ISSN 0980-1472

Revue Internationale de

systémique

NUMÉRO SPÉCIAL
« BIOLOGIE ET SYSTÉMIQUE »

Vol. 2, N° 4, 1988

afcet

Dunod

AFSCET

Revue Internationale de
systémique

Revue Internationale de Sytémique

volume 02, numéro 4, pages 399 - 415, 1988

Les thérapeutiques bipolaires (passé (?), présent et avenir de la médecine)

Elie Bernard-Weil

Numérisation Afscet, janvier 2016.

Creative Commons

GOULD S.J., *Ontogeny and Phylogeny,* Belknap (1977).

GRANDJEAN F., La répartition asymétrique des organes aléatoires. *Comptes Rendus Acad. Sci.,* Paris, 208 : 861-864 (1939).

GRANDJEAN F., Les méthodes pour établir les listes de priorité et la concordance de leurs résultats. *Comptes Rendus Acad. Sci.,* Paris, 214 : 729-733 (1942).

GRANDJEAN F., Priorité absolue et statistique en biologie. *Comptes Rendus Séanc. Soc. Phys. Hist. Nat.* Genève, 60 : 135-139 (1943).

GRANDJEAN F., L'Evolution selon l'âge, *Archive des Sciences,* Genève, 10 : 477-526 (1957).

GRANDJEAN F., Complete Acarological Works, 7 Vol., L. van der Hammen éd., W. Junk B.V. Publ., La Hague (1972-1976).

HENNIG W., *Phylogenetic Systematics,* 1 vol. 263 p., Illinois Univ. Pr., Urbana, Chicago, Londres (1966).

LEWIS E.B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila. Nature,* 276 : 565-570 (1978).

MORET L., *Précis de Géologie,* 1 vol. : 637 p., Masson, Paris (1947).

PERRIER P., *Cours Elémentaire de Zoologie,* 1 vol., 871 p., Masson, Paris, (1921).

PETIT C. et ZUCKERKANDL E., *Génétique des Populations. Evolution Moléculaire,* Coll. Méthodes, Hermann, Paris, 1 vol. : 278 p. (1976).

SENGEL P., Morphogenesis of Skin, Cambridge Univ. Pr. (1975).

SPEMANN H., Embryonic Development and induction, New Haven, Yale Univ. Pr. (1938), réimprimé, Hafner, New-York (1938).

TASSY P. (ouvrage sous la direction de), «L'Ordre et la Diversité du Vivant» Nouvelle Encyclopédie des Sciences et des Techniques, Fayard, Fondation Diderot, 1 vol. 289 p. (1986).

TILLIER S. Relationships of Gymnomorph Gastropods. *Zool. J. Linnean Soc.,* 82 : 345-382 (1984).

TILLIER S., Morphologie comparée, phylogénie et classification des Gastéropodes Pulmonés Stylommatophores (Mollusca). *Thèse d'Etat, MNHN et Paris VI* : 236 p., 10 tableaux, 704 figures (1985).

TILLIER S., Reconstruction des phylogénies et théories de l'évolution. Dans «L'ordre et la Diversité du Vivant», P. Tassy éd., Fayard : 207-213 (1986).

REVUE INTERNATIONALE DE SYSTEMIQUE
Vol. 2, N° 4, 1988, pp. 399 à 415

LES THERAPEUTIQUES BIPOLAIRES
(passé (?), présent et avenir de la médecine)

Elie BERNARD-WEIL

C.H.U. Pitié-Salpêtrière [1]

Résumé
Dans le cadre de la systémique dite ago-antagoniste, des thérapeutiques bipolaires ont été mises au point, associant deux hormones connues pour leurs actions de sens opposé. Cette pratique est légitimée, d'une part par les échecs de la thérapie avec une seule de ces hormones qui, d'après les expérimentations *in vitro* aurait dû être efficace, d'autre part par le recours à un type de rationalité oubliée plutôt que nouvelle, et qui peut, empiriquement et mathématiquement, montrer le bien-fondé de ces tentatives. L'exemple du traitement bipolaire (vasopressine, corticoïdes) des astrocytomes grade II est proposé. Ce type d'approche pourrait investir une grande partie du champ de la cancérologie, il est à supposer qu'elle intéresse aussi d'autres champs de la médecine et, d'une manière générale, les stratégies en sciences humaines susceptibles d'éviter les effets pervers de certaines stratégies unilatérales.

Abstract
Within the agonistic antagonistic system theory, some bipolar therapies have been elaborated, using two agents known for their actions of opposite type. Such a *praxis* was justified, on one hand by the failure of therapies with one agent only (which should have been effective according to *in vitro* experiments), on the other hand by resorting to a kind of rationality, forgotten more than truly new, that could point out the well grounded of

1. CNEMATER, Clinique Neuro-Chirurgicale de l'Hôpital de la Pitié, 83, Bd. de l'Hôpital, 75013 Paris.

Revue internationale de systémique. 0980-1472 Vol. 2/88/04/399/17/$ 3.70/© Gauthier-Villars

such attempts, from an empirical as well as a formalized point of view. An example of bipolar therapy (vasopressin, corticoids) by astrocytomas grade II is done. This type of approach could concern other fields of the cancerology, other fields of the medicine, and we can suppose that it concerns too the strategies in the field of men sciences that could be able to avoid the «perverse» effects of some unipolar strategies.

