement autorisé à reproduire ces magnifiques pages, vous trouverez cet historique dans notre prochaine revue. Qu'il me soit permis cependant de citer maintenant M. Valette évoquant l'enseignement de la « Pharmaco » aux pharmaciens et aux médecins : « ...l'étude de l'action des médicaments sur l'organisme vivant, l'animal le plus souvent, telle est la pharmacodynamie.

« Pharmacodynamie, pharmacologie, ces deux termes sont employés l'un pour l'autre, en dépit de leurs sens étymologiques différents. Que dans l'enseignement médical tout ce qui a trait à l'étude des médicaments : description,

*caractère et action soit professé dans une seule chaire, dite de pharmacologie, cela paraît assez judicieux, étant donné le nombre toujours croissant de disciplines avec lesquelles le jeune médecin doit s'être familiarisé en dehors de la connaissance des médicaments : ars longa, vita brevis.*

*Par contre, dans nos enseignements pharmaceutiques, plusieurs chaires se partagent la pharmacologie au sens large du terme et il paraît légitime de réserver le terme de pharmacodynamie à la partie que traite de l'action des drogues sur la matière vivante. »*

M. Valette avait puisé son expérience à bonne source. Son père collaborait sans nul doute avec les médecins qui prescrivaient les produits qu'il dispensait. Interne en pharmacie puis Pharmacien des hôpitaux, il vivait quotidiennement à l'hôpital les difficultés de nos confrères médecins. Après deux ans passés d'abord chez E. André à l'ancien Beaujon puis chez J. Régnier à Broussais, il arriva à Boucicaut chez le Pr Marc Tiffeneau alors titulaire de la chaire de pharmacologie à la Faculté de médecine. Nul mieux que lui a pu décrire la nécessaire différence qui existe entre les enseignements dispensés aux futurs médecins et pharmaciens.

Passionné par l'histoire de la médecine et de la pharmacie, il évoqua la mémoire de son arrière-grand-père maternel Désiré Leclers. En quelques phrases lapidaires, il décrivit comment un jeune garçon de onze ans pouvait, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, espérer accéder consécutivement aux diplômes de pharmacien et de médecin.

Rendant hommage à l'un de ses professeurs du collège de Flers, il démontra combien l'influence d'un enseignant du secondaire pouvait être déterminante pour l'avenir de ses élèves. Il nous conta aussi son stage chez Charles Husson à Caen ; ce stage préuniversitaire — maintenant révolu — a apporté à des générations de pharmaciens un profit inestimable ; le contact incessant du public pendant un an, sous l'œil attentif d'un maître de stage tel que mon confrère Husson, a marqué d'une empreinte indélébile le jeune stagiaire de 17 ans. M. Valette, toute sa vie, n'oublia ainsi jamais que le médicament, préparé par des pharmaciens éduqués par des pharmaciens, aboutissait en fin de compte au malade en ayant suivi une chaîne de techniciens sensibilisés aux goûts fort divers du public.

Comment oublier en évoquant l'atmosphère familiale cette extraordinaire marque d'amour qu'a été la médaille frappée à son effigie ? Pharmacien éclectique, j'oserais dire polytechnicien, M. Ange Valette ne se contentait pas de remplir complètement son rôle de pharmacien d'officine d'un chef-lieu de canton de quelque 3 000 âmes : tous les chasseurs français connaissent l'Armistol qui leur permet d'entretenir convenablement leur fusil ou leur carabine. Mais M. Valette père était aussi artiste ; quand son fils fut chevalier de la Légion d'honneur, il grava une magnifique médaille qu'il signa : *à mon cher fils. A. Valette, 1953.*

Pendant vingt et un ans, la modestie du doyen Valette ne permit pas son édition. C'est seulement début 1974 que l'insistance de quelques intimes et notamment celle de ses disciples et amis Raymond Cavier, Hélène Morin, Paul Rossignol la fit frapper à la Monnaie. Une cérémonie fut organisée



le 30 juin 1974 à la Faculté. Elle a réuni une multitude d'élèves tous heureux de se retrouver en cette occasion. En effet, M. Valette, pendant près de cinquante ans de carrière universitaire, en a formé un nombre considérable ; outre les milliers de pharmaciens qui reçurent son enseignement de la zoologie puis de la pharmacodynamie, dix passèrent le cap de l'agrégation, quarante-cinq celui de docteur ès sciences ou de docteur en pharmacie. Nous sommes aussi plus de deux cent cinquante titulaires du Certificat d'études supérieures de pharmacodynamie qu'il créa en 1948. Il faut là encore souligner la ténacité de M. Valette : juste après la Seconde Guerre mondiale, les besoins de la recherche pharmaceutique — universitaire ou privée — étaient considérables. Soutenu par le doyen Fabre, en compagnie de mon père, titulaire de la chaire de pharmacie chimique et du Pr M.M. Janot, titulaire de la chaire de pharmacie galénique, tous deux également conscients de cette nécessité vitale pour la recherche pharmaceutique française, M. Valette obtint de la Chambre syndicale des fabricants de produits pharmaceutiques alors présidée par M. François Prévot, les subsides qui permirent la création de l'Institut de pharmacotechnie et de pharmacodynamie. Nul doute que si notre pays est à l'heure actuelle le deuxième pays au monde créateur de nouveaux produits brevetés, c'est en grande partie à cette réalisation que nous le devons. L'atmosphère du labo était extraordinaire. Habile manipulateur, le Patron, épaulé au début par quelques rares mais éminents adjoints, le futur doyen Quevauviller, Mlle le Pr Morin, Mlle Garcet, nous initiait théoriquement et pratiquement à l'étude des médicaments sur l'animal. Sa réserve n'était que superficielle. Sa sévérité ne s'exerçait vraiment que pour lui-même. Nous sommes nombreux à pouvoir assurer de la chaleureuse bienveillance qu'il avait pour nous. Une anecdote à ce sujet : dans ce labo, comme dans bien d'autres, les étudiants travaillaient en « binômes ». Ma binôme, d'un coup de scalpel malencontreux, expédia sur le sol du labo le cœur de grenouille qu'elle préparait pour contrôler les vertus d'un cardiotonique. Hélas pour elle, le Patron — arrivé silencieusement chaussé de semelles de crêpes ! — contemplait cette maladresse. Il laissa tomber : « *Mademoiselle, que voici un cœur volage !* » Ce fut tout. La leçon avait porté.

