POUR UNE PHARMACOLOGIE CYBERNETIQUE ET INFORMATIONNELLE.

Aurélia CRISTEA

Reçu le 12/06/90.
Received 06/12/90.

Accepté le 28/06/90.
Accepted 06/28/90.

Révisé le 25/06/91.
Revised 06/25/91.

Les grands progrès de la biologie ont transféré toute la physiopathologie humaine, et implicitement la médecine, du niveau organique au niveau moléculaire [1, 2, 3]. Parallèlement, la pharmacologie [4] et par conséquent aussi la pharmacothérapie [5] ont évolué avec un immense gain en profondeur, de la pharmacologie classique, au niveau des appareils et des systèmes, à la pharmacologie moderne, cellulaire et moléculaire biochimique.

Cependant, dans la pratique médicale on constate souvent qu'entre les modifications moléculaires quantitatives ou qualitatives qui surviennent dans différentes maladies, déterminées par les examens paracliniques, et leurs manifestations cliniques il n'existe pas une concordance absolue, une proportionnalité. Au contraire, on remarque une certaine non-linéarité, une discontinuité, comme si entre celles-ci s'interposaient encore quelques facteurs. Ces facteurs sont représentés, d'une part, par la complexité des phénomènes qui interviennent, par la pathogénie plurifactorielle de la majorité des maladies. D'autre part, toutefois, cette discontinuité est due au fait que l'organisme humain est organisé par niveaux et qu'entre le niveau moléculaire et le niveau auquel se déroulent les manifestations cliniques, s'interposent une série de niveaux intermédiaires (cellulaire, tissulaire, des organes, des appareils et des sous-systèmes). Et chacun de ses niveaux a ses mécanismes de régulation. En outre, dans le déroulement des phénomènes biologiques, physiologiques et pathologiques interviennent des mécanismes multiples de régulation cybernétique, dans le fonctionnement desquels agissent, en plus de la substance et de l'énergie, aussi l'information. C'est pourquoi on a montré que, pour éliminer la discontinuité et la non-linéarité qui apparaissent souvent dans la pathologie humaine, la cause cachée des manifestations cliniques doit être cherchée non seulement dans les modifications quantitatives et qualitatives des

Dr. Pharm. Aurelia CRISTEA, Faculté de Pharmacie, Bucarest, Discipline de Pharmacodynamie..

différentes molécules, mais aussi dans les perturbations des mécanismes de régulation cybernétique et quelquefois de la transmission et du traitement de l'information dans ces mécanismes [6]. Et parce que l'information a d'autres lois de transformation et de conservation [7], les manifestations cliniques ne sont pas toujours proportionnelles aux modifications quantitatives substantielles des différentes molécules, mais elles le sont surtout aux modifications quantitatives informationnelles de ces molécules [8, 9, 10].

La découverte des causes cachées, non seulement substantielles et énergétiques, mais aussi cybernétiques et informationnelles des maladies, peut offrir de nouvelles possibilités de prévention et de traitement, notamment la thérapie par biofeed-back α -cérébral [11].

L'organisme humain a été décrit comme un système cybernétique hyper-intégré, comme un système de communication extrêmement compliqué, par lequel se transmettent des informations et dont le mécanisme de régulation fonctionne avec un échange d'information [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

On a établi les bases cybernétiques et informationnelles de la pathologie humaine [19], en élaborant la médecine cybernétique [20, 21]. Mais étant donné qu'on a observé aussi les limites de la conception cybernétique, on a déjà avancé vers l'intégronique [22].

En pharmacologie, après la mise en évidence et l'isolement des récepteurs pharmacologiques [23, 24], on a parlé de l'information structurale des molécules biologiques [25, 26]. On a même émis l'idée novatrice de l'éventuelle opportunité d'une classification biocybernétique des médicaments [27].

Ce qui manque, toutefois, à la pharmacologie c'est une conception cybernétique et informationnelle. Pour cette raison nous avons plaidé dès 1985 pour la nécessité d'établir le fondement d'une pharmacologie cybernétique [28].

