

Exposé particulier

Causalité informationnelle de l'effet du signal médicamenteux

A.N. Cristea

Résumé. L'application de la théorie de l'information (I) à la pharmacologie conduit à discuter de la causalité de l'effet du signal médicamenteux (SM) et à comparer les propriétés d'une telle causalité informationnelle (CzI) aux causalités substantielle et énergétique (CzSU et CzE). Cela donne un éclairage particulier à l'efficacité du médicament.

Mots-clés : Causalité, Information, Médicament, Signal.

Summary. Application of the information theory in pharmacology leads to discuss the causality of the drug signal effect and compare the properties of informational causality with substantial and energetic causalities. This provides particular insight concerning drug efficacy.

Key-words: Causality, Information, Drug, Signal.

Informational causality of the effect of drug signal. A.N. Cristea. *Ann Pharm fr* 2004; 62: 260-269

Introduction

Depuis la découverte et l'isolement des récepteurs (R), la pharmacologie a normalement accepté le fait que les médicaments (M) agissent en tant que signaux (S).

Ce qui fait toutefois défaut, c'est une conception conforme aux lois de l'information (I) lesquelles sont absolument différentes des lois qui régissent la transformation et la conservation de la substance (SU) et de l'énergie (E). Pour cette raison, nous avons plaidé pour la nécessité d'établir le fondement d'une pharmacologie cybernétique-informationnelle.

La triade méthodologique décrite par N. Wiener [1], qui a remarqué l'importance de l'information (I), à côté de la SU et de l'E, dans les mécanismes régulateurs cybernétiques, s'est

avérée extrêmement utile en biologie et en médecine [2-20]. Partant de cette idée novatrice, nous nous sommes préoccupé d'introduire la théorie de l'information en pharmacologie et avons élaboré dès 1985 [21, 22], le concept de pharmacologie informationnelle, que nous avons développé aussi bien théoriquement qu'expérimentalement.

Pour donner un fondement à la pharmacologie cybernétique-informationnelle nous avons considéré les aspects et phénomènes suivants :

— l'organisme humain est un système cybernétique hyperintégré, organisé par niveaux, et un système complexe de communication par lequel circule l'information endogène, réglé par des mécanismes cybernétiques de feed-back et feed-before qui fonctionnent non seulement à l'aide de substance et d'énergie, mais aussi par un échange complexe d'information [14] ;

— le système messenger informationnel de l'organisme est fondé sur la triade substance-énergie-information [1], dans laquelle la SU et l'E fonctionnent comme des signaux : les signaux biologiques (SB) ;

— l'information est mesurée en bites et obéit à d'autres lois de transformation et de conserva-

Chaire de Pharmacologie et Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Médecine et de Pharmacie « Carol Davila », Bucharest.

Tirés à part : A.N. Cristea, Str. Aviator Sanatescu 43, sector 1, Bucharest, Roumanie.

E-mail : farmacolfarmbuc@k.ro

tion, tout à fait différentes de celles de la SU et de l'E [23] ;

— le fonctionnement à l'aide d'échanges d'information et l'organisation à de multiples niveaux intégrés déterminent des non-linéarités et des discontinuités entre le niveau moléculaire et le niveau organique. Ainsi, les fonctions physiologiques et leurs modifications pathologiques et par conséquent leurs manifestations cliniques ne sont pas, dans la plupart des cas, proportionnelles aux modifications quantitatives substantielles des différentes molécules actives du point de vue physiologique, mais le sont notamment aux modifications quantitatives informationnelles de ces molécules; ainsi qu'à la perturbation de la transmission de cette information dans les mécanismes de réglementation cybernétique. C'est dans ces derniers qu'il faut chercher la cause, souvent cachée, des manifestations cliniques [16, 17].

En appliquant la théorie de l'information à la pharmacologie, nous avons traité du point de vue informationnel aussi bien les aspects pharmacodynamique que ceux de pharmacotoxicologie, en soulignant la nature informationnelle non seulement des actions pharmacodynamiques bénéfiques du point de vue thérapeutique mais aussi des réactions adverses (RA).

Les étapes antérieures, couvertes par nous dans le développement de ce concept pharmacologique moderne sont : le signal médicamenteux (SM) [24] et les interférences avec les signaux biologiques [25], la nature informationnelle des réactions adverses [26], la théorie informationnelle des doses [27, 28], iso-, homéo-, énanthio- et allo-régulation des systèmes biocybernétiques [29, 30].