Le doyen Valette fut aussi un très grand propagandiste de la pharmacodynamie française. Il effectua des missions dans vingt-deux pays étrangers : Argentine, Bulgarie, Brésil, Canada, Colombie, Espagne, Grèce, Israël, Iran, Japon, Liban, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Tunisie, Tchécoslovaquie, URSS, Vénézuëla, Vietnam, Yougoslavie. Dans tous les pays européens, il fit part des travaux de son laboratoire faisant des communications dans tous les congrès ou colloques internationaux touchant la pharmacodynamie. Et chose rare qu'il faut souligner aussi, au retour, il prenait le temps d'écrire un compte-rendu détaillé de ces voyages : les universitaires et les industriels de notre pays apprenaient ainsi l'accueil de leurs travaux et de leurs produits à l'étranger. Les moyens modernes de diffusion ne le rebutaient pas. Bien au contraire ; c'est lui qui amena pour la première fois à la Faculté de pharmacie la Télévision française en octobre 1958, permettant ainsi au grand public de mieux connaître ce qui fait la renommée du médicament français.

Sa carrière scientifique fut honorée de façon éclatante. Membre de nombreuses sociétés scientifiques, il fut notamment membre fondateur de l'Association des physiologistes de langue française, membre et Président en 1945 de la Société de thérapeutique et de pharmacodynamie. Elu membre de l'Académie nationale de pharmacie en 1944, il en fut le secrétaire général jusqu'à sa mort. Il m'est doux de rappeler qu'en 1958, le 16 décembre, il fut élu à l'Académie nationale de médecine dans la section de pharmacie au fauteuil que la mort de mon père venait de rendre vacant. En 1980, il en fut le Président. Membre du Conseil de l'Université de Paris en 1958, en 1960 il fut élu doyen de la Faculté de pharmacie. Ce fut sous son décanat que s'effectua en 1962 la réforme des études pharmaceutiques que d'aucuns peu informés datent de 1968.

Pour terminer, après avoir évoqué — trop succinctement bien sûr — l'homme de Science, je voudrais vous entretenir, hélas bien brièvement aussi, de l'homme épris de tout ce qui touche l'art et l'histoire.

Nous savons que le milieu médical et pharmaceutique où il fut élevé était aussi artiste. Toute sa vie, il fut un remarquable pianiste. Il interprétait tous les classiques. De Bach à Ravel, il enchantait ses auditeurs ; peut-être avait-il une prédilection pour Schumann : ce compositeur est en effet celui qui a sans doute écrit le plus d'œuvres pour piano à quatre mains et c'est avec un infini plaisir qu'il jouait en compagnie de Mme Valette.

Incomparablement cultivé, amoureux de l'histoire de la médecine et de la pharmacie, il prit le temps d'écrire de nombreux ouvrages — certains très importants.

Dès son service militaire qu'il effectua en Tunisie en 1926-1927, au lieu de baguenauder stérilement comme le font hélas trop de militaires, il s'informe de la thérapeutique arabe, l'une des plus fécondes des temps anciens. Ce fut la genèse de sa participation aux huit volumes de la dernière *Histoire de la médecine et de la pharmacie* ainsi qu'à plusieurs cours de la chaire d'histoire de la médecine du temps de notre regretté Secrétaire général le Pr Poulet.

Tous ceux qui assistèrent en 1963 à la commémoration du bicentenaire de la naissance de Vauquelin se souviennent du « discours du train » qui enchantait l'auditoire et l'article consécutif paru dans la *Revue d'histoire de la pharmacie* sur la « Vie de Vauquelin » reste un exemple.

Le fils du pharmacien d'officine transparait aussi dans son article : « La polypharmacie. Hier et aujourd'hui. », paru il y a peu, en 1979. Il faut mentionner aussi « L'internat en pharmacie des Hôpitaux de Paris » paru dans *Techniques hospitalières* n° 127-1956, où l'on sent bien que l'auteur fut un brillant interne et non moins brillant pharmacien des Hôpitaux, amoureux de son activité au service de la santé.