S'occupant surtout des aspects moléculaires des relations entre médicaments et organismes, la pharmacologie moderne tend à ignorer les aspects supramoléculaires et surtout le fait que l'organisme humain est un système cybernétique. Or, derrière les mécanismes moléculaires évidents, l'action des médicaments est due, en réalité, justement à l'influence que ceux-ci exercent sur les mécanismes de régulation cybernétique et sur les voies de communication de l'organisme.

Certains médicaments contribuent à la structure des voies de communication et des mécanismes de régulation, d'autres influencent le fonctionnement de ces derniers et d'autres agissent sur la circulation des informations nécessaires à leur fonctionnement.

L'aspect informationnel de l'action des médicaments est l'aspect majeur. Il faut montrer en ce sens que, si certains médicaments, comme par exemple les aminoacides et le calcium, agissent principalement par l'apport de substance et d'autres, comme le glucose, par l'apport d'énergie, la plupart des médicaments exercent leur action par l'information apportée. Même les médicaments qui interviennent par un apport de substance ou d'énergie, peuvent agir à d'autres niveaux par l'apport informationnel.

Ainsi le calcium, qui intervient dans la formation du système osseux, par l'apport de substance, joue un rôle-clé dans la transmission intracellulaire des informations. Quant au glucose, qui a été connu d'abord comme un substrat

énergétique cellulaire préférentiel, on sait aujourd'hui qu'il agit par l'apport informationnel sur les récepteurs glucosensibles.

La plupart des médicaments agissent, en réalité, par l'information codifiée dans la structure moléculaire.

Nous avons montré que les médicaments, en agissant par l'intermédiaire de l'information moléculaire, fonctionnent, au fond, comme des signaux. Mais les médicaments représentent pour l'organisme des signaux seulement après y avoir été introduits par des voies naturelles (par os etc.) et artificielles (injectables), devenant ainsi des endosignaux, par l'activité intentionnée de l'homme. Les médicaments biologiques, de substitution (hormones, vitamines, enzymes, médiateurs chimiques etc.), fonctionnent comme des endosignaux spécifiques, biologiques. La plupart des médicaments sont toutefois des endosignaux non-spécifiques du biologique.

Le message du signal médicamenteux est codifié dans sa structure chimique. Par conséquent, les qualités de ce message sont en fonction de cette structure. Ainsi, la quantité d'information apportée par un message médicamenteux augmente avec la non-spécificité, l'originalité et la complexité de la structure moléculaire. L'intelligibilité du message augmente avec la spécificité de la structure (organisation la plus spécifiquement biologique possible). La redondance du message s'amplifie avec la quantité (dose, concentration) de structure.

En tant qu'endosignaux, outre l'apport informationnel propre, les médicaments peuvent interférer avec certains signes biologiques et être indifférents à l'égard d'autres. L'interférence peut être de type substitutif ou -le plus souvent- de type compétitif, avec une résultante synergique ou antagoniste.

L'interférence médicament (M) - signal biologique (S.B.) peut avoir lieu dans l'organisme partout où existent, circulent et fonctionnent des signaux biologiques, c'est-à-dire tant au niveau des systèmes de communication, qu'à celui des mécanismes de régulation cybernétique.

Les interférences M - S.B. au niveau des systèmes de communication peuvent avoir lieu dans le cadre de la source, du canal et du destinataire.

Au niveau des mécanismes de régulation cybernétique de type feed-before (d'anticipation et de prévention d'éventuelles agressions), les interférences ont lieu dans les centres de commande. Dans le cas des mécanismes de type feed-back (de correction des troubles déjà produits), les interférences peuvent se produire, tant au niveau des centres de commande, qu'à celui des voies de transmission, des organes d'exécution et des traducteurs.