La recherche pharmacologique expérimentale, dont nous avons mis les bases dans le domaine de la pharmacologie informationnelle, a été orientée dans les directions suivantes :

— l'élaboration des méthodes de recherche spécifiques à la pharmacologie informationnelle [31, 32] ;

— les effets du M sur un large éventail de doses [33] et l'effet en double sens [34] ;

— les effets du M chez les individus « sensibles » et « résistants » au M respectif, par comparaison aux individus « normaux », sélectionnés

conformément à la courbe fréquence – distribution de Gauss [35] ;

— les conséquences physiopathologiques et effets pharmacologiques des interrelations informationnelles entre deux systèmes qui interviennent dans le stress : le système adrénérique « d'alarme » et le système opioïde endogène « modulateur » [36, 37] et la variabilité physiopathologique et pharmacologique aux types psycho-neuro-endocrines adrénérique « A » et opioïde « O » [38, 39, 40, 41].

Dans la conception informationnelle d'approche de la pharmacologie, nous avons attribué un rôle spécial aux particularités du substrat récepteur et à l'organisme considéré, destinataire du message porté par le SM, étant donné que l'effet du M est finalement le résultat de la signification que l'organisme prête à l'information, qu'il décode du SM, selon le programme et ses particularités spatio-temporelles. Cette méthode informationnelle d'aborder l'effet du M a révélé sous un nouvel éclairage l'importance de la variabilité biologique et de la réactivité individuelle, pour l'effet du M et la pharmacothérapie. C'est pour cette raison que nous avons élargi notre recherche pharmacologique pour y incorporer aussi les extrêmes représentées par des individus en bonne santé, « sensibles » et « résistants » à un M, sélectionnés parmi une population avec une distribution normale de type gaussien, à partir d'une méthode simple originale [35]. Les résultats de ces études ont été extrêmement éloquentes. À notre avis, les individus-extrêmes en bonne santé, « sensibles » et « résistants » à certains M, représentent des types psychoneuro-endocrines qui devraient faire l'objet de futures études de biologie et de pharmacologie. D'ailleurs, la variabilité biologique est un problème pharmacologique d'actualité [42].

Dans le présent travail, nous nous proposons de parcourir une nouvelle étape dans le développement du concept de pharmacologie informationnelle, en posant les bases de la causalité informationnelle de l'effet du SM à partir des théories de la causalité informationnelle en cybernétique, en biologie et en médecine [18, 19, 20, 43].

Considéré à travers la causalité informationnelle, l'effet pharmacologique (pharmacothérapeutique et pharmacotoxicologique) du SM est

en fait l'effet déclenché par la signification prêtée par le D à l'I décodifiée par ce D, en conformité avec le programme, les particularités et les conditions de D, dans le contexte physiopathologique, spatio-temporel, social, etc. respectif, selon la qualité, la quantité et la redondance du SM. Par la causalité informationnelle il est possible d'expliquer bien des phénomènes pharmacologiques mis en évidence par la pharmacologie moderne au niveau cellulaire et moléculaire, tels que :

- le spectre relativement large d'actions biologiques d'un SM ;
- la probabilité de l'effet rythmique à double sens (stimulateur et inhibiteur) sur la même fonction, déclenché par un SM ;
- la réactivité individuelle à un SM, très varié, distribué entre le type « sensible » et le type « résistant » dans le cadre d'une population ;
- les échecs pharmacothérapeutiques dans certaines conditions du D, en utilisant le même M qui correspond au plan de la biodisponibilité ;
- la présence ou l'absence des réactions adverses (RA) d'un SM, chez différents individus ;
- les effets de type placebo ou nocebo.

Comparaison entre causalité informationnelle et causalité substantielle et énergétique

Dans la nature, il existe deux types de causalité :

1. la causalité substantielle et énergétique (CzSU et CzE), dans laquelle les causes sont la SU et l'E ;
2. la causalité informationnelle (CzI), où l'information (I) en est la cause.

La causalité informationnelle (CzI) est applicable dans la technique moderne, où I joue un rôle de plus en plus important, aussi bien que dans les systèmes biologiques, l'organisme humain y compris.

L'organisme humain, ou « *Homo ciberneticus* » [14], a été décrit comme un système cybernétique superintégré, organisé par niveaux, avec un réseau de communication hyperconnexé, par lequel circule I, sous forme de signaux biologiques (SB), étant réglé par des mécanismes cybernétiques de *feed-back* et *feed-before* (*feed forward*),

qui fonctionnent avec la SU, la E et la I. Cet « *Homo ciberneticus* » est aussi le destinataire (D) des I codifiées dans les SM.

Agissant à travers un apport d'I, les SM et les SB agissent sur l'organisme du D, conformément à la CzI. Cependant, la biologie et la pharmacologie biochimique modernes continuent de s'occuper des SB et des SM selon la CzSU. Les lois de la CzI sont nettement différentes des lois de la CzSU ou de la CzE [18, 19, 20, 43], les lois de la transformation et de la conservation de l'I étant également différentes de celles de la SU ou de E [17].

Pour comprendre la phénoménologie de la CzI, il faut être familiarisé avec ses caractéristiques, qui sont présentées dans le *tableau 1*.