Les bases théoriques des thérapeutiques bipolaires, ou de l'appellation plus générale des stratégies bilatérales, ont été posées dans un livre récent (1), qui explore d'ailleurs les voies ouvertes par un précédent travail (2). A vrai dire, traitant dernièrement des «circularités» au Colloque «Praxis et Cognition» (Perspectives Systémiques II) à Cerisy, le premier exemple proposé était celui de la morale d'un livre pour l'édification des enfants (3), résumée par la maxime «Réfléchissez avant d'agir». Celle-ci ne nous paraît valable que complétée par la maxime en apparence contradictoire «Agissez avant de réfléchir». En passant sur le traumatisme logique, douloureux mais pas insurmontable de la part de celui qui le subit, on arrive à l'évidence suivante : ces deux injonctions doivent alterner dans notre vie quotidienne comme dans notre activité scientifique et nous en donnons nous-même l'exemple (exemple dans un exemple qui justifie bien la conception holographique des systèmes !) de notre première «application» de la théorie des thérapeutiques bipolaires (en 1953, avec le Professeur J. Haguenau (4)). Elle précède sans doute de quelques années les utilisations en psychiatrie du *double-bind* de Bateson par l'Ecole de Palo-Alto et elle est bien antérieure à notre réflexion épistémologique sur le sujet et même à la théorisation proprement dite comme à leur formalisation mathématique qui n'a débuté qu'en 1971.

Un des principaux problèmes posés par la systémique et qui fait notamment partie des préoccupations du Collège de Systémique de l'AFCET, est celui, non pas des «applications» de la systémique – un terme qui ne nous paraît guère adéquat car évoquant une hiérarchie entre la théorie et la pratique – mais de la *praxis* systémique, qui devrait exactement balancer la cognition systémique, ou, si l'on veut, faire couple ago-antagoniste avec elle. Un progrès se dessine déjà avec ce qu'on pourrait appeler la théorie de la pratique, définition approximative de la praxéologie (adoptée par R. Vallée dans son concept d'épistémo-praxéologie) (5). Mais on peut aller un peu plus loin en fournissant assez d'éléments au lecteur ou à l'auditeur pour qu'il puisse lui-même «passer à l'acte», ce qui est l'objet, au moins à titre d'ébauche, du présent travail. L'étape suivante, qui pourrait en être la conséquence, est celle de la mise en contact physique ou plus exactement «en direct» du praticien ≒ théoricien [2] systémique avec ceux qui voudraient s'initier à ce type de *praxis* (et en même temps instruire le praticien ≒ théoricien qui peut bénéficier de l'expérience, déjà systémique ou non, de ces impétrants). Car une autre «circularité» que nous avions exposée à Cerisy était celle de la célèbre opposition règle *vs* usage de la règle chez Wittgenstein (6) où la conclusion «paradoxale» est à peu près la suivante : on ne peut suivre des règles que si l'on connaît déjà l'usage des règles. On pourrait en déduire que l'apprentissage d'un jeu (compris dans un sens large qui comprend le jeu thérapeutique) est impossible, et pourtant, très mystérieusement et très illogiquement (du moins selon une logique non systémique), on devient tout à coup capable de jouer à un nouveau jeu. Ne citons qu'une phrase de Wittgenstein que pourraient méditer les développeurs des systèmes-experts (et qui justifie la tendance actuelle à coupler «intelligence artificielle» et «dynamique des systèmes») : «La règle ne fournit d'ailleurs jamais la totalité des conditions correspondant à la nature de chaque cas» (f. 194). Or la manipulation du modèle ago-antagoniste dans l'organisme malade, base des thérapeutiques bipolaires, qui semble d'accès difficile avec le simple énoncé des quelques règles que nous énoncerons plus loin, sera en fait hautement facilité par l'existence d'un modèle identique dans nos activités cognitives.

Premières notions

Pour présenter les thérapies bipolaires, on peut, comme nous avons essayé de le faire dans notre «Précis», montrer quelle a été la genèse du modèle utilisé à cette fin, histoire qui s'est principalement déroulée dans le cadre de l'Hôpital de la Pitié et l'Hôpital de la Salpêtrière. On pourra ainsi se reporter au chapitre correspondant (Chapitre 1) car, en systémique, la production (d'un modèle) est inséparable du produit (le modèle), de même que, respectivement, l'organisation (le processus d'organisation) et l'organisation (la structure qui résulte de ce processus) (7) (8). Rappelons tout de même, puisque il n'a pas trouvé place dans ce chapitre – et puisque on nous demande parfois comment cette recherche a débuté – la première observation de thérapeutique bipolaire à laquelle il a été fait allusion (4).

2. La double flèche en opposition est interrompue par la division constituante, quatrième caractéristique de la systémique ago-antagoniste, division constituante, ou manque, séparation, schize, hiatus, *gap* qui s'opposerait en droit à la communication des deux aspects en question, mais ne l'interdit pas en fait.

Observation: R.L., 31 ans. – Entre pour un syndrome neurologique : parésie du pied droit, Babinski bilatéral à prédominance droite. La ponction lombaire et l'encéphalographie gazeuse sont normales. La tension artérielle rétinienne (TAR) est basse à 15 mms (T.A. : 11,5-7). Il s'y associe un syndrome de déshydratation : amaigrissement (50 kg pour 1,70 m)), paleur extrême, avec biologiquement, des signes d'hémoconcentration, une hypernatrémie à 158 mEq/l, un abaissement du volume globulaire moyen (VGM), une masse plasmatique (MP) légèrement diminuée par rapport au poids normal à 2,2 l et des liquides interstitiels (LI) normaux à 11,8 l, c'est-à-dire que la déshydratation porte sur la volémie et le compartiment cellulaire.

Rattachant les deux syndromes, on décide de prescrire une corticothérapie dans le but de réhydrater le malade et en particulier son cerveau (!).

Soit par un traitement à base de cortisone (100 mg/j/13 j), soit ensuite par un ACTH-thérapie (50 mg/j/13 j), on observa chaque fois une amélioration partielle de la parésie, sans modification du poids, avec *l'apparition d'une polyurie à 4 l/j*, une majoration de l'hypernatrémie à 170 mEq/l. La TAR restait basse à 25 mms.

