

J'ajoute que de nombreux chercheurs français, auteurs de communications, étaient allés en Afrique du Sud à leurs frais, ne recevant de leur gouvernement aucun subside pour le voyage et le séjour, ce qui contraste singulièrement avec les conditions réservées aux chercheurs d'autres pays largement subventionnés.

Le comportement des différentes politiques scientifiques à l'égard de la systématique végétale, considérée trop souvent comme une discipline mineure, a été mis en accusation par de nombreux délégués et lors de la séance inaugurale par le Ministre de l'Agriculture et des Pêches lui-même. Cette importance de la systématique qui se concrétise par les flores et des monographies faisant appel aux données totales des espèces a été soulignée par de nombreux congressistes, tous d'accord pour affirmer que la systématique conditionne tous les autres aspects de la Biologie végétale dont elle est une composante essentielle. Il est évidemment naturel d'admettre que pour expérimenter sur une espèce quelconque, il faut d'abord la connaître et pouvoir évaluer ses potentialités ontogéniques et phylogéniques. »

CONGRÈS

L'Académie est informée :

1° par l'Agence internationale de l'Énergie Atomique, AIEA, des neuf Conférences et Colloques Scientifiques qu'elle réunira en 1982 ;

2° par l'International Council of Scientific Unions de sa 19^e Assemblée générale, qui aura lieu à Londres, du 13 au 17 septembre 1982.

NOTICES NÉCROLOGIQUES SUR LES MEMBRES ET LES CORRESPONDANTS

*Notice Nécrologique sur M. Auguste-Louis Loubatières,
Membre de la Section de Biologie humaine et Sciences Médicales,
par M. Pierre Karli.*

C'est en pleine activité que le Professeur Auguste-Louis Loubatières fut enlevé à l'affection des siens et à l'estime de tous ceux qui eurent le privilège de le connaître. Le 8 janvier 1977, les enseignants de la Faculté de Médecine de Montpellier s'étaient réunis pour exposer, tour à tour, l'état et les projets de leurs disciplines respectives. Vers midi, alors qu'il achevait de faire connaître à ses pairs sa conception de la pharmacologie, le Professeur Loubatières fut brusquement terrassé par une hémorragie cérébrale. Et c'est aux premières heures du 9 janvier 1977 que la pharmacologie française perdit celui qui, de longues années durant, l'avait si brillamment illustrée.

*
* *

Issu d'une famille de marins et de propriétaires viticulteurs, Auguste-Louis Loubatières naquit à Agde (Hérault) le 28 décembre 1912. Après avoir poursuivi ses études secondaires au Collège d'Agde, il hésita tout d'abord sur le choix de la carrière qu'il allait embrasser. S'étant décidé pour la médecine, il s'inscrivit à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Au cours de ses études médicales, il fut séduit par l'enseignement de la Physiologie dispensé par le Professeur Louis Hédon dont le père, le Professeur Emmanuel Hédon, s'était acquis une renommée internationale par ses travaux consacrés au diabète expérimental induit par l'ablation totale du pancréas. Dès sa 3^e année d'études, en 1933, il demanda à Louis Hédon de l'accueillir dans son laboratoire en qualité de chercheur bénévole, et il publia — l'année suivante — son premier travail expérimental qui lui valut un prix décerné par la Faculté de Médecine de Montpellier (Prix Swiecicki).

Docteur en Médecine en 1938, Docteur ès-Sciences Naturelles en 1946, Auguste-Louis Loubatières fut nommé cette même année (1946) Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier. C'est au sein de cette même Faculté que le Ministère de l'Éducation Nationale créa à son intention, en 1952, une Chaire de Physiologie appliquée et de Pharmacodynamie qui devint — à partir de 1966 — la Chaire de Pharmacologie et de Pharmacodynamie.

*
* *

Dans l'œuvre scientifique du Professeur Auguste-Louis Loubatières, ce sont sans conteste les travaux portant sur les sulfamides hypoglycémisants et sur leur utilisation dans le traitement et la prévention du diabète, qui constituent l'apport le plus original et le plus marquant. Et c'est la conjonction d'une formation, d'un tempérament et du hasard, qui aura permis que, dans cet axe de recherche, la moisson fut aussi riche. Une formation, tout d'abord : celle à la fois du physiologiste qui s'était engagé dans l'étude des mécanismes réglant le métabolisme des sucres, et du pharmacodynamicien qui s'efforçait d'aller au-delà de la simple description des effets globaux d'une substance, en analysant les mécanismes de son action sur le fonctionnement de tel ou tel organe-cible. Un tempérament, ensuite, caractérisé par un esprit de suite et une ténacité à toute épreuve : « *la recherche ne doit pas se faire en éventail, mais en fer de lance* » aimait-il à dire lui-même. Le hasard, enfin : celui de la rencontre de cette formation et de ce tempérament avec une observation fortuite faite en 1942 à la Clinique des Maladies Infectieuses de Montpellier.