Dans la CzI, l'E utilisée n'appartient pas à la cause, notamment au S qui a une E insignifiante, mais elle appartient au D. Une comparaison concluante est bienvenue. Ainsi, nous savons que pour un D, comme l'organisme humain, le nécessaire d'énergie par jour est d'environ 3 000 kcal. Mais, on a calculé que tous les S réceptionnés par les sens de l'organisme pendant une journée ne sont porteurs que de 3 kcal, ce qui est seulement insignifiant pour l'organisme.

Dans la CzI, le D a la liberté de réaction et n'est pas déterminé (« contraint ») par S, qui agit seulement comme une « commande », en déclenchant la réaction de D, et non pas en la déterminant. Voici un exemple suggestif du domaine du médicament. Quelques dixièmes de milligramme de cardiotonique ne peuvent pas déterminer (« contraindre ») la contraction d'un cœur d'environ 0,300 kg, selon la loi des masses. La détermination (« contrainte ») est caractéristique lorsque la cause est la SU (masse, poids, dureté) ou la E (force, intensité).

Dans la CzI, un paramètre caractéristique essentiel est représenté par la spécificité du S pour les structures réceptrices du D, non par la quantité de S. Nous pouvons donner des exemples des plus significatifs du ressort du médicament. Ainsi, un M administré à un organisme pendant 24 heures vient avec une quantité de SU entre environ 0,1 mg (Venena) et environ 5 g (Anodine), infime pour un organisme, dont le nécessaire de substances plastiques (en protéines) par jour est de quelques 150 g.

Causalité informationnelle de l'effet du signal médicamenteux

Tableau I. — Les particularités de la causalité informationnelle par comparaison avec la causalité substantielle et énergétique.
Particular features of informational causality in comparison with substantial and energetic causality.

Caractéristiques	Causalité		Dominantes	SIGNIFICATION de l'I	QUANTITÉ de SU et de E
	Informationnelle	Substantielle et énergétique			
Cause	- INFORMATION (I)	- SUBSTANCE (SU), ÉNERGIE (E)	Liaisons et interactions	Haut degré de SPÉCIFICITÉ (adequation au D)	Spécificité réduite
Le facteur causal agit en qualité de	- SIGNAL (S) - COMMANDE (= signal)	- MASSE, FORCE - CONTRAINTE			
Le système influencé	DESTINATAIRE (D)	DESTINATAIRE (D)	Mesure de la cause	Implique le choix du critère de mesure de l'I (par rapport au D)	NE nécessite PAS de critères rapportés au D
Action du facteur causal	DÉCLENCHEMENT	DÉTÉRMINATION	Quantité de cause	I augmente avec l'augmentation du pouvoir de résolution et de discrimination du D	N'est PAS dépendante de D
L'énergie utilisée appartient au	Destinataire (D)	Facteur causal (SU, E)	RELATION CAUSE-EFFET	Disproportion quantitative : de petites quantités de signal déclenchent des effets importants (contrôlent de grandes quantités de SU et de E, du D)	Relation quantitative : GRADUELLE
Le système influencé	- à la LIBERTÉ de réaction - RÉAGIT à l'I (engendrée par les événements)	- souffre une CONTRAINTE - est déterminé par les événements	CAUSE - s'use dans son effet :	NON	OUI
L'effet	RÉACTION déterminée par D (organisation, programme, conditions de fonctionnement)	Conséquence directe de l'action du facteur causal	- se soumet à la loi de la conservation et transformation de SU et E ;	NON	OUI
Différencier la cause des conditions	Difficile	Net	- peut diminuer et se perdre de manière irrécupérable ;	OUI	NON (elle se transforme)
Le paramètre essentiel pour le vecteur du facteur causal	SPÉCIFICITÉ de l'I (RÉPONSE SPÉCIFIQUE de D, dépendant de l'organisation et du programme du D)	QUANTITÉ de SU et INTENSITÉ de E	- peut s'accumuler dans un système, sans que d'autres systèmes la perdent.	OUI	NON

Dans la CzI, la signification donnée à l'I décodifiée du S, par le D, a la primauté. Cette signification détermine la réaction du D.

Dans la CzI, la réaction du D au S est donc déterminée par le D, en conformité avec son organisation, son programme, ses particularités et

ses conditions de fonctionnement, qui peuvent se modifier dans l'espace et le temps.

Dans la CzI, comme conséquence des particularités dont il vient d'être question, les relations cause-effet sont caractérisées par une disproportion quantitative étonnante entre la dimension de la cause et de l'effet. À ce propos, on a donné et on peut encore donner de nombreux exemples suggestifs. Par exemple : un quantum de lumière peut déclencher le déplacement d'un éléphant ; 2 pg de Su (ADN) sont suffisantes pour transmettre l'information génétique de toute l'humanité ; les substances endogènes biologiquement actives (SB), dans des quantités extrêmement petites, de l'ordre de μ , p et n mole, peuvent régler et maintenir l'homéostasie d'un organisme de dizaines de kilos.