Enfin il fut élu Président du Comité d'organisation du centenaire de la Faculté de pharmacie de Paris qui eut lieu en février dernier. La maladie le tint malheureusement écarté des manifestations solennelles. Cependant il eut la joie de préfacer le *Livre du centenaire* qui retrace l'histoire passion-

nante de notre *alma mater* d'abord Maison de charité chrétienne en 1576 puis devenue Ecole de pharmacie en 1803 avec Nicolas Vauquelin et enfin Faculté en 1920.

L'enseignement pharmaceutique comprend un programme important de botanique : l'étudiant Guillaume Valette suivit sans nul doute assidûment les cours du doyen Léon Guignard. Car il appliqua toute sa vie cette maxime de Sir Francis Bacon : « Dieu tout-puissant planta tout d'abord un jardin. Et vraiment c'est le plus pur des plaisirs humains. » Que ce soit dans une oasis tunisienne ou en Ile-de-France, il confondait ceux qui l'accompagnaient par son érudition botanique.

Il repose maintenant à La Celle-les-Bordes, à l'orée de la forêt de Rambouillet, non loin du jardin qu'il aimait entretenir avec amour.

Que Madame Valette ; Claude, chirurgien, ancien chef de clinique à la Faculté et Anne-Marie, pharmacien, ancienne interne de son beau-père ; Francine et Pierre, tous deux pharmaciens et anciens internes des Hôpitaux ; Annick et Bernard, sachent que nous gardons pieusement le souvenir de cet homme de bien, honneur de sa profession et de son pays : le doyen Guillaume Valette.

\*

\*\*

**Nous reproduisons, *in memoriam*, la partie principale de la leçon inaugurale du professeur Valette, prononcée le 13 novembre 1952.**

---

CHAIRE DE PHARMACODYNAMIE  
DE  
LA FACULTÉ de PHARMACIE de PARIS

LEÇON INAUGURALE  
DE  
M. le Professeur G. VALETTE  
(13 novembre 1952)

PARIS  
Ancienne Imprimerie de la Cour d'Appel  
1, rue Cassette, 1  
1953

On peut fixer la naissance de notre science aux alentours de 1825.

Quelles circonstances s'étaient donc montrées propices à l'avènement de telles recherches, quel démon avait éveillé la curiosité des médecins et insufflé cet esprit de libre examen dans la mise en application des principes de la thérapeutique ?

Autrefois, l'art de guérir n'empruntait ses ressources qu'à des formules, le plus souvent d'inspiration arabe, composées de multiples drogues animales ou végétales, douées des propriétés les plus variées, souvent même les plus opposées. « C'était l'ancienne coutume des empiriques, dit Fernel, d'assembler de tous côtés beaucoup de simples pour un même usage et pour un même effet, afin que pour le moins,

de la composition de plusieurs, il s'en fit un propre à guérir la maladie... » La tradition régnait despotiquement ; les écrits de maîtres tels que Galien et Avicenne y étaient considérés avec un saint respect et leurs auteurs déclarés infaillibles. On rapporte que Moïse Charas, dont le médaillon orne la façade de notre Faculté, fut inquiété par l'Inquisition parce que ses opinions sur le venin de vipère n'étaient pas conformes à l'orthodoxie ! Secouer le joug ne pouvait être le fait que de réformateurs audacieux comme Paracelse au XVI<sup>e</sup> siècle et surtout Albert de Haller au XVIII<sup>e</sup> siècle ; ce ne furent là cependant que des tentatives isolées et sans lendemain. Si l'on se reporte, en effet, aux textes de cette époque, quel que soit le respect que l'on professe pour les anciens maîtres, on n'est pas sans éprouver une certaine commisération devant l'indigence de leurs théories. Un *Dictionnaire de matière médicale* (Goubier et De La Beyrie) nous enseigne que « l'on déduit la vertu des médicaments de la raison et de l'expérience », ce qui est fort sage, mais est-ce bien l'expérience qui permet aux auteurs d'ajouter : « Les astringents... agissent sur les solides en les crispant, diminuent leur calibre, et sur les fluides en leur donnant plus de consistance ; un résolutif doit liquéfier et diminuer la cohérence des molécules du fluide et agacer les solides pour augmenter leur force impulsive ».

Comment aurait-on pu d'ailleurs émettre des explications moins moliéresques ou plus dégagées de la théorie des esprits animaux, à l'époque où l'on ne connaissait à peu près rien de la constitution des tissus et du fonctionnement des organes ? Et Voltaire pouvait alors proclamer avec juste raison pour l'époque, que la médecine consiste à introduire des médicaments que l'on ne connaît pas dans un corps que l'on connaît encore moins.

C'est alors qu'apparaît Lavoisier et, grâce au développement de la physiologie et à l'essor de la chimie, les circonstances deviennent plus favorables aux recherches pharmacodynamiques. À l'aide de corps chimiquement définis et physiologiquement actifs, il est désormais possible d'aboutir à des effets plus constants sur l'animal. C'est à de telles recherches que s'attaque, le premier, Magendie.

Adversaire de tout esprit de système et de toute théorie, Magendie introduisit l'expérimentation systématique en médecine et en physiologie. À partir de 1819, il entreprit d'étudier sur le vivant les substances actives qui venaient d'être isolées par les pharmaciens de l'époque : la codéine de Robiquet, l'éther prussique de Pelouze, la narcéine et l'émétine de Pelletier, la quinine, la cinchonine, la strychnine et la brucine de Pelletier et Caventou.