Frappés par l'apparition de la polyurie, nous associons alors des doses croissantes de poudre de post-hypophyse (de 100 à 500 mg/j) à la cortisone (200 mg/j). Le malade prend 5 kilos en 15 jours, eau gagnée par les cellules et la MP (2,4 l) tandis que les LI restent stables à 11,9 l, la natrémie s'est abaissée à 155 mEq/l avec hypernatriurie, le VGM augmente. Parallèlement, le syndrome neurologique disparaît complètement, la parésie aussi bien que le signe de Babinski. La TAR est devenue normale à 50 mms.

En conclusion, nous évoquions la possibilité d'une encéphalopathie ancienne ayant atteint à la fois les voies pyramidales et le diencéphale. La correction des troubles métaboliques, obtenue seulement avec la thérapeutique bipolaire, aurait alors modifié favorablement l'état de l'hydratation du tissu nerveux fragilisé.

Définition. Une thérapeutique bipolaire a recours à deux agents ou facteurs qui ont été reconnus par l'*épistémé* (la rationalité) réductionniste ou analytique comme ayant des effets opposés.

Corollaire I. Pour abandonner le champ des thérapeutiques monopolaires et aborder le domaine des thérapeutiques bipolaires, il faut donc «continuer» à faire ce qu'on a coutume de faire, *plus le contraire*.

Corollaire II (atténuant la provocation du corollaire I). Il faut faire comme la nature qui agit toujours avec au moins deux forces opposées, quelque soit le phénomène observé. La biologie moléculaire fourmille d'exemples à ce propos : expression *vs* répression, stimulation *vs* inhibition... Il paraît étonnant que l'on n'ait pas tiré les conséquences évidentes de cette structuration du champ de la biologie, c'est-à-dire la justification des thérapeutiques bipolaires, afin de mieux calquer les mécanismes de la nature. C'est que l'*épistémé* dominante représente un obstacle majeur à cette conclusion, et l'*épistémé* systémique permet heureusement de le surmonter. Grosso modo, les actions antagonistes ne se neutralisent pas, au contraire, elles ont un effet commun agoniste, ou coopératif, qui module les phénomènes à toutes leurs phases. Au médecin «manchot» et qui n'est plus «borgne» (puisqu'il a commencé par accéder à une vision bilatérale ou stéréoscopique

des phénomènes) doit succéder le médecin disposant de ses deux «bras» pour être à même de rééquilibrer les systèmes en déséquilibre.

Idéologie de maîtrise et idéologie de régulation

La très grande majorité des thérapeutiques dispensées dans le cadre hospitalier correspond à une *idéologie de la maîtrise*. Qu'elle puisse être discutable dans son principe, voilà une proposition qui ne manquera pas d'étonner beaucoup de praticiens. La maîtrise de la nature n'est-elle pas considérée comme une évolution propre à l'homme qui, après avoir subi ses contraintes impitoyables, ses colères et ses caprices, semble avoir pris le dessus et parvient à la dompter comme une cavale rétive ? Certes une prise de conscience apparaît où quelques-uns se demandent si la nature est effectivement dominée, ou en passe de l'être, ou si ce n'est pas l'homme qui est devenu plus esclave que jamais, voire même «possédé» par des forces incontrôlables (cf. la théorie de l'«arraisonnement» par la technique chez Heidegger, ou la notion d'auto-développement du «savoir de la science», par opposition au «savoir de la vie», qui entraîne après lui les scientifiques et non l'inverse chez Michel Henry (8)). Mais la place n'est pas ici à des généralités (nous hésitions à écrire cette phrase qui aboutit à l'opposé de ce qu'elle veut dire, en prenant une place qui pourrait être réservée aux propos qui vont suivre, et elle correspond d'ailleurs à un paradoxe, *double-bind* ou oxymore proposé par Michel Deguy : «Assez de généralités !»).

En fait, l'échec au moins dans une certaine pathologie de cette idéologie est patent. Il y a un an, une émission télévisée donnait lieu à un débat entre pharmacologistes qui semblait avoir comme axe principal le projet suivant : en toutes circontances, définir une cible, un récepteur cellulaire par exemple, trouver un agent susceptible d'entraîner les effets biochimiques souhaités, le fixer enfin à un vecteur, à une flèche qui atteindra la cible (vecteur et agent peuvent se confondre grâce aux progrès de la stéréochimie qui sait adapter la forme de l'agent à celle du récepteur). Une fois ces trois problèmes résolus, l'effet thérapeutique ne pourrait que se produire. Nul doute que cette stratégie puisse être à l'origine de progrès thérapeutiques plus ou moins notables dans des domaines aussi variés que la neuro-chimie du cerveau ou l'inhibition de l'expression d'un gène (G. Hélène) ! Mais aucun des participants ne semble avoir fait allusion à la possibilité qu'au «dernier moment» ou bien progressivement après quelques résultats favorables, la cellule ne «décide» de déplacer la cible, alors que la flèche est déjà lancée et vient se perdre, inutile, dans l'organisme.