Pour synthétiser, on peut dire que, contrairement à la CzSU et à la CzE, où l'effet est déterminé par la quantité de cause (c'est-à-dire la quantité de Su ou de E), dans la CzI l'effet dépend davantage de la spécificité de la cause (c'est-à-dire la spécificité du S) et surtout de la signification donnée à l'I décodifiée à partir du S, par le D.

La signification de I pour le D est un vrai miracle qui confère à une I significative d'un S spécifique, une force incroyable par rapport à la force de la SU ou de E. Nous avons ici l'expression de la loi de l'I : « L'effet maximal pour la signification maximale de l'I, avec un minimum de S » [44].

La causalité informationnelle de l'effet du SM

En appliquant à la pharmacologie les caractéristiques de la CzI, nous pouvons dire, sans aucun risque d'exagérer et de déformer la réalité, que pour l'effet du M le rôle de l'organisme du D est plus important que celui du SM même. Par cette affirmation nous devons entendre ce qui suit : le M ne représente rien en dehors de l'organisme. Il peut devenir un SM seulement dans la mesure où sa structure chimique permet son intégration dans le réseau des substrats R de l'organisme.

Le SM est seulement un déclencheur potentiel de l'effet pharmacologique. Mais ce qui est déter-

minant dans la manifestation des effets c'est l'organisme du D, en conformité avec ses particularités, lesquelles peuvent se modifier dans le temps et dans l'espace, dans des conditions (physiologiques, pathologiques, sociales, etc.) différentes.

Selon ces particularités, l'organisme décode l'I du SM et lui donne une signification personnelle (fig. 1).

À travers la CzI, nous comprenons mieux toute la dimension et l'importance de la réactivité individuelle, pour l'effet thérapeutique du M. Nous comprenons également que les individus « sensibles » et « résistants » à l'action d'un SM représentent une réalité phénoménologique de manifestation de la CzI, aux extrémités d'une population avec distribution normale de type gaussien.

Les échecs pharmacothérapeutiques, avec le même SM, chez des malades différents ou chez le même malade, dans des conditions différentes de temps et d'espace (hôpital, ambulatoire, etc.) peuvent être une conséquence de la manifestation des particularités de la CzI, dans la mesure où on exclut les possibles erreurs de pharmacothérapeutique ou de bioéquivalence.

L'apparition de certaines réactions adverses (RA) d'un SM, seulement chez certains des malades traités, est aussi une manifestation possible de la CzI.

Chez différents individus, les effets de type « placebo » ou « nocebo », sont une preuve que dans le cas de la CzI, la réaction de l'organisme du D est dépendante de la signification que ce dernier prête personnellement aux I apportés par l'événement.

L'étude de la CzI de l'effet du M peut être étendue du niveau de l'organisme du D dans sa totalité intégrée, au niveau des récepteurs (R) de l'organisme.

En pénétrant dans les cellules et au niveau des molécules, nous sommes confrontés avec la variété et la multitude des substrats récepteurs (R) des différents territoires (tissus, organes, appareils) et niveaux (périphérique et central) [45, 46].

Chacun d'entre eux (types et sous-types de R, systèmes et sous-systèmes enzymatiques, etc.) ont leur propre « hardware » et « software », en conformité avec lesquels ils décodent l'I du SB et lui prêtent sa propre signification. Cette signification, propre à chaque R, permet au R de mani-