« Vingt ans d'expériences de tout genre, écrit Magendie, soit dans mon laboratoire, soit au lit du malade, me permettent d'affirmer que la manière d'agir du médicament et des poisons est la même sur l'homme et sur les animaux. Ma certitude à cet égard est telle que je n'hésite point à essayer moi-même les substances que j'ai reconnues innocentes sur les animaux. Je ne conseillerais à personne de faire l'expérience en sens inverse ». Sans doute, ce dernier conseil était-il pertinent, mais nous sommes moins convaincus aujourd'hui de la similitude de comportement de l'homme et de l'animal aux effets de tous les médicaments.

Dans la plupart de ses recherches, Magendie n'avait considéré que l'action globale des substances chimiques sur l'organisme animal. Ce fut le mérite de Claude Bernard d'aborder le problème par ce qu'il a appelé l'analyse expérimentale, en cherchant à localiser le point d'attaque du médicament ou du toxique et à préciser le mécanisme de son action. « Toutes les sciences analytiques, dit l'*Introduction à la médecine expérimentale*, décomposent afin de pouvoir mieux expérimenter. C'est en suivant cette voie que les physiciens et les chimistes ont fini par ramener les phénomènes en apparence les plus complexes à des propriétés

simples, se rattachant à des espèces minérales bien définies. En suivant la même voie analytique, le physiologiste doit arriver à ramener toutes les manifestations vitales d'un organisme complexe au jeu de certains organes, et l'action de ceux-ci à des propriétés de tissus ou d'éléments organiques bien définis.»

On connaît les mémorables recherches sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, l'oxyde de carbone, le curare, la nicotine, l'alcool, l'éther et les anesthésiques ; elles seules auraient suffi à immortaliser le nom de Claude Bernard car elles constituent des modèles d'expérimentation.

Les substances toxiques et médicamenteuses devenaient entre les mains du plus grand des physiologistes des instruments plus délicats que les moyens mécaniques habituellement utilisés pour la dissection ou l'expérimentation, et ces « scalpels chimiques », pour reprendre son expression même, grâce à la localisation élective de leur point d'attaque, permettaient d'élucider maint problème de physiologie. Dès cette époque, peut-on dire, la pharmacodynamie s'élevait au rang d'une discipline scientifique véritable et la méthode déductive pouvait s'appliquer à l'interprétation des actions médicamenteuses.

Succédant à cette première étape de l'évolution de la pharmacodynamie, que nous nommerons l'étape physiologique, spécialement française et dont Claude Bernard jetait les bases, se développait en Allemagne une autre pharmacodynamie que nous appellerons la « pharmacodynamie chimique ».

Buchheim, à l'Université de Dorpat, puis son élève Schmiedeberg à Strasbourg, dirigent leurs investigations vers l'étude des transformations subies par les médicaments au contact des tissus et des transformations des tissus provoquées par l'effet des médicaments. Ces chercheurs n'avaient pas été sans remarquer cependant que les agents chimiques les plus puissants, tels que les acides ou les alcalis concentrés, n'exerçaient sur l'organisme vivant que des effets locaux sans action générale, alors que des corps à affinités chimiques peu marquées comme les alcaloïdes ou les glucosides provoquaient au contraire des actions d'ensemble des plus caractérisées.

Les conceptions de l'école allemande, judicieuses certes, se heurtaient à de sérieux obstacles... et Schmiedeberg reconnaissait d'ailleurs que les propriétés les plus caractéristiques de la cellule étaient subordonnées à l'intégrité des constituants protéiques, dont la labilité était un obstacle à leur étude sur le vivant. Ainsi, on ne connaissait à peu près rien de la cellule, très peu de choses du médicament, et jamais, même en pharmacodynamie, on n'a pu résoudre une équation à deux inconnues.

La tentative d'Oscar Loew qui consistait à classer les poisons généraux en oxydants, catalytiques, salifiants et substituants, nous semble aujourd'hui quelque peu périmée, mais elle renfermait au moins cette part de vérité, que les substances médicamenteuses réagissent chimiquement avec certains groupements présents dans les constituants du protoplasme et liés à l'état vivant de la cellule. Toutefois, il ne pouvait être question d'expliquer par ces seuls arguments la spécificité d'action des médicaments sur des cellules d'un type déterminé.

Par contre, les notions touchant l'influence de la constitution chimique des médicaments sur l'activité physiologique pouvaient s'appuyer sur des bases rendues plus solides en raison des progrès rapides de la chimie organique.

Dès 1868, Crum Brown et Fraser constataient que la transformation en azote pentavalent de l'azote trivalent de nombreux alcaloïdes : strychnine, brucine, morphine, codéine, thébaïne, modifie les propriétés physiologiques de ces derniers en faisant apparaître des effets curarisants et ce fait reçut de nombreuses confir-

mations, dont la plus éclatante devait être la caractérisation, relativement récente, dans les principes actifs du curare, de ces mêmes groupements à azote pentavalent.

Mais, au début de ce siècle, de nouveau en Allemagne, le mode d'action des médicaments sur la cellule vivante suscitait, dans le domaine des infections à protozoaires, toute la série des travaux d'Ehrlich et de son école.

Le domaine des maladies infectieuses est particulièrement accessible à l'expérimentation pharmacodynamique. En effet, la preuve de l'activité de la substance considérée est fournie dans ce cas par un test des plus significatifs : la survie des animaux infestés et traités, ou la disparition des parasites de leur sang.