Le Professeur Janbon, directeur de cette Clinique, avait traité des malades atteints de fièvre typhoïde par un sulfamide, le para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 RP), et il avait observé des comas mortels qu'il rapporta à une chute brutale de la glycémie. Il s'en est ouvert à ses collègues physiologistes, et une expérimentation sur le Chien fut immédiatement entreprise par Loubatières. Les expériences effectuées montrèrent que le 2254 RP provoquait une hypoglycémie profonde et durable, lorsqu'il était administré — par voie orale ou parentérale — à l'animal normal porteur d'un pancréas intact, mais que ce même sulfamide n'avait aucune action hypoglycémisante chez l'animal totalement privé de pancréas. Il apparut ainsi que certains sulfamides possédaient bien des propriétés hypoglycémisantes et que leur action hypoglycémisante s'exerçait par l'intermédiaire du pancréas, sans intervention des centres nerveux. De plus, Loubatières démontra que les sulfamides actifs ne stimulaient pas seulement — dans les îlots de Langerhans du pancréas — les cellules β insulino-sécrétrices existantes, mais qu'ils étaient susceptibles de déclencher la formation de nouvelles cellules sécrétrices à partir de cellules encore incomplètement différenciées, ce qui accentuait encore l'action stimulatrice exercée sur la sécrétion d'insuline.

Dès 1946, dans sa thèse de Doctorat-ès-Sciences, Loubatières estima « *qu'il était logique de penser que de tels corps hypoglycémiantes seraient susceptibles d'être préconisés dans le traitement de certaines formes de diabète sucré* ». Non pas certes dans les diabètes « *qui résultent de l'altération anatomique plus ou moins profonde des îlots de Langerhans du pancréas* », mais dans le cas de ceux « *qui sont la conséquence d'une paresse des mécanismes insulino-sécréteurs* ». Et, de fait, l'utilisation thérapeutique des sulfamides hypoglycémiantes devait s'avérer efficace chez 60% environ de l'ensemble des diabétiques. De plus, Loubatières fut le premier à préconiser, en 1958, l'utilisation de ces sulfamides comme agents prophylactiques, en se basant sur la néoformation de cellules β qu'ils induisent, pour prévenir le développement du diabète sucré chez des sujets héréditairement prédisposés à cette affection ou chez lesquels des tests d'exploration fonctionnelle auraient révélé l'existence d'un état prédiabétique. Il convient d'ajouter et de souligner que ce nouveau traitement d'une maladie très répandue présentait un double avantage, en dehors du fait qu'il libérait une proportion importante de diabétiques de l'assujettissement aux injections d'insuline indéfiniment répétées : les sulfamides hypoglycémiantes ne mettent pas au repos — comme le fait l'insuline — l'activité insulino-sécrétrice déjà réduite du pancréas du diabétique, et ils ne provoquent pas la formation d'anticorps susceptibles d'altérer les cellules endocrines du pancréas.

En même temps que les recherches permirent ensuite de découvrir des composés plus efficaces et moins toxiques que les sulfamides hypoglycémiantes initialement utilisés, leur mode d'action fut précisé sur plusieurs points. D'une part, Loubatières démontra que ces substances possèdent la propriété de libérer l'insuline aux dépens des complexes d'insuline-protéines qui la retiennent, mettant ainsi une plus grande quantité d'insuline libre à la disposition de l'organisme. D'autre part, il découvrit qu'il existe une synergie potentialisatrice vraie entre la concentration du glucose présent dans le liquide de perfusion d'un pancréas isolé et le sulfamide qui s'y trouve dissous. Et il est à noter que cette synergie — dans la stimulation de la sécrétion d'insuline — entre le glucose et les sulfamides hypoglycémiantes s'avéra être la plus importante pour des hyperglycémies modérées qui correspondent précisément à l'indication majeure de ces agents thérapeutiques en clinique.