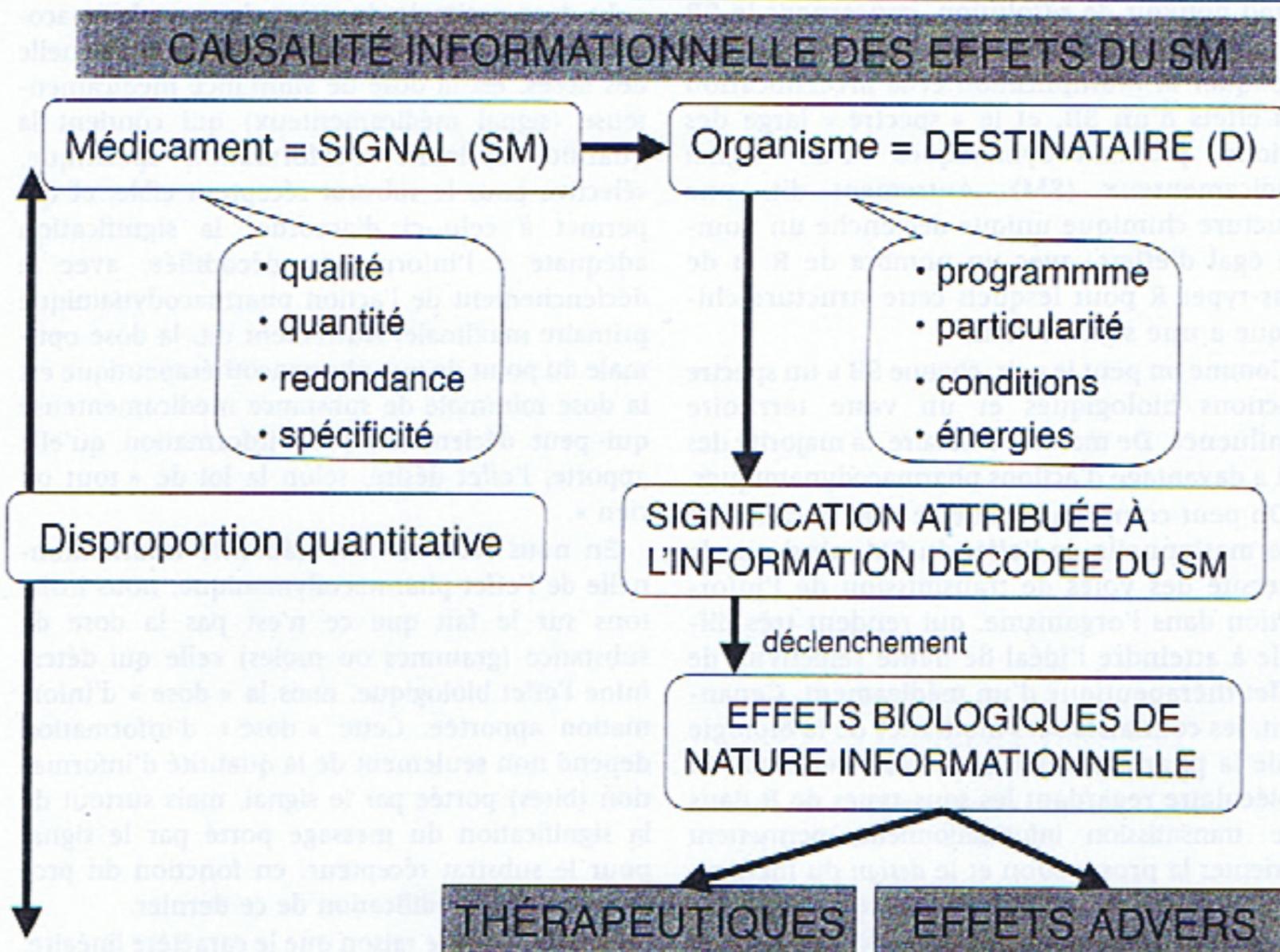


Figure 1. Représentation schématique de la causalité informationnelle de l'effet du médicament, qui reflète :

- l'importance du destinataire pour le déclenchement de l'effet ;
- la disproportion entre la quantité de signal et la grandeur de l'effet.

Schematic representation of the informational causality of the drug effect, reflecting:

- the importance of the designated recipient in triggering the effect,
- the disproportion between signal quantity and size of effect.

fester sa propre réaction à un SM. C'est ainsi qu'on peut mieux comprendre la multiplication et la diversification des effets d'un SB, ainsi que le spectre relativement large des actions pharmacodynamiques d'un SM.

Nous pouvons synthétiser comme suit : une structure chimique – beaucoup d'informations, parce que tant de sous-types de récepteurs, autant de significations et d'effets.

Les transmissions biologiques fonctionnent avec un SB unique. Il y a quelques transmissions qui utilisent plus d'un SB. En échange, le nombre de sous-types R dans une transmission s'avère être beaucoup plus grand que le nombre de SB. Alors que la biologie cellulaire et moléculaire continue de découvrir de nouveaux sous-types de R [46].

Mais, un type de R se diversifie non seulement par les sous-types R, mais en fonction du territoire où il se situe dans l'organisme. Chacun de ces types et sous-types de R a son propre *hardware* et *software*, en conformité avec lequel la I du SM est décodifiée et on lui prête sa propre signification. Cette signification, propre à chaque sous-type R d'un territoire, permet la manifestation de sa réaction propre, à un SB.

La majorité des transmissions informationnelles d'un organisme décodifie l'I de son unique SB propre, en le diversifiant conformément à la signification qui lui est accordée par chaque sous-type R, selon ses propres particularités.

Comme on peut le constater, l'organisme fait économie de SB, mais pas de R. Cette organisation stratégique confère à l'organisme un

grand pouvoir de résolution, concernant le SB aussi bien que le SM. C'est ainsi qu'on peut expliquer la multiplication et la diversification des effets d'un SB, et le « spectre » large des actions pharmacodynamiques d'un signal médicamenteux (SM). Autrement dit, une structure chimique unique déclenche un nombre égal d'effets, avec un nombre de R et de sous-types R pour lesquels cette structure chimique a une signification.