Faisant un rapprochement entre la fixation des médicaments et la coloration vitale des trypanosomes ou des plasmodiums, Ehrlich suppose que les constituants protoplasmiques présentent des chaînes latérales, des « chimio-récepteurs », capables de fixer les molécules pharmacologiquement actives et de permettre leur pénétration ultérieure dans la cellule. « *Corpora non agunt, nisi fixata.* »

Dans la molécule du médicament, Ehrlich croyait pouvoir distinguer deux groupements principaux, l'un destiné à l'accrochage, c'est le groupement *haptophore*, comparable à la pointe d'une flèche, l'autre capable d'exercer l'effet proprement dit, c'est le groupement *toxophore*, assimilable au poison qui imprègne l'extrémité de la flèche.

A cette théorie purement chimique de l'affinité entre médicament et récepteur, on pouvait opposer celle qu'Overton et Meyer avaient proposée au sujet des narcotiques et qui repose, comme on le sait, sur le caractère purement physique de la solubilité de la substance active dans les constituants lipoïdiques cellulaires.

Malgré toutes les critiques qu'on lui a adressées, la théorie de Meyer et Overton est encore invoquée, même en dehors du cas des anesthésiques et des hypnotiques, pour l'interprétation de nombreuses actions médicamenteuses.

On voit cependant par quoi pèchent ces diverses hypothèses : elles donnent une interprétation du mode de fixation du médicament, mais n'expliquent nullement le mode d'action, et cela, encore une fois, faute de connaissances sur la nature des réactions métaboliques cellulaires.

Et ceci nous amène à une troisième étape de l'évolution de la pharmacodynamie, que nous appellerons l'étape biochimique. Jacoby, en 1916, étudiant l'action antiseptique du chlorure mercurique, constate que ce sel est capable d'inhiber l'uréase des tissus végétaux aux doses auxquelles il entrave le développement des bactéries de la fermentation ammoniacale. Quelques années plus tard, Rona étend ces conceptions à d'autres substances médicamenteuses : il montre que la quinine et divers dérivés arsenicaux inhibent l'activité de l'invertase et de la lipase du sérum.

On a été plus loin encore dans la localisation du point d'attaque, puisque l'on sait aujourd'hui que les dérivés arsenicaux exercent leur effet toxique en se combinant aux groupes sulfhydrylés des enzymes cellulaires et par là inhibent les processus métaboliques essentiels, associés à l'existence de ces groupements.

De nombreux exemples nous sont offerts désormais de médicaments qui agissent en tant qu'inhibiteurs de réactions enzymatiques : la première démonstration de ce fait est due probablement à Loewi et Navratil, qui montrèrent en 1926 que l'ésérine inhibe l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine. Depuis, on a constaté par des expériences réalisées *in vitro* que de nombreux anesthésiques généraux et hypnotiques n'agissent pas autrement qu'en entravant l'oxydation du glucose, de l'acide lactique et de l'acide pyruvique par des coupes de tissu cérébral et par suite en bloquant l'un des enzymes catalysant ces oxydations, et il y a le choix puisqu'on ne compte pas moins d'une trentaine d'enzymes dans le processus de



dégradation métabolique du glucose sans parler des coenzymes également nécessaires.

On sait également expliquer l'effet des sulfamides, depuis les travaux de Woods et Filds (1940), par des phénomènes d'inhibition compétitive vis-à-vis de l'acide *p*-amino-benzoïque, facteur indispensable au métabolisme microbien. Bref, on peut, dans un grand nombre de cas, grâce aux renseignements apportés par la biochimie, préciser de plus en plus la nature et le mécanisme des effets pharmacologiques.

Mais les réactions métaboliques cellulaires sont loin encore de nous avoir révélé tous leurs secrets et nos interprétations actuelles sont sans doute encore bien imparfaites, car il n'est pas question pour le moment d'expliquer la spécificité d'action des médicaments par la spécificité de l'équipement enzymatique du récepteur.

Sir Henry Dale, évoquant ces problèmes de pharmacodynamie causale, disait que ceux qui les avaient abordés soit du côté de la biologie, soit du côté de la chimie, avaient été amenés presque inévitablement à simplifier leurs conclusions. Il est bien évident que le pharmacologiste sera toujours, si je puis dire, à la remorque du biochimiste, du physicochimiste et du cytologiste et il faut reconnaître que les artisans de ces diverses disciplines se chargent bien, depuis quelques années, d'écarter la pharmacodynamie d'interprétations trop simplistes !

Le problème se complique encore quand on considère l'effet des médicaments, non plus sur des cellules isolées ou des protozoaires, mais sur des animaux supérieurs chez lesquels les mécanismes de contrôle neurohormonaux exercent leur emprise sur les processus métaboliques et fonctionnels.

\*\*

Nous n'avons considéré jusqu'à présent les développements de la pharmacodynamie que dans les bases théoriques de cette science ; nous devons maintenant dire quelques mots de ses méthodes. La plupart du temps, le pharmacologiste a recours aux techniques de la physiologie expérimentale ; dans les cas les plus simples, il observe les modifications qui surviennent après l'administration d'une drogue dans le comportement de l'animal ou dans ses réactions à divers stimuli tactiles, thermiques ou électriques ; ainsi peuvent être caractérisées les propriétés anesthésiques, analgésiques ou hypnotiques de telle ou telle substance.