Les médicaments peuvent intervenir dans toutes les étapes de l'existence et du fonctionnement des signaux biologiques : dans la génération (biosynthèse) et l'émission (libération) des S.B., dans le cadre des centres de commande et des sources; dans la transmission (le transport) des S.B. le long des voies de communication nerveuses et humorales; dans la réception (formation du complexe médicament-récepteur ou médicament-substrat) au niveau des destinataires, des organes d'exécution et des traducteurs.

Nous avons donné des exemples pour chacun de ces cas [29, 30].

La pharmaco-toxicologie, à son tour, peut et doit être comprise aussi du point de vue cybernétique-informationnel.

En ce sens, le médicament (par excellence celui allopathique), utilisé à des doses thérapeutiques à la limite supérieure de la zone maniable, devient un élément perturbateur (P.), le bruit, et représente dans cette situation, non pas un facteur qui rétablit l'ordre physiologique, mais un désordre, qui perturbe l'ordre biologique établi par les S.B.

C'est sur ces bases que peuvent s'expliquer les effets adverses observés, par exemple, lors de l'interruption brusque de certains médicaments ou drogues, comme le phénomène "rebound" et le syndrome de sevrage [29, 30].

Il est particulièrement important de connaître les interférences d'ordre pharmacodynamique et pharmacotoxicologique entre les médicaments et les signaux biologiques, car de nombreuses maladies ont une pathogénie informationnelle, étant déterminées soit par l'excès de certains signaux biologiques, comme par exemple dans la schizophrénie, dans laquelle on a mis en évidence une hyperactivité dopaminergique, soit par la réduction ou l'absence de certains signaux biologiques, comme dans la maladie de Parkinson, dans laquelle a lieu, au contraire, une baisse du niveau de dopamine dans les noyaux basaux.

Pour cette raison, la connaissance et l'administration de médicaments à même de corriger les troubles de nature informationnelle peuvent contribuer à l'institution d'un traitement physiopathologique adéquat.

Dans le cadre de nos préoccupations de pharmacologie cybernétique et informationnelle, nous avons saisi et mis en évidence le rapport entre contraire et similaire dans la régulation des systèmes biocybernétiques et nous avons étendu cet aspect à la pharmacologie.

Nous nous sommes rendu compte que les perturbations sont corrigées par l'intervention, tant des phénomènes propres du circuit, que d'autres similaires, mais parallèlement par l'apparition de phénomènes complémentaires et contraires.

Nous avons considéré que dans le cadre du mécanisme cybernétique de régulation de type feed-back (mécanisme de correction des troubles apparus) fonctionnent les éléments propres du circuit et ceux qui leur sont similaires, tandis que le mécanisme de feed-before (mécanisme de prévention des troubles) avance non seulement les éléments propres et similaires, mais aussi, parallèlement, ceux complémentaires et contraires [31].

Nous pouvons parler par conséquent, dans le cadre des mécanismes de régulation des systèmes biocybernétiques, d'une isorégulation (ison = identique) et homorégulation (homelos = similaire) et, parallèlement, d'une allorégulation (allos = autre) et énanthiorégulation (énanthioss = contraire).

On peut affirmer que, dans le fonctionnement des systèmes biocybernétiques, la régulation par des éléments similaires est tout aussi importante que la régulation par des éléments contraires.

L'aspect discuté est mis en évidence aussi dans le domaine de la pharmacologie [32].

En tenant compte qu'une pharmacologie cybernétique et informationnelle ne peut pas se développer seulement sur des considérations théoriques, mais aussi sur la base d'études expérimentales, nous avons abordé aussi le problème de la méthodologie informationnelle dans la pharmacologie expérimentale [33].

Etant donné qu'elle se trouve dans une phase de début, la pharmacologie informationnelle dispose de très peu de méthodes et d'appareils pour la recherche [34, 35].

La pharmacologie expérimentale devrait concevoir une méthodologie cybernétique-informationnelle, comme un chapitre nouveau et de perspective dans le screening pharmacologique, ayant pour objet d'établir l'action des médicaments sur :

- les mécanismes de régulation cybernétique et les systèmes de communication de l'organisme,
- l'information véhiculée par les endosignaux biologiques,
- les processus de supériorisation du niveau du système nerveux central,
- les processus informationnels-décisionnels etc.