Comme on peut le voir, chaque SB a un spectre d'actions biologiques et un vaste territoire d'influence. De manière similaire, la majorité des SM a davantage d'actions pharmacodynamiques.

On peut comprendre que ce sont la causalité informationnelle de l'effet du SM, ainsi que la diversité des voies de transmission de l'information dans l'organisme, qui rendent très difficile à atteindre l'idéal de haute sélectivité de l'effet thérapeutique d'un médicament. Cependant, les connaissances modernes de la biologie et de la pharmacologie au niveau cellulaire et moléculaire regardant les sous-types de R dans une transmission informationnelle, permettent d'orienter la prospection et le *design* du médicament moderne vers des structures chimiques des plus spécifiques possibles qui visent un certain sous-type de substrat R, d'un territoire donné. Bien des médicaments modernes ont une spécificité structurelle et une signification informationnelle, pour un sous-type de substrat R. Les exemples de tels médicaments nouveaux, avec une importante spécificité informationnelle, deviennent chaque jour plus nombreux.

Le message du SM étant codifié dans sa structure chimique, l'information (I) résulte de la nature chimique de la substance, de son ordre et de son organisation, temporelle et spatiale.

En plus, conformément à la théorie informationnelle des doses [27], elle peut se modifier, diversifier et multiplier non seulement en fonction de la qualité de la structure chimique, mais aussi de sa quantité, entre certaines limites. Autrement dit, la même qualité de structure, à des échelles différentes de valeur des doses et de concentrations, peut porter des informations de qualités différentes. Ce phénomène informationnel est possible uniquement grâce à la diversité des substrats récepteurs R.

La dose optimale du point de vue pharmacothérapeutique, selon la théorie informationnelle des doses, est la dose de substance médicamenteuse (signal médicamenteux) qui contient la quantité optimale d'information spécifique, sélective pour le substrat récepteur cible, et qui permet à celui-ci d'accorder la signification adéquate à l'information décodifiée, avec le déclenchement de l'action pharmacodynamique primaire maximale. Autrement dit, la dose optimale du point de vue pharmacothérapeutique est la dose minimale de substance médicamenteuse qui peut déclencher, par l'information qu'elle apporte, l'effet désiré, selon la loi de « tout ou rien ».

En nous référant à la causalité informationnelle de l'effet pharmacodynamique, nous insistons sur le fait que ce n'est pas la dose de substance (grammes ou moles) celle qui détermine l'effet biologique, mais la « dose » d'information apportée. Cette « dose » d'information dépend non seulement de la quantité d'information (bits) portée par le signal, mais surtout de la signification du message porté par le signal pour le substrat récepteur, en fonction du programme de décodification de ce dernier.

C'est pour cette raison que le caractère linéaire, dans le cadre des relations entre les doses de substance médicamenteuse et l'effet biologique établi sur la base des données expérimentales, est extrêmement limité, alors que entre l'intensité des RA ou la toxicité du M et la grandeur de la dose de substance il n'y a pas toujours une relation graduelle ascendante. Ce problème doit être compris et approché à l'avenir au niveau des relations entre la dose de signal et l'effet de type quantal « tout ou rien » (oui ou non) sur le substrat récepteur.

Dans la lumière de la théorie informationnelles des doses, nous considérons qu'étendre l'étude des effets du M à un clavier très large de doses est un problème d'avenir pour la pharmacologie, le bénéficiaire des résultats étant la pharmacothérapie.

Aux niveaux cellulaire et moléculaire, nous pouvons également expliquer, par le biais de la CzI et de la théorie informationnelle des doses, d'autres phénomènes pharmacologiques étonnants auxquels la pharmacologie se trouve maintenant confrontée, comme par exemple l'effet rythmi-

Causalité informationnelle de l'effet du signal médicamenteux

que en double-sens d'un M sur la même fonction. Autre exemple, classique mais très démonstratif, c'est celui de l'acide acétylsalicylique pour ce qui est de son effet sur le processus d'agrégation plaquettaire.

Discussions et conclusions

In fine, le problème qui se pose est comment mesurer l'I, portée par les signaux : SB, SM etc. Comment « peser » la I apportée par un g ou une mole d'une certaine substance médicamenteuse ?

Des esprits éclairés, désireux d'appréhender les secrets de la science, ont répondu à cette question. Ainsi, Morovitz formule, dès 1968, une relation mathématique, à l'aide de laquelle on peut calculer la valeur de I (en bites) portée par une molécule d'une certaine structure chimique, en fonction du nombre total d'atomes de la molécule, le nombre de types de liaisons possibles, et le nombre de configurations spatiales possibles [15] :

$$\log_2 N \leq M \log_2 M - \sum n_i \log_2 n_i + \sum n_i \log_2 B_i$$

ou : N représente le nombre des configurations possibles, M le nombre total des atomes, n_i le nombre des atomes de la classe i et B_i le nombre de liaisons possibles entre les atomes de la classe i.