Sans doute pourrait-on épiloguer sur la valeur de telles méthodes expérimentales où les variations de sensibilité d'un animal sont appréciées par les variations de ses réactions motrices. Il est évidemment impossible de savoir ce qu'un animal ressent et en l'absence de témoignage direct, le pharmacologiste est bien obligé de se contenter des réactions spontanées ou réflexes de son sujet d'expérience.

Il est rare, au surplus, que l'expérimentateur se contente de ces manifestations objectives d'ensemble ; il cherche à analyser, donc à dissocier et à localiser les effets produits. Pour cela, il ne doit plus se limiter à ses impressions personnelles, fugaces et superficielles, mais recourir à toutes les méthodes d'inscription et d'amplification mécaniques préconisées depuis longtemps par Marey, ou aux méthodes plus modernes reposant sur l'extrême souplesse des rayons cathodiques. Dès lors, ces organes apparemment impassibles que sont le cerveau et les nerfs révèlent leur activité par la manifestation d'ondes d'allures variées sur la bande de papier ou l'écran de l'oscillographe.

Une action médicamenteuse n'est le plus souvent que la superposition d'un certain nombre d'actions élémentaires qu'il convient de dissocier et, après avoir

interrogé les différents organes à la place qu'ils occupent dans le corps de l'animal et munis de toutes leurs connexions, le pharmacologue simplifie encore les conditions de l'expérience en excluant, soit l'innervation, soit les apports hormonaux circulatoires, pour arriver finalement à opérer sur des organes isolés en survie, selon la technique si heureusement imaginée à Utrecht par Magnus.

Certaines catégories de médicaments réclament des techniques plus particulières ; les produits hormonaux voient leur effet caractérisé sur des animaux privés des glandes endocrines correspondantes ; les anthelminthiques et les agents chimiothérapeutiques révèlent leur activité sur des organismes expérimentalement infestés, etc.

Nous voyons que la pratique de notre science est, pour une bonne part, affaire de technique ; c'est ce qui explique sans doute qu'elle ait apparu si tardivement. Jamais elle n'aurait pu être pratiquée, si j'ose dire « sur le pouce », comme le fut la chimie organique au temps de l'extraction des premiers alcaloïdes.

Mais il n'est de science que du quantitatif et la pharmacodynamie, loin de se limiter à caractériser l'activité des médicaments sur l'organisme vivant, s'efforce d'en mesurer l'ampleur.

On a beaucoup écrit depuis Claude Bernard sur la difficulté que présente l'appréciation d'une réponse biologique et tout pourrait se résumer dans cet aphorisme que « dans le réactif animal, la variabilité est constante ». « Jamais aucun animal n'est absolument comparable à lui-même dans les différents moments où on l'examine. » De telle sorte que le pharmacologue doit non seulement opérer par expérimentation comparative, mais se bien persuader qu'un résultat numérique isolé n'a par lui-même à peu près aucune signification.

Et c'est ici que la pharmacodynamie demande l'appui de sa sœur aînée, l'austère mathématique, et cela avec une insistance qui ne fait que s'accroître à mesure qu'elle s'approche de l'âge de raison.

Dans cette ambiance toute pythagoricienne, le biologiste est au début assez déconcerté, mais il lui faut s'adapter et sa persévérance s'en voit récompensée. Toutefois, comme l'a dit Huxley : « Aucun traitement mathématique n'est capable de convertir des résultats expérimentaux inexacts en faits certains » et la voix d'en haut retentira aux oreilles du pharmacologue embourbé : « Aide-toi, la mathématique t'aidera ! »

Assailli de tous côtés par les influences perturbatrices les plus diverses, ce que Claude Bernard appelait les « facteurs intercurrents », le phénomène biologique se déroule, et c'est à l'expérimentateur d'être assez averti pour faire la part dans le résultat brut de l'incidence des contingences individuelles ou extérieures sur l'effet propre à la drogue considérée.

Facteurs individuels : race, souche, âge, sexe, poids, régime alimentaire, et facteurs extérieurs tels que saison, température, pression et état hygrométrique sont autant de causes de variations. Une fois ces causes perturbatrices éliminées autant que possible, le pharmacologue doit considérer que la précision à attendre du résultat est fonction du nombre d'animaux traités.

Et l'interprétation du chiffre obtenu au moyen des méthodes de calcul statistique donnera finalement la limite de précision du titrage : connaître son erreur, ce n'est déjà plus errer.

Nous ne pouvons insister davantage sur la question des essais biologiques des médicaments, bien qu'elle intéresse au plus haut point le pharmacien, certains de ces essais ayant reçu leur consécration officielle par leur inscription à notre pharmacopée française. Mais en dehors du contrôle des médicaments en usage,

l'essai biologique voit croître sans cesse son domaine d'application dans la recherche et la mise au point d'agents thérapeutiques nouveaux.

L'imagination des chimistes organiciens est d'une fertilité sans limites et l'on ne peut raisonnablement songer à essayer sur l'homme tous les dérivés qu'ils synthétisent avec une intention thérapeutique. Ce serait perdre beaucoup de temps et courir au-devant des plus graves dangers. Une sélection est donc nécessaire et c'est à l'animal de dire, si j'ose ainsi m'exprimer, quels sont parmi ces dérivés nouveau-nés ceux qui sont les plus actifs et les moins toxiques.