En partant de ces considérations, nous avons élaboré en ce sens deux méthodes originales, ainsi que les appareils correspondants, assistés par l'ordinateur [36], à savoir :

- une méthode pour l'induction du syndrome d'agression informationnelle (SAI) chez les animaux de laboratoire [37];
- une méthode pour l'étude des processus informationnels-décisionnels sur les animaux de laboratoire [38].

L'induction du syndrome d'agression informationnelle - décrit déjà chez l'homme (Restian A., 1969) - a été réalisée par nous au moyen de signaux biologiques significatifs véhiculés par le "langage animal" acoustique intraspécifique. Le SAI réalisé de cette manière représente un modèle expérimental unique en pharmacologie expérimentale, car il est comparable à un traumatisme psychique chez l'homme [39].

C'est sur ce modèle expérimental informationnel représenté par le SAI que nous avons étudié l'action de quelques médicaments, tant du point de vue de leur efficacité dans la pharmacoprophylaxie du SAI, que dans le sens de l'interférence de ces médicaments avec l'information agressive qui, par le mécanisme des feed-back, surcite la libération de certains endosignaux biologiques. Les résultats de ces recherches ont conduit à des conclusions et hypothèses intéressantes [40, 41].

La méthode et l'appareil assisté par l'ordinateur, réalisé pour l'étude des processus informationnels-décisionnels sur les animaux de laboratoire, poursuivent les décisions d'exploration libre spatio-temporelle d'un espace fermé, inconnu pour les animaux [42].

Par l'étude de l'influence de certains médicaments sur ces processus informationnels-décisionnels, nous avons pu établir des indices caractéristiques de stimulation et d'inhibition [43].

En conclusion, nous soutenons que, en vue d'une connaissance plus complexe et approfondie du mécanisme d'action des médicaments, il est nécessaire que la pharmacologie parcourt une route en sens inverse, de la connaissance analytique biochimique à celle systémique intégrative cybernétique et informationnelle.

REFERENCES

- [1] FODOR C., Biologia moleculară in medicina modernă (La Biologie moléculaire dans la médecine moderne), Ed. Medicală, Bucarest, 1969
- [2] TEODORESCU, Exarcu I., Patologia biochimică. (Pathologie biochimique), Ed. Medicală, Bucarest, 1974.
- [3] TEODORESCU, Exarcu I., Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin (Physiologie et physiopathologie du système endocrinien), I-e parte, Ed. Medicală, Bucarest, 1989.
- [4] STROESCU V., Bazele farmacologice ale practicii medicale (Les bases pharmacologiques de la pratique médicale), vol. I et II, Ed. Medicală, Bucarest, 1988.
- [5] DOBRESCU D. , Farmacoterapia (Pharmacothérapie), Ed. Medicală, Bucarest, 1981.
- [6] RESTIAN A., Mecanismele cibernetice care se interpun între modificările moleculare și manifestările lor clinice (Les mécanismes cybernétiques qui s'interposent entre les modifications moléculaires et leurs manifestations cliniques), 3-e Conférence Nationale de Cybernétique, Bucarest, 3-4, oct. 1985, vol. résumés p. 49.
- [7] RESTIAN A., Principile de transformare și conservare a informației (Les principes de transformation et de conservation de l'information), Studii și cercetări de biotehnologie, Bucarest, 1980, 9, p. 51-61.
- [8] RESTIAN A., Aspectul informational al patologiei umane (L'aspect informationnel de la pathologie humaine), Progresele științei, Bucarest, 1972, 2, p. 66-72.
- [9] RESTIAN A., Cibernozele (Les cybernoses), Medicina internă, Bucarest, 1973, 3, p. 259-260.
- [10] RESTIAN A., De la patologie moléculaire à la pathologie informationnelle, Agressologie, Paris, 1980, p. 131-141.
- [11] ENATEȘCU V., Aspecte ale terapiei prin biofeed-back alfa-cerebral (Aspects de la thérapie par biofeed-back alpha-cérébral), Symposium d'Informatique Médicale, Satu Mare, 1977.
- [12] MILCU St., Modele cibernetice în endocrinologie (Modèles cybernétiques en endocrinologie), Fiziologia normală și patologică, Bucarest, 1965, 5, 413-420.
- [13] NICOLAU E., BALACEANU C., Elemente de neurocibernetică (Éléments de neurocybernétique), Ed. Științifică, Bucarest, 1967.
- [14] NICOLAU E., Omul informational (L'homme informationnel), Ed. Junimea, Iassy, 1971.
- [15] SAHLEANU V., Esicu de biologie informatională (Essai de biologie informationnelle), Ed. Științifică, Bucarest, 1973.