En utilisant la formule de Morovitz, nous pouvons donc déterminer la dimension de I (la « dose » de I) portée par une molécule de SM, une mole et un gramme du M respective. Ce pas en avant conduit vers l'appréciation de la valeur informationnelle biologique du SM mais n'est pas le dernier vers la solution du problème. Et ce, parce que l'effet du SM a une causalité informationnelle et, de ce fait, presque tout ce qui a trait à l'effet du M est dû, non pas tant au potentiel informationnel du SM, qu'à son destinataire, représenté par le substrat récepteur et l'organisme.

La CzI appliquée à l'effet du M éclaircit le problème de la mesure de la dose de M, sans pourtant le simplifier. Au contraire, elle le complique, en le transférant du terrain du SM, sur le terrain de l'organisme du D. La complication est équivalente à l'évolution de la matière, du domaine de

la chimie organique vers le domaine de la biologie moléculaire. Transférer l'expression de la dose de M, de la dose de la Su (g, mole) à la « dose » de I du SM (bites), calculée par exemple d'après la formule de Morovitz, s'avère être un luxe tant que la « signification » accordée à la I d'un SM, par un organisme D, reste un paramètre qu'actuellement nous apprécions par la mesure de l'effet même, au niveau de la performance de la « chambre noire ».

La causalité informationnelle (CzI) traite de l'effet du SM comme réponse du D, donc comme phénomène réactionnel, en éclairant la valeur de la réactivité individuelle. En conséquence, la variabilité interindividuelle doit bénéficier de la pleine attention de la part de la pratique pharmacothérapeutique, comme une réalité évidente et majeure.

À notre avis la compréhension, la prise en considération et l'application des particularités de la causalité informationnelle à la pharmacologie représente donc une étape très importante dans l'évolution du concept moderne de cette discipline scientifique.

Références

1. Wiener N. *Cybernetics*. Paris : Hermann ; 1948. 255 pages.
2. Atlan H. *L'organisation biologique et théorie de l'information*. Paris : Herman ; 1972. 300 pages.
3. Balaceanu C, Nicolau Ed. *Les fondements cybernétiques de l'activité nerveuse humaine*. Paris : L'Expansion Scientifique ; 1971. 150 pages.
4. Bonsack P. *Information, thermodynamique, vie et pensée*. Paris : Gauthier - Villard ; 1961. 220 pages.
5. Brillouin L. *Vie, matière et observation*. Paris : Albin Michel ; 1955. 150 pages.
6. Couffignal L. *L'information et cybernétique*. Paris : Gauthier - Villars ; 1958. 210 pages.
7. Ingraden RS. *Information theory and thermodynamics*. Oxford: Pergamon Press; 1977. 170 pages.
8. Prigogine I. *La thermodynamique de la vie*. *La Recherche* 1972 ; 24 : 51-5.
9. Quastler H. *Essay on the use of information theory in biology*. Urbana: University of Illinois Press; 1955. 160 pages.
10. Restian A. *Les imperfections cybernétique de l'organisme humain*. *Cybernetica* 1977^o 2 : 129-139.