Un tel déplacement de la cible est évident dans le cas de la corticothérapie. La cortisone et ses dérivés sont doués d'activités très intéressantes en culture de tissu, notamment en cultures de cellules cancéreuses : dans la presque totalité des expérimentations, ils entraînent une diminution de la croissance de ces cultures, en se fixant sur de récepteurs cytoplasmiques qui migrent dans le noyau et agissent sur l'ADN et l'ARN-messager à l'origine de la synthèse de protéines. Le stade G_1 de la mitose s'en trouverait allongé. Il est non moins vrai que ces hormones administrées chez le cancéreux sont loin d'avoir les effets que l'on pouvait attendre des expérimentations *in vitro*. Sauf exception, à certaines phases de la maladie cancéreuse, les corticoïdes ne jouent qu'un rôle mineur dans la thérapeutique actuelle de ces affections. On s'est relativement peu préoccupé de connaître les raisons de ce formidable *gap* ou hiatus : l'action immuno-dépressive, valable surtout pour les doses élevées, a été retenue ; de même que certains effets des corticoïdes au niveau du lit vasculaire. Des expérimentations faites *in vivo* chez l'animal ont donné des résultats contradictoires, plus souvent dans le sens d'une accélération de la diffusion métastatique que le contraire (9) (10). On pouvait tout aussi bien invoquer *l'apparition d'une substance susceptible de contrecarrer les actions anti-mitotiques des corticoïdes*. C'est à son identification et sa prise en compte pour des thérapeutiques bilatérales que nous nous sommes attachés (cf. infra).

L'échappement à l'action thérapeutique (ou la tolérance) n'est pas la règle heureusement, et des médicaments dont les modes d'action sont basés sur les recherches en biologie moléculaire comme la cimétidine, le captopril, certaines prostaglandines ne semblent pas susciter de résistance, immédiate ou retardée, en ce qui concerne leurs indications thérapeutiques. Par contre, il est d'autres cas où le médecin se pose des problèmes, soit sur la nature de l'échappement, soit sur le fait que les résultats attendus d'après l'expérimentation *in vitro* ne s'observent pas ou peu dans l'investigation thérapeutique *in vivo*.

Dans la première interrogation, on ne dispose en général comme outil conceptuel que de la notion de *désensibilisation* du récepteur qui représente déjà un progrès et qui correspond à une ébauche, insuffisante, de pensée systémique, ou encore à des schémas basés sur l'idée d'un conflit de type antigène-anticorps qui va un peu dans le même sens, voire même au sein d'un réseau idiotypique. Plus rarement, mais les expérimentations se multiplient, on envisage, l'intervention d'un agent ayant des actions de sens contraire, soit au niveau des récepteurs, soit au niveau du génôme, soit à un niveau intermédiaire, mécanismes qui

permettront sans doute d'aborder plus facilement le principe des thérapeutiques bipolaires (mais il faut aussi considérer l'action de ces agents à d'autres niveaux que cellulaires, sur les centres de sécrétion par exemple d'une hormone, et ce, directement ou indirectement grâce aux effets propres réalisés dans l'organisme).

Pour la deuxième interrogation, nous ne pouvons faire la liste de tous les agents qui ont pu satisfaire un moment les thérapeutes par un certain degré d'efficacité mais les ont aussi déçus par cette même limitation de leurs effets : cela va de ligands dépourvus d'activité autres que de se fixer sur- et de bloquer les récepteurs à un ligand à effet pathogène (analogues) comme le tamoxifène, jusqu'à des neuromédiateurs, comme la dopamine, dont on commence justement à comprendre les échecs ou l'épuisement de leurs effets à partir de la connaissance du fonctionnement des synapses, en passant par des agonistes adrénergiques qui posent parfois de délicats problèmes de prescription ou encore par les résultats le plus souvent décevants de l'interféron. En fait, nous préférons parler ici de l'hormone cité plus haut et des mécanismes que nous avons proposés, non pas seulement pour *expliquer* la césure entre les activités *in vitro* et *in vivo,* mais aussi pour *lui rendre en quelque sorte son efficacité.*

Ce but peut être atteint en se conformant cette fois à une *idéologie de régulation* (ou de collaboration avec la nature). Très schématiquement, on peut considérer un couple surréno-posthypophysaire (SPH). Il avait donné lieu, bien avant que nous nous interessâmes à ce problème, à la notion d'*antagonismes* SPH (Richter, Silvette et Britton, Decourt) : la disparition d'un diabète insipide provoqué par la destruction de la neuro-posthypophyse après une seconde destruction du lobe antérieur entraînant une insuffisance cortico-surrénalienne en est un bon exemple. Le niveau de la diurèse dépend donc, entre autres facteurs, de la *sommation* de deux valeurs de sécrétion hormonale antagonistes (affectées de signes opposés). Mais du couple «par juxtaposition» ainsi formé, il fallait passer à un couple entrant dans une «unité organique», ou si l'on préfère un système. D'où la notion d'*agoantagonismes* qui s'intéresse également aux effets de même sens des deux hormones (sur la volémie, certains éléments de la réponse au stress) et qui va postuler l'existence de «micro-ordinateurs» attachés à chaque couple biologique (et pas seulement SPH). Ces «micro-ordinateurs», se basant sur les valeurs de référence agoniste et antagoniste (ou les références des valeurs absolues et relatives) de l'état de santé, entraînent un fonctionnement physiologique de ces couples (à noter que ces références peuvent varier en fonction des modifications de l'environnement : par exemple, la référence agoniste s'élève en cas de

stress, avec donc une majoration des hormones cortico-surrénaliennes (HCS) et de vasopressine (VP), ou en cas d'hypovolémie qui induit les mêmes effets). L'état pathologique peut alors être considéré comme en rapport avec une «erreur» du «micro-ordinateur» qui «lit de travers» les normes de référence et qui croit bien faire en régulant les valeurs de ces hormones autour d'une «norme» pathologique : par exemple, trop de VP et trop de HCS, mais plus de VP que de HCS, ainsi que nous l'avons montré à nouveau récemment avec P. Vayre et J.L. Jost chez des cancéreux digestifs (10). Or VP est précisément reconnue comme une hormone ayant des effets de type opposé à ceux des HCS quant à la mitose : *c'est le premier facteur de croissance polypeptidique qui ait été identifié,* par une équipe française en 1968 (12).