- [16] BITTMAN E., Cibernetica și biologie (Cybernétique et biologie), Ed. Stiintifică, Bucurest, 1974.
- [17] GOLU M., Principii de psihologie cibernetica (Principes de psychologie cybernétique), Ed. Stiintifică, Bucurest, 1975.
- [18] RESTIAN A., Homo ciberneticus, Ed. Stiintifică și Enciclopedică, Bucurest, 1981.
- [19] RESTIAN A., Elemente de patologie informatională (Eléments de pathologie informationnelle), Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
- [20] BALACEANU C., Il pensiero cibernetica nella medicina, Minerva Medica, 1967, 58, p. 4636-40.
- [21] RESTIAN A., Medicina cibernetica (La Médecine cybernétique), Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
- [22] RESTIAN A., Limitele conceptiei cibernetice și necesitatea unei conceptii integronice (Les limites de la conception cybernétique et la nécessité d'une conception intégronique), 4-e Colloque de Systèmes-Modèles-Informatique et Cybernétique, Bucurest, 19-20 oct. 1987, vol. résumés, p. 14.
- [23] POP S., CUPARENCO B., BIRZU T., KORY M., SAFTA L., Receptorii farmacologici (Les récepteurs pharmacologiques), Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
- [24] NECHIFOR M., Medicamentul și celula vie (Le médicament et la cellule vivante), Ed. Medicală, Bucurest, 1984.
- [25] SAHLEANU V., Informatia structurală și informatia chimică a macromoleculor (L'information structurale et l'information chimique des macromolécules), Fiziologia, Bucurest, 1963, 4, p. 311-320.
- [26] NEACSU, Informatia biologică (L'information biologique), Ed. Stiintifica și Enciclopedică, Bucurest, 1982.
- [27] SAHLEANU V., Actiuni medicamentoase în perspectiva bioinformatională (Actions médicamenteuses dans la perspective bio-informationnelle), Cercle d'homéopathie, Bucurest, janvier, 1975.
- [28] CRISTEA A., Farmacologia cibernetica (Pharmacologie cybernétique), 3-e, Conférence Nationale de Cybernétique, Bucurest, 3-4 oct. 1985, vol. résumés p. 54.
- [29] CRISTEA A., Interferente ale medicamentelor cu semnalele biologice (Interférences des médicaments avec les signaux biologiques). Session de l'Académie Roumaine, Section des Sciences Techniques, "Le signal biologique", Bucurest, 4 juillet 1986.
- [30] CRISTEA A., Medicamentul ca semnal (Le médicament comme signal), Farmacia, Bucurest, 1991, 1, p. 1-8.
- [31] CRISTEA A., Raportul dintre contrariu și similar în reglarea sistemelor biocibernetice (Le rapport entre contraire et similaire dans la régulation des systèmes biocybernétiques), 4-e, Colloque de Systèmes-Modèles-

Informatique et Cybernétique, Bucarest, 19-20 oct. 1987, vol. résumés p. 86.