Cette collaboration entre chimiste et pharmacologue, en vue de créations nouvelles, peut s'exercer de deux manières, l'une intentionnelle et logique, et l'autre systématique et hasardeuse, soit que la substance nouvelle se rapproche, par sa constitution, de substances déjà connues, et douées d'une activité caractérisée : le pharmacologue sait alors dans quel sens diriger ses investigations, soit que le dérivé nouveau n'offre aucune similitude avec les types de médicaments déjà utilisés : la tâche du pharmacologue sera dans ce cas plus ardue, car il devra soumettre successivement cette substance à tous les tests biologiques d'usage courant.

Mais il peut se faire, inversement, que le pharmacologue ait à soumettre à un seul type d'épreuve biologique des milliers de produits sans tenir compte de leur origine ou de leur constitution chimique. C'est par cette pratique, assez peu conforme à notre esprit cartésien, et exigeant des moyens matériels considérables, que l'on a pu découvrir cependant, au cours de la dernière guerre, de nouveaux antimalariques et la plupart de nos antibiotiques les plus récents.

Toutefois, cette façon d'opérer est assez exceptionnelle, et la plupart du temps c'est d'une manière plus logique et plus déductive que les découvertes thérapeutiques sont réalisées. Des principes généraux peuvent être énoncés à propos des rapports entre constitution chimique et action physiologique et être le point de départ de recherches plus fécondes. Il serait trop long d'énumérer, même en se limitant aux plus connues, les substances médicamenteuses qui doivent leur essor aux efforts conjugués des chimistes organiciens et des pharmacologues, et parfois des bactériologistes. Pour ne parler que des découvertes françaises, je citerai la stovaïne, le stovarsol et les sympatholytiques synthétiques de Fourneau, le sonéryl de Tiffeneau, les sulfamides de Tréfouël, Nitti et Bovet, les antihistaminiques de Bovet et d'Halpern, les antiparkinsoniens, les antiépileptiques de Hazard, Cheymol et Chabrier, etc.

\*\*

Mais il ne faut pas demander aux essais pharmacodynamiques plus qu'ils ne peuvent donner et ce serait une erreur de croire que le seul contrôle sur l'animal est en mesure de donner au clinicien toute la garantie qu'il est en droit d'exiger d'un produit nouveau. On fait trop souvent bon marché, disait à peu près Fourneau, des épreuves auxquelles doit satisfaire un agent thérapeutique avant de franchir pour la première fois le seuil de la salle d'hôpital. Quand bien même les essais concernant l'activité et la toxicité du produit auraient été menés avec toute la sagacité et l'application désirables, le clinicien ne serait qu'imparfaitement renseigné.

Il faut bien reconnaître que nos moyens d'appréciation sont toujours simplistes, car ils ne font appel, chez l'animal, qu'à des réactions élémentaires, d'où la corticalité et le psychisme sont presque toujours exclus.

Et peut-être a-t-on trop tendance, à l'étranger comme en France, à surestimer la signification des essais sur l'animal pour des fins thérapeutiques. L'examen d'un tracé de pression artérielle ou d'un débit glandulaire et des modifications qu'y

apporte une injection médicamenteuse sont très séduisants à première vue, mais il faut interpréter ces faits avec prudence en se disant que l'esprit de géométrie n'aboutit qu'à des désastres en matière de Thérapeutique.

Notre époque nous incline trop souvent vers ce dogmatisme que stigmatisait récemment Maranon en faisant remarquer que « pour beaucoup de nos contemporains, l'infailibilité de la technique a encore plus de prestige que n'en eurent les vieilles philosophies ».

Et c'est au clinicien de se prononcer en dernier ressort à la lumière des résultats qu'il constate chez le patient, mais encore lui faut-il pour cela se plier aux règles d'une expérimentation rigoureuse, infiniment plus délicate lorsqu'elle s'adresse à des malades très différents les uns des autres qu'à des animaux sélectionnés. Et jamais on ne méditera assez cette remarque de Lavoisier : « Tandis que la multitude regarde la guérison d'une maladie comme une preuve de l'efficacité des remèdes, il n'en résulte aux yeux d'un homme sage, qu'un degré plus ou moins grand de probabilité, et c'est cette probabilité ne peut se convertir en certitude que par un grand nombre de faits de même espèce. »

Ainsi, nous assistons à un retournement complet dans l'ordre des recherches qui concourent à la mise au point d'un nouveau médicament. Autrefois l'empirisme et les tâtonnements de l'expérimentation clinique étaient à la base de la découverte ; de la drogue ainsi reconnue, le chimiste extrayait des substances pures dont l'efficacité était ensuite vérifiée. Aujourd'hui, le chimiste, aidé du pharmacologue, a l'initiative dans un champ quasi illimité et le clinicien est sollicité en dernier ressort de prononcer son verdict. Le résultat le plus net de ce bouleversement dans la recherche thérapeutique est un accroissement considérable du nombre des médicaments. Devant ce flot sans cesse envahissant des nouveaux remèdes, qui inspire bien souvent au médecin de l'incertitude et de l'effroi, nos pouvoirs publics ont été contraints d'établir un barrage ; désormais doivent laisser toute espérance les formules nouvelles qui n'apportent pas de preuve péremptoire de leur intérêt thérapeutique et de leur caractère de nouveauté.