On voit donc apparaître *un mécanisme pour l'échappement à l'action thérapeutique* assez différent de ceux qui sont habituellement considérés, valable en tout cas *s'il y a bien intervention d'un facteur aux effets antagonistes du médicament en question.* L'existence d'un tel mécanisme a alors deux ordres de conséquences :

1 – dans un premier temps, on conclurait à l'impossibilité de toute thérapeutique unilatérale, et l'on proposerait ce qui n'est encore que fausse bilatéralité, à supposer qu'on l'évoque : sans rompre avec les méthodes de raisonnement habituels, on déciderait seulement de compléter la corticothérapie par le blocage de la sécrétion ou des actions neuro-posthypophysaires.

2 – mais étant donné que la proposition précédente ne rompt pas avec l'idéologie de maîtrise, l'on est en droit de craindre que si l'organisme s'est «programmé» pour un certain type de déséquilibre, il maintiendra ce déséquilibre en cas d'«agression» du thérapeute et contrariera donc celle-ci, soit par des modifications au niveau des chaînes métaboliques intéressant ces deux hormones ou/et au niveau de leurs sécrétions endogènes respectives, soit en faisant intervenir d'autres chaînes, notamment celles qui concerneraient d'autres facteurs de croissance.

Si nous avons tenté jadis quelques approches dans cette direction, et si nous ne pouvons exclure qu'elle puisse donner quelques résultats entre les mains d'autres équipes (avec des analogues de VP par exemple), notre activité thérapeutique s'est en fait rapidement orientée vers des *thérapeutiques bipolaires utilisant à la fois HCS et VP.*

Justification des thérapeutiques bipolaires (en dehors de la justification thérapeutique)

Comme le font les praticiens des thérapies familiales psychiâtriques, il paraît actuellement permis de lancer deux injonctions destinées à réorganiser, psychiquement et comportamentalement, à la fois la structure familiale et celle de chacun des membres de la famille, à condition de remplacer «psychiquement» par «épistémologiquement», «comportamentalement» par «pratique thérapeutique» et «famille» par «communauté médicale» : une de ces injonctions est paradoxale, l'autre est directive. La première dira : «Faites ce qu'on vous a appris à faire... plus le contraire», immédiatement tempérée par la seconde : «Faites comme la nature, qui utilise toujours deux forces opposées pour la régulation d'un phénomène biologique» (cf. les deux «corollaires» *supra*).

Il faut aller plus loin dans la justification théorique. Celle-ci peut être aidée par la connaissance de ce que nous avons appelé la systémique ago-antagonistes (1). La triple pédagogie proposée dans ce «Précis», métaphorique, discursive (les huit caractéristiques et les dix dichotomies), mathématique (la version mathématique du modèle de la régulation des couples ago-antagonistes (MRCAA)) ne saurait avoir ici sa place même si elle seule peut trouver à la longue une faille dans la résistance à l'*épistémé* systémique AA. Une des principales modalités de cette résistance – que nous avons l'habitude de rencontrer et qui consiste à vouloir à tout prix traduire un raisonnement systémique en un raisonnement réductionniste – énonce que l'adjonction d'une hormone (ici VP) freine certes la sécrétion de VP endogène, mais du fait même qu'on en a rajouté, la somme VP exogène + VP endogène devrait rester constante, et l'on n'aurait rien gagné en procédant ainsi. Pour essayer de réduire la portée de cette objection, qui ignore ce qu'est la réalité systémique (c'est-à-dire la possibilité de saisir la réalité d'un système dans sa globalité et non pas en additionnant ses propriétés élémentaires), nous nous contenterons de deux séries d'arguments.

Le premier est mathématique et paraît donc réservé, mais pas exclusivement nous le verrons, au lecteur qui dispose d'une connaissance de la «dynamique des systèmes». Les *équations d'état* (le fonctionnement du système à l'état spontané) du MRCAA – qui est formé par des équations différentielles non-linéaires – permettent de tracer un *portrait de phase* ou un *paysage épigénétique*, sorte de carte en relief avec une cuvette encerclée de montagnes correspondant à l'état de santé (le centre de la cuvette est de coordonnée $x = y = m/2$ (x = HCS par exemple, y = VP, m = paramètre constant, et le «paysage» interdit à la bille représentative du point x, y de sortir de la cuvette). A l'état pathologique, survient une sorte de bouleversement géologique qui fait disparaître la cuvette, en crée d'autres aux mauvais endroits, et, à la faveur

d'un écroulement des montagnes, et du surgissement de nouvelles, la bille en question va résider dans ces cuvettes (ou bassins attracteurs) pathologiques, favorisant donc l'apparition d'états pathologiques en rapport avec $x \neq y \neq m/2$ (par exemple hyper VP absolu et relatif). Or, grâce au fait que les *équations de contrôle* – qui indiquent les valeurs X et Y à donner à VP et HCS exogènes – sont *identiques* aux équations d'état (à la valeur des paramètres près), on voit bien qu'en associant système de contrôle et système contrôlé nous *remodelons le paysage épigénétique correspondant à l'état de santé* : la bille retourne là où elle doit être et ne peut plus sortir de sa cuvette.

Le second argument est du même ordre, mais intuitif et non formalisé : il faut arriver à constituer un nouveau système formé par le médecin et la malade – ce qui d'un point de vue psychologique et surtout psychanalytique est déjà la règle –, ou plus exactement formé par le déséquilibre du malade d'une part, le déséquilibre thérapeutique d'autre part (même dans le traitement, VP et HCS ne sont pas à égalité), de telle façon que ces deux déséquilibres interréagissent et finalement rétablissent globalement l'équilibre physiologique (le but étant même de reconstituer les rythmes circadiens normaux de ces hormones).