11. Restian A. How the nervous system determine the quantity of information delivered by the signals. *International J. of Neuroscience* 1979; 1: 45-8.
12. Restian A. De la pathologie moléculaire à la pathologie informationnelle. *Agressologie* 1980; 3: 131-41.
13. Restian A. La neurocybernétique de la supérisation. *Cybernetica* 1980; 3: 221-34.
14. Restian A. Homo ciberneticus. Bucharest: Edit. Științifică; 1981, 220 pages.
15. Restian A. Medicina cibernetică. Cluj-Napoca: Edit. Dacia; 1983, 350 pages.
16. Restian A. Information moléculaire, paramètre disimulé de la pathologie humaine. *Cybernetica* 1991; 4: 225-55.
17. Restian A. Pathologie informationnelle. Bucharest: Edit. Academiei Romane; 1997, 255 pages.
18. Săhleanu V. Eștiinta și filozofia informației. Bucharest: Edit. Politică; 1972, 350 pages.
19. Săhleanu V. Eșeu de biologie informațională. Bucharest: Edit. Științifică; 1973, 250 pages.
20. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal* 1948; 27: 379-423.
21. Cristea A. Farmacologia cibernetica. A 3-a Conf. Nat. de Cibernetica. Bucharest, 3-4 Octombrie 1985 in Vol. rez. 254.
22. Cristea A. Pour une pharmacologie cybernetique et informationnelle. *Cybernetica* 1991; 2: 85-93.
23. Restian A. Principiile de conservare și de transformare a informațiilor. *Studii și cercetări de biotehnologie* 1980; 9: 51-61.
24. Cristea A. Medicamentul ca semnal. *Farmacia (Bucharest)* 1991; 1-4: 3-10.
25. Cristea A. Interferențe ale medicamentelor cu semnalele biologice în Semnalul biologic (coord. Nicolau E.) Bucharest: Ed. Academiei Române; 1992, 113-6.
26. Cristea A. Natura informațională a reacțiilor adverse. *Farmacia (Bucharest)* 1996; 3-4: 19-24.
27. Cristea A. For an informational theory of dosages, Illustration from Cell and Molecular Biology and Pharmacology. *Cybernetica* 1996; 3: 225-36.
28. Cristea A. Informational pharmacology. 10-th International Congress on Cybernetics and Systems, Bucharest, Roumania, 26-31 august 1996 in Proceedings. Bucharest: Edit BREN; 1998, vol. III, 994-9.
29. Cristea A. Iso-, Homeo-, Alo- and Enantio-regulation of biocybernetics systems. 10-th International Congress on Cybernetics and Systems, Bucharest, Roumania, 26-31 august. 1996; in Proceedings. Bucharest: Edit. BREN; 1998, vol. III, p. 901-6.
30. Cristea A. Proposals concerning biocybernetic regulation principles by drugs. *Rom. J. Biophysics, (Bucharest)* 1998; 4: 303-8.
31. Cristea A, Georgescu C, Dobrescu D, Mihai D, Constantinescu C. Méthode et appareil assisté par l'ordinateur pour l'étude des processus informationnels-décisionnels et des effets des médicaments et d'autres substances sur ces processus. Brevet d'invention, OSIM RO nr. 104524 / 10.01.1989
32. Cristea A, Georgescu C, Constantinescu C. Méthode et appareil commandé par l'ordinateur pour la recherche des effets significatifs, véhiculés par le « langage animal » sur l'organisme vivant et l'influence exercée sur ces effets par les médicaments et diverses autres substances. Brevet d'invention OSIM RO nr 104266- / 11.08.1989
33. Cristea A, Teodorescu-Negreș, Simona, et al. I. Pharmacodynamic Effects of Very High Dilutions of Belladonna on the Isolated Rat Duodenum; II. Chamomilla Homeopathic Dilution Effect on Central Nervous System, in "Signals and Images" (edited by Madeleine Bastide), 1997, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, p. 161-170, 171-178.
34. Cristea A, Negreș S, Joean D. The double-way effects of naloxon and clonidine on experimental stress analgesia. *Rom. J. Physiology (Bucharest)* 1995; 1-4: 137-43.
35. Cristea A. Metodologie pentru eșidentierea tipului de individ sănătos, "sensibil" la un medicament. *Farmacia (Bucharest)* 1995; 1-2: 17-19.
36. Cristea A, Restian A. Implications of Endogenous Opioids in the Informational Aggression Syndrom. *International J. of Neuroscience* 1988; 1-2: 39-44.
37. Cristea A, Restian A. Clinical and experimental effects of informational stress. *Stress Medicine* 1992; 8: 259-63.
38. Cristea A. Opioid and adrenergic type of behaviour to stress. *European Neuropsychopharmacology* 1993; 3: 446-7.
39. Cristea A, Ciobanu AI, Negreș S, Joean D. The reaction to pain of the behavioural adrenergic and opioid types. II-nd Congress of E.F.I.C. (European Federation of IASP Chapters), Barcelona, 24-27 september 1997 in Abstr. 259.
40. Cristea A, Negreș S. Variability of analgesic and hyperalgetic actions of some drugs, in behavioural adrenergic and opioid types. 3-rd Congress of the E.F.I.C. (European Federation of IASP Chapters) "Pain in Europe III". Nice, 26-29 september 2000 in Abstr. 209.
41. Cristea A, Negreș S. Variabilitatea fiziopatologică și farmacologică tipologică. Cercetări raportate la tipurile psihoneuroendocrine "A" adrenergic și "O" opioid (conferința). Al XII-lea Congres Nat de Farmacie. Bucharest, Roumania, 17-19 octomber 2002 in Vol. rez. 357-8.

Causalité informationnelle de l'effet du signal médicamenteux

42. Black J. Biological variability- Ignore, reduce or analyse? 1-st European Congress of Pharmacology, Milan, 1995 (conference).
43. Irimie I. Despre cauzalitatea informațională, *Revista de Filozofie* 1967, 2; 135-40.
44. Restian A. Informația minimă, semnificație maximă, *Revista de Filozofie (Bucharest)* 1971; 9: 1229-1235.
45. Keblavian JW, Neumeyer JL. (Edit). Handbook of receptor classification. Naatic : Research Biochemicals International; 1995. 125 pages.
46. Alexander SPH, Mathie A, Peter JA. Trends in Pharmacological Sciences (including Toxicological Sciences) 2001; Elsevier Trends Journal. Nomenclature supplement, 12th edition: 155 pages.