- [32] CRISTEA A., Elemente similare, complementare și contrarii în reglarea sistemelor biocibernetice (Éléments similaires, complémentaires et contraires dans la régulation des systèmes biocybernetiques), Farmacia, 1991, 1, p 9-14.
- [33] CRISTEA A., Metodologia informațională în farmacologia experimentală (La méthodologie informationnelle en pharmacologie expérimentale), XV-e, Session scientifique de l'Académie des Sciences Médicales : "Aspects actuels et de perspective des recherches de pharmacologie", Bucarest, 23-24 oct. 1986, Buletinul Academiei de Științe Medicale, 1-2, 1987, p. 37.
- [34] RESTIAN A., DAGHIE V., NICOLAU N., BORZA L., Metodă și aparat pentru studiul influenței solicitărilor informaționale asupra organismului (Méthode et appareil pour l'étude de l'influence des sollicitations informationnelles sur l'organisme), Brevet OSIM 1987.
- [35] RESTIAN A., DAGHIE V., NICOLAU N., Influența solicitărilor informaționale asupra secreției de catecolamine (L'influence des sollicitations informationnelles sur la sécrétion de catécholamines), Congrès National de Physiologie, Bucarest, 1986, vol. résumés p. 88.
- [36] GEORGESCU C., CRISTEA A., MURGU L., DOBRESCU D., Metode și aparate asistate de calculator și programe pentru cercetări de farmacologie experimentală (Méthodes et appareils assistés par l'ordinateur et programmes pour des recherches de pharmacologie expérimentale), Congrès National de Pharmacie, Bucarest, 1989.
- [37] CRISTEA A., GEORGESCU C., CONSTANTINESCU C., Metodă și aparat comandat de calculator, pentru cercetarea efectelor semnificative, purtate de "limbajul animal" asupra organismului viu și influențării acestor efecte prin medicamente și diverse alte substanțe (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), Demande de brevet d'invention, OSIM no. 141.244/11.08.1989.
- [38] CRISTEA A., GEORGESCU C., DOBRESCU D., MIHAI D., CONSTANTINESCU C., Metodă și aparat asistat de calculator pentru studiul proceselor informațional-decizionale și efectelor medicamentelor și altor substanțe asupra acestor procese (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), Demande de brevet d'invention OSIM n°137.682/10.01.1989.
- [39] CRISTEA A., POPA-VADUVA G., Sindrom de agresiune informațională provocat de "limbajul animal" (Le syndrome d'agression informationnelle provoqué par le "langage animal"), Session de l'Académie Roumaine, Section Sciences techniques, "Le signal biologique", Bucarest, 4 juillet 1986.
- [40] POPA-VADUVA G., (diplômée), CRISTEA A., (coordonnateur scientifique), Interacții informaționale între sistemul opicid endogen și

sistemul adrenergic (Interactions informationnelles entre le système opioïde endogène et le système adrénérgique), Travail de diplôme, Faculté de Pharmacie, Bucarest, 1987.

- [41] CRISTEA A., RESTIAN A., Implications of endogenous opicids in the informational aggression syndrome, International Journal of Neuroscience, 1988, vol. 38, Nc. 1, 2, p. 39-44.
- [42] COSTEA V., (diplômé), CRISTEA A., GEORGESCU C., (coordonnateurs scientifiques), Cercetări în vederea realizării unui aparat asistat de calculator, pentru studiul acțiunii medicamentelor asupra proceselor informational-decisionale la animalele de laborator (Recherches en vue de la réalisation d'un appareil assisté par l'ordinateur, pour l'étude de l'action des médicaments sur les processus informationnels-décisionnels chez les animaux de laboratoire), Travail de diplôme, Faculté de Pharmacie, Bucarest, 1987.
- [43] CRISTEA A., GEORGESCU C., COSTEA V., Cercetări privind efectul unor medicamente asupra proceselor informational-decisionale (Recherches concernant l'effet de certains médicaments sur les processus informationnels-décisionnels), Pharmacia 1991, (sous presse).