On voit donc le rapport entre cet argument et l'argument mathématique. Mathématiquement, on peut, selon l'expression de P. Delattre (12), parler d'auto-contrôle, le système formé par les équations de contrôle et les équations d'état devenant en quelque sorte autonome. Du point de vue de l'argument intuitif, on peut également considérer l'autonomisation en principe du couple formé par les deux déséquilibres, si bien que, une fois institué, ce couple n'exigerait qu'une surveillance lointaine ou réduite à rien du médecin – ce qui n'est pas encore le cas et ne le sera sans doute jamais car il nous faut compenser notre insuffisance dans la détermination a priori des doses successives d'hormones, elle-même due à notre connaissance incomplète des désordres hormonaux chez le malade, par la prise en compte des variations de certains «marqueurs», hydro-électrolytiques ou hormonaux qui nécessiteront parfois notre intervention itérative dans la redétermination des doses. Si bien que nous pouvons enfin arriver à donner une définition de la ou des thérapeutique(s) bipolaire(s) qui aurait au minimum induit une certaine perplexité si nous avions commencé notre article en la proposant : *faire en sorte* que la maladie guérisse *spontanément* (rappelons que le cancer guérit spontanément dans 1/100 000 cas, donc les traitements systémiques auraient comme but d'augmenter cette proportion !) ; le lecteur admettra, pensons-le, que *cette contradiction apparente, inacceptable par une épistémé réductionniste, a tout de même un sens*, et il pourra ainsi aborder avec fruit la suite de notre exposé.

Difficultés des thérapeutiques bipolaires

Les problèmes spécifiques liés à ce type de thérapeutique sont exposés dans (1). Rappelons-les d'une manière plus concise.

Les résultats peuvent être très différents, non seulement selon *le type d'hormone* de la série HCS ou de la série VP, mais encore selon *le profil pharmacocinétique*, y compris celui en rapport avec un solvant à effet retard ou immédiat. La notion de *double seuil* est capitale : alors que pour beaucoup de thérapeutiques unipolaires, seule se pose la question d'un seuil inférieur à partir duquel on observe les effets souhaités (certes en tenant compte des «side-effects» possibles de doses excessivement élevées), ici la notion de seuil supérieur est cruciale : donner trop de cortisone par rapport à la prescription de VP, c'est comme donner de la cortisone seule et revenir à une thérapeutique unilatérale [3]. D'autre part, les doses varient dans *le temps* et également avec *l'étiologie* : dans le temps, sous la forme de doses stables d'HCS et de doses croissantes de VP, selon l'étiologie avec des doses un peu plus faibles de VP dans le cas des tumeurs cérébrales ; ou encore du fait d'une grande sensibilité des tumeurs les plus malignes à un «excès» de HCS par rapport à VP (même si les doses de corticoïdes restent très inférieures à celles habituellement prescrites en cancérologie). Enfin *des interférences avec les effets* hydro-électrolytiques des hormones en question peuvent se produire (car nous utilisons une association cortisol-dexaméthasone qui n'est pas exactement physiologique), à type d'*hyponatrémie* notamment. Remarquons enfin que l'on pourrait définir ce type de traitement comme de la médecine presque «douce» (les doses) et «naturelle» (les hormones), à condition d'éviter certaines des connotations de ces termes.

Un exemple de thérapeutique bipolaire : les astrocytomes grade II

1 – *Choix des malades.* Il s'agit de récidives d'astrocytomes grade II opérés (6 cas) ou d'astrocytome de même grade où l'on ne souhaite pas (encore) intervenir chirurgicalement du fait de la situation et/ou de l'extension de la lésion (4 cas).

3. D'une manière générale, les progrès de la méthode ont été liés à une ascension progressive du rapport VP/HCS exogènes (dans ces cas d'hyper VP).

2 – *Méthodes.* Il existe plusieurs manières de prendre en charge ces malades, surtout selon l'existence ou non d'une corticothérapie antérieure chez ces malades. *Une corticothérapie à doses élevées et prolongées rend en principe ces malades inaccessibles à la thérapeutique bipolaire comprenant HCS et VP* (ou à la vasopressino-corticothérapie) (VPCT). Le traitement que nous allons exposer correspond à un cas fréquemment observé : une corticothérapie isolée a été prescrite dans les 2-3 jours qui précèdent notre intervention, soit 4 mg matin et soir de dexaméthasone. Nous sommes alors obligés de commencer la VPCT avec des doses relativement élevées (pour une thérapeutique bipolaire) de dexaméthasone, soit 6 mg/24 h. Ces conditions sont donc défavorables, puisque la dose initiale est seulement de 4 mg/24 h quand nous sont confiés des malades vierges de toute corticothérapie.

Dexaméthasones (Dx) : sous la forme de Dectancyl suspension ®, (acétate) à la dose de 6 mg/24 h (1,2 ml) [1].

Hydrocortisone : sous la forme de Hydrocortisone suspension ®, (acétate) à la dose de 30 mg/24 h (1,2 ml) qui est une dose physiologique.

Vasopressine : sous forme de Pitressin tannate in oll ® ; 0,2 ml (1 unité) le 1er jour ; 0,3 ml le 2e jour ; 0,5 ml les 3e et 4e jours ; 0,6 ml (3 unités) les 5e et 6e jours ; 0,7 ml à partir du 7e jour pour 14 jours ; 0,8 ml (4 unités) ensuite pour 21 jours ; 0,9 ml pendant 28 jours, puis 1 ml (5 unités) (on peut considérer ces doses commes physiologiques, au moins jusqu'à 4 unités environ).

Le régime est normalement salé s'il n'existe pas de problème cardio-vasculaire.

Le traitement est arrêté au bout de trois mois environ. Le lendemain de l'arrêt, on prescrit encore 0,5 ml de Pitressin (une fois). Le 4e jour et le 6e jour après l'arrêt, on peut faire 0,25 mg de Synacthène-retard ®(mais sans dépasser ces doses).