Les diabétologues du monde entier partagent l'opinion émise par Best, qui a participé avec Banting à la découverte et à la mise en œuvre de l'insuline, lorsqu'il estime que les travaux réalisés par Auguste-Louis Loubatières sur les sulfamides hypoglycémiantes constituent un événement marquant (a landmark) dans l'histoire du diabète. Mais ces travaux sont loin d'être les seuls qu'il ait consacrés à des problèmes liés à l'insulino-sécrétion et au métabolisme glucidique, et quelques autres méritent d'être brièvement relatés.

Dans le cadre des recherches effectuées sur les sulfamides, il s'avéra que certains des composés étudiés (le diazoxide, en particulier) avaient une action non pas hypoglycémiant, mais au contraire hyperglycémiant. Ces sulfamides provoquent une hyperglycémie non seulement parce qu'ils stimulent la libération de catécholamines par la médullo-surrénale, mais aussi et surtout parce qu'ils exercent une action inhibitrice directe et puissante sur la sécrétion de l'insuline. Cette action inhibitrice a donné lieu à d'intéressantes applications thérapeutiques : dans des hypoglycémies graves dues à une hypersécrétion insulinaire chez des sujets atteints de tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas et chez de jeunes enfants souffrant d'hypoglycémie consécutive à une hypersensibilité des cellules β de ces îlots à la leucine. Étant donné qu'à l'égard des cellules insulino-sécrétrices du pancréas

endocrine, les sulfamides hypoglycémiants et hyperglycémiants exercent des actions antagonistes, on peut neutraliser les effets des uns par l'administration des autres.

Loubatières a réussi à élucider le mécanisme d'action des biguanides, en montrant que l'action hypoglycémiante de ces substances résultait de la conjonction d'au moins trois effets : elles stimulent la sécrétion d'insuline, freinent l'absorption du glucose à partir du tube digestif, et activent la disparition du glucose présent dans les liquides circulants. S'étant interrogé sur la possibilité de corriger un des effets néfastes que les biguanides antidiabétiques peuvent entraîner dans certaines circonstances, à savoir l'acidose lactique, il a été amené à mettre en évidence les effets bénéfiques de l'association d'un activateur de la pyruvate deshydrogénase, le dichloroacétate de sodium, et de faibles doses d'insuline.

D'autres observations ont porté sur l'action exercée par les catécholamines sur le pancréas endocrine, et elles ont montré qu'un hyperfonctionnement du système nerveux orthosympathique générateur d'hypersécrétion d'adrénaline et de noradrénaline — tel qu'il est induit par toute situation stressante — peut avoir un effet nocif sur les cellules insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans. En effet, des lésions sélectives profondes de ces cellules furent provoquées par la perfusion d'adrénaline et de noradrénaline dans une artère afférente au pancréas. Et Loubatières montra que la dihydroergotamine était susceptible de protéger les cellules endocrines du pancréas contre les actions lésantes de ces deux hormones médullosurréaliennes. Ces observations l'ont d'ailleurs conduit à s'intéresser de plus près au contrôle modulateur que le système nerveux végétatif exerce sur l'activité insulino-sécrétrice des cellules β des îlots de Langerhans. Les recherches effectuées à cet égard montrèrent que ces cellules sont munies de récepteurs adrénergiques : l'activation des récepteurs α freine la sécrétion d'insuline, alors que l'activation des récepteurs β — et plus précisément des récepteurs β_2 — stimule la sécrétion insulinique. D'autre part, la sécrétion d'insuline peut également être stimulée par l'activation de récepteurs cholinergiques de type muscarinique.

Si l'accent est ainsi mis fort légitimement sur les travaux qui ont fondé la renommée internationale du Professeur Auguste-Louis Loubatières, il convient néanmoins d'ajouter que son activité scientifique ne s'est pas limitée à ce domaine de recherche majeur. D'autres thèmes furent abordés, et en particulier celui du mécanisme d'action des substances cardiotoniques. Parmi les données marquantes mises au jour, il faut citer les propriétés cardiotonique et réanimatrice cardiaque du chlorhydrate d'heptaminol qui est utilisé en clinique pour le traitement de l'arrêt cardiaque et du choc cardiovasculaire, ainsi que les effets bénéfiques — sur la circulation coronaire — de l'association de théophylline-éthanoate d'heptaminol et de cinnarizine.