Tâche ardue et délicate en vérité pour le pharmacologue que d'apprécier la valeur d'un médicament nouveau comparativement à celle de produits voisins qui ont fait leurs preuves !

Aussi les techniques d'études expérimentales doivent-elles se multiplier et se perfectionner sans cesse, car il ne suffit pas d'évaluer, sous ses divers aspects, l'action d'un médicament ; il faut encore caractériser l'ampleur de ses effets secondaires préjudiciables à l'organisme, l'importance de ses effets toxiques après administration unique ou répétée, l'apparition de phénomènes d'accoutumance ou d'idiosyncrasie.

\*\*

A la tâche désormais impérieuse que constitue l'étude approfondie des médicaments, il est hors de doute que le pharmacien doit concourir. Trop longtemps, et dans nos milieux même, on a voulu dénier au pharmacien de telles prérogatives. La pharmacodynamie, nous disait-on, appartient exclusivement au domaine médical et les pharmaciens ne sont pas préparés à l'étude de cette discipline !

Nous nous flattons de compter de nombreux amis parmi nos collègues médecins et nous savons que leur sentiment à cet égard est loin d'être aussi particulariste. Encore une fois, la pharmacodynamie n'est pas la thérapeutique ; elle en constitue les bases théoriques et elle se tient à l'écart de toute considération pathologique. C'est l'affaire du médecin et du médecin seul de constater si le médicament qui lui est proposé peut être utilisé avec profit dans telle ou telle

affection et de décider en présence de chaque cas pathologique, — chaque malade constituant un cas particulier, — quel médicament lui paraît le mieux convenir.

De plus, la pharmacodynamie, en dehors de ces fins utilitaires, est intimement liée à la physiologie, à la toxicologie, à la biochimie et à la biophysique. Ses méthodes, avons-nous dit, s'éloignent de plus en plus de simples constatations qualitatives pour s'élever à des estimations en série où l'introduction des données mathématiques est apparue nécessaire.

Il nous semble donc que, pour toutes ces raisons, le pharmacien, rompu à la pratique de l'analyse délicate et du dosage précis, est à même d'aborder ces études avec fruit et de rendre d'appréciables services.

Il importe seulement que l'enseignement de la physiologie donné au pharmacien soit développé de plus en plus ; c'est ce que j'ai cherché à réaliser depuis une dizaine d'années et je suis reconnaissant à mon collègue et ami le professeur Raoul de diriger à son tour ses efforts dans le même sens.

Quant à l'enseignement de la pharmacodynamie proprement dite, il ne subira par rapport au programme des précédentes années que des modifications de détails en conformité avec l'apparition de nouvelles classes de médicaments. Je continuerai donc à traiter en premier lieu la pharmacodynamie générale, c'est-à-dire les processus d'absorption, de fixation, de transformation des médicaments dans l'organisme, et en deuxième lieu la pharmacodynamie spéciale, où l'activité de chaque groupe de médicaments sera considérée à la lumière des données expérimentales, les techniques d'études étant toujours largement développées comme bases de titrages biologiques possibles.

Tout ceci serait encore insuffisant si nous ne pouvions concevoir la possibilité d'un enseignement pratique. C'est maintenant chose faite puisque nos jeunes diplômés ont la possibilité de s'initier au cours d'une cinquième année d'études à l'expérimentation physiologique, dont l'enseignement a été trop longtemps délaissé dans notre pays, et aux méthodes biologiques d'essais des médicaments, et il m'est agréable à ce propos de rendre hommage à la compréhension éclairée de nos organismes professionnels et singulièrement de la Chambre syndicale des fabricants de produits pharmaceutiques qui, en créant l'Institut de pharmacotechnie et de pharmacodynamie de cette Faculté, a permis à mes collègues les professeurs Delaby et Janot, en même temps qu'à mes collaborateurs et à moi-même de mettre sur pied un enseignement pratique qui s'avérerait des plus nécessaires. Je tiens également à remercier publiquement ceux qui m'ont apporté pour la réalisation de cette tâche le concours de leur science et de leurs efforts ; ils se nomment André Quevauviller et Hélène Morin.

Tout nous engage à progresser dans cette voie sous le double signe de l'enseignement et de la recherche et, malgré la désaffection que manifeste une partie de la jeunesse actuelle pour tout ce qui n'est pas « rentable », j'ai la joie de voir autour de moi des élèves enthousiastes et avides de connaître, auxquels je ne fais que rendre sous une autre forme les encouragements qu'ils me témoignent. Puissent-ils à leur tour faire école et contribuer aux progrès de nos connaissances dans le champ d'action à peine exploré qui est le nôtre.

Et c'est par un acte de foi que je veux terminer cette leçon et célébrer la naissance de la chaire de pharmacodynamie à la Faculté de pharmacie de Paris :

foi dans l'élite de notre jeunesse studieuse,

foi dans l'effcience de nos enseignements,

foi dans la recherche scientifique orientée vers des buts pacifiques et, ce qui est sans conteste dans la ligne de notre activité, vers le soulagement des misères humaines !

**Alain  
BRIEUX**

48, rue Jacob  
75006 PARIS  
Tél. 260 21-98

**LIVRES  
ET  
INSTRUMENTS  
SCIENTIFIQUES  
ET  
MÉDICAUX  
ANCIENS**

ACHAT - VENTE  
EXPERTISE - PARTAGES