Surveillance. Outre les effets indésirables connus des corticoïdes type Dx (rappelons que la thérapeutique unipolaire correspondante donne volontiers des doses considérablement plus élevées, 16 mg/24 h de Dx au début ou 120-160 mg/24 h de methylprednisolone), il faut insister sur les problèmes posés par la survenue d'une *hyponatrémie*. En fait, elle survient d'autant moins que le malade n'a pas reçu de corticothérapie (CT) antérieure, plus volontiers chez la femme ou le sujet âgé, et presque uniquement lors des deux premières semaines du traitement. Il suffit habituellement d'arrêter VP pendant 24 heures et/ou prescrire une restriction hydrique à 500 ml/24 h dans les cas où la natrémie plonge franchement au-dessous de 130 mEq/l.

1. Les doses précédentes de Dx à effet immédiat sont *progressivement* stopées en 4-5 jours.

3 – *Résultats.* Tous les malades traités sauf un ont été améliorés cliniquement et du point de vue des scanners et des IRM (imagerie par résonance magnétique) (fig. 1 et 2). Cliniquement l'amélioration porte sur la régression totale ou importante des signes d'hypertension intracrânienne (3 cas), des signes focaux (aphasie : 2 cas) (hémiplégie : 4 cas), des manifestations epileptiques (4 cas).

Cette modalité de la VPCT ayant été instituée il y a un an environ nous ne pouvons pas en donner les résultats à long terme. Précisons seulement qu'après une première série de 2-3 mois, le traitement est interrompu quelques jours et les séries suivantes autoriseront la prescription de doses plus faibles de corticoïdes comme des durées d'interruption croissantes entre les séries.

Nous n'entrerons pas dans la discussion concernant les différences entre les effets de la corticothérapie seule et de la VPCT. Il n'existe aucune publication d'effets de la CT comparable sur une série de cas traités consécutivement et avec des doses aussi faibles de corticoïdes. *L'idée d'une randomisation est à exclure* (pas avec d'autres thérapeutiques bien entendu mais par rapport à la CT seule) puisque nous avons noté qu'une *CT antérieure inefficace et prolongée* rendait plus difficile le passage à la VPCT. D'autre part, nombreux sont les cas où des malades non améliorés cliniquement ou neuro-radiologiquement avec CT seule (traitements de 10-15 jours) l'ont été à partir de la substitution avec la VPCT.

Autres exemples de thérapeutiques bipolaires

D'autres catégories de malades sont traités par cette méthode et donneront bientôt lieu à publication : astrocytomes grade III et IV, métastases cérébrales, et, en dehors du champ de la cancérologie, les collapsus cérébraux persistant après évacuation d'un hématome sous-dural. En dehors du champ neuro-chirurgical cette fois, la VPCT trouve des applications en cancérologie générale, mais se heurte à la difficulté d'avoir des malades justiciables de cette thérapeutique, à un stade relativement précoce de la diffusion métastatique [4] où le malade peut participer activement au rééquilibrage hormonal (on trouvera dans le «Précis» une énumération des causes qui bloquent le passage des thérapeutiques basées sur l'idéologie de maîtrise à celles basées sur une idéologie de collaboration avec la nature) : pratiquement, et compte tenu des possibilités de la VPCT à son stade de développement présent, ce

4. Ou en cas de récidive après administration des traitements classiques, notamment chirurgie et radiothérapie.

seraient les malades qui *commencent* à se réaggraver sous chimiothérapie (ou qui n'en bénéficient pas d'emblée), qui représenteraient les meilleurs candidats à cette méthode (d'après une expérience qui porte sur un petit nombre de cas : cancers du sein, adénocarcinomes de diverses origines, ostéosarcomes..., avec des modalités de VPCT différentes de celles indiquées plus haut).

Enfin, on se reportera encore au travail cité pour une revue de la littérature médicale concernant d'autres tentatives de thérapeutiques bipolaires, à vrai dire le plus souvent étrangères au cadre que nous avons tracé, à l'exception de certaines thérapeutiques psychiatriques.

Références

(1) BERNARD-WEIL E., *Précis de Systémique Ago-Antagoniste*, Introduction aux Stratégies Bilatérales, *L'Interdisciplinaire*, Limonest, 1988.

(2) BERNARD-WEIL E., *L'Arc et la Corde*, Maloine, Paris, 1975.

(3) CHRISTOPHE, Les Malices de Plick et Plock, Librairie Armand Colin, Paris, 1923.

(4) HAGUENAU J. et WEIL B., *Rôle des troubles du métabolisme de l'eau dans la genèse de quelques tableaux neurologiques. Action de la cortisone et de l'extrait post-hypophysaire*. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 753-764, 1954.

(5) VALLEE R., *Au sein de la théorie des systèmes : une épistémo-praxéologie*, Lettre Science et Culture du Grit, Mai 1987.

(6) WITTGENSTEIN L., *Investigations Philosophiques* (trad. P. Klossowski), Gallimard, Paris, 1961.

(7) SCHNEIDER J., *Au-delà de la systémique : l'ordre auto-référentiel*, In Synergie et Cohérence dans les Systèmes Biologiques (Z.W. Wolkowski, éd.), 1987.

(8) LE MOIGNE J. et DEMAILLY J., *Intelligence artificielle : intelligence de l'artificiel*. In Sciences de l'Intelligence et Sciences de l'Artificiel (A. Demailly et J.L. Le Moigne, éds.), P.U.L. Lyon, 1985, pp. 438-446.

(9) HENRY M., *La Barbarie*, Grasset, Paris, 1987.

(10) AGOSIN M., CHRISTEN R., BADINEZ O. et coll., *Cortisone-induced metastases of adenocarcinoma in mice*, Proc. Soc. exptl. Biol. Med., Vol. 80, 128-131, 1952.

(11) BECKER M., MOCZAR E., KORACH S. et coll. *Relationship between in vitro effects and in vivo control of metastasis induced by hydrocortisone in a rat rhabdomyosarcoma model.* In Treatment of metastases : problems and prospects (K. Hellmann et S.A. Eccles, éds), Taylor et Francis, 1985, pp. 183-186.

(12) BERNARD-WEIL E. et DaLAGE C., Inhibition by cortisol of the favourable effects of vasopressin on the growth of HeLa cell cultures, Experientia, 24, 1001, 1968.

(13) BERNARD-WEIL E., VAYRE P. et JOST J.L., *Nouvelles données sur le système surréno-posthypophysaire du cancéreux*, Ann. Endocrinol., Vol. 47, 201-203, 1986.

(14) DELATTRE P., *Direct and inverse regulation control in transformation systems*, Math. Biosc., Vol. 34, 303-324, 1981.

Note importante : ce travail se veut interdisciplinaire avec une perspective épistémologique visant à provoquer une transposition d'une *praxis* systémique médicale, telle qu'elle est ici exposée, vers d'autres champs, médicaux aussi bien qu'extra-médicaux. Il reste que les résultats obtenus chez les 10 malades en question donneront lieu à un exposé techniquement plus complet dans les revues spécialisées, avec la collaboration des neurochirurgiens de la Clinique Neuro-Chirurgicale de l'Hôpital de la Pitié, (Professeur D. Fohanno), avec notamment le Professeur B. Pertuiset et le Docteur A. Bitar qui nous ont confié les deux malades correspondant aux figures de cet article, de même qu'avec le Pr. J. Metzger dont le Service de Neuroradiologie a réalisé les scanners reproduits dans cet article et, au plan de la surveillance endocrinologique des malades traités, avec le Service de Biochimie du Pr. J.C. Legrand, Doyen du C.H.U. Pitié-Salpêtrière.

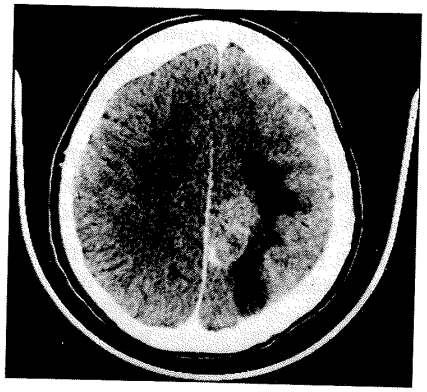

Figure 1 a

Figure 1 b

Figures 1a et 1 b. Obs. F.R., femme de 29 ans. Oligodendrocytome grade II temporo-occipital gauche. Opérée en juillet 87, radiothérapie en octobre. Récidive en décembre : aphasie, désorientation, apragmatisme. On voit en 1a un scanner cérébral avec injection montrant la masse ovalaire de la récidive, entourée d'une zone sombre correspondant à un œdème péritumoral, et plus en arrière (en bas sur le cliché) la zone d'abord neurochirurgical (fig. 1a). La VPCT est commencée en février 88 : l'amélioration clinique est rapide, la malade passe un examen de linguistique à l'Université en juillet. En 1b, on voit la disparition de l'œdème péritumoral, la régression de 2/3 au moins de la récidive, la zone d'abord est évidemment inchangée (fig. 1b).

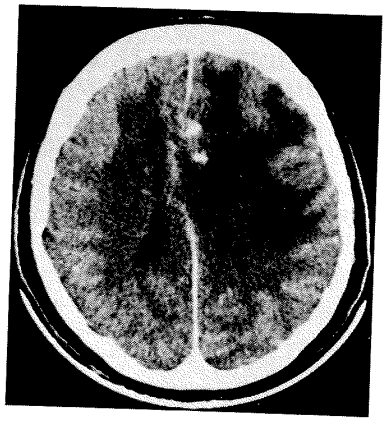

Figure 2 a

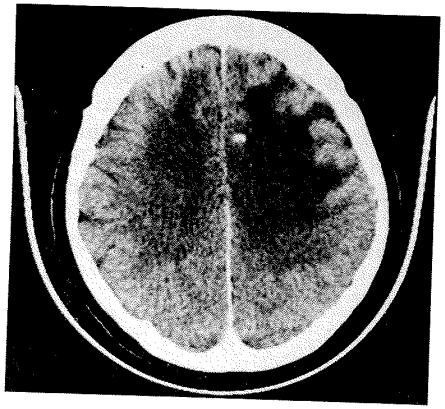

Figure 2 b

Figures 2a et 2 b. Obs. L.M., femme de 60 ans. Astrocytome fronto-temporal de bas grade non-évolutif suivi depuis plusieurs années. Aggravation en août 88 : céphalées, crises bravais-jacksoniennes droites avec aphémie. Le scanner cérébral avec injection montre une image d'œdème cérébral diffus dans l'hémisphère gauche (la zone sombre à droite sur le cliché) avec des prises de contraste anormales et un engagement de l'hémisphère gauche sous la faux du cerveau, signe d'une certaine gravité (on voit que la ligne médiane correspondant à la faux du cerveau est déviée vers la droite (vers la gauche sur le cliché)) (fig. 2a). *La malade est soumise à une corticothérapie isolée* par son médecin-traitant (16 puis 12 mg/24 h de dexaméthasone pendant 6 jours) *qui n'entraîne pas d'amélioration* (les crises se répètent). On lui substitue une VPCT qui entraîne rapidement une disparition des symptômes. Un nouveau scanner au bout de 4 semaines montre une régression importante des images d'œdème péri-tumoral, la disparition des prises de contraste et surtout celle de l'engagement sous la faux qui redevient rectiligne (fig. 2b).