C'est par plus de 500 publications que l'ensemble de cette œuvre a été portée à la connaissance de la communauté scientifique internationale.

*
* *
*

Dresser la liste — même non exhaustive — des prix, titres, fonctions et distinctions que le Professeur Loubatières accumula tout au long de sa brillante carrière, peut certes paraître fastidieux. Mais cela permet de mieux mesurer tout à la fois la place qu'il s'était acquise de par sa compétence et son rayonnement, et la perte ressentie par la communauté scientifique du fait de sa disparition prématurée.

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Ricaux, 1940 ; Prix Spécia, 1960) et lauréat de l'Institut de France sur proposition de l'Académie des Sciences (Prix Osiris, 1960), il

fut honoré par le Prix du Conseil supérieur de la Recherche Scientifique et du Progrès Technique en 1957 et par la Médaille d'Or de la Société d'Encouragement pour la Recherche et l'Invention en 1973.

Membre correspondant (1963) puis membre (1972) de l'Académie nationale de Médecine, membre de l'Académie de Médecine de Buenos-Aires (1958), de la Royal Society of Medicine de Londres (1961) et de l'Académie Royale de Médecine de Belgique (1966), le Professeur Loubatières fut particulièrement sensible au titre de Docteur Honoris Causa que le célèbre Karolinska Institutet de Stockholm lui décerna en 1972.

Il fit bénéficier de ses compétences et de ses conseils éclairés un grand nombre d'organismes de recherche, de fondations, et de sociétés savantes. Il contribua tout particulièrement à la fondation de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète et de la revue européenne « Diabetologia » (dont il fut ensuite l'Éditeur Associé), ainsi qu'à la fondation de l'Association française des Pharmacologistes et du « Journal de Pharmacologie ».

Fort de ses convictions et de sa renommée, il se fit en toute occasion l'ardent défenseur de la Pharmacologie auprès des Pouvoirs Publics. En reconnaissance de son dévouement à la recherche et à l'enseignement, il fut nommé : Chevalier de la Légion d'Honneur (1958), Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques (1960), Officier dans l'Ordre National du Mérite (1965).

Une mort aussi inattendue que prématurée l'aura privé de deux satisfactions qui eussent été, l'une comme l'autre, amplement méritées. D'une part, il devait présider, en 1978 et à Paris, le Congrès International de Pharmacologie et trouver là une occasion bienvenue de donner à certaines de ses idées la plus large audience. D'autre part, le Centre National de la Recherche Scientifique lui avait confié la mission de créer et de diriger, à Montpellier, un Institut de Pharmacologie et de Pharmacodynamie orienté vers la Pharmacologie Endocrinienne. Il aura pu mener à bien la construction de cet institut, mais sans avoir la satisfaction de l'animer et de le diriger.

* * *

C'est le 22 mai 1967 que le Professeur Auguste-Louis Loubatières fut élu à l'Académie des Sciences, dans la Section des Membres Libres. Pendant 10 ans, il aura scrupuleusement rempli ses devoirs d'Académicien, « *lisant et relisant avec le plus grand soin les Notes qui lui étaient confiées, en faisant une analyse critique très objective et les améliorant souvent, présentant certains travaux avec la plus grande clarté et intervenant à la tribune, au cours de nos Comités secrets, avec beaucoup de lucidité et de vigueur dans ses propos* », pour reprendre les termes en lesquels, au nom de notre Compagnie, notre Confrère Maurice Fontaine lui a rendu hommage, le 11 janvier 1977 à Montpellier. Tous ceux qui ont eu le privilège de le bien connaître se plaisent à souligner, comme traits dominants de sa personnalité, une honnêteté intellectuelle sans faille, une rigueur exigeante qui n'excluait nullement une bienveillante bonté, et une parfaite loyauté dans l'amitié.

Pour toute Institution, la grandeur du passé constitue le plus sûr garant de celle des temps à venir. C'est le souvenir de l'œuvre scientifique et des qualités morales d'hommes comme Auguste-Louis Loubatières qui fonde notre foi en l'avenir. Cette œuvre et ces qualités ne sauraient tomber dans l'oubli, car elles constituent la substance même dont se nourrit l'histoire de notre Compagnie et partant, le meilleur gage d'une reconnaissante fidélité à la mémoire de celui qui n'